

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K.-W. Jauch

**Therapie und Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren in der Chirurgischen
Klinik der Universität München-Großhadern; Analyse über 15 Jahre.**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sabine Zahn

aus
München
2012

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. J. Hoffmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Günter K. Stalla
Prof. Dr. Martin Fassnacht

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 15.11.2012

Meiner lieben Familie gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Historische Entwicklung	1
1.2	Aktueller Wissensstand.....	2
1.2.1	Epidemiologie	2
1.2.2	Makromorphologie, Histologie, Tumorentitäten	3
1.2.3	Diagnostik	6
1.2.4	Therapie.....	9
1.3	Zielsetzung und Fragestellung	13
2	Material und Methoden	14
2.1	Patientengut und Patientenselektion	14
2.2	Erfassungsparameter	14
2.3	Informationsgewinnung und Umgang mit „Missing values“	15
2.4	Laborparameter, Tumormarker.....	16
2.5	Tumorpathologie.....	17
2.6	Karnofsky-Index	18
2.7	Statistische Auswertung.....	19
2.8	Software	20
3	Ergebnisse	21
3.1	Patientengut	21
3.1.1	Inzidenz	21
3.1.2	Geschlechterverteilung.....	21
3.1.3	Erkrankungsalter	22
3.1.4	Vorerkrankungen.....	23
3.1.5	Zufallsbefund	25
3.1.6	Funktionelle Syndrome	25
3.1.7	Symptome.....	26
3.1.8	Verzögerung der Erstdiagnosestellung.....	27
3.1.9	Präoperative Diagnostik	28
3.1.10	Präoperative biochemische Marker	29

3.1.11	Tumorlokalisation	31
3.1.12	Tumorgröße	32
3.1.13	TNM-Klassifikation, UICC-Stadien, WHO-Klassifikation	32
3.1.14	Immunhistochemische Färbungen	38
3.2	Therapie	40
3.2.1	Chemotherapie, Bestrahlung	40
3.2.2	PRRT, Sandostatintherapie	41
3.2.3	Chirurgische Therapie	41
3.3	Überleben	54
3.3.1	NET im Allgemeinen	54
3.3.2	Geschlechtsabhängiges Überleben	56
3.3.3	Überleben nach Lokalisation	58
3.3.4	Überleben nach Funktionalität der Tumore	62
3.3.5	Überleben nach T-Stadium	64
3.3.6	Überleben nach N-Stadium	66
3.3.7	Überleben nach M-Stadium	68
3.3.8	Überleben nach UICC-Stadium	70
3.3.9	Überleben nach Differenzierungsgrad	72
3.3.10	Überleben nach WHO-Stadien	74
3.3.11	Überleben nach Resektionsabstand	76
3.3.12	Überleben der pulmonalen NET in Bezug auf die Radikalität der chirurgischen Therapie	78
3.3.13	Überleben der Patienten mit und ohne aufgetretenen Komplikationen	80
4	Diskussion	82
4.1	Diskussion der Methodik	82
4.1.1	Schwächen der Arbeit	82
4.1.2	Stärken der Arbeit	84
4.2	Diskussion der Ergebnisse	86
4.2.1	Patientenkollektiv	86
4.2.2	Klinische Präsentation und präoperative Diagnostik	88
4.2.3	Pathologie und Histologie der Tumore	91
4.2.4	Therapie	93
4.2.5	Überleben	96

5	Zusammenfassung.....	100
6	Literaturverzeichnis.....	103
7	Danksagung.....	112
8	Anhang	113
8.1	Erfassungsparameter der Patienten-Datei.....	113
8.1.1	Stammdaten.....	113
8.1.2	Stationärer Aufenthalt	113
8.1.3	Allgemeine Faktoren	114
8.1.4	Vorerkrankungen.....	114
8.1.5	Tumormarker.....	116
8.1.6	Diagnostik	116
8.1.7	Klinik.....	117
8.1.8	Tumordaten und Tumorhistologie.....	117
8.1.9	Therapie.....	118
8.1.10	Status	119
8.2	Erfassungsparameter der OP-Datei.....	120
8.2.1	Stammdaten.....	120
8.2.2	Tumordaten	120
8.2.3	OP-Daten.....	120
8.2.4	Komplikationen.....	121
8.3	TNM-Klassifikation.....	122
8.3.1	NET des Magens	122
8.3.2	NET des Duodenums	122
8.3.3	NET des Pankreas	123
8.3.4	NET der Appendix	123
8.3.5	Stadieneinteilung für NET des Magens, Duodenums, Pankreas und der Appendix	124
8.3.6	TNM-Klassifikation und UICC-Stadien für NET der Lunge (vereinfacht). 124	

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Neuroendokrine Zelle im Elektronenmikroskop	4
Abb. 2: Anzahl der Neuerkrankungen (n)	21
Abb. 3: Geschlechterverteilung (n)	21
Abb. 4: Erkrankungsalter.....	22
Abb. 5: Verteilung der Vorerkrankungen (%).....	24
Abb. 6: Anzahl der Zufallsbefunde (n).....	25
Abb. 7: Zeitverzug bis zur Diagnosestellung	27
Abb. 8: Dauer der Diagnosestellung pulmonaler und GEP-NET.....	27
Abb. 9: Biochemische Marker im Überblick.....	29
Abb. 10: Zusammenhang Tumormasse und Chromogranin A.....	30
Abb. 11: Lokalisation des Primärtumors.....	31
Abb. 12: Betroffene Lungenseite (n).....	31
Abb. 13: Betroffener Lungenlappen (n)	31
Abb. 14: Primärtumorgröße (cm)	32
Abb. 15: TNM-Klassifikation pulmonaler und GEP-NET.....	33
Abb. 16: UICC-Stadien pulmonaler und GEP-NET	33
Abb. 17: Grading und WHO-Klassifikation pulmonaler und GEP-NET	34
Abb. 18: WHO-Klassifikation pulmonaler NET (n)	34
Abb. 19: TNM-Klassifikation je GEP-NET Lokalisation.....	35
Abb. 20: UICC-Stadien je GEP-NET Lokalisation.....	36
Abb. 21: Grading und WHO-Klassifikation je GEP-NET Lokalisation	37
Abb. 22: Färbungen der pulmonalen NET	39
Abb. 23: Färbungen der GEP-NET	39
Abb. 24: Adjuvante Therapie aller Patienten mit NET (%)	40
Abb. 25: Anzahl der chirurgischen Eingriffe über die Jahre.....	42
Abb. 26: Postoperative Liegedauer	43
Abb. 27: Chirurgische Therapie der pulmonalen NET.....	44
Abb. 28: Chirurgische Therapie der Pankreas-NET.....	45
Abb. 29: Chirurgische Therapie der Appendix-NET	46
Abb. 30: Chirurgische Therapie der Magen-NET	47
Abb. 31: Chirurgische Therapie der duodenalen NET	48
Abb. 32: Metastasenchirurgie am Klinikum Großhadern	50

Abb. 33: Metastasenchirurgie der einzelnen Tumore.....	50
Abb. 34: Komplikationen der einzelnen Tumore	52
Abb. 35: Anzahl der revisionspflichtigen Patienten je Entität	52
Abb. 36: Überleben aller Patienten mit NET	54
Abb. 37: Geschlechtsabhängiges Überleben	56
Abb. 38: Überleben nach Lokalisation (*)	58
Abb. 39: Lokalisationsabhängiger Karnofsky-Index.....	59
Abb. 40: Überleben nach Funktionalität.....	62
Abb. 41: Überleben nach T-Stadium.....	64
Abb. 42: Überleben nach N-Stadium	66
Abb. 43: Überleben nach M-Stadium.....	68
Abb. 44: Überleben nach UICC-Stadium.....	70
Abb. 45: Überleben nach Grading	72
Abb. 46: Überleben nach WHO-Klassifikation.....	74
Abb. 47: Überleben nach Resektionsabstand	76
Abb. 48: Überleben nach OP-Verfahren	78
Abb. 49: Überleben Komplikationen vs. nicht Komplikationen.....	80

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Chirurgische Therapie	10
Tabelle 2: Grading für neuroendokrine Tumore.....	17
Tabelle 3: Karnofsky-Index.....	18
Tabelle 4: Anzahl der Neuerkrankungen pro Tumor.....	21
Tabelle 5: Mittleres Erkrankungsalter	22
Tabelle 6: Vorerkrankungen (Doppelnennungen möglich).....	24
Tabelle 7: Anzahl der Zufallsbefunde	25
Tabelle 8: Symptome pulmonaler NET.....	26
Tabelle 9: Symptome GEP-NET	26
Tabelle 10: Diagnostik der pulmonalen NET.....	28
Tabelle 11: Diagnostik der GEP-NET.....	28
Tabelle 12: Werte der biochemischen Marker	29
Tabelle 13: Lokalisationsbezogene Anzahl der chirurgischen Eingriffe über die Jahre	42
Tabelle 14: Übersicht der chirurgischen Eingriffe an pulmonalen NET.....	44
Tabelle 15: Chirurgische Eingriffe an Pankreas-NET.....	45
Tabelle 16: Chirurgische Eingriffe an Appendix-NET	46
Tabelle 17: Chirurgische Eingriffe an Magen-NET	47
Tabelle 18: Chirurgische Eingriffe an Duodenum-NET	48
Tabelle 19: Resektionsränder je Lokalisation	49
Tabelle 20: Komplikationen	51
Tabelle 21: Therapieübersicht	53
Tabelle 22: Übersicht Überleben.....	55
Tabelle 23: Übersicht geschlechtsspezifisches Überleben	57
Tabelle 24: Übersicht Überleben pulmonaler NET.....	59
Tabelle 25: Übersicht Überleben Pankreas NET.....	60
Tabelle 26: Übersicht Überleben Appendix-NET.....	60
Tabelle 27: Übersicht Überleben Magen-NET.....	61
Tabelle 28: Übersicht Überleben Duodenum-NET.....	61
Tabelle 29: Übersicht Überleben nach Funktionalität.....	63
Tabelle 30: Übersicht Überleben nach T-Stadium	65
Tabelle 31: Übersicht Überleben nach N-Stadium.....	67

Tabelle 32: Übersicht Überleben nach N-Stadien	69
Tabelle 33: Übersicht Überleben nach UICC-Stadium	71
Tabelle 34: Übersicht Überleben nach Grading	73
Tabelle 35: Übersicht Überleben nach WHO-Klassifikation	75
Tabelle 36: Übersicht Überleben nach Resektionsabstand.....	77
Tabelle 37: Übersicht Überleben nach OP-Verfahren.....	79
Tabelle 38: Übersicht Überleben nach Komplikationen	81
Tabelle 39: Vergleich der 5-JÜR monozentrischer Studien.....	97
Tabelle 40: Vergleich der 5-JÜR populationsbasierter Studien	97

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

10-JÜR	10-Jahres-Überlebensrate
5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
CGA	Chromogranin A
CTX	Chemotherapie
CUP	Carcinoma of unknown primary
EUS	Endoskopischer Ultraschall
GEP-NET	Gastroentero-pankreatischer neuroendokriner Tumor
GI	Gastrointestinal
GIT	Gastrointestinaltrakt
ICU	Intensive care unit (Intensivstation)
LTX	Lebertransplantation
ML	Mittellappen
NEC	Neuroendokrines Karzinom
NET	Neuroendokriner Tumor
NSE	Neuronenspezifische Enolase
OP	Operation
OL	Oberlappen
PRRT	Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie
RFA	Radiofrequenzablation
Rx	Resektion
SRS	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
ÜZ	Überlebenszeit
UL	Unterblassen
US	Ultraschall
VHF	Vorhofflimmern

1 Einleitung

1.1 Historische Entwicklung

Der Begriff „neuroendokriner Tumor“ (NET) bezeichnet Tumore, welche von neuroendokrinen Zellen abstammen und somit in der Lage sind, endokrine Substanzen zu produzieren. Diese Tumore wurden erstmals 1888 von Lubarsch bei der Autopsie zweier Patienten im distalen Ileum detektiert (28; 35). Auf Grund der wesentlich besseren Prognose, die sich durch das weniger aggressive Tumorverhalten ergab, führte 1907 Oberndorfer den Begriff „Karzinoid“ ein, der anfangs nur neuroendokrinen Tumoren des Intestinums galt. 1914 identifizierten Gosset und Masson diese Karzinoide als Argentaffingranula enthaltende und somit endokrine Zellen (35; 92). Während der folgenden zehn Jahre wurden immer wieder Kasuistiken von Patienten mit spezifischen Symptomen, hervorgerufen durch das im Übermaß produzierte Hormon Serotonin, publiziert. Jene Patienten waren an neuroendokrinen Tumoren erkrankt. Da sich diese Tumore jedoch nicht nur im Intestinum, sondern auch im restlichen Gastrointestinal- und respiratorischen Trakt befanden, verlor der Begriff Karzinoid seine eingeschränkte Beziehung auf den Dünndarm und wurde allgemein für neuroendokrine Tumore übernommen. Oberndorfer entdeckte des Weiteren, dass Karzinoide unterschiedlicher Lokalisationen ein ähnliches Tumorverhalten aufwiesen, wenn sie dem selben embryonalen Abschnitt des Darmrohres abstammten und führte hierauf die Einteilung in foregut, midgut und hindgut Tumore ein (92). Zusammen mit der Einteilung in typische (funktionell) und atypische Karzinoide (nicht funktionell) gemäß der Funktionalität der Tumore, stellte sie die allgemein gültige Beschreibung von Karzinoiden dar.

In den vergangenen 100 Jahren wurden viele neue Aspekte, vor allem in Hinblick auf morphologische Faktoren erhoben, was einen Wechsel der Terminologie nach sich zog. So wurde 2000 und 2004 von der WHO eine einheitliche Klassifikation neuroendokriner Tumore erlassen, welche die Begriffe „neuroendokriner Tumor“, „hochdifferenziertes und geringdifferenziertes neuroendokrines Karzinom“ einführte. Die Begriffe typisches und atypisches Karzinoid wurden dagegen abgelöst und finden nur noch bei pulmonalen NETs Anwendung (6). Erst seit 2006/2007 besteht der Vorschlag einer TNM-Klassifikation sowie eines Grading systems, der von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) publiziert wurde und derzeit gültig ist (6; 68; 69).

Eine Sonderstellung unter den neuroendokrinen Tumoren nehmen die der Lunge und der Bronchien ein. Erst 1930 wurden sie durch Kramer mit der Bezeichnung „Bronchialadenom“ als eigene Tumorentität erfasst, seit 1972 werden auch sie durch Arrigoni et al. als „pulmonale neuroendokrine Tumore“ bezeichnet (15). 2004 wurde die erstmalig 1981 erstellte WHO-Klassifikation erneuert und der 2000/2004 erstellten WHO-Klassifikation für NET angepasst. Eine eigene TNM-Klassifikation für pulmonale NET existiert derzeit nicht. Diese werden analog zu den epithelialen Tumoren klassifiziert (15; 24; 97).

1.2 Aktueller Wissensstand

1.2.1 Epidemiologie

Neuroendokrine Tumore stellen eine rare Entität in der Onkologie dar. Ihr prozentualer Anteil an allen Krebserkrankungen beträgt 0,49% (47). In den USA wird ihre Inzidenz auf 1-2/100.000 geschätzt, wobei die wahre Inzidenz auf Grund des inapparenten Verhaltens der NET weitaus höher sein mag und kontinuierlich über die letzten Jahrzehnte hinweg zunahm (35; 47; 99). In neueren Studien aus Schweden und der Schweiz wurde die Inzidenz bereits mit 3/100.000 beschrieben (65).

1.2.1.1 Gastroenteropankreatische NET

Mit 66,9% befindet sich die Mehrheit aller NET im Gastrointestinaltrakt (47). Die Inzidenz für GEP-NET (gastroenteropankreatische NET), die über die Jahre hinweg stetig zunahm, wird auf 1-2/100.000 geschätzt (59). Appendix-NET stellten lange Zeit mit 43,9% die häufigste Tumorentität der GEP-NET dar. Mittlerweile ist ihre Inzidenz jedoch rückläufig und ihr prozentualer Anteil wird nur noch auf 24,1% geschätzt (21; 35; 47). In einer 2002 durchgeführten Analyse von 13715 Karzinoid-Tumoren (47) zeigten sich mit 41,8 % am häufigsten NET des Dünndarms, vor allem des Ileums, gefolgt von NET des Rektums (27,4%) und des Magens (8,7%). Dabei stellten gastrale NET eine deutlich häufiger werdende Tumorentität dar, obwohl sie nur 1% aller Krebserkrankungen des Magens ausmachen (35; 47; 59). Nur selten findet man NET des Duodenums. Ihr Anteil an allen GEP-NET beträgt lediglich 1-4% (35). Mit einem Anteil von 0,73% unter allen GEP-NET (25; 47) stellen NET des Pankreas die seltenste Gruppe dar. Ihre Prävalenz in Europa und Asien wird derzeit auf 1/100.000 geschätzt (34).

1.2.1.2 Pulmonale NET

Die zweithäufigste Lokalisation für NET stellt, neben dem bereits erwähnten Gastrointestinaltrakt, der Respirationstrakt wie Lunge und Bronchien dar. Pulmonale NET machen ca. 24,5% aller neuroendokrinen Tumore aus (15; 47), auch sie gewinnen stetig an Zuwachs (35). Jedoch sind lediglich 2% aller Krebserkrankungen der Lunge neuroendokrinen Ursprungs. In der Literatur finden sich hierzu verschiedene Angaben, je nachdem, ob das kleinzellige Bronchialkarzinom in die Gruppe der NET mit gezählt wird oder nicht. Insgesamt sind 80-90% der Patienten mit pulmonalen NET an einem typischen Karzinoid erkrankt. Dies macht in Deutschland eine Inzidenz von 2,5 Patienten/1Mio Einwohner aus (35).

1.2.2 Makromorphologie, Histologie, Tumorentitäten

1.2.2.1 Makromorphologie

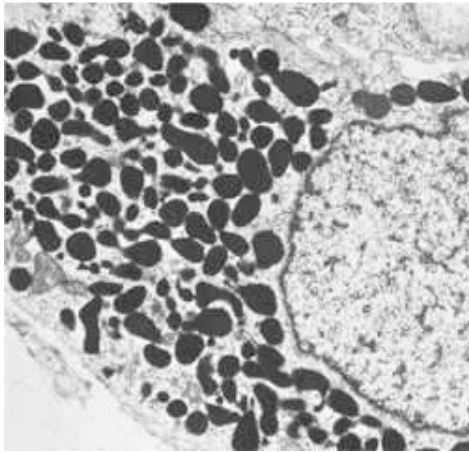
Neuroendokrine Tumore entstehen aus Zellen des disseminierten neuroendokrinen Systems. Diese finden sich verstreut, einzeln oder in kleinen Gruppen gelegen in vielen Organen des Körpers. Sie sind in Bereichen der Bronchien, des Magens und des Darms, der Gallenwege, des Urogenitaltraktes und der Haut lokalisiert. Die Mehrheit jedoch kommt im gastroenteropankreatischen Bereich (GEP) vor (6).

Die meisten neuroendokrinen Tumore sind in der Schleimhaut bzw. der Submukosa lokalisiert, wobei die bedeckende Schleimhautschicht lange intakt bleiben kann. Nach Überschreitung der Muscularis propria kommt es nach lymphogener auch zu hämatogener Metastasierung, wobei die Metastasen der NET oft größer als deren Primärtumor sind (34). Ein weiteres makroskopisches Merkmal ist die stark ausgeprägte Vaskularisation, die diese Tumore oftmals rötlich-braun gefärbt erscheinen lässt (6).

1.2.2.2 Histologie

Mikroskopisch zeichnen sich NET durch uniforme Nuclei mit reichlich Granula oder schwach gefärbtem Zytoplasma aus (10). Die von der Zelle produzierten Amine und Peptide werden im Zytoplasma in membrangebundener Sekretgranula gespeichert. Neuroendokrine Zellen weisen einen elektronendichten Kern auf. Diese Faktoren verleihen ihnen ihr charakteristisches ultrastrukturelles Bild (Abb. 1).

Abb. 1: Neuroendokrine Zelle im Elektronenmikroskop



Diese Serotonin-produzierende Zelle des Dünndarms zeigt im Zytoplasma zahlreich gespeicherte Sekretgranula (34; 58).

Daneben können sich auch kleine, klare Vesikel, korrespondierend zu den synaptischen Vesikeln von Neuronen, finden, die wiederum die neuronale Abstammung der Zellen verdeutlichen (6; 10; 34).

Die wichtigsten Färbemethoden stellen die Argentaffin- und die Silberfärbung dar. Daneben können mittels immunhistochemischer Färbung neuroendokrine Marker nachgewiesen werden, was zur Identifizierung und Typisierung neuroendokriner Zellen notwendig ist. Die drei wesentlichen Marker stellen Chromogranin A, Synaptophysin und die Neuronen spezifische Enolase (NSE) dar. **Chromogranin A** ist ein azidisches Protein, das in der Matrix der Sekretgranula vieler neuroendokriner Zellen zu finden ist. Die Expression dieses Markers ist abhängig von der Anzahl der pro Zelle produzierten Granula, sowie deren Hormongehalt und findet sich vor allem bei gut differenzierten NET (WHO 1) (6; 12). **Synaptophysin** dagegen, ein Glykoprotein, welches in den kleinen, im Zytoplasma gelegenen, Synapsen-ähnlichen Vesikeln gespeichert wird, wird unabhängig von einer Hormonproduktion der jeweiligen neuroendokrinen Zelle exprimiert. Somit stellt die positive Färbung einer Zelle auf Synaptophysin das wesentliche diagnostische Merkmal dar. **NSE** ist ein glykolytisches Enzym, was im Zytosol neuroendokriner Zellen nachgewiesen werden kann. Auch dieser Marker wird unabhängig von der Anzahl der Sekretgranula exprimiert, ist jedoch auch in vielen andern Zellen zu finden und daher als alleiniger Marker nur bedingt geeignet (6; 10; 79; 86; 91). Neben diesen drei Markern stehen noch weitere Zellprodukte zur Verfügung wie z.B. der Nachweis eines Hormons bzw. Prähormons bei funktionell aktiven NET.

1.2.2.3 NET der Lunge

NET der Lunge lassen sich gemäß WHO-Klassifikation in drei Untergruppen gliedern: Die häufigsten Tumore sind typische Karzinoide. Hierbei handelt es sich um hochdifferenzierte NET, die meist zentral (perihilär) lokalisiert sind und nur selten funktionelle Aktivität aufweisen (34; 35). Auf Grund ihres meist endobronchialen Wachstums, kommt es gehäuft zur bronchialen Obstruktion mit rezidivierenden Retentionspneumonien, Husten, Hämoptysen und Luftnot (6; 15). Eine Metastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist nur selten zu sehen, die Prognose dieser Tumore ist günstig. Atypische Karzinoide und hochdifferenzierte NEC, finden sich dagegen gehäuft auch peripher und zeichnen sich durch histologisch deutlich mehr Atypien und gesteigerte Mitoseraten aus. Lymphknotenmetastasen können bereits bei Erstdiagnose vorliegen. Insgesamt ist die Prognose bei NEC daher deutlich schlechter als bei typischen Karzinoiden (6). Davon abzugrenzen ist das niedrigdifferenzierte NEC, das Large-cell-neuroendocrine-carcinoma (LCNEC), welches sich als deutlich maligner darstellt und mit einer wesentlich schlechteren Prognose vergesellschaftet ist (6; 15; 24; 91).

1.2.2.4 NET des Pankreas

Die meisten NET des Pankreas sind hochdifferenzierte NET (WHO 1) oder hochdifferenzierte NEC (WHO 2), die Mehrheit hiervon funktionell inaktiv. Je nach produziertem Hormon werden sie z.B. als Insulinome, Glukagonome, VIPome, Somatostatinome und Gastrinome bezeichnet (6; 34). Mit Ausnahme der Insulinome, die in 90% als benigne angesehen werden können, zeigen 50-60% der Pankreas NET zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen und heben sich somit durch ein deutlich maligneres Verhalten von anderen NET ab (54). Als prognostisch ungünstig gelten insbesondere Gastrinome, VIPome, Glukagonome und funktionell inaktive Tumore (6; 34).

1.2.2.5 NET der Appendix

NET der Appendix sind meist kleine, in der Appendixspitze lokalisierte Tumore. Die meisten sind Enterochromaffin-Zell-Tumore (EC-Tumore, Argentaffin-Karzinoide), die Serotonin und pankreatisches Polypeptid (PP) produzieren, klinisch jedoch unauffällig sind (6; 6; 10; 10; 34; 40; 59; 79). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, die meist zufällig im Rahmen einer Appendektomie gestellt wird, weisen diese Tumore nur selten Metastasen auf. Ihre Prognose wird bei einer Größe unter 2 cm als sehr gut beschrieben (6; 10; 40; 59).

1.2.2.6 NET des Magens

Die meisten NET des Magens sind gut-differenzierte, funktionell inaktive, enterochromaffin-like Zell Karzinoide (ECL). Sie befinden sich vor allem in Corpus und Fundus und entstehen in 70-80% der Fälle auf dem Boden einer langjährig bestehenden chronisch-atrophen Gastritis (Typ 1 der Magen-NET). Seltener treten NET des Magens im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN 1) oder dem Zollinger-Ellison-Syndrom auf (Typ 2 der Magen-NET). Daneben gibt es sporadische Formen, welche nicht mit einer Hypergastrinämie assoziiert sind (Typ 3 der Magen-NET) (6; 79). Während Typ 1 und 2 der gastralen NET meist multifokale, kleine Tumore, mit guter Prognose darstellen, sind die solitär auftretenden, sporadischen Formen (Typ 3 NET) prognostisch schlechter anzusehen. 30% dieser Tumore sind zum Zeitpunkt der Diagnose bereits größer und potentiell maligne (6).

1.2.2.7 NET des Duodenums

Bei den NET des Duodenums unterscheidet man fünf Typen: Gastrinome, Somatostatinome, gangliozytische Paragangliome, Serotonin/Calcitonin/PP-produzierende Tumore und niedrig-differenzierte NEC (10). Die Mehrzahl der Tumore stellen duodenale Gastrinome dar, die in 30% im Rahmen eines MEN 1-Syndroms auftreten und immunhistochemisch als NET identifiziert werden, aber meist klinisch unauffällig sind. Diese sind meist im proximalen Duodenum lokalisiert, kleiner als 1 cm und weisen in 60% der Fälle zum Zeitpunkt der Diagnose Lymphknotenmetastasen auf. (34) Somatostatinome machen ca. 15% der duodenalen NET aus und befinden sich vor allem periampullär oder im Bereich der Papilla Vateri. Sie können im Rahmen einer Neurofibromatose 1 auftreten (6; 34).

1.2.3 Diagnostik

Viele neuroendokrine Tumore erweisen sich als Zufallsbefunde. Gerade NET der Appendix werden oftmals histologisch im Rahmen einer Appendektomie detektiert. Nicht selten sind es die bei einer Routinesonographie aufgefallenen Lebermetastasen eines NET, die erstmalig auf die Tumorerkrankung hinweisen. Auch pulmonale NET werden immer wieder im Rahmen eines präoperativ oder zur Verlaufskontrolle einer anderen Erkrankung durchgeführten Röntgen Thorax detektiert.

Dem gegenüber stehen Tumore, die durch lokal-obstruktive Symptome bei fortgeschrittener Tumorgroße auffallen, sowie funktionell aktive NET, die durch Hormonspezifische Syndrome klinisch manifest werden (6; 15; 24; 82).

Zur Diagnosestellung sowie zum Staging neuroendokriner Tumore stehen diverse Möglichkeiten zur Verfügung. Klassische Verfahren, die auch bei anderen Tumoren angewandt werden, werden von neuartigen Techniken ergänzt, die spezifisch für NET entwickelt wurden. Dies kann den oft langwierigen und schwierigen Weg der Diagnosestellung verkürzen, die Detektionsrate für NET erhöhen und dazu führen, dass die Tumore vermehrt in Frühstadien nachgewiesen werden.

1.2.3.1 Bildgebung

Die diagnostischen Modalitäten zum Nachweis neuroendokriner Tumore reichen von konventioneller Bildgebung wie Sonographie, Endosonographie, Röntgen, CT und MRT bis zu spezifischen Verfahren der Nuklearmedizin (85). Zur Detektion der Tumore sowie deren Metastasen wird im Wesentlichen von folgenden zwei Tumoreigenschaften Gebrauch gemacht: Zum Einen zählen NET sowie deren Metastasen zu den stark vaskularisierten Tumoren. Dies macht die Gabe von **intravenösem Kontrastmittel** bei den führenden diagnostischen Techniken der CT und MRT, in welchen sich die Tumore besonders deutlich in der früharteriellen Phase darstellen, unabdingbar. Auch bei der Sonographie wird speziell zur Detektion von Leberfiliae die Gabe von Kontrastmittel empfohlen. Hiermit kann eine Steigerung der ansonsten recht geringen Sensitivität von 40-69% auf bis zu 95% erreicht werden (6).

Zum Anderen exprimiert ein Großteil der NET auf ihrer Zellmembran **Somatostatinrezeptoren** (SSTR). Diese Tumoreigenschaft kann durch Techniken der Nuklearmedizin genutzt werden und ermöglicht die für NET spezifische Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS), bei der diese Somatostatinrezeptoren mit radioaktiv markierten Somatostatinanaloga lokalisiert werden. Hierfür stehen verschiedene Somatostatinanaloga sowie unterschiedliche radioaktive Marker zur Verfügung. Am Klinikum Großhadern kamen bis 2010 vor allem die Liganden DOTA-[Tyr³]octreotide (DOTA-TOC), sowie DOTA-[Tyr³]octreotate (DOTA-TATE) als DOTATATE-PETCT zum Einsatz. Die Technik der SRS eignet sich bei hoch- und mittelgradig differenzierten Tumoren und kann bereits sehr kleine Primärtumore sowie Metastasen detektieren (Sensitivität 80-95%) (6; 75).

Als alternatives diagnostisches Verfahren der Nuklearmedizin bietet sich bei SRS-negativen NET die [¹²³I]Metajodbenzylguanidin (MIBG) Szintigraphie an. Neben Phäochromozytomen, Paraganglionen und Neuroblastomen besitzen auch einige NET die Fähigkeit, Katecholamine aufzunehmen und zu speichern. Mittels der radioaktiv-markierten Katecholaminvorstufe MIBG können diese Tumore dargestellt werden. Da die Sensitivität der MIBG-Szintigraphie für die Detektion von NET nur zwischen 40% und 85% liegt ist dieses Verfahren nur bei negativer SRS indiziert (6).

Bei niedrigdifferenzierten Tumoren im Sinne von WHO 3 stellt die FDG-PET ein mögliches diagnostisches Mittel dar. Diese Untersuchung ist zwar nicht tumorspezifisch, weist jedoch bei vielen NET eine hohe Sensitivität auf (6).

1.2.3.2 Intraoperative Diagnostik

Gerade bei NET des Magens, Duodenums und des Pankreas kann der Einsatz intraoperativer Diagnostik notwendig sein. Nach operativer Exploration mittels Kocher-Manöver erreicht die bimanuelle Palpation eines erfahrenen Chirurgen in Kombination mit der intraoperativen Sonographie für die Detektion von Pankreas-NET eine Sensitivität von 95%. Daneben können auch die Methoden der intraoperativen Diaphanie bei Gastrinomen sowie die der intraoperativen Insulinbestimmung bei Insulinomen zum Einsatz kommen (6).

1.2.4 Therapie

1.2.4.1 Chirurgische Therapie

Das operative Vorgehen stellt als einzige kurative Maßnahme den Mittelpunkt der Therapie neuroendokriner Tumore dar (49). Da selbst bei einer metastasierten Tumorerkrankung die chirurgische Resektion des Primärtumors bzw. der Metastasen das Überleben bei einigen Patienten verbessern, Symptome lindern und somit die Lebensqualität steigern kann, kann die Resektion zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung auch im palliativen Sinne indiziert sein (44; 48; 58; 84). Dabei reicht das chirurgische Spektrum von lokaler Resektion (z.B. Enukleation bei Insulinomen), radikaler Resektion (z.B. die Billroth-Resektion bei gastrale NEC) bis zu komplexen Resektionsverfahren (wie die Whipple-Operation mit Einbeziehung eventueller Lebermetastasen bei Pankreas-NET) und Debulking im Sinne einer onkologischen zytoreduktiven Chirurgie (84; 90).

Das wesentliche Entscheidungskriterium zur Auswahl des operativen Verfahrens stellt dabei die Primärtumorgröße dar. Da bei kleinen Primärtumoren < 2 cm nur selten Metastasen auftreten, sind hier bei fehlender Metastasierung lokale gewebssparende Verfahren die Therapie der Wahl. Größere Tumore (> 2 cm) bedürfen radikaler Therapie, da bei Überschreitung dieser Tumorgröße häufig bereits Lymphknoten- und Fernmetastasen vorliegen. Bei sehr kleinen NET (< 1 cm) wie des Magens und des Duodenums stellt die endoskopische Abtragung mit endoskopischer Verlaufskontrolle die beste Option dar (6; 65; 93). Ein weiteres Kriterium stellt der Malignitätsgrad der Tumore dar. Bei niedrigdifferenzierten NEC (im Sinne von WHO 3) müssen eher radikal-chirurgische Verfahren eingesetzt werden, gegebenenfalls mit neoadjuvanter Chemotherapie. Hier richtet sich die Therapieempfehlung meist nach der des jeweiligen Adenokarzinoms (6). Weiter spielt auch die Tumorentität bei der Wahl des operativen Vorgehens eine entscheidende Rolle. Tabelle 1 liefert eine Übersicht des chirurgischen Vorgehens bei den Tumorentitäten Lunge, Pankreas, Appendix, Magen und Duodenum.

Tabelle 1: Chirurgische Therapie

Lokalisation	Faktoren	Chirurgische Therapie
Lunge (15; 24; 35; 65)	Typisches Karzinoid (TC)	Lungenparenchym sparend (Segmentresektion, Wedge-Resektion)
	Atypisches Karzinoid (AC)	Radikale Resektion (Lobektomie, Bilobektomie, Pneumonektomie)
	LCNEC	Wie AC mit adjuvanter Therapie (24) Wie SCLC (15)
Pankreas (6; 17; 65)	Insulinom	Parenchym sparend (Enukleation)
	> 2 cm maligner Verdacht	Segmentresektion, Pankreaslinksresektion
	Gastrinom	Radikale Resektion mit Lymphadenektomie
	Nicht funktioneller NET	Radikale Resektion mit Behandlung der Lebermetastasen
Appendix (6; 30; 35; 93)	< 2 cm	Appendektomie, keine Verlaufskontrolle
	> 2 cm Tumor der Appendixbasis T4 (Mesoappendix infiltriert)	Hemikolektomie rechts
Magen (6; 48; 93)	Typ 1 und 2:	
	≤ 1 cm, < 5 Läsionen	Endoskopische Resektion, Verlaufskontrolle
	> 1 cm, > 5 Läsionen	Lokale Exzision ± Lymphadenektomie Weiter je nach WHO-Klassifikation und Stadium
	Typ 3:	
	Sporadisches Karzinoid	Wie Adenokarzinom
Duodenum (6; 73; 93)	< 1 cm	Endoskopische Resektion
	1-2 cm	Transduodenale Exzision
	> 2 cm Gastrinom	Pankreatikoduodenektomie, Segmentresektion

1.2.4.2 Medikamentöse Therapie bei inoperablem NET

Wie bereits unter 1.2.4.1 auf Seite 9 beschrieben, ist bei allen Patienten mit NET die operative Resektion des Primärtumors an erste Stelle zu setzen. Ist dies nicht möglich, oder ist die Tumorerkrankung progredient, kommen ergänzende bzw. alternative therapeutische Maßnahmen zum Einsatz (33).

Die **Biotherapie mit Somatostatinanaloga** wie Octreotid und Lanreotid stellt die First-line Therapie zur Symptomkontrolle bei Patienten mit Karzinoidsyndrom dar. Somatostatinanaloga blockieren die Sekretion diverser Hormone wie Gastrin, Insulin und Glukagon und können so bei ca. 70% aller Patienten zu einer Symptomverbesserung beitragen. Ebenso werden sie zur Prävention bzw. Therapie einer Karzinoidkrise eingesetzt (3; 9; 44; 48; 56). Des Weiteren wurde in retrospektiven Studien beobachtet, dass langwirksame Somatostatinanaloga einen antiproliferativen Effekt bei hochdifferenzierten neuroendokrinen Tumoren, insbesondere des midgut vorzuweisen haben. So kam es bei 30-50% der mit Somatostatinanaloga behandelten Patienten zur Tumorstabilisierung (48). Eine zu diesem Thema durchgeführte Placebo-kontrollierte, prospektive doppelblinde Studie konnte durch eine in der Kontrollgruppe signifikant längere tumorstabile Überlebenszeit, den antiproliferativen Effekt durch langwirksame Somatostatinanaloga bestätigen (4; 5; 70).

Die Empfehlung zur Durchführung einer **systemischen Chemotherapie** beschränkt sich im Wesentlichen auf folgende Patientengruppen: Patienten mit NET des Pankreas, deren Tumorerkrankung progredient fortschreitet und bei denen lokoregionäre Maßnahmen bereits ausgeschöpft wurden, Patienten mit funktionellen Pankreas-NET zur Symptomkontrolle, sowie Patienten mit gering differenzierten NET des Gastrointestinaltraktes sowie der Lunge im Sinne einer palliativen Therapie. Die Therapieempfehlungen und Protokolle der Chemotherapie richten sich dabei nach den jeweiligen aktuellen Leitlinien der ENETS (6; 9; 15).

1.2.4.3 PRRT (Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie)

Die rezeptorvermittelte Radiopeptid-Therapie stellt eine geeignete therapeutische Option für Patienten mit inoperablem oder metastasiertem NET dar. Sie ist unter anderem indiziert wenn eine vorausgegangene Biotherapie keine Erfolge erzielen konnte und die systemische Chemotherapie auf Grund zu wenig aggressiven Tumorwachstums nicht vielversprechend erscheint. Des Weiteren kann diese nuklearmedizinische Option auch bei Patienten mit stabiler Erkrankung eingesetzt werden, wenn eine therapierefraktäre klinische Symptomatik besteht. Grundvoraussetzung ist der z.B. mittels SRS erfolgte Nachweis einer hohen Anzahl von Somatostatinrezeptoren auf den Tumoren. Bei der PRRT werden Somatostatinanaloga wie Octreotid und Lanreotid an einen therapeutischen β -Strahler wie ^{90}Y trium oder ^{177}Lu tetium gekoppelt. Die am häufigsten verwendeten Liganden stellen dabei [^{90}Y]DOTA-TOC und [^{177}Lu]DOTA-TATE dar. In retrospektiven Studien wurden unter dieser Therapie partielle Remissionsraten von bis zu 37% beschrieben, bei jedoch nur geringen kompletten Remissionsraten von 3% (6; 32; 36-38; 63).

1.2.4.4 Strahlentherapie

Die externe Strahlentherapie spielt bei der Therapie der NET nur eine untergeordnete Rolle. Indikationen stellen wie auch bei anderen Tumorentitäten symptomatische Knochen- sowie Hirnmetastasen dar (6; 44). Gegebenenfalls kann eine adjuvante Bestrahlung nach inkompletter Resektion der niedrigdifferenzierten NET oder NEC, wie beim atypischen Karzinoid der Lunge, in Erwägung gezogen werden (15).

1.3 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war die retrospektive Evaluation der Diagnostik- und Therapiemodalitäten von Patienten mit NET unter besonderem Augenmerk der chirurgischen Therapie am Klinikum Großhadern. Das Klinikum Großhadern zeigte als Universitätsklinik und somit Zentrum der Maximalversorgung und Forschung eine relativ hohe Anzahl an Patienten mit NET. Das klinikeigene Krankengut wurde bislang nicht wissenschaftlich aufgearbeitet und charakterisiert. Im Sinne des Qualitätsmanagements war es notwendig, eine detaillierte Analyse zu erheben um so eine bestmögliche Behandlung durch alle Disziplinen zu ermöglichen. Insbesondere auf den Langzeitverlauf dieser seltenen Erkrankungen konnte auf Grund der langen Beobachtungsdauer eingegangen werden.

Desweiteren kann die der Arbeit zugrunde liegende Datenbank zur Erstellung eines prospektiven Dokumentationssystems herangezogen werden. Auf Grund der Seltenheit neuroendokriner Tumore werden diese oft fehldiagnostiziert oder erst nach einer langen Latenzzeit erkannt. Eine prospektive Erfassung kann den Prozess der Diagnostik möglicherweise beschleunigen und ermöglichen, dass NET frühestmöglich als solche detektiert werden. Nur so kann eine optimal auf NET abgestimmte Therapie eingeleitet und eine bestmögliche Prognose für den Patienten gewährleistet werden.

Zusammenfassend lassen sich folgende Ziele nennen:

- Erstellung einer plastischen Datenbank für Patienten mit NET am Klinikum Großhadern mit Schwerpunkt der chirurgischen Therapie.
- Einschluss von Patienten, welche zwischen 1991 und 2006 wegen NET der Lokalisationen Lunge, Pankreas, Appendix, Magen und Duodenum am Klinikum Großhadern behandelt wurden.
- Klassifizierung gemäß WHO- und TNM-Klassifikation.
- Erhebung eines Langzeitverlaufs.

2 Material und Methoden

2.1 Patientengut und Patientenselektion

Grundlage der retrospektiven Analyse stellte eine Datenbank dar, welche 4447 operative und diagnostische Eingriffe erfasste, die im Zeitraum von 1991 bis 2006 in der Chirurgischen Klinik Großhadern vorgenommen wurden. 337 Fälle wurden hieraus selektioniert, bei denen die Operations-Diagnose "neuroendokriner Tumor" verschlüsselt war. Diese chirurgischen Eingriffe waren an insgesamt 231 Patienten vorgenommen worden, was durch Herausfiltern von Mehrfachnennungen von Patientennamen selektiert werden konnte. Die Analyse im Rahmen dieser Arbeit beschränkte sich auf Patienten mit NET von Lunge, Pankreas, Appendix, Magen und Duodenum. Patienten mit weiteren NET des Gastrointestinaltraktes, NET seltener Lokalisationen wie Leber, Prostata, Mamma, Ovar sowie Patienten mit CUPs sind Gegenstand einer weiteren Promotionsarbeit. Nach Eingang des genauen histologischen Befundes wurde die Auswahl erneut überarbeitet. Somit ergaben sich für die oben genannten Lokalisationen 136 Patienten mit gesicherter Diagnose eines neuroendokrinen Tumors sowie 210 durchgeführte operative Eingriffe, zu denen auch Diagnostik wie Laparoskopie, Thorakoskopie und Mediastinoskopie zählte.

2.2 Erfassungsparameter

In Filemaker Version 6.0 wurden hierauf zwei Dateien angelegt: Eine Patientendatei mit 136 Fällen, die den Patienten mit seiner Tumorerkrankung erfasste sowie eine Operations-Datei mit 210 Eingriffen, welche die einzelnen chirurgischen Eingriffe repräsentierte, die an den 136 Patienten durchgeführt wurden. Nach ausführlichem Literaturstudium und orientiert an bereits bestehenden Datenbanken über neuroendokrine Tumore, wurden die Erfassungsparameter bestimmt und die entsprechenden Felder in Filemaker angelegt.

Zeigten sich bei der Dateneingabe neue Aspekte, wurde die Datenbank durch Bearbeitung und Ergänzung der Felder dementsprechend angepasst. Neue Impulse aus Veröffentlichungen und Kongressen der ENETS wurden ebenfalls berücksichtigt, woraus eine plastische, sehr umfassende und dem aktuellen wissenschaftlichen Stand entsprechende Datenbank resultierte.

In der Patientendatei wurden folgende Kategorien erfasst:

- Stammdaten
- Dauer des stationären Aufenthaltes
- Präoperative Daten
- Tumordaten und Tumorhistologie
- Therapie
- Status des Patienten

Die OP-Datei umfasste:

- Stammdaten
- Tumordaten
- OP-Daten
- Komplikationen

Eine detaillierte Einteilung und Auflistung aller Untergruppen mit Angabe möglicher Auswahlmöglichkeiten finden sich im Anhang ab Seite 113 entnehmen.

2.3 Informationsgewinnung und Umgang mit „Missing values“

Die Informationserhebung erfolgte auf folgenden Wegen: Akten der Patienten, welche vor 2002 behandelt wurden, waren bereits archiviert. Die dazugehörigen Akten wurden aus dem ärztlichen Zentralarchiv bestellt oder direkt dort eingesehen. Besonders alte Befunde waren auf Mikrofilmen und oder Daten-CDs abgespeichert und ebenfalls im ärztlichen Zentralarchiv einsehbar. Informationen von nach 2002 behandelten Patienten ließen sich aus aktuellen Akten sowie digital im Intranet gespeicherten Arztbriefen und Befunden entnehmen. Fehlten pathologische Befunde, so wurden diese dem Intranet bzw. dem Archiv des Pathologischen Institutes entnommen. Zur Erhebung des aktuellen Gesundheitszustandes der Patienten wurden diese direkt telefonisch kontaktiert bzw. bei deren Einverständnis auch Angehörige und Hausärzte befragt, um eine möglichst lückenlose Datenlage zu gewinnen.

2.4 Laborparameter, Tumormarker

Im Rahmen der präoperativen Diagnostik wurden folgende Tumormarker erhoben. Die jeweiligen Normwerte sind dabei dem Institut der Klinischen Chemie Großhadern entnommen.

Chromogranin A (CISbio): Angegeben in ng/ml, Normwert < 98 ng/ml. Chromogranin A ist ein azidisches Glykoprotein, das in der Sekretgranula normaler und neoplastischer neuroendokriner Zellen produziert und sezerniert wird. Bei einer Sensitivität von 50-90% und einer Spezifität von 83-99% stellt es den derzeit besten Tumormarker in der Diagnostik neuroendokriner Tumore dar (6).

NSE (Elecsys, Roche): Neuronenspezifische Enolase, angegeben in ng/ml, Normwert < 16,3 ng/ml. Dieses glykolytische Enzym findet sich sowohl bei neuroendokrinen Tumoren als auch bei kleinzelligen Bronchial-Karzinomen und wird wegen der geringen Sensitivität von 30%, bei jedoch hoher Spezifität von 100% nicht routinemäßig bestimmt (6).

5-HIES (Urin): 5-Hydroxyindolessigsäure, angegeben in mg/24h, Normwert < 9 mg/24h. 5-HIES wird bei erhöhter Serotonin-Konzentration als dessen Hauptmetabolit im Urin ausgeschieden, die Menge kann mittels Sammelurin quantifiziert werden. Bei funktionellen neuroendokrinen Tumoren des midguts, wie der Appendix, stellt die Bestimmung von 5-HIES (Urin) bei einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 100% ein gutes Mittel zur Diagnostik eines Karzinoidsyndroms dar. Da die Sensitivität bei anders lokalisierten neuroendokrinen Tumoren jedoch deutlich geringer ist und die 5-HIES (Urin)-Werte bei geringen Serotonin-Konzentrationen lange normwertig bleiben, wird dieser Marker nicht routinemäßig erhoben (6).

Serotonin: Angegeben in ng/ml, Normwert < 193 ng/ml. Mit der direkten Bestimmung von Serotonin im Serum lassen sich auch geringe Serotonin-Sekretionen des Tumors nachweisen. Dies bietet einen großen diagnostischen Vorteil zum Nachweis eines Karzinoidsyndroms (6).

CEA (Abbott): Carzinoembryonales Antigen, angegeben in ng/ml, Normwert < 3 ng/ml, sowie CA 19.9 (Elecsys, Roche): Angegeben in U/ml, Normwert < 37 U/ml. Diese unspezifischen Tumormarker finden sich bei diversen GIT-Tumoren, vor allem bei Karzinomen des Pankreas, Magens, Kolons und Rektums und wurden präoperativ gehäuft miterfasst.

2.5 Tumorpathologie

Die histopathologische Untergliederung der neuroendokrinen Tumore unterlag in den letzten Jahren einem deutlichen Wandel. Seit der Frascati Consensus Conference 2006 und 2007 existierte erstmals eine TNM-Klassifikation für neuroendokrine Tumore, welche die bereits bestehende WHO-Klassifikation ergänzte. Da unsere Analyse Patienten erfasste, deren Tumorerkrankung vor dem Jahr 2007 diagnostiziert wurde, war bei der Mehrzahl der Patienten die TNM-Klassifikation unbekannt. Um diesen wichtigen prognostischen Parameter dennoch in dieser Studie berücksichtigen zu können, erfolgte eine Durchsicht der histopathologischen Originalbefunde. An Hand von Tumorgröße, Invasivität, Lymphknotenstatus und der Metastasierung wurde so nachträglich die jeweilige TNM-Klassifikation erhoben. Patienten, deren Lymphknotenstatus nicht bekannt war, bzw. bei denen im Rahmen der lokalen Resektion keine Lymphknotendisektion vorgenommen worden war, wurden dabei als N0 klassifiziert (3; 66; 68; 69). Die Tabellen der organbezogenen TNM-Klassifikationen finden sich im Anhang ab Seite 122.

Ähnlich verhielt es sich bei der Erhebung des jeweiligen Grading-Status. Fehlte dieser, wurde aus den histopathologischen Befunden die Anzahl der Mitosen pro 10 HPF bzw. der Ki-67 Index entnommen und die Zuordnung gemäß Tabelle 2 durchgeführt.

Tabelle 2: Grading für neuroendokrine Tumore

G-Stadium	Mitotische Anzahl (10 HPF) ^a	Ki-67 Index (%) ^b
G1	< 2	≤ 2
G2	2-20	3-20
G3	> 20	> 20

^a 10 HPF: high power field=2mm², mindestens 40-fache Vergrößerung in Gebieten der stärksten Proliferation

^b MIB1 Antikörper; % von 2000 Tumorzellen im Gebiet der stärksten Proliferation

Des Weiteren wurden die neuroendokrinen Tumore gemäß ihres embryologischen Ursprunges am Darmanteil als foregut, midgut und hindgut Tumore klassifiziert, wobei die hier vorliegende Analyse vor allem foregut NET und einige midgut NET umfasst.

2.6 Karnofsky-Index

Zur Abschätzung der Lebensqualität wurde der Karnofsky-Index dokumentiert. Dabei konnten einige Werte aus aktuellen Arztbriefen entnommen werden. Die meisten Daten wurden jedoch im Rahmen einer Telefonumfrage im Juli 2009 durch Befragung der Patienten selbst erhoben. Tabelle 3 zeigt die in der Literatur übliche Einteilung (72; 95).

Tabelle 3: Karnofsky-Index

(%)	
100	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome
70	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen
50	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt
30	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich
20	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0	Tod

2.7 Statistische Auswertung

Nach abgeschlossener Datenerhebung wurden die beiden Filemaker-Dateien in „txt“-Dateien transformiert und konnten so im Statistikprogramm „SPSS“ eingelesen werden. Da viele Felder in Filemaker jedoch nicht „SPSS“-kompatibel angelegt waren, war einer gründliche Überarbeitung der angelegten Datei von Nöten. So wurden Umbenennungen von Feldern mit Sonderzeichen, Leerzeichen und Umlauten vorgenommen sowie Freitextfelder durch mehrere einzelne Felder mit den Antwortmöglichkeiten „Ja/Nein“ ersetzt.

Um einen Überblick zu gewinnen, wurden zunächst alle Tumore gesammelt ausgewertet. Auf Grund der Heterogenität der Tumorgruppe erfolgte die Auswertung danach getrennt nach der jeweiligen Tumorlokalisierung sowie unter dem Vergleich pulmonaler NET gegen GEP-NET. Dies lieferte sowohl Ergebnisse über neuroendokrine Tumore als Gesamtkollektiv, als auch spezielle Erkenntnisse über die einzelnen Tumorentitäten. Jene konnten untereinander verglichen, sowie eine Gegenüberstellung pulmonaler NET mit GEP-NET vorgenommen werden. Aus dieser Datenlage heraus entstand primär das Konzept, die Ergebnisse getrennt für pulmonale NET und GEP-NET darzustellen um im Anschluss Unterschiede und Gemeinsamkeiten der beiden Gruppen aufzuzeigen, wobei die Ergebnisse der GEP-NET wiederum nach Lokalisation untergliedert dargestellt werden sollten. Da dies jedoch den Rahmen dieser Arbeit überschritten hätte und es zu vermehrten Wiederholungen gekommen wäre, wurden die Ergebnisse an Hand der vier Themengebiete „Patientengut“, „Tumordaten“, „Therapie“ und „Überleben“ dargestellt. Auf die Untergliederung in pulmonale NET und GEP-NET sowie die nochmalige Untergliederung der GEP-NET nach der einzelnen Lokalisation wurde verzichtet, wenn es für das Ziel dieser Arbeit als weniger relevant erachtet wurde oder sich keine wesentlichen Unterschiede zeigten. Die statistische Auswertung erfolgte nach Teilnahme eines Statistik-Lehrkurses des IBE (Institut für Medizinische Informatik Biometrie Epidemiologie der LMU München) mit dem Programm SPSS.

Zur Untersuchung eindeutiger, nominalskaliertes Parameter zweier unverbundener Stichproben (Vergleich zwischen den Gruppen) wurde der X^2 -Test verwendet. Zum Vergleich von Mittelwerten (ordinal-, intervall- und verhältnisskaliertes Daten) wurde der T-Test herangezogen. Voraussetzung hierfür war die Annahme einer Normalverteilung des untersuchten Kollektivs. Ferner musste zwischen verbundenen (Untersuchung innerhalb einer Gruppe) und unverbundenen Stichproben (Vergleich zwischen den Gruppen) unterschieden werden. Bei nicht normalverteilten Stichproben mit jedoch annähernd gleicher Verteilungsform, wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Überlebensanalysen wurden an Hand des Logrank-Tests durchgeführt und in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Das Signifikanzniveau ist auf $p < 0,05$ festgelegt, als Ergebnisse wurden der Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

2.8 Software

Die Datenbank wurde angelegt mit dem Programm „Filemaker Pro 6.0Dv4“, Filemaker Inc., USA. Die Statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm „SPSS 15.0“, SPSS Inc., USA.

3 Ergebnisse

3.1 Patientengut

3.1.1 Inzidenz

Die Anzahl der Neuerkrankungen nahm über die Jahre hinweg deutlich zu. Unterteilte man das Patientenkollektiv gemäß des Erkrankungszeitpunktes in drei Gruppen zu je fünf Jahren (Gruppe A: 19/1991-9/1996, Gruppe B 10/1996-9/2001 und Gruppe C 10/2001-9/2006), so ist ein Anstieg von n=40 Neuerkrankten in Gruppe A auf n=55 in Gruppe C zu vermerken (Abb. 2). Dies gilt insbesondere für NET der Appendix und des Pankreas, wo sich die Anzahl der neuerkrankten Patienten vervierfacht bzw. verdoppelte (Tabelle 4).

Abb. 2: Anzahl der Neuerkrankungen (n)

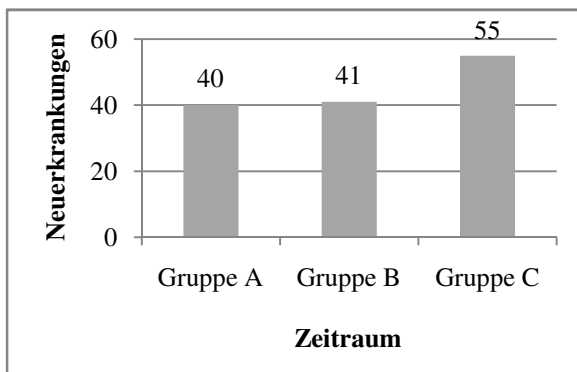


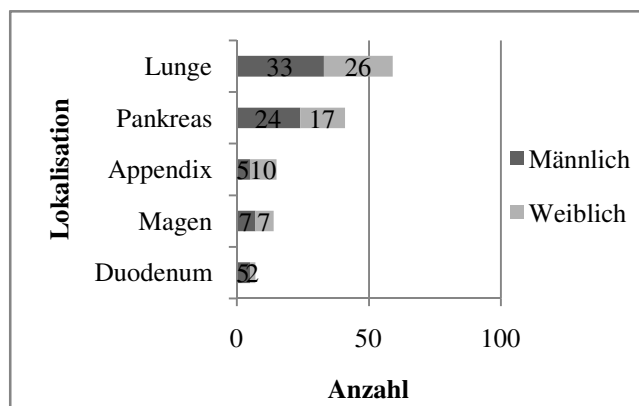
Tabelle 4: Anzahl der Neuerkrankungen pro Tumor

Lokalisation	Gruppe A (n)	Gruppe B (n)	Gruppe C (n)
Lunge	16	27	16
GEP	24	14	39
Pankreas	11	7	23
Appendix	3	1	11
Magen	6	3	5
Duodenum	4	3	-

3.1.2 Geschlechterverteilung

Unter den 136 Patienten befanden sich n=74 Männer (54,4%) und n=62 Frauen (45,6%). Diese Verteilung spiegelte sich mit Ausnahme der Appendix- und duodenalen NET in allen unterschiedlichen Lokalisationen wider (Abb. 3).

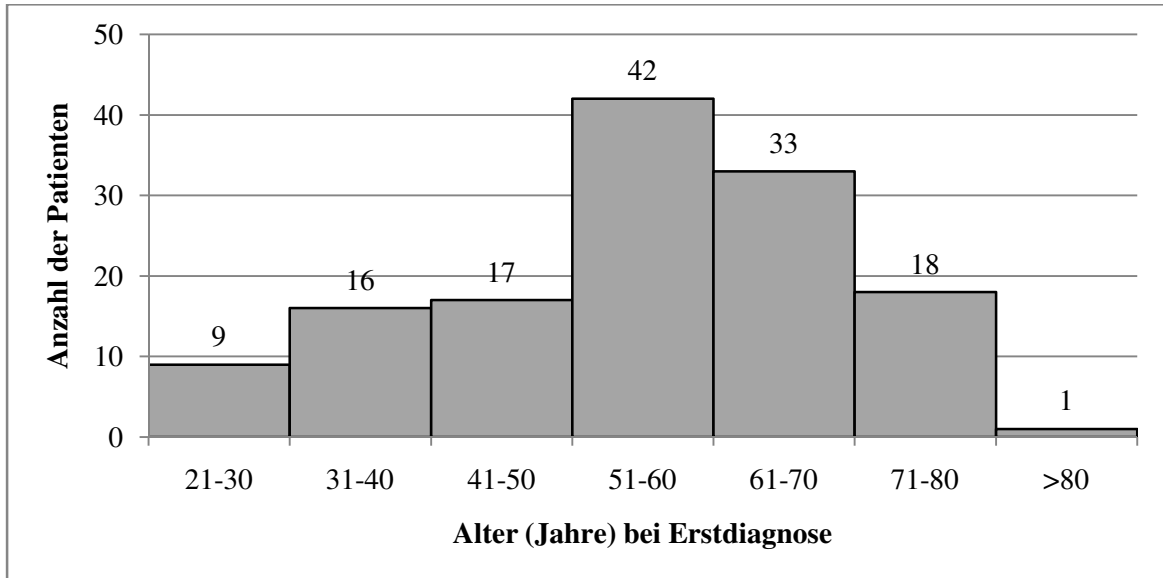
Abb. 3: Geschlechterverteilung (n)



3.1.3 Erkrankungsalter

Das mittlere Erkrankungsalter der 136 Patienten lag bei $55,3 \pm 14,1$ Jahren mit einem Median von 56,9 Jahren und einer Spannweite von 22 bis 81 Jahren. Unterteilte man das Erkrankungsalter in Intervalle zu je 10 Jahren, so ergab sich die in Abb. 4 dargestellte Verteilung.

Abb. 4: Erkrankungsalter



Patienten mit pulmonalen NET waren mit einem Mittelwert von $58,2 \pm 13,2$ Jahren älter als Patienten mit GEP-NET, deren Mittelwert bei $53,0 \pm 14,5$ Jahren lag ($p=0,04$). Die jeweiligen Lokalisationen der GEP-NET unterschieden sich bezüglich ihres mittleren Erkrankungsalters jedoch nicht wesentlich voneinander. Die jeweiligen Werte sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Mittleres Erkrankungsalter

Lokalisation	Alter (Jahre)
Lunge	$58,2 \pm 13,2$
GEP-NET	$53,0 \pm 14,5$
Pankreas	$52,7 \pm 12,4$
Appendix	$51,7 \pm 19,5$
Magen	$53,4 \pm 17,4$
Duodenum	$56,6 \pm 8,0$

3.1.4 Vorerkrankungen

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren bei 20 der 59 (33,9%) Patienten mit pulmonalen NET und bei 17 der 77 (22,1%) Patienten mit GEP-NET keine Vorerkrankungen bekannt. Die häufigsten Vorerkrankungen sowohl bei den pulmonalen als auch den GEP-NET waren das metabolische Syndrom (Adipositas, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Hyperurikämie) und der arterielle Hypertonus. Diese machten 55% der Vorerkrankungen der pulmonalen und 45% der Vorerkrankungen der GEP-NET aus.

11% der pulmonalen und 4% der GEP-NET hatten pulmonale Vorerkrankungen wie Asthma und COPD. Gastrointestinale Vorerkrankungen (GIT) waren bei 9% der pulmonalen und 23% der GEP-NET zu beobachten. Hierin unterschieden sich die beiden Gruppen statistisch signifikant ($p=0,01$, X^2 -Test), wohingegen der Vergleich der beiden Gruppen bezüglich der pulmonalen Vorerkrankungen kein signifikantes Ergebnis lieferte ($p=0,09$).

Des Weiteren traten bei beiden Tumorgruppen in 10% (pulmonale NET) und 8% (GEP-NET) Zweittumore auf. Diese waren Karzinome des Gastrointestinaltrakt ($n=8$), des Uterus und der Ovarien ($n=4$), der Lunge ($n=3$), der Nieren ($n=3$), der Schilddrüse ($n=1$), der Knochen ($n=1$), sowie ein sekundärer NET. 6% der Patienten mit pulmonalen und 9% der Patienten mit GEP-NET hatten psychiatrische Vorerkrankungen wie Depression und Angstzustände. Diese Ergebnisse sowie eine genaue Auflistung aller Vorerkrankungen sind in Abb. 5 sowie Tabelle 6 dargestellt.

Abb. 5: Verteilung der Vorerkrankungen (%)

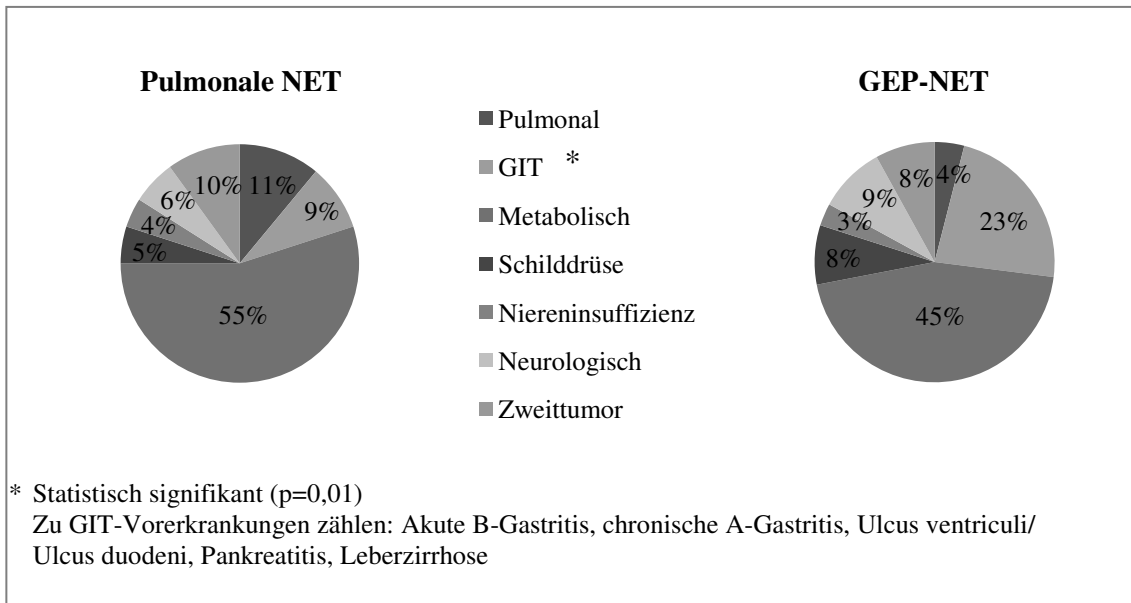


Tabelle 6: Vorerkrankungen (Doppelnennungen möglich)

Vorerkrankung	Anzahl	Prozent (%)	Anzahl	Prozent (%)
	Lunge		GEP	
Gesamtzahl	59	100	77	100
Keine Vorerkrankung	20	33,9	17	22,1
COPD	3	5,1	3	3,9
Asthma	10	16,9	3	3,9
GI-Vorerkrankung	13	22,0	33	42,9
Akute B-Gastritis	7	11,9	8	10,4
Chronische A-Gastritis	1	1,7	7	9,1
Refluxösophagitis	3	5,1	9	11,7
Ulcus ventriculi/duodeni	-	-	6	7,8
Pankreatitis	1	1,7	5	6,5
Leberzirrhose	3	5,1	3	3,9
Metabolische Erkrankung^a	32	54,2	35	45,5
Niereninsuffizienz	4	6,8	4	5,2
Hyperthyreose	3	5,1	4	5,2
Hypothyreose	3	5,1	7	9,1
Neurologische Erkrankung	5	8,5	6	7,8
Psychiatrische Erkrankung	2	3,4	7	9,1
Zweittumor	11	18,6	12	15,6

^a Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Hyperurikämie, Adipositas, arterieller Hypertonus

3.1.5 Zufallsbefund

In 44,9% der Fälle (n=61) wurde der Tumor zufällig im Rahmen anderer klinischer Interventionen oder Diagnostik entdeckt und war somit ein Zufallsbefund (Abb. 6). Es zeigte sich diesbezüglich kein Unterschied zwischen der Gruppe der pulmonalen NET und der der GEP-NET. Unter diesen jedoch waren es vor allem NET der Appendix, welche sich statistisch signifikant ($p=0,006$) von der Gruppe der GEP-NET abhoben und einen großen Anteil der per Zufall detektierten Tumore ausmachten. 53,7% aller NET (n=73) wurden jedoch nicht per Zufall detektiert. Hierzu zählten vor allem NET des Pankreas (73,2%) und NET des Magens (57,1%). Die Gruppe der Pankreas-NET grenzte sich hierin mit $p=0,01$ von der Gesamtgruppe der GEP-NET ab. Tabelle 7 liefert eine Übersicht der einzelnen Lokalisationen.

Abb. 6: Anzahl der Zufallsbefunde (n)

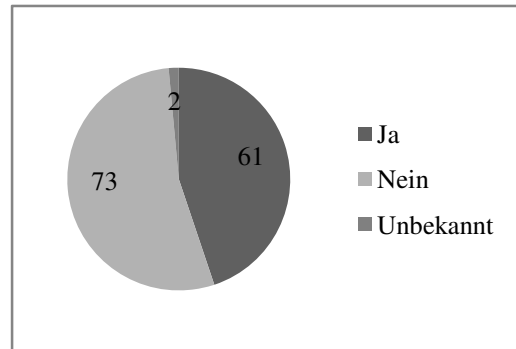


Tabelle 7: Anzahl der Zufallsbefunde

Lokalisation	Ja		Nein	
	n	% ^a	n	% ^a
Gesamt	61	44,9	73	53,7
Lunge	29	49,2	29	49,2
GEP	32	41,6	44	57,1
Pankreas	10*	24,4	30	73,2
Appendix	11*	73,3	4	26,7
Magen	6	42,9	8	57,1
Duodenum	5	71,4	2	28,6

* Statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu restlichen GEP-NETs

^a Die Prozente beziehen sich auf die jeweilige Lokalisation

3.1.6 Funktionelle Syndrome

17 (12,5% aller NET) der 73 nicht per Zufall detektierten Tumoren präsentierten sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit einem funktionellen Syndrom. Somit hatten 117 Patienten keinen funktionellen Tumor, bei zwei Fällen war dies unbekannt. Sieben Tumore sezernierten Serotonin (Karzinoidsyndrom), fünf Gastrin (Zollinger-Ellison-Syndrom), drei Kortisol (Cushing-Syndrom), sowie jeweils ein Tumor Glukagon und VIP (Werner-Morrison-Syndrom). Funktionell aktive Tumore waren vor allem in Pankreas (n=8, 19,5% aller Pankreas-NET) und Lunge (n=6, 10,1% aller pulmonalen NET), seltener in Magen (n=2, 14,3% aller Magen-NET), Duodenum (n=1, 14,3% aller duodenalen NET) und Appendix (n=0) lokalisiert.

3.1.7 Symptome

57 Patienten der 136 Patienten (41,9% aller Patienten) präsentierten sich mit folgenden Symptomen, wobei sich die pulmonalen NET wesentlich von den gastrointestinalen NET unterschieden:

Patienten mit pulmonalen NET zeigten am häufigsten produktiven Husten (58,6%), sowie Retentionspneumonie, thorakale Schmerzen und B-Symptomatik (je 20,7%). 17,2% der Patienten klagten über Dyspnoe, 13,8% über Hämoptysen und 6,9% berichteten von Übelkeit und/oder Erbrechen.

Bei den GEP-NET standen im Vordergrund abdominale Schmerzen (70,5%), B-Symptomatik (25,0%), Gewichtsverlust und Diarrhö (je 20,5%). Seltener wurde von, Übelkeit und/oder Erbrechen (9,1%), Teerstuhl, Verschlussikterus (je 6,8%), Ileus bzw. Subileus (4,5%) und Obstipation (3,2%) berichtet (Tabelle 8 und Tabelle 9).

Tabelle 8: Symptome pulmonaler NET

Symptome	Anzahl	Prozent (%) ^a
Produktiver Husten	17	58,6
Retentionspneumonie	6	20,7
Thorakale Schmerzen	6	20,7
B-Symptomatik	6	20,7
Dyspnoe	5	17,2
Hämoptyse	4	13,8
Übelkeit, Erbrechen	2	6,9

^a Anteil der Patienten mit Symptomen

Tabelle 9: Symptome GEP-NET

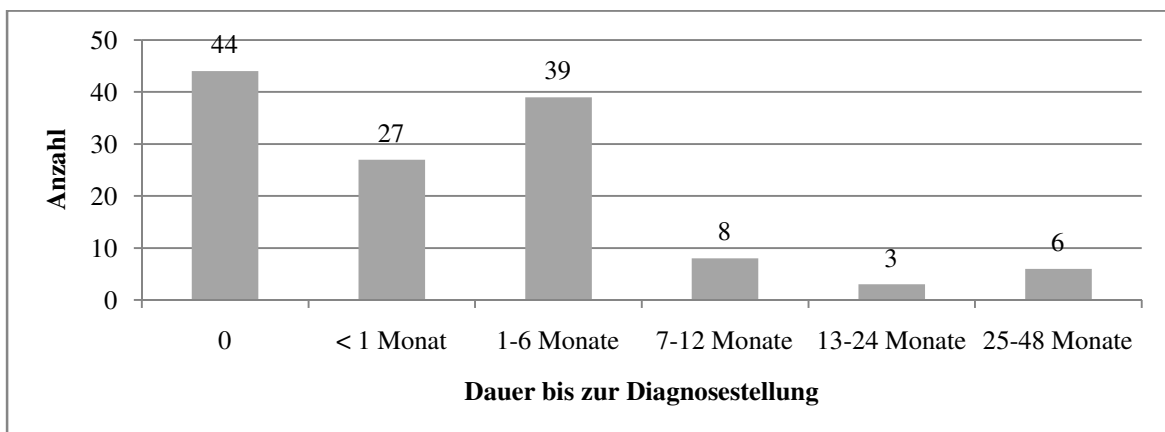
Symptome	Anzahl	Prozent (%) ^a
Schmerzen	31	70,5
B-Symptomatik	11	25,0
Gewichtsverlust	9	20,5
Diarrhöe	9	20,5
Übelkeit, Erbrechen	4	9,1
Teerstuhl	3	6,8
Verschlussikterus	3	6,8
Ileus, Subileus	2	4,5
Obstipation	1	3,2

^a Anteil der Patienten mit Symptomen

3.1.8 Verzögerung der Erstdiagnosestellung

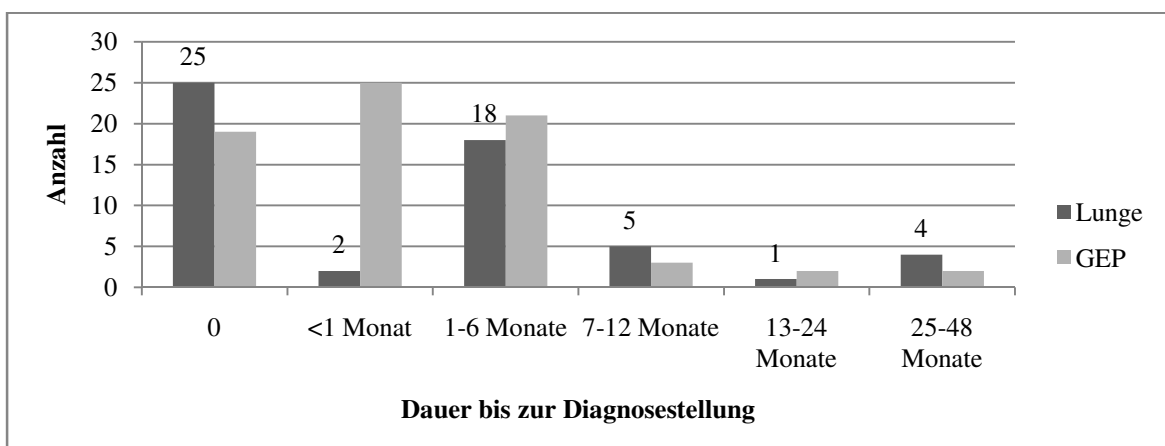
Die durchschnittliche Zeit zwischen Auftreten erster Symptome bzw. erstem Arztkontakt und Diagnosestellung des vorliegenden neuroendokrinen Tumors betrug $4,6 \pm 8,6$ Monate. Bei 44 Patienten (32,4%) konnte die Diagnose unmittelbar gestellt werden (0 Monate Verzögerung). Hierzu zählten insbesondere Patienten, bei denen per Zufall, wie z.B. durch routinemäßig durchgeführte Bildgebung oder intraoperativem Schnellschnitt, die Diagnose eines NET gestellt wurde (Zufallsbefund, vgl. 253.1.5, S. 25). 27 (19,9%) der Tumore wurden in weniger als einem Monat und 39 (28,7%) innerhalb von sechs Monaten diagnostiziert. Bei 17 Patienten (12,5%) konnte die Diagnose erst nach sieben Monaten oder später gestellt werden. In neun Fällen war die Dauer der Diagnosestellung unbekannt (Abb. 7).

Abb. 7: Zeitverzug bis zur Diagnosestellung



Die Diagnosestellung verzögerte sich bei Patienten mit GEP-NET ($7,0 \pm 10,0$ Monate) tendenziell stärker als bei Patienten mit pulmonalen NET ($3,2 \pm 7,6$ Monate). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang lag jedoch nicht vor. ($p=0,08$) (Abb. 8).

Abb. 8: Dauer der Diagnosestellung pulmonaler und GEP-NET



3.1.9 Präoperative Diagnostik

Neben den üblichen diagnostischen Methoden wie konventionelles Röntgen, CT, MRT und Ultraschall, wurden auch spezielle Techniken wie die SRS und die MIBG-Szintigraphie angewandt (Tabelle 10 und Tabelle 11). Bei 36 (46,8%) der 77 Patienten mit GEP-NET wurde präoperativ eine SRS durchgeführt, wohingegen dies bei Patienten mit pulmonalen NET nur in 16 (27,1%) Fällen vorgenommen wurde. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,02$).

Tabelle 10: Diagnostik der pulmonalen NET

Diagnostik	Anzahl	Prozent (%) ^a
Röntgen Thorax	58	98,3
CT Thorax	58	98,3
Bronchoskopie	47	79,7
EUS	12	20,3
MRT	19	32,2
Ultraschall	22	37,3
Szintigraphie	20	33,9
MIBG-Szintigraphie	13	22,0
SRS	16	27,1
DOTATE-PET	1	1,7
SPECT	13	22,0

^a Anteil der Patienten mit pulmonalen NET

Tabelle 11: Diagnostik der GEP-NET

Diagnostik	Anzahl	Prozent (%) ^a
US	59	76,6
EUS	27	35,1
ERCP	16	20,8
Röntgen Abdomen	61	79,2
CT Abdomen	70	90,9
MRT	34	44,2
Szintigraphie	20	26,0
MIBG-Szintigraphie	29	37,7
SRS	36	46,8
DOTATE-PET	-	-
SPECT	28	36,4

^a Anteil der Patienten mit GEP-NET

3.1.10 Präoperative biochemische Marker

Präoperativ wurden bei 96 (70,6%) Patienten biochemische Marker wie Chromogranin A (38 Patienten), NSE (68 Patienten), 5-HIES (Urin) (40 Patienten), Serotonin (28 Patienten), CA 19.9 (71 Patienten) und CEA (96 Patienten) erhoben. 60,5% der Chromogranin A-Werte, 25,0% der NSE-Werte, 25,0% der 5-HIES (Urin)-Werte, 21,4% der Serotonin-Werte, 12,7% der CA 19.9-Werte und 19,8% der CEA-Werte erwiesen sich als erhöht (Abb. 9). Die Mittelwerte sowie Minimal- und Maximalwerte der jeweiligen Marker sind in Tabelle 12 aufgelistet.

Abb. 9: Biochemische Marker im Überblick

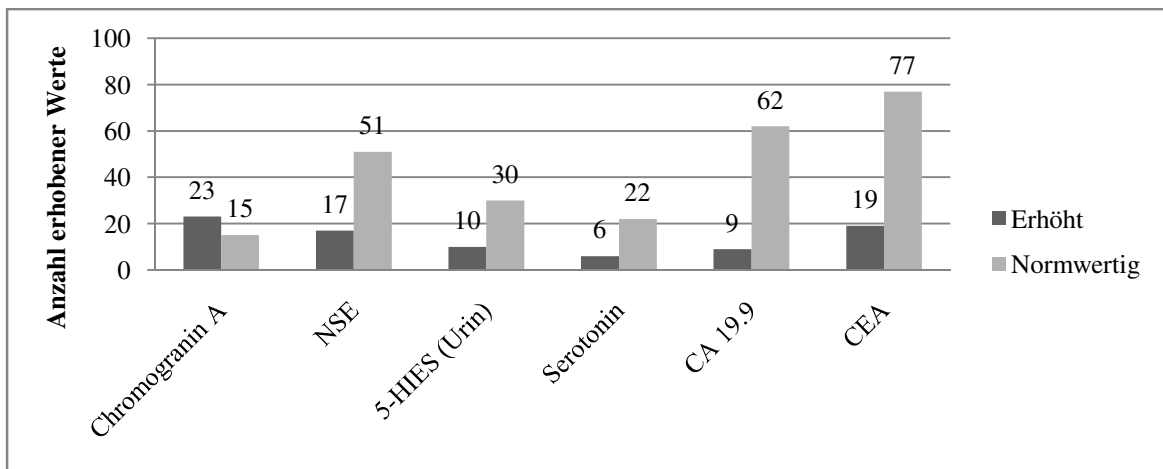
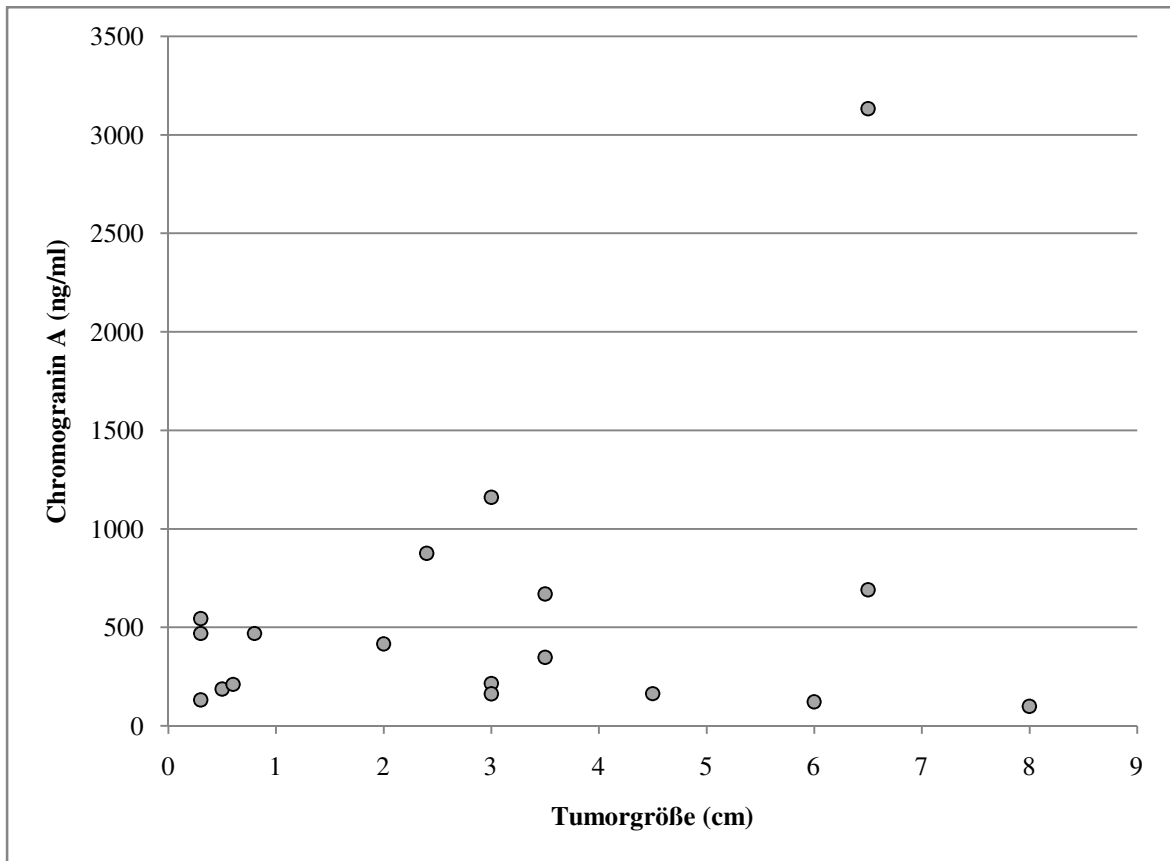


Tabelle 12: Werte der biochemischen Marker

Tumormarker	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
CGA (ng/ml)	2404,5	11197,7	40,0	69000,0
NSE (ng/ml)	26,2	62,5	2,4	468,0
5-HIES (Urin) (mg/24h)	17,5	40,3	1,3	232,0
Serotonin (ng/ml)	353,4	668,6	1,7	3085,0
CA 19.9 (U/ml)	48,4	168,8	1,0	1310,0
CEA (ng/ml)	3,9	11,4	0,1	92,0

Vergleich man die präoperativ-erhobenen Chromogranin A Werte mit der Größe des zu Grunde liegenden Tumors, so erhielt man nach Zensur der beiden Extremwerte ($n_1=69000\text{ng/ml}$, $n_2=8900\text{ng/ml}$) die in Abb. 10 dargestellte Grafik (Spearman-Korrelationskoeffizient= $0,101$).

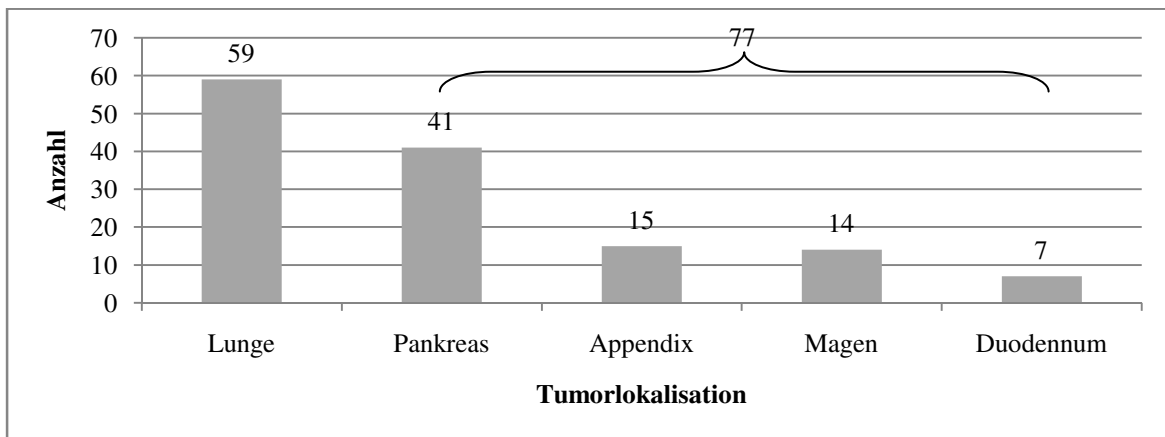
Abb. 10: Zusammenhang Tumormasse und Chromogranin A



3.1.11 Tumorlokalisation

Die 136 erhobenen Tumore waren in 59 Fällen in der Lunge und in 77 Fällen im Gastroenteropankreatischen(GEP)-System lokalisiert. Hiervon lagen 41 im Pankreas, 15 in der Appendix, 14 im Magen und sieben im Duodenum (Abb. 11). Dies entsprach, gemäß der Zuordnung des embryologischen Darmanteils, 121 neuroendokrinen Tumoren des foregut und 15 des midgut.

Abb. 11: Lokalisation des Primärtumors



Die Mehrheit der pulmonalen NET war mit 36 Fällen (61,0% der pulmonalen NET) in der rechten Lunge und mit 32 Fällen (52,5%) im Unterlappen lokalisiert. 17 (27,9%) Tumore fanden sich im Mittel- und zwölf (19,7%) im Oberlappen, bei vier Fällen war die genaue Lage nicht bekannt. Bei Lappen übergreifenden Lokalisationen, wie es bei vier Tumoren der Fall war, wurden beide betroffenen Lappen als Lokalisation gezählt, weshalb die Anzahl aller gewerteten Lokalisationen 61 beträgt (Abb. 12 und Abb. 13).

Abb. 12: Betroffene Lungenseite (n)

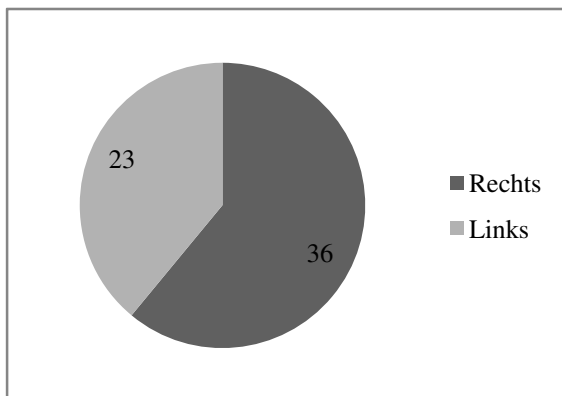
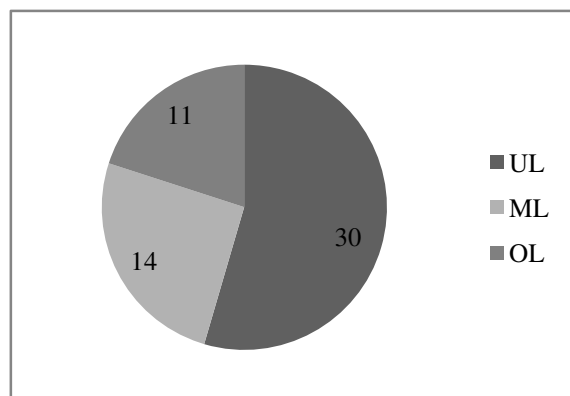


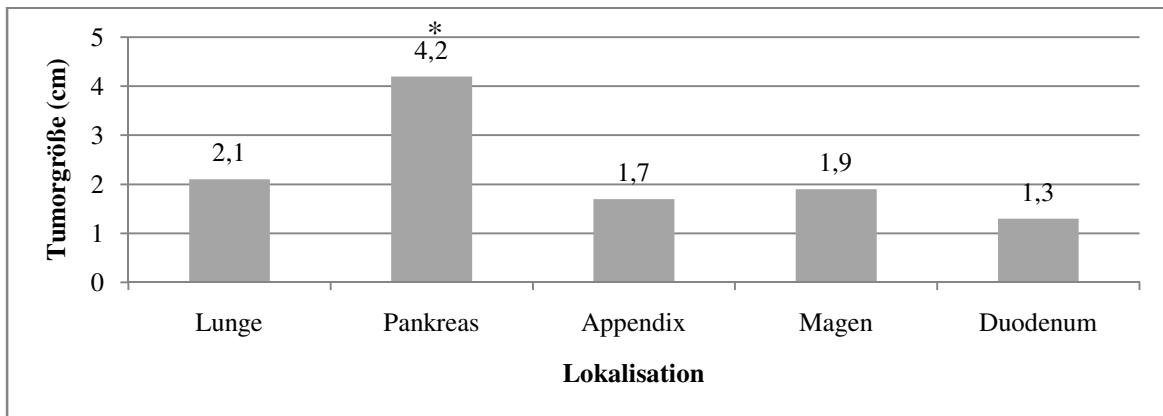
Abb. 13: Betroffener Lungenlappen (n)



3.1.12 Tumorgröße

Die Größe des Primärtumors konnte von 121 der 136 NET erhoben werden (15 fehlende Werte). Die mittlere Größe betrug $2,7 \pm 2,3$ cm bei einer Spannbreite von 0,3-12,5 cm. Beim Vergleich der einzelnen Lokalisationen erwiesen sich die Pankreas-NET als die größten Tumore (Abb. 14). Die mittlere Tumorgröße der Pankreas-NET unterschied sich mit $4,2 \pm 2,2$ cm statistisch signifikant ($p=0,01$) vom Mittelwert der restlichen Lokalisationen (Lunge, Appendix, Magen, Duodenum) mit $2,0 \pm 1,4$ cm.

Abb. 14: Primärtumorgröße (cm)



* Statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich mit anderen Lokalisationen ($p=0,01$)

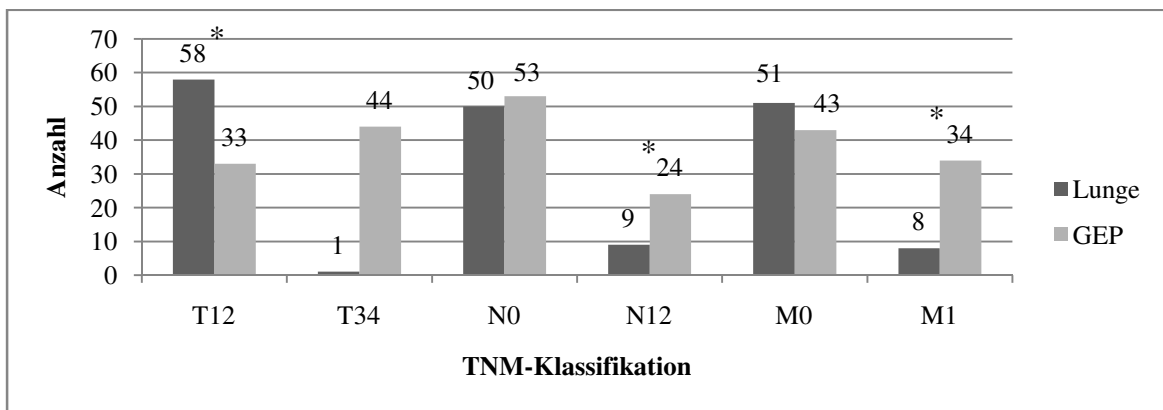
3.1.13 TNM-Klassifikation, UICC-Stadien, WHO-Klassifikation

3.1.13.1 Pulmonale NET

58 der 59 Patienten mit pulmonalen NET (98,3%) präsentierten sich mit einem T1- oder T2-Tumor. Lediglich eine Person wies einen Tumor im Stadium T4 vor. Hiermit unterschied sich die Gruppe der Patienten mit pulmonalen NET statistisch signifikant ($p=0,01$) von der mit GEP-NET. 57,1% der GEP-NET-Tumore waren demnach bereits T3- und T4-Tumore, T1- und T2-Tumore fanden sich bei lediglich 42,9%. Auch Lymphknoten- oder Fernmetastasen waren bei Patienten mit pulmonalen NET ($n_{N12}=9$, 15,3% und $n_{M1}=8$, 13,6%) deutlich seltener zu vermerken als bei Patienten mit GEP-NET ($n_{N12}=24$, 31,2% und $n_{M1}=34$, 44%), das Ergebnis war mit $p_{N12}=0,02$ und $p_{M1}=0,01$ statistisch signifikant (Abb. 15).

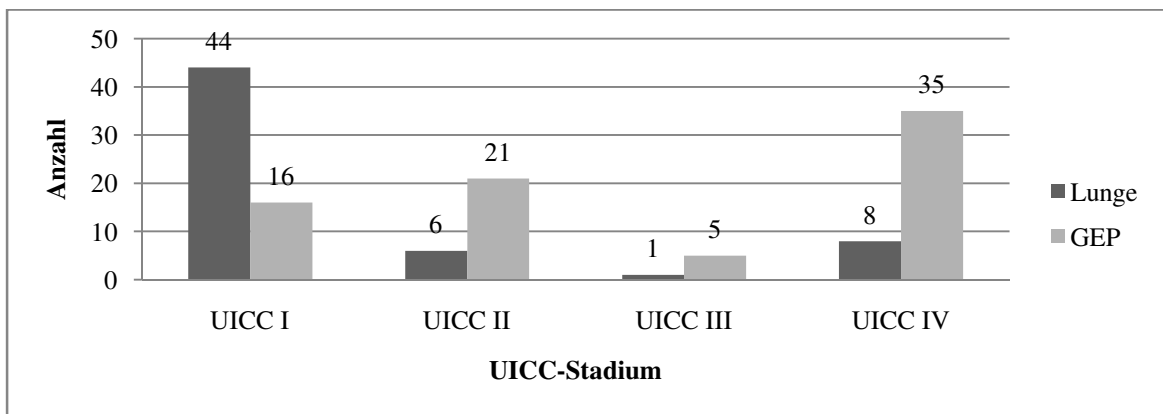
Metastasen der pulmonalen NET befielen Leber und Knochen ($n=3$) sowie Haut ($n=2$) und ZNS ($n=1$) ($n=2$ unbekannt). Die UICC-Stadien sind graphisch in Abb. 16 dargestellt.

Abb. 15: TNM-Klassifikation pulmonaler und GEP-NET



* Statistisch signifikanter Unterschied zwischen pulmonalen NET und GEP-NET
 $p=0,01$ (T1 und T2), $p=0,02$ (N1 und N2), $p=0,01$ (M1)

Abb. 16: UICC-Stadien pulmonaler und GEP-NET



Der Differenzierungsgrad konnte für 51 der pulmonalen NET erhoben werden (acht fehlende Werte). 67,8% der Tumore waren G1-, sechs (10,2%) G2- und fünf (8,5%) G3-Tumore. Diesbezüglich unterschieden sich die pulmonalen NET nicht wesentlich von den GEP-NET, die mit 45,5% G1-, 19,5% G2- und 9,1% G3-Tumoren eine ähnliche Verteilung präsentierten. Gemäß der WHO-Klassifikation waren 40 der pulmonalen Tumore typische Karzinoide (TC), sechs atypische Karzinoide (AC) und fünf großzellige neuroendokrine Karzinome (LCNEC). Im Vergleich hierzu fanden sich unter den GEP-NET jedoch wesentlich weniger WHO-1-Tumore (15,6% der GEP-NET), dagegen mit 36,4% vermehrt WHO-2- und mit 9,1% WHO-3-Tumore (Abb. 17 und Abb. 18).

Abb. 17: Grading und WHO-Klassifikation pulmonaler und GEP-NET

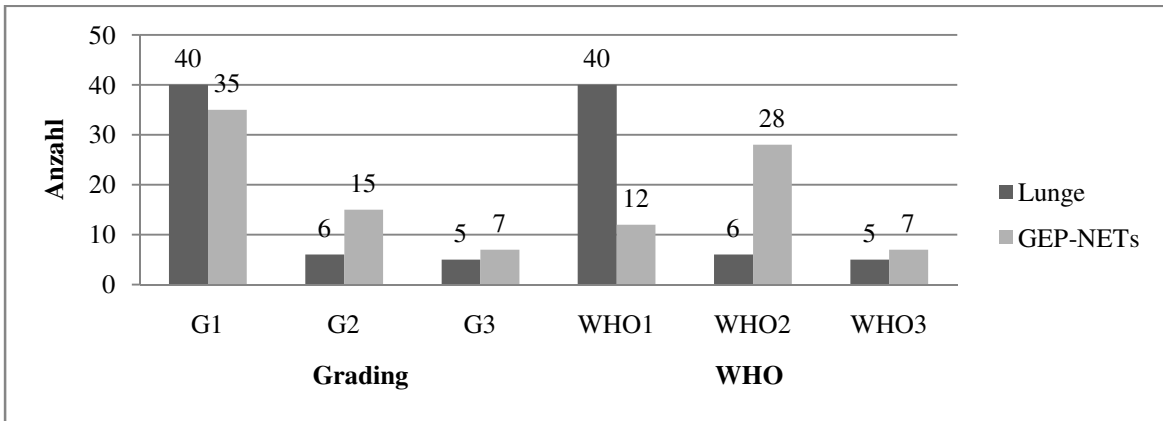
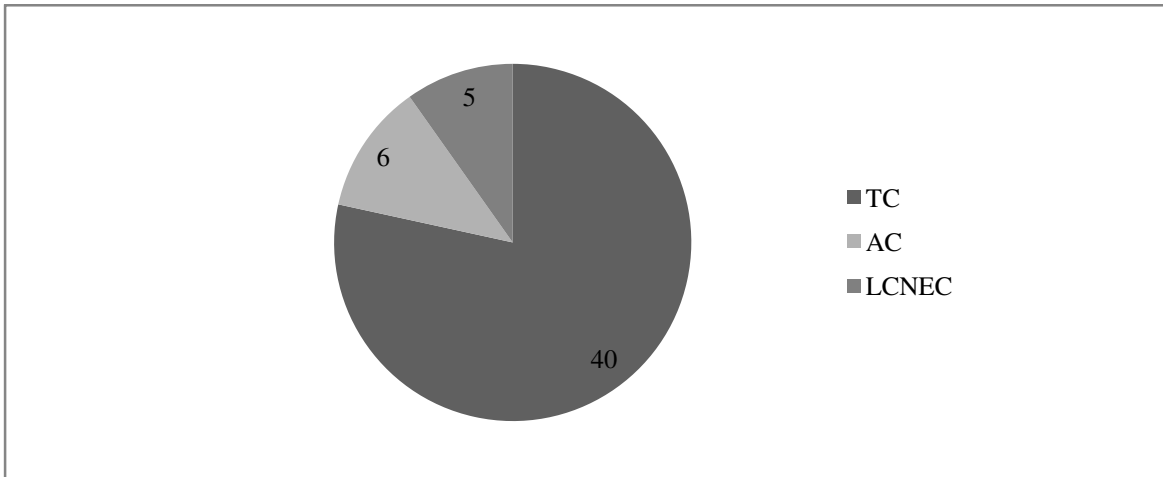


Abb. 18: WHO-Klassifikation pulmonaler NET (n)



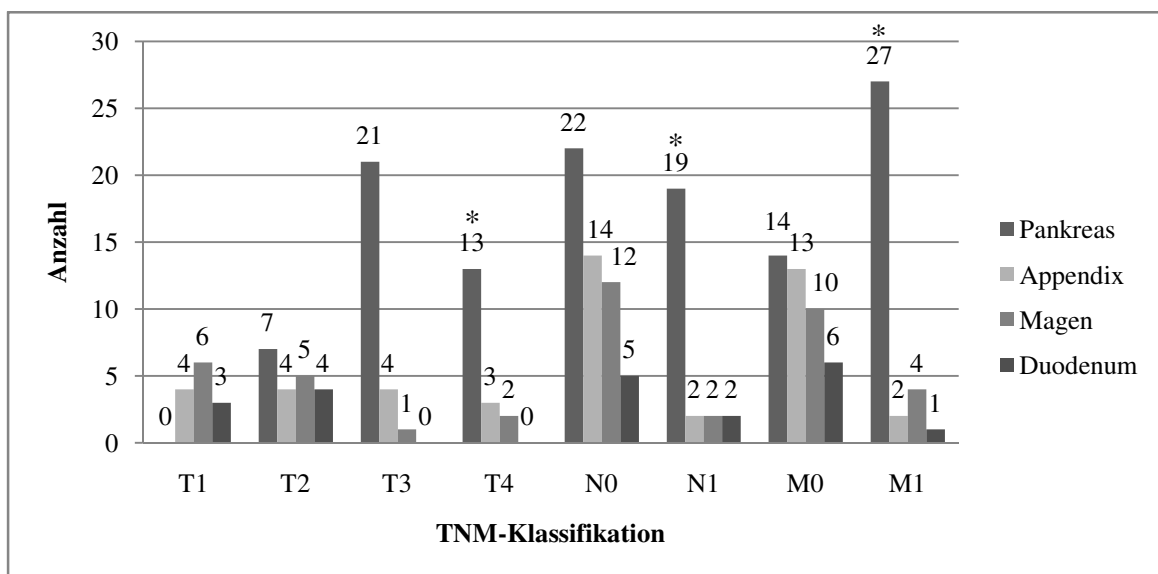
Auf eine weitere Auswertung pulmonaler NET hinsichtlich deren WHO-Subklassen (TC, AC und LCNEC) wurde auf Grund zu geringer Fallzahlen verzichtet.

3.1.13.2 GEP-NET

Die verschiedenen Tumorlokalisationen der GEP-NET (Pankreas, Appendix, Magen und Duodenum) wurden initial separat voneinander untersucht, um im Anschluss einander gegenüber gestellt zu werden. Hierbei zeigte sich zum Einen eine vergleichsweise homogene Gruppe, gebildet von neuroendokrinen Tumoren der Appendix, des Magens und Duodenums, von welcher sich die neuroendokrinen Tumore des Pankreas abgrenzten. Im Folgenden wird daher übergreifend von GE-NET (Appendix, Magen und Duodenum) und Pankreas-NET (PNET) gesprochen.

Unter der Patientengruppe der GE-NET zeigte die Mehrheit ein lokalisiertes Tumorstadium. Lediglich 5 Patienten (6,5%) wiesen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen T4-Tumor auf. Dem gegenüber betrug bei PNET der Anteil der T4-Tumore bereits 31,7% (n=13). Auch Lymphknoten- und Fernmetastasen fanden sich in der Gruppe der GE-NET mit sechs N1- und N2- (16,7%) und sieben M1- (19,4%) Fällen deutlich seltener als bei Patienten mit PNET (n_{N12}= 19; 86,4% und n_{M1}=27; 65,9%). Die Vergleich der beiden Gruppen bezüglich der Faktoren T4, N12 und M1 lieferte jeweils statistisch signifikante Werte (p=0,01) (Abb. 19).

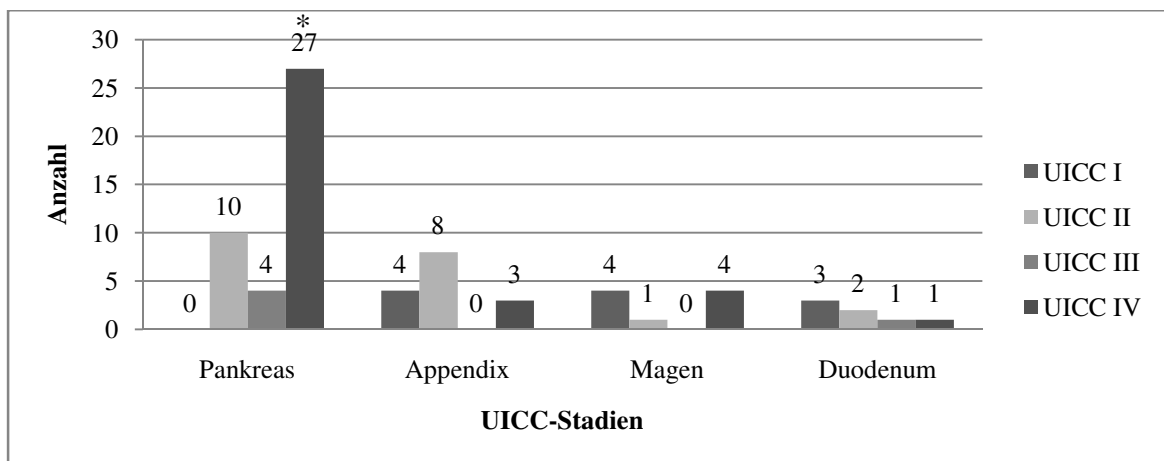
Abb. 19: TNM-Klassifikation je GEP-NET Lokalisation



* Statistisch signifikanter Unterschied (p=0,01)

Die Mehrheit der Patienten mit Pankreas-NET wies somit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine disseminierte Tumorerkrankung auf. Die Einteilung der Pankreas-NET nach UICC ergab zehn (24,4%) NET in Stadium II, vier (9,8%) in Stadium III und 27 (65,9%) in Stadium IV. In der Häufigkeit des UICC-Stadium IV unterschieden sich die Pankreas-NET statistisch signifikant ($p < 0,001$) von den restlichen GE-NET (Abb. 20).

Abb. 20: UICC-Stadien je GEP-NET Lokalisation

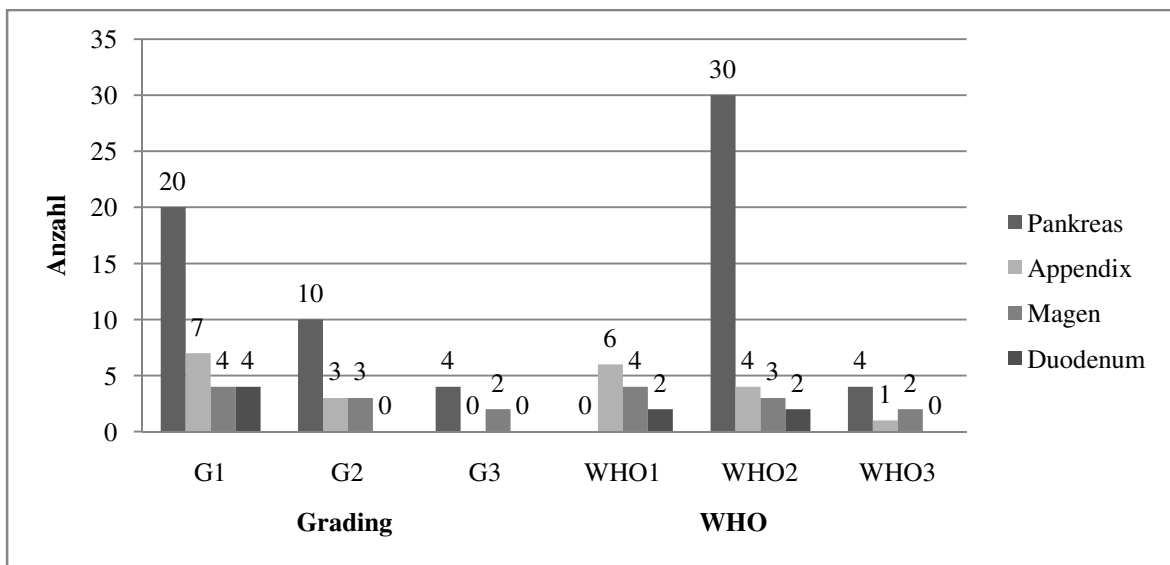


* Statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$)

Bezüglich der Differenzierung zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede innerhalb der GEP-NET-Gruppe. Die Mehrheit der Pankreas-, Appendix-, Magen- und duodenalen NET wiesen einen hohen Differenzierungsgrad (im Sinne eines G1 Tumors) auf.

Die Einteilung nach WHO führte erneut zur Aufspaltung des Kollektivs in die Gruppe der GE-NET und PNET. Während die Mehrheit (50%) der Tumore in Appendix, Magen und Duodenum hochdifferenzierte neuroendokrine Tumore ausmachten (entsprechend WHO 1), fand sich bei Pankreas-NET kein hochdifferenzierter neuroendokriner Tumor, jedoch 88,2% hochdifferenzierte neuroendokrine Karzinome (gemäß WHO 2) und 1,8% niedrigdifferenzierte neuroendokrine Karzinome (WHO 3). Abb. 21 zeigt eine Übersicht der Differenzierungsgrade und der WHO-Klassifikation der verschiedenen Lokalisationen.

Abb. 21: Grading und WHO-Klassifikation je GEP-NET Lokalisation



3.1.14 Immunhistochemische Färbungen

Zur Verifizierung der neuroendokrinen Tumore als solche wurden immunhistochemische Färbungen mit Markern wie Chromogranin A, Synaptophysin, NSE und diversen Hormonen vorgenommen. Es wurden lokalisationsübergreifend 98 (72,1%) Tumore auf Chromogranin A, 71 (52,2%) auf Synaptophysin, 68 (50,0%) auf NSE, 28 (20,6%) auf Ki76 und auf Glukagon, 26 (19,1%) auf Somatostatin, je 23 (16,9%) auf Gastrin und Serotonin und 22 (16,2%) auf Insulin gefärbt. Zu den restlichen Tumoren waren diesbezüglich keine Ergebnisse bekannt. Am häufigsten wurden die Färbungen bei pankreatischen und pulmonalen NET vorgenommen. Bei 85,4% aller Pankreas und 69,5% aller pulmonalen NET lagen Ergebnisse immunhistochemischer Färbungen vor.

Unter den pulmonalen NET färbten sich 35 (59,3% der pulmonalen NET) Tumore positiv auf Chromogranin A, 20 (33,9%) auf Synaptophysin, 22 (37,3%) positiv auf NSE und ein (1,7%) Tumor positiv auf Serotonin. Es gab keine positiven Nachweise von Glukagon und Somatostatin, auf Insulin und Gastrin wurde nicht untersucht.

Unter den GEP-NET färbten sich 35 (45,5% der GEP-NET) positiv auf Chromogranin A, 28 (36,4%) auf Synaptophysin, 18 (23,4%) auf NSE, ein Tumor (1,3%) auf Serotonin, zwei (2,6%) auf Insulin, sechs (7,8%) auf Glukagon, vier (5,2%) auf Gastrin und ein Tumor (2,3%) auf Somatostatin. Die Ergebnisse sind in Abb. 22 und Abb. 23 graphisch dargestellt.

Abb. 22: Färbungen der pulmonalen NET

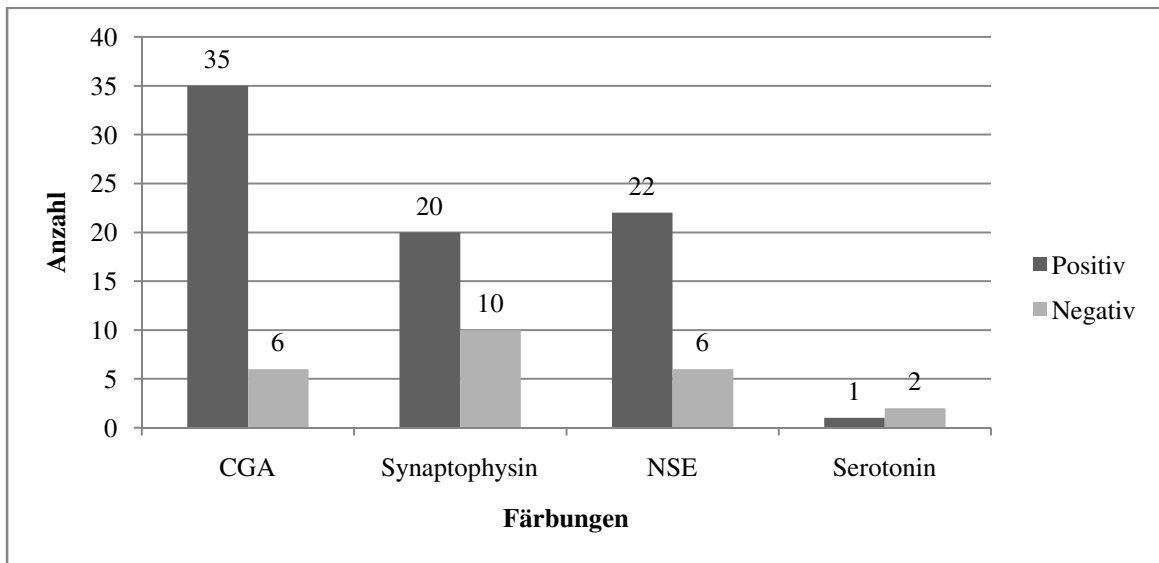
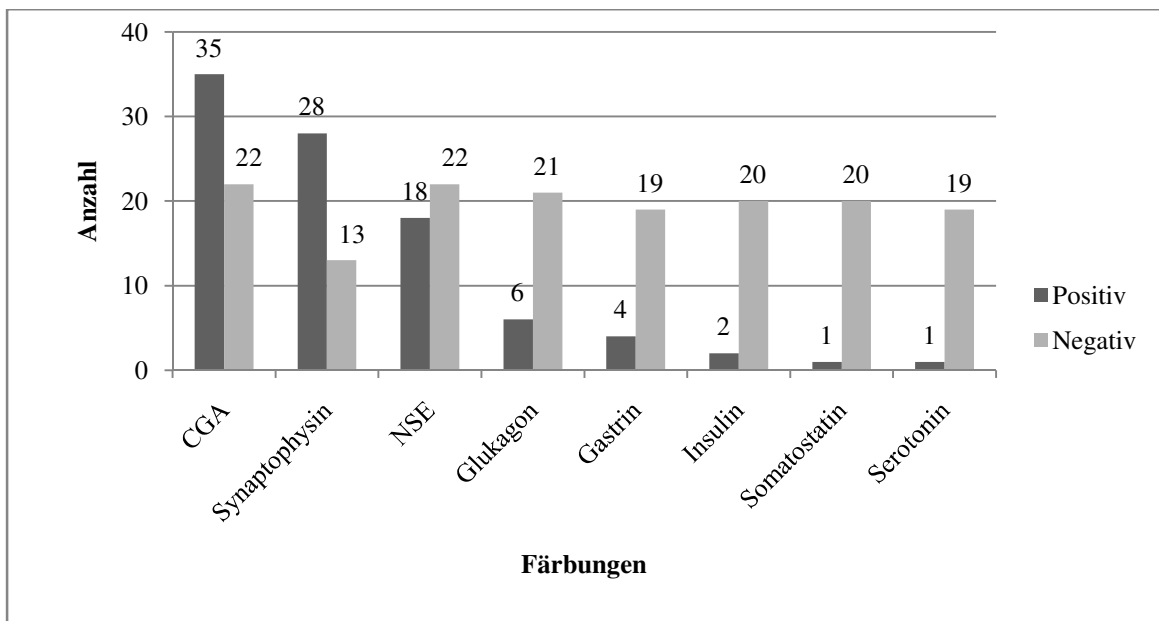


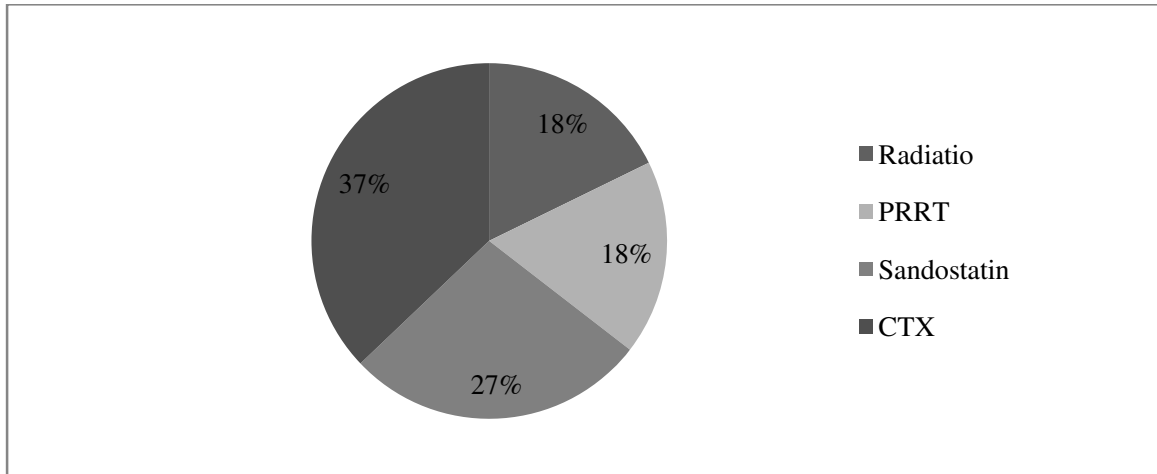
Abb. 23: Färbungen der GEP-NET



3.2 Therapie

Bei 104 Patienten stellte die chirurgische Resektion des Primärtumors und ggf. dessen Metastasen den alleinigen therapeutischen Ansatz dar. Bei 32 Patienten (23,5% aller NET-Patienten) kamen weitere internistische und nuklearmedizinische Verfahren zum Einsatz. Abb. 24 zeigt eine Übersicht der Häufigkeiten der durchgeführten adjuvanten Therapien.

Abb. 24: Adjuvante Therapie aller Patienten mit NET (%)



3.2.1 Chemotherapie, Bestrahlung

22 der 136 Patienten (16,2%) unterzogen sich einer zytotoxischen Chemotherapie. 77,3% (n=17) der durchgeführten Chemotherapien schließen sich adjuvant an die chirurgische Resektion an, eine Therapie (4,5%) erfolgte neoadjuvant und zwei (9,1%) verliefen palliativ ohne vorausgegangener bzw. folgender chirurgischer Resektion. Drei (23,6%) der durchgeführten Chemotherapien waren an eine simultane Bestrahlung gekoppelt (Radiochemotherapie). Weitere elf (8,2%) der 136 Patienten erhielten eine adjuvante Therapie mittels externer Bestrahlung. Drei Datensätze fehlten hierzu („missing value“).

68,2% aller CTX-Behandlungen und 72,7% aller Bestrahlungen kamen bei Patienten mit NET des Pankreas zum Einsatz. Bei Patienten mit pulmonalen NET betrug der Anteil an durchgeführten CTX-Behandlungen und Bestrahlungen lediglich 18,2% (CTX) und 27,3% (Bestrahlung). Neuroendokrine Tumore des Magens ($n_{\text{CTX}}=2$) und der Appendix ($n_{\text{CTX}}=1$) machten einen vernachlässigbar geringen Anteil an adjuvanten Verfahren aus. Duodenale NET wurden weder bestrahlt noch zytotoxisch behandelt.

3.2.2 PRRT, Sandostatintherapie

Insgesamt wurde an elf Patienten eine Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie durchgeführt. Bei sieben (63,6%) der behandelten Patienten war der Primärtumor im Pankreas, bei je zwei (18,2%) in Lunge und Appendix lokalisiert.

Die Anzahl der mit prä-/postoperativen Sandostatinanaloga therapierten Patienten belief sich auf 17 Patienten. Hiervon wiesen neun (52,9%) der behandelten Patienten Pankreas-NET, fünf (29,4%) pulmonale und zwei (11,8%) gastrale NET auf, sowie ein Patient (5,9%) einen NET der Appendix.

3.2.3 Chirurgische Therapie

Insgesamt unterzogen sich 130 der 136 Patienten (95,6%) einer chirurgischen Therapie, unabhängig davon, in welcher Einrichtung diese durchgeführt worden war (somit nicht übereinstimmend mit der Anzahl der im Klinikum Großhadern durchgeführten chirurgischen Eingriffe). Ein Patient mit NET des Duodenums, drei Patienten mit pankreatischen, ein Patient mit pulmonalem und ein Patient mit gastralem NET wurden nicht operiert. Die folgenden Ergebnisse basieren auf der Auswertung der Operationsdatei und beziehen sich somit nur auf die 210 im Klinikum Großhadern durchgeführten Operationen und Interventionen.

3.2.3.1 Anzahl

Im Zeitraum von 1991 bis 2006 wurden am Klinikum Großhadern 210 chirurgische Eingriffe an Patienten mit neuroendokrinen Tumoren vorgenommen, wobei hierin auch diagnostische Eingriffe wie Mediastinoskopie, Thorakoskopie und Laparoskopie eingingen. Die Anzahl der Interventionen nahm über die Jahre hinweg deutlich zu. Während in der Gruppe A (10/1991-9/1996) 53 Eingriffe vermerkt waren, waren es in der Gruppe C (10/2001-9/2006) bereits 100 (Abb. 25). Die Anzahl der Eingriffe nahmen vor allem bei den pulmonalen (1,6-facher Anstieg), Pankreas- (2-facher Anstieg) und Appendix-NET (13-facher Anstieg) zu (Tabelle 13).

Abb. 25: Anzahl der chirurgischen Eingriffe über die Jahre

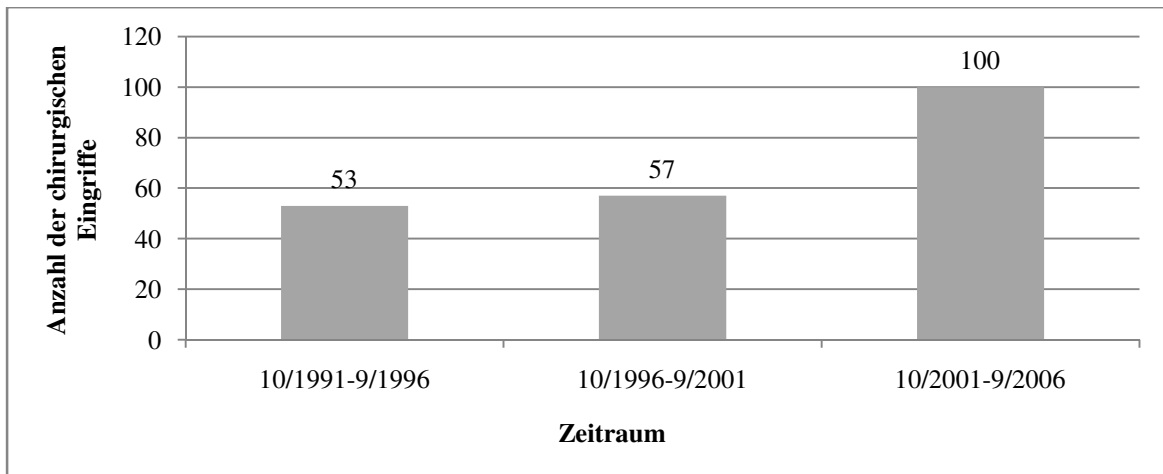


Tabelle 13: Lokalisationsbezogene Anzahl der chirurgischen Eingriffe über die Jahre

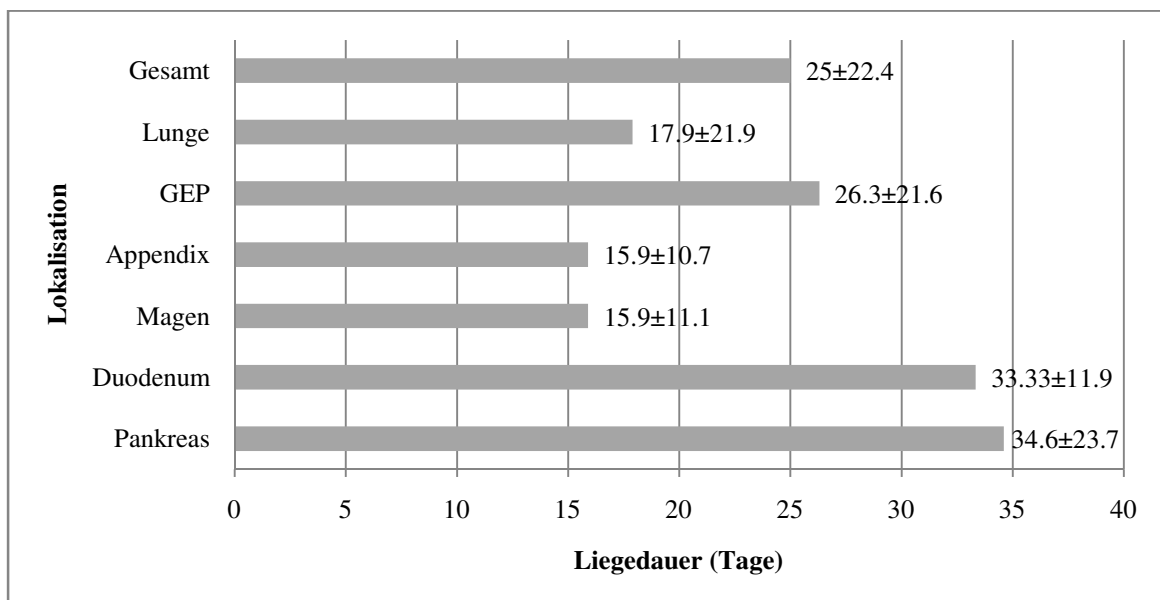
Lokalisation	Gesamtanzahl (n)	Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C	
		(n)	(%) ^a	(n)	(%) ^a	(n)	(%) ^a
Lunge	80	19	23,8	31	38,8	30	37,5
GEP	130	34	26,2	26	20,0	70	53,8
Pankreas	83	23	27,7	14	16,9	46	55,4
Appendix	15	1	6,7	1	6,7	13	86,7
Magen	21	8	38,1	4	12,9	9	42,9
Duodenum	11	2	18,2	7	63,6	2	18,2

^a Die Prozente beziehen sich auf die jeweiligen Lokalisationen

3.2.3.2 Liegedauer

Die mittlere Liegedauer aller Patienten betrug unabhängig von Tumorlokalisation und Art des Eingriffes $25,0 \pm 22,4$ Tage (Spannbreite 0-127 Tagen). Eine Auswertung der Liegedauer der einzelnen Lokalisation, zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,01$) zwischen der Gruppe der pulmonalen NET ($17,9 \pm 21,9$ Tage) und der der GEP-NET ($29,3 \pm 21,6$ Tage). Des weiteren konnte folgende Untergliederung gezeigt werden: Die mittlere Liegedauer von Patienten mit duodenalen oder Pankreas-NET war mit jeweils $33,3 \pm 11,9$ Tagen (Duodenum) und $34,6 \pm 23,7$ Tagen (Pankreas) deutlich länger als die der Appendix- und Magen-NET (Appendix: $15,9 \pm 10,7$ Tagen, Magen: $15,9 \pm 11,1$ Tagen). Der Vergleich dieser beiden Gruppen (Duodenum und Pankreas gegenüber Appendix und Magen) lieferte einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,01$) (Abb. 26).

Abb. 26: Postoperative Liegedauer



3.2.3.3 Operationstyp

Zwölf der 210 durchgeführten operativen Eingriffe (57,1%) stellten diagnostische Verfahren wie Probiopsie ($n=7$), Laparoskopie ($n=3$), Thorakoskopie ($n=1$) und Mediastinoskopie ($n=1$) dar. 47 der 210 Eingriffe (22,4%) waren komplikationsbedingte Revisionen. 151 Eingriffe erfolgten zu 77,5% ($n=117$) am Primärtumor, darunter $n=79$ (67,5%) unter kurativer und $n=38$ (32,5%) unter palliativer Intention. Die übrigen 34 der 151 Eingriffe (22,5%) dienten der Resektion von Metastasen.

3.2.3.4 Chirurgische Eingriffe der pulmonalen NET

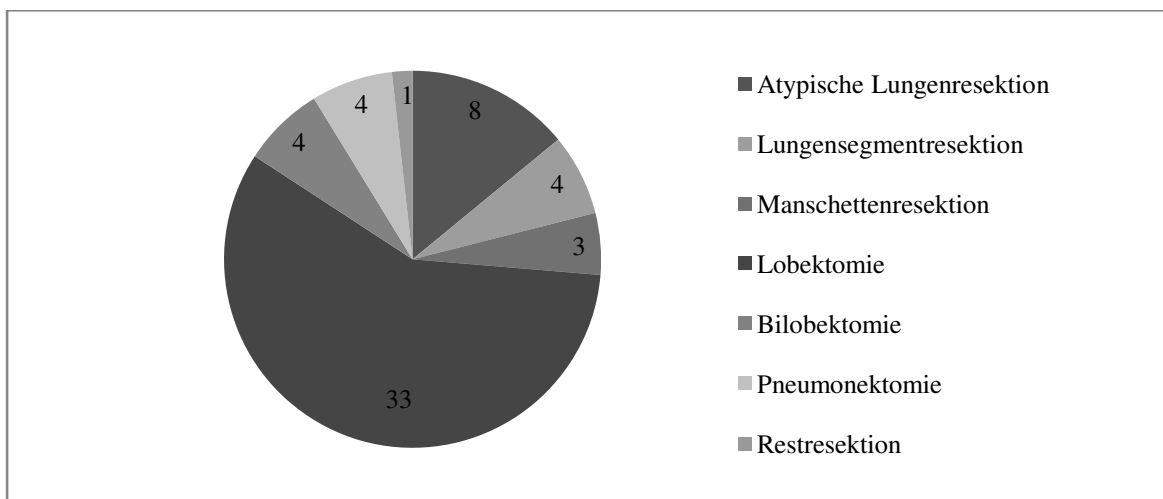
Insgesamt wurden 80 Eingriffe (38,1% aller Verfahren) an pulmonalen NET durchgeführt. Hiervon dienten zwei Eingriffe (2,5%) der Diagnostik (Thorakoskopie, Mediastinoskopie), acht (10%) stellten komplikationsbedingte Revisionen dar. Die weiteren 70 Eingriffe erfolgten zu 75,7% (n=53) unter kurativer und zu 24,3% (n=17) unter palliativer Intention. 57 der 80 (81,4%) Eingriffe wurden am Primärtumor und 13 (18,6%) an dessen Metastasen durchgeführt. Die Mehrheit der 57 Eingriffe am Primärtumor (n=54, 94,7%) erfolgten erstmalig, nur drei stellten (52,6%) Zweiteingriffe dar. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 aufgelistet.

Tabelle 14: Übersicht der chirurgischen Eingriffe an pulmonalen NET

	n	%
Gesamt	80	100
Diagnostik	2	2,5
Revision	8	10,0
Primärtumor	57	71,3
→Primäreingriff	54	→67,5
→Sekundäreingriff	3	→3,8
Metastasen	13	16,3
Kurativ	53	66,3
Palliativ	17	21,3

Bei der chirurgischen Therapie des Primärtumors kam das gesamte Spektrum der Thoraxchirurgie zum Einsatz. Neben lappenerhaltenden Resektionen wie atypischen Resektionen (n=8) und Lungensegmentresektionen (n=4), wurden auch komplexe Eingriffe wie Manschettenresektionen (n=3) durchgeführt. Die Mehrheit der Patienten wurde jedoch nicht lappenerhaltend, sondern radikal operiert. Hierfür kamen Verfahren der Lobektomie (n=33), Bilobektomie (n=4) und Pneumonektomie (n=4) (Abb. 27) zum Einsatz.

Abb. 27: Chirurgische Therapie der pulmonalen NET



3.2.3.5 Chirurgische Eingriffe der Pankreas-NET

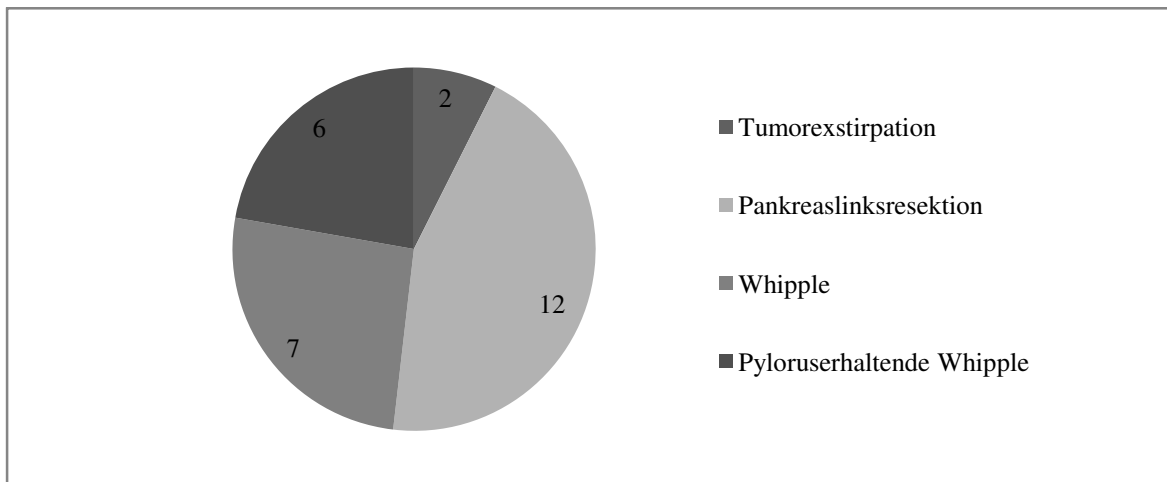
Die Tumore des Pankreas nahmen mit 83 Eingriffen den größten Anteil unter den 210 durchgeführten chirurgischen Verfahren ein (39,5%). In sechs Fällen erfolgten diese aus diagnostischem Grund (zwei Laparoskopien, vier Probeentnahmen), 33 der 83 Verfahren (39,8%) waren komplikationsbedingte Revisionen. Bei den restlichen 44 Eingriffen betrafen 28 (33,8%) den Primärtumor und 16 (19,3%) dessen Metastasen. Im Gegensatz zu den anderen Tumoren, wurden bereits 23 (52,3%) unter palliativem und nur 21 (47,7%) unter kurativem Aspekt operiert. Die Behandlung des Primärtumors erfolgte in 25 von 28 Fällen primär, drei waren Sekundäreingriffe (Tabelle 15).

Tabelle 15: Chirurgische Eingriffe an Pankreas-NET

	n	%
Gesamt	83	100
Diagnostik	6	7,2
Revision	33	39,8
Primärtumor	28	33,8
→Primäreingriff	25	→30,1
→Sekundäreingriff	3	→3,6
Metastasen	16	19,3
Kurativ	21	47,7
Palliativ	23	52,3

Bei der chirurgischen Therapie wichen lokale gewebssparende Verfahren den komplexeren. So fanden lokale Tumorexstirpationen und Eukleationen in nur zwei Fällen statt, Pankreaslinksresektionen jedoch wurden in zwölf, Whipple-Operationen in sieben und Pylorus erhaltende Whipple-Prozeduren in sechs Fällen durchgeführt. Desweiteren lag eine Nachresektion vor (Abb. 28).

Abb. 28: Chirurgische Therapie der Pankreas-NET



3.2.3.6 Chirurgische Eingriffe der Appendix-NET

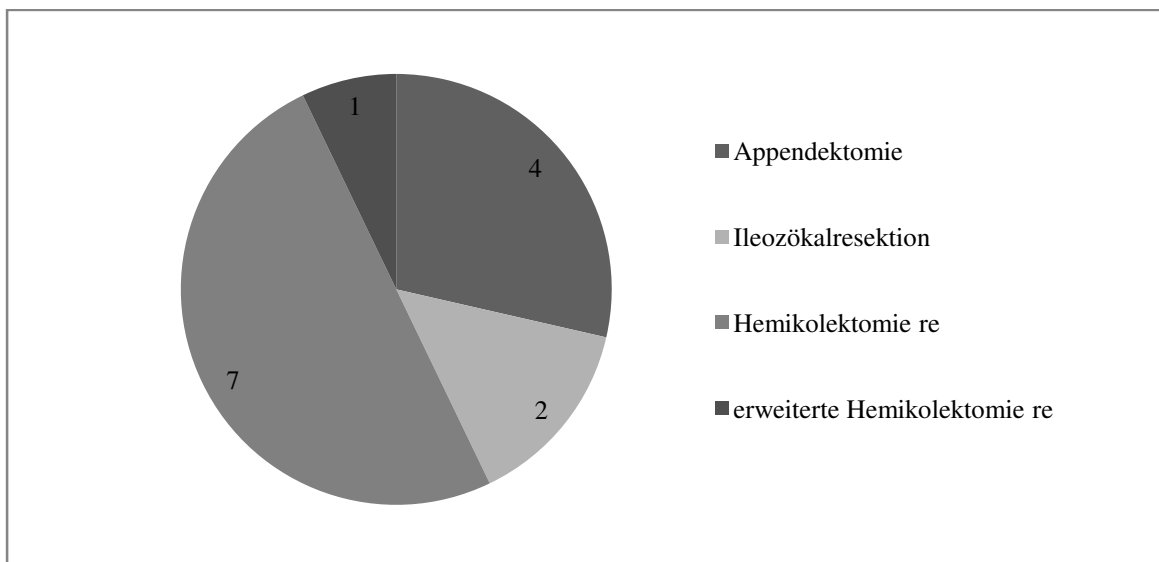
15 (7,1%) der 210 Eingriffe wurden an NET der Appendix vorgenommen. Hierunter fielen weder diagnostische noch komplikationsbedingte Eingriffe. Acht der 14 (53,3%) am Primärtumor durchgeführten Verfahren waren Primär- und sechs (40,0%) Sekundäreingriffe (Nachresektion). Lediglich ein Eingriff (6,7%) erfolgte auf Grund einer Metastase. Elf (73,3%) Eingriffe erfolgten unter kurativer und vier (26,7%) unter palliativer Intention (Tabelle 16).

Tabelle 16: Chirurgische Eingriffe an Appendix-NET

	n	%
Gesamt	15	100
Diagnostik	-	-
Revision	-	-
Primärtumor	14	93,3
→Primäreingriff	8	→53,5
→Sekundäreingriff	6	→40,0
Metastasen	1	6,7
Kurativ	21	47,7
Palliativ	23	52,3

Es wurden vier (26,7%) Appendektomien (hierunter zwei offen mittels Laparotomie, zwei laparoskopische), zwei (13,3%) Ileozökalresektionen, sieben (46,6%) Hemikolektomien rechts und eine (6,7%) erweiterte Hemikolektomie rechts durchgeführt (Abb. 29).

Abb. 29: Chirurgische Therapie der Appendix-NET



3.2.3.7 Chirurgische Eingriffe gastraler NET

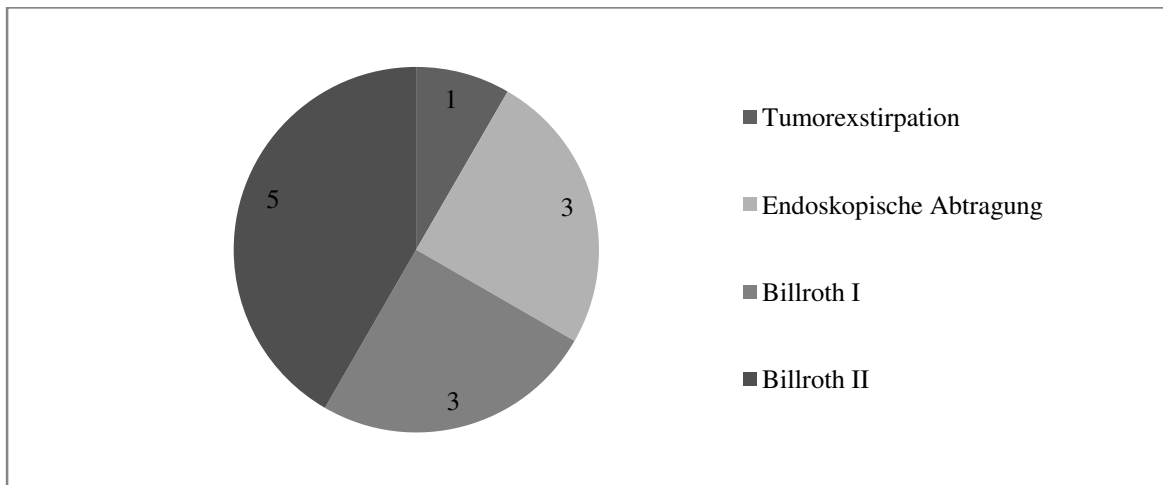
10,0% (n=21) aller chirurgischen Verfahren wurden an neuroendokrinen Tumoren des Magens durchgeführt. Hierzu zählten vier (19,1%) diagnostische und zwei (9,5%) komplikationsbedingte Eingriffe. 12 der 15 (57,1%) Verfahren wurden am Primärtumor und drei (14,3%) an dessen Metastasen vorgenommen. Die Mehrheit (n=11, 52,4%) der Eingriffe erfolgte unter kurativem, lediglich vier (19%) unter palliativem Ansatz. Die meisten (n=10, 47,7%) Eingriffe des Primärtumors waren Primär-, zwei (14,3%) Sekundäreingriffe (Tabelle 17).

Tabelle 17: Chirurgische Eingriffe an Magen-NET

	n	%
Gesamt	21	100
Diagnostik	4	19,1
Revision	2	9,5
Primärtumor	12	57,1
→Primäreingriff	10	→47,7
→Sekundäreingriff	2	→9,5
Metastasen	3	14,3
Kurativ	11	52,4
Palliativ	4	19,0

Neben endoskopischen Abtragungen des Tumors (n=3, 25,0%) oder einer gewebsparenden Resektion durch Tumorexstirpation (n=1, 8,3%) kamen auch hier komplexe chirurgische Resektionen wie die Billroth I- (n=3, 25,0%) und II-Resektion (n=5, 41,7%) zum Einsatz (Abb. 30).

Abb. 30: Chirurgische Therapie der Magen-NET



3.2.3.8 Chirurgische Eingriffe der duodenalen NET

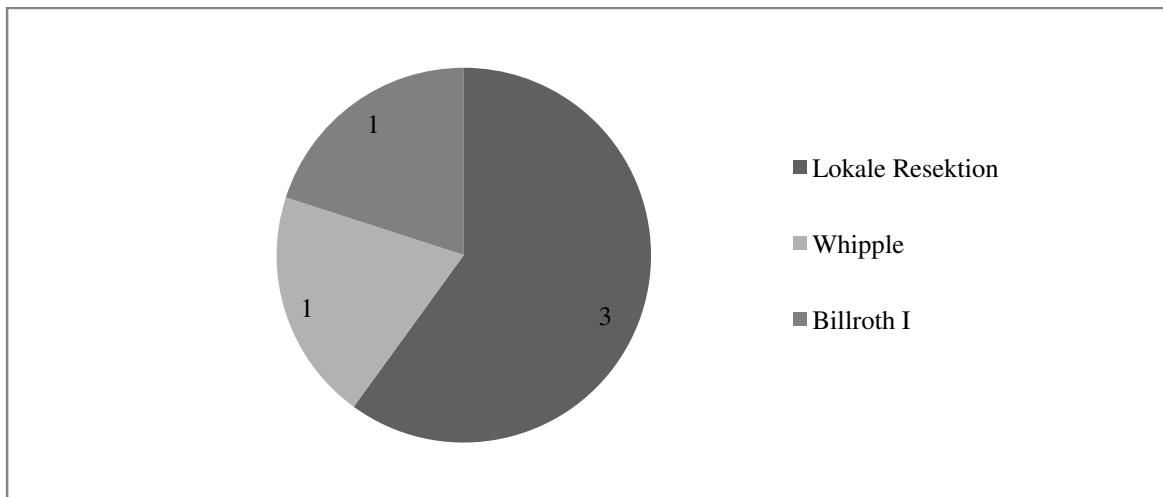
Mit elf Eingriffen nahmen neuroendokrine Tumore des Duodenums den geringsten Anteil (5,2%) der 210 durchgeführten chirurgischen Verfahren ein. Vier (36,4%) der elf Eingriffe stellten komplikationsbedingte Revisionen dar, sieben wurden am Primärtumor (n=6, 54,5%), lediglich ein Verfahren an dessen Metastasen durchgeführt. Sechs der Eingriffe waren kurativ, ein Eingriff (9,1%) palliativ. Diagnostik war nicht erfolgt. (Tabelle 18).

Tabelle 18: Chirurgische Eingriffe an Duodenum-NET

	n	%
Gesamt	11	100
Diagnostik	-	-
Revision	4	36,4
Primärtumor	6	54,5
→ Primäreingriff	5	→45,5
→ Sekundäreingriff	1	→9,0
Metastasen	1	9,1
Kurativ	6	54,5
Palliativ	1	9,1

Bei der chirurgischen Therapie hielten sich lokale Resektionen und erweiterte komplexe Resektionen die Waage. Drei Tumore wurden lokal exzidiert, an jeweils einem Tumor wurden Whipple-Operation und Billroth I-Resektion durchgeführt (Abb. 31).

Abb. 31: Chirurgische Therapie der duodenalen NET



3.2.3.9 Resektionsränder

117 der 210 am Klinikum Großhadern durchgeführten chirurgischen Eingriffe erfolgten am Primärtumor. Die weiteren Eingriffe verteilten sich auf diagnostische Verfahren, komplikationsbedingte Revisionen, sowie Metastasen Chirurgie (vgl. 3.2.3.3, Seite 43). In die Auswertung der Resektionsränder gingen lediglich jene R-Werte ein, welche im Rahmen der Primärtumor Chirurgie erhoben wurden. Für jeden Tumor wurde lediglich ein R-Wert gewertet. Lagen pro Tumor zwei R-Werte vor, z.B. bei Nachresektion ($R_{\text{Nachresektion}}$), nachdem der Primäreingriff keine vollständige Entfernung des Tumors erbrachte ($R_{\text{Primäreingriff}}$), so wurde jeweils der letztere Wert ($R_{\text{Nachresektion}}$) gewertet.

Bei den 117 Eingriffen konnte die Mehrheit der Tumore ($n=102$, 87,2%) vollständig reseziert werden. Lediglich zwölf (10,3%) und drei (2,6%) Tumore wurden R1 und R2 reseziert. Bei Vergleich der einzelnen Lokalisationen zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede (Tabelle 19).

Tabelle 19: Resektionsränder je Lokalisation

Lokalisation	R 0		R 1		R 2	
	(n)	(%) ^a	(n)	(%) ^a	(n)	(%) ^a
Lunge	51	89,5	5	8,8	1	1,8
Pankreas	24	85,7	3	10,7	1	3,6
Appendix	13	92,9	1	7,1	-	-
Magen	8	66,7	3	25,0	1	8,3
Duodenum	6	100	-	-	-	-

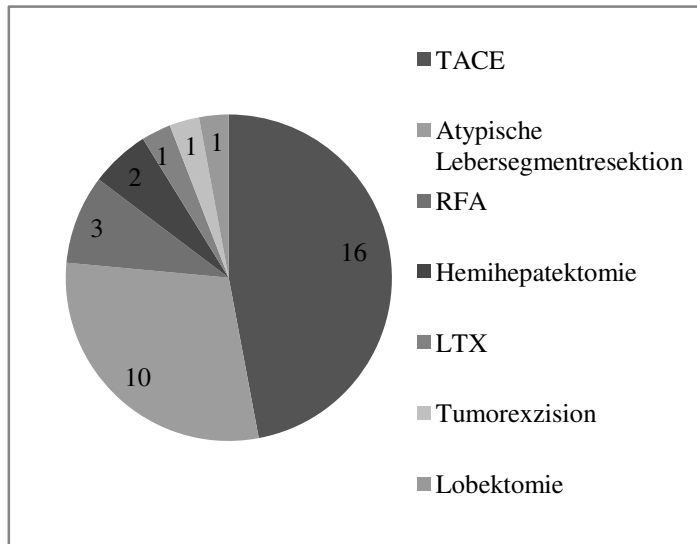
^a Die Prozente beziehen sich auf die jeweiligen Lokalisationen

3.2.3.10 Metastasen Chirurgie

In unserem Patientenkollektiv erfolgten 15,2% (n=32) der 210 chirurgischen Eingriffe auf Grund von Metastasen in Leber (n=30), Lunge (n=1) und Haut (n=1).

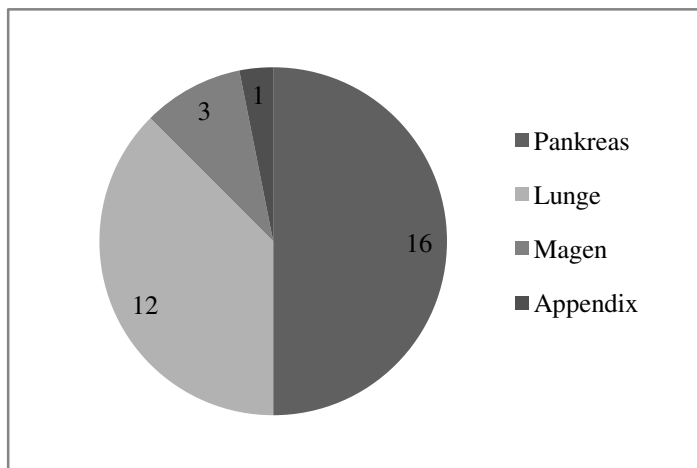
Lebermetastasen wurden dabei vorrangig mittels TACE (n=16) sowie atypischer Lebersegmentresektion (n=10) therapiert. Des Weiteren erfolgten RFA (n=3), Hemihepatektomie (n=2) und Lebertransplantation (n=1). Metastasen in Haut und Lunge wurden lokal exzidiert sowie mittels Lobektomie reseziert (Abb. 32).

Abb. 32: Metastasen Chirurgie am Klinikum Großhadern



Die jeweiligen Primärtumore der behandelten Metastasen stammten in 16 Fällen (50,0%) von NET des Pankreas, zwölf (31,3%) der Lunge, drei (9,4%) des Magens und in einem Fall (3,1%) von NET der Appendix. (Abb. 33).

Abb. 33: Metastasen Chirurgie der einzelnen Tumore



3.2.3.11 Komplikationen

Bei 39 der 210 (18,6%) Eingriffe, welche am Patientenkollektiv durchgeführt wurden, kam es zu perioperativen Komplikationen. Diese traten insbesondere bei Eingriffen am Primärtumor (n=33) auf. Seltener wurden Komplikationen im Rahmen von Metastasenchirurgie (n=3), Revisions Eingriffen (n=2) und diagnostischen Verfahren (n=1) vermerkt.

Die aufgetretenen Komplikationen waren im Einzelnen: Nachblutung mit oder ohne Transfusion (n=13, 33,3%), respiratorische Insuffizienz (n=11, 28,2%), Narbenhernie (n=8, 20,5%), Multiorganversagen, Anastomoseninsuffizienz (je n=6, 15,4%), akutes Nierenversagen, Pneumonie, Sepsis/SIRS (je n=5 12,8%), Fistel, Abszess, Wundheilungsstörung (je n=4, 10,3%), Bridenileus, Verletzung benachbarter Strukturen, Tod (je n=3, 7,7%), Pneumothorax (n=2, 5,1%), Darmperforation und neurologische Komplikation (je n=1, 2,6%). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 20 aufgelistet.

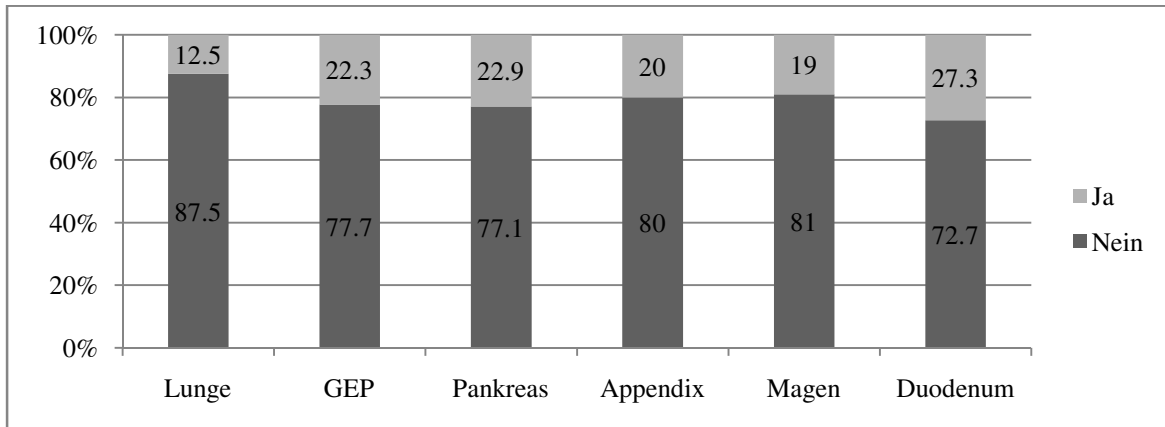
Tabelle 20: Komplikationen

Komplikationen	n	%^a
Nachblutung	13	33,3
Respiratorische Insuffizienz	11	28,2
Narbenhernie	8	20,5
Multiorganversagen	6	15,4
Anastomoseninsuffizienz	6	15,4
Akutes Nierenversagen	5	12,8
Pneumonie	5	12,8
Sepsis/SIRS	5	12,8
Fistel	4	10,3
Abszess	4	10,3
Wundheilungsstörung	4	10,3
Bridenileus	3	7,7
Verletzung benachbarter Strukturen	3	7,7
Tod	3	7,7
Pneumothorax	2	5,1
Darmperforation	1	2,6
Neurologische Komplikation	1	2,6

^a Die Prozentangaben beziehen sich auf 39 aufgetretene Komplikationen. Mehrfachnennungen waren möglich.

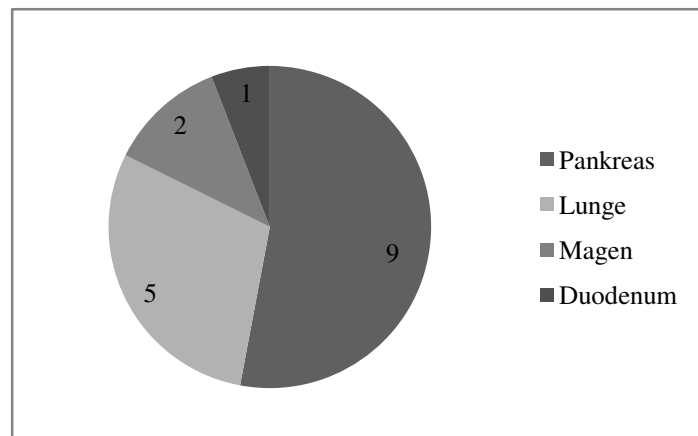
Die häufigsten Komplikationen zeigten sich bei Eingriffen an NET des Duodenums (n=3, 27,3% aller am Duodenum operierten Patienten), Pankreas (n=19, 22,9%) und der Appendix (n=3, 20,0%). Verfahren an NET des Magens (n=4, 19,0%) und der Lunge (n=10, 12,5%) erwiesen sich als vergleichsweise komplikationsarm (Abb. 34). Eine Gegenüberstellung der erhobenen Komplikationsrate von GEP-NET (n=29, 22,3%) und pulmonaler NET lieferte kein statistisch signifikantes Ergebnis (p=0,08).

Abb. 34: Komplikationen der einzelnen Tumore



Bei 17 Patienten war auf Grund perioperativ-aufgetretener Komplikationen die chirurgische Revision nötig. Hierzu zählten neun Patienten mit Pankreas-, fünf mit pulmonalem-, zwei mit Magen- und ein Patient mit duodenalem NET (Abb. 35). Da einige dieser Patienten mehrfach revidiert wurden, belief sich die Gesamtzahl der durchgeführten Revisionseingriffe auf n=47.

Abb. 35: Anzahl der revisionspflichtigen Patienten je Entität



Eine Zusammenfassung aller durchgeführten Therapien je Tumorentität liefert Tabelle 21.

Tabelle 21: Therapieübersicht

Therapie	Lunge		Pankreas		Appendix		Magen		Duodenum	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Gesamt	59	100	41	100	15	100	14	100	7	100
CTX	4	6,8	15	36,6	1	6,7	2	14,3	-	-
Adjuvant	3	5,1	11	26,8	1	6,7	2	14,3	-	-
Neoadjuvant	1	1,7	-	-	-	-	-	-	-	-
Palliativ	-	-	2	4,9	-	-	-	-	-	-
Radio-CTX	-	-	3	7,1	-	-	-	-	-	-
Bestrahlung	3	5,1	8	19,5	-	-	-	-	-	-
PRRT	2	3,4	7	17,1	2	13,3	-	-	-	-
Biotherapie	5	8,5	9	22,0	1	6,7	2	14,3	-	-
Chirurgische Resektion^a	58	98,3	38	92,7	15	100	13	92,9	6	85,7
Metastasen Chirurgie^a	7	11,8	16	39,0	2	13,3	2	14,3	-	-

^a Unabhängig davon, in welcher Institution diese durchgeführt wurde

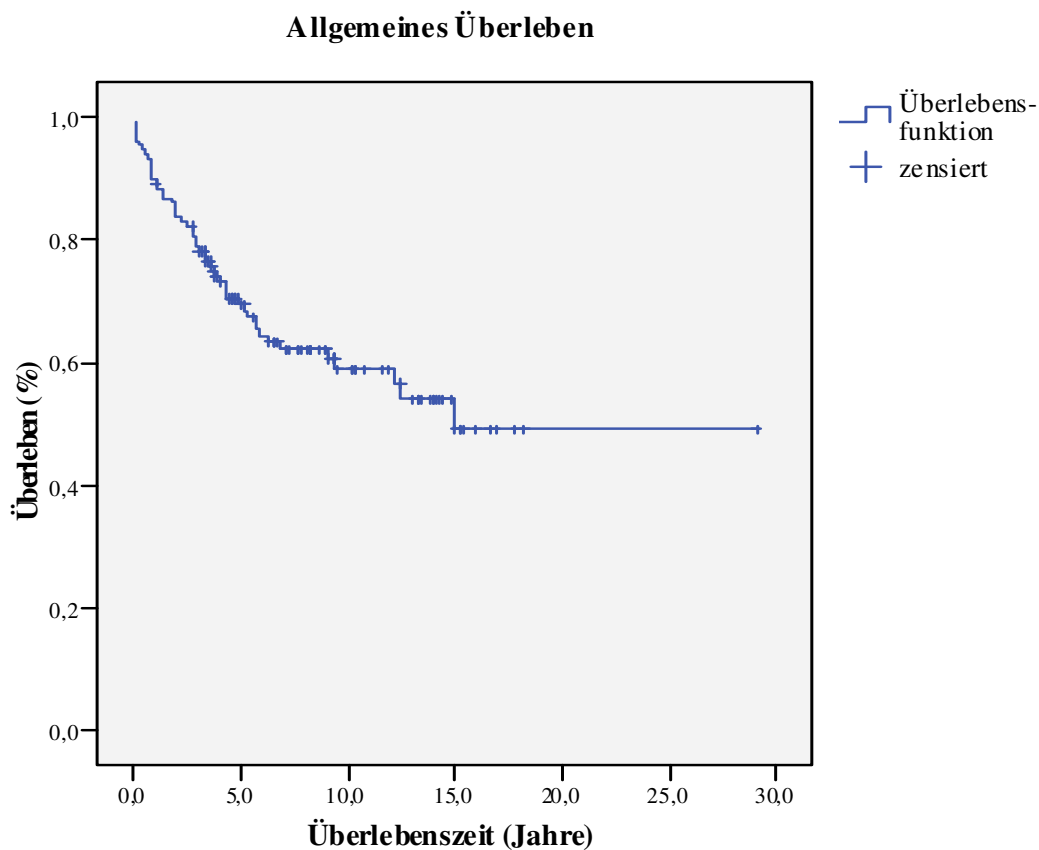
3.3 Überleben

3.3.1 NET im Allgemeinen

Für 130 der 136 Patienten konnte ein Follow-Up erhoben werden. Endpunkt stellte entweder das bekannte Todesdatum des Patienten oder der im Juli 2009 mittels Telefonumfrage erhobene, aktuelle Stand dar. Die mediane Beobachtungszeit betrug 9,2 Jahre. In den folgenden Kaplan-Meier-Kurven wurden die Überlebenszeiten beginnend mit Zeitpunkt der Erstdiagnose berechnet. Da nur sechs der verstorbenen Patienten nicht ihrer Tumorerkrankung selbst erlagen, wurde auf spezifisch-tumorbedingte Überlebenskurven verzichtet. Eine Ausnahme stellt lediglich die Auswertung des lokalisationspezifischen Überlebens (vgl. 3.3.3, S. 58) dar. Hierfür wurden nur jene Patienten eingeschlossen, welche direkt an ihrer Tumorerkrankung verstorben waren.

Das 5- und 10-Jahres-Überleben aller Patienten mit NET lag bei 70,4% und 59,2%. Die mediane Überlebenszeit betrug 5,7 Jahre bei einer medianen Beobachtungszeit von 9,2 Jahren (Abb. 36).

Abb. 36: Überleben aller Patienten mit NET



Insgesamt verstarben 51 Patienten (37,5%) während des Beobachtungszeitraumes, wohingegen 79 Patienten (58,1%) noch am Leben waren. Bei 68 der 79 Überlebenden (86,1%) konnte der aktuelle Tumorstatus erhoben werden. 62 Patienten (45,6% aller Patienten) befanden sich in einem stabilen Zustand ihrer Tumorerkrankung. Bei sechs Patienten (4,4%) zeigte die Erkrankung einen progredienten Verlauf (Auftreten von Metastasen und/oder Tumorrezidiv). Der Karnofsky-Index betrug im Mittel $90,1 \pm 10,1\%$, bei einem minimalen Wert von 60% und maximalen Wert von 100%. Eine Zusammenfassung liefert Tabelle 22.

Tabelle 22: Übersicht Überleben

	(n)	(%)*
Gesamtzahl	136	100
Verstorben	51	37,5
Am Leben	79	58,1
Unbekannt	6	4,4
Tumorbedingter Tod	45	88,2
Nicht tumorbedingt	6	4,4
Mediane ÜZ¹ (Jahre)	5,7	-
5-Jahres-Überleben	-	70,4
10-Jahres-Überleben	-	59,2
Mediane BZ²	9,2	-
Stabil	62	45,6
Progredienz	6	4,4
Karnofsky-Index (%)	$90,1 \pm 10,1$	-

* Mit Ausnahme des 5- und 10 Jahres-Überleben beziehen sich die Prozentzahlen auf alle Patienten mit NET (n=136)

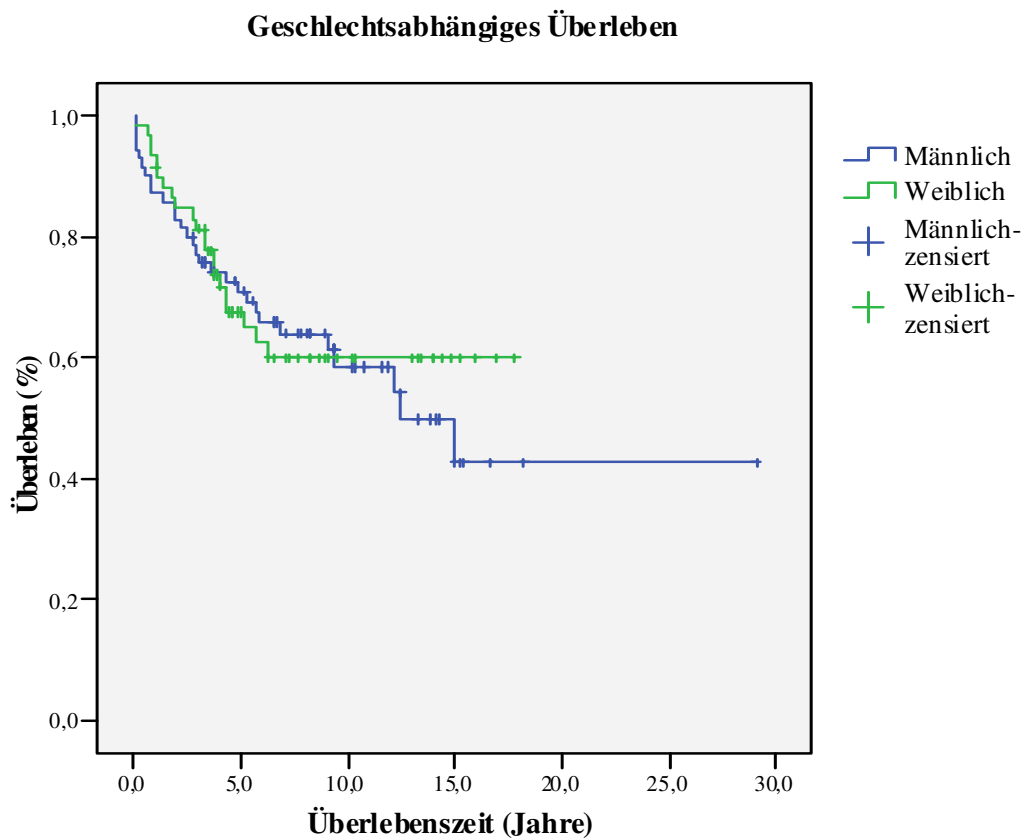
¹ ÜZ= Überlebenszeit

² BZ= Beobachtungszeit

3.3.2 Geschlechtsabhängiges Überleben

Die Untersuchung des geschlechtsabhängigen Überlebens ergab ein 5- und 10-Jahres-Überleben von 71,1% und 58,2% für Männer, bei einem 5- und 10-Jahres-Überleben von 68,0% und 60,1% für Frauen. Die mediane Überlebenszeit der Männer betrug 6,7 Jahre, die der Frauen 4,6 Jahre. Die mediane Beobachtungszeit betrug 9,3 Jahre (Männer) und 7,9 Jahre (Frauen). Der durchgeführte Logrank-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied des Gesamtlebens mit $p=0,74$ (Abb. 37).

Abb. 37: Geschlechtsabhängiges Überleben



Unabhängig des Geschlechtszugehörigkeit wies die Mehrheit der Überlebenden eine stabile Tumorerkrankung auf (Männer: n=32, 43,2% der männlichen Patienten; Frauen: n=30, 48,4%). Der mittlere Karnofsky-Index des männlichen Kollektivs lag bei 90,0±11,0%, der der weiblichen Gruppe bei 91,3±9,1%. Tabelle 23 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 23: Übersicht geschlechtsspezifisches Überleben

	Männlich		Weiblich	
	(n)	(%)*	(n)	(%)*
Gesamtzahl	74	54,4	62	45,6
Verstorben	30	22,1	21	15,4
Am Leben	44	32,4	41	30,1
Unbekannt	3	2,2	3	2,2
Tumorbedingter Tod	27	19,8	18	13,2
Nicht tumorbedingt	3	2,2	3	2,2
Mediane ÜZ¹ (Jahre)	6,7	-	4,6	-
5-Jahres-Überleben	-	71,1	-	68,0
10-Jahres-Überleben	-	58,2	-	60,1
Mediane BZ²	9,3	-	7,9	-
Stabil	32	23,5	30	22,1
Progredienz	4	2,9	2	1,5
Karnofsky-Index (%)	90,0±11,0	-	91,3±9,1	-

* Mit Ausnahme des 5- und 10 Jahres-Überleben beziehen sich die Prozentzahlen auf alle Patienten mit NET (n=136)

¹ ÜZ= Überlebenszeit

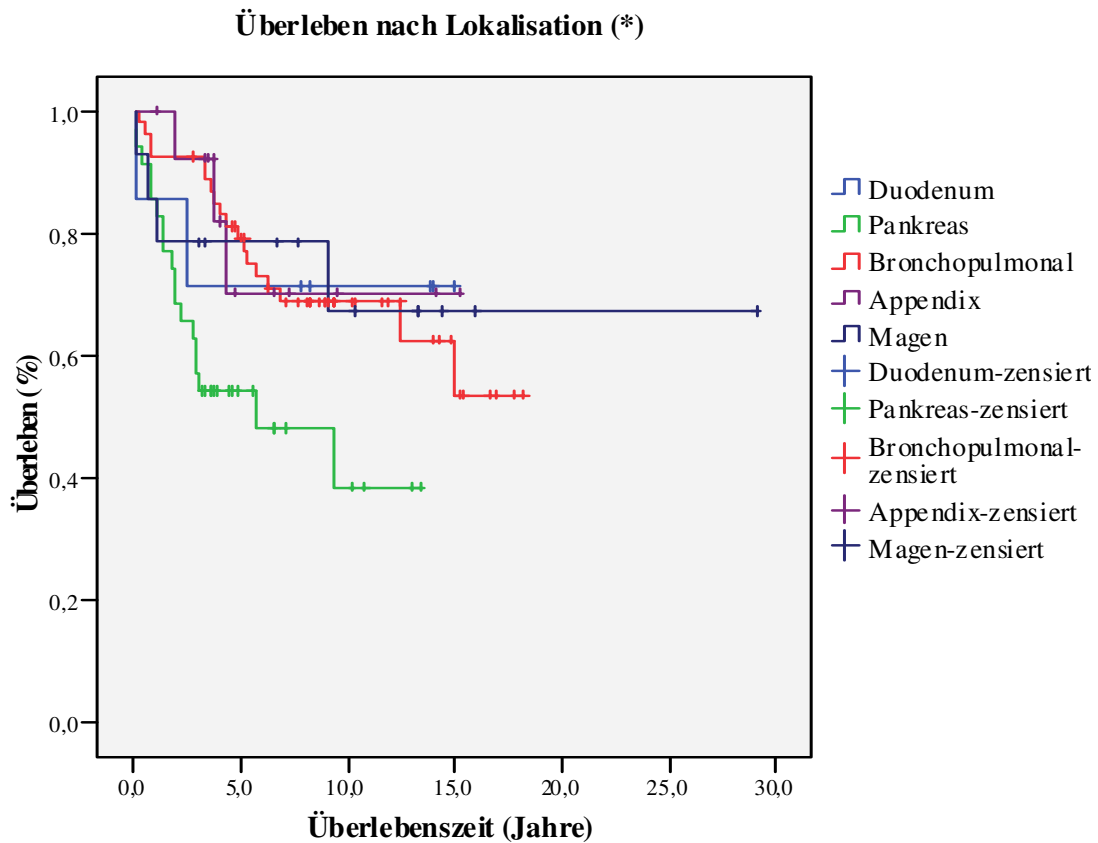
² BZ= Beobachtungszeit

3.3.3 Überleben nach Lokalisation

Wie bereits unter 3.3.1 (S.54) beschrieben, wurden zur Untersuchung des lokalisationspezifischen Überlebens lediglich jene Patienten in die Auswertung inkludiert, welche tumorbedingt verstorben oder noch am Leben waren (tumor-related survival*). In die Auswertung gingen 130 der 136 Patienten ein.

Der Überlebensvergleich der einzelnen Tumorentitäten lieferte im Logrank-Verfahren deutliche Unterschiede. Die Gruppe der Pankreas-NET hob sich statistisch signifikant ($p=0,02$) von der Gruppe der GE-NET (Appendix, Magen, Duodenum) ab. Das Kollektiv der GE-NET präsentierte sich als homogen, relevante Unterschiede waren nicht zu erkennen. Auch die Gruppe der pulmonalen NET grenzte sich statistisch signifikant ($p=0,004$) von der Gruppe der Pankreas-NET ab. Ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Gruppe der GE-NET war jedoch nicht zu vermerken ($p=0,8$) (Abb. 38).

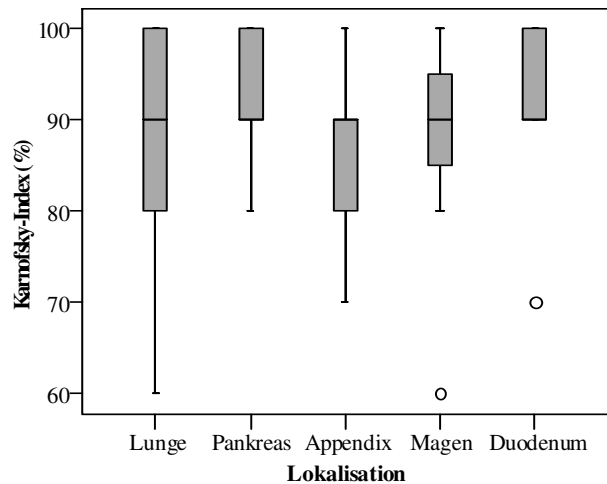
Abb. 38: Überleben nach Lokalisation (*)



Die Mehrheit der lebenden Patienten zeigte unabhängig von der Tumorlokalisation einen stabilen Zustand ihrer Tumorerkrankung (Lunge: 91,2%, GEP-NET: 86,1%). Lediglich ein geringer Anteil wies ein progredientes Erkrankungsmuster auf.

Für das Gesamtkollektiv konnte ein mittlerer Karnofsky-Index von 89,8% mit Werten zwischen 86,0% und 93,5% erhoben werden. Der Minimalwert lag bei 60% (NET der Lunge und des Magens). In jedem Kollektiv wurde der Maximalwert von 100% erreicht (Abb. 39). Im Folgenden wird auf das Überleben der Patienten der einzelnen Tumore eingegangen.

Abb. 39: Lokalisationsabhängiger Karnofsky-Index



3.3.3.1 Lunge

Patienten mit pulmonalen NET wiesen ein 5- und 10-Jahres-Überleben von 79,3% und 69,6% auf. Die mediane Überlebenszeit betrug 8,2 Jahre, der mediane Beobachtungszeitraum 9,3 Jahre. Die Ergebnisse sind in Tabelle 24 zusammengefasst.

Tabelle 24: Übersicht Überleben pulmonaler NET

	(n)	(%)*
Gesamtzahl	59	43,4
Verstorben	19	14,0
Am Leben	36	26,5
Unbekannt	4	2,9
Tumorbedingter Tod	18	13,2
Nicht tumorbedingt	1	0,7
Mediane ÜZ¹ (Jahre)	8,2	-
5-Jahres-Überleben	-	79,3
10-Jahres-Überleben	-	69,6
Mediane BZ²	9,3	-
Stabil	31	22,8
Progredienz	3	2,2
Karnofsky-Index (%)	90,6±10,3	-

* Mit Ausnahme des 5- und 10 Jahres-Überleben beziehen sich die Prozentzahlen auf alle Patienten mit NET (n=136)

¹ ÜZ= Überlebenszeit

² BZ= Beobachtungszeit

3.3.3.2 Pankreas

Patienten mit Pankreas-NET wiesen ein 5- und 10-Jahres-Überleben von 54,3% und 38,2% auf. Die mediane Überlebenszeit betrug 3,2 Jahre, der mediane Beobachtungszeitraum 4,8 Jahre. Tabelle 25 liefert die detaillierten Ergebnisse.

Tabelle 25: Übersicht Überleben Pankreas NET

	(n)	(%)*
Gesamtzahl	41	30,1
Verstorben	22	16,2
Am Leben	17	12,5
Unbekannt	2	1,5
Tumorbedingter Tod	18	13,2
Nicht tumorbedingt	4	2,9
Mediane ÜZ¹ (Jahre)	3,2	-
5-Jahres-Überleben	-	54,3
10-Jahres-Überleben	-	38,2
Mediane BZ²	4,8	-
Stabil	16	11,8
Progredienz	1	0,7
Karnofsky-Index (%)	93,5±7,0	-

* Mit Ausnahme des 5- und 10 Jahres-Überleben beziehen sich die Prozentzahlen auf alle Patienten mit NET (n=136)

¹ ÜZ= Überlebenszeit

² BZ= Beobachtungszeit

3.3.3.3 Appendix

Patienten mit NET der Appendix wiesen ein 5- und 10-Jahres-Überleben von jeweils 70,5% auf. Die mediane Überlebenszeit betrug 4,3 Jahre, der mediane Beobachtungszeitraum 4,7 Jahre. Die Ergebnisse sind in Tabelle 26 zusammengefasst.

Tabelle 26: Übersicht Überleben Appendix-NET

	(n)	(%)*
Gesamtzahl	15	11,0
Verstorben	4	2,9
Am Leben	11	8,1
Unbekannt	-	-
Tumorbedingter Tod	3	2,2
Nicht tumorbedingt	1	0,7
Mediane ÜZ¹ (Jahre)	4,3	-
5-Jahres-Überleben	-	70,5
10-Jahres-Überleben	-	70,5
Mediane BZ²	4,7	-
Stabil	5	3,7
Progredienz	-	-
Karnofsky-Index (%)	86,0±11,4	-

* Mit Ausnahme des 5- und 10 Jahres-Überleben beziehen sich die Prozentzahlen auf alle Patienten mit NET (n=136)

¹ ÜZ= Überlebenszeit

² BZ= Beobachtungszeit

3.3.3.4 Magen

Patienten mit NET des Magens wiesen ein 5- und 10-Jahres-Überleben von 78,8% und 67,5% auf. Die mediane Überlebenszeit betrug 8,3 Jahre, der mediane Beobachtungszeitraum 11,8 Jahre. Tabelle 27 liefert weitere Ergebnisse.

Tabelle 27: Übersicht Überleben Magen-NET

	(n)	(%)*
Gesamtzahl	14	10,3
Verstorben	4	2,9
Am Leben	10	7,4
Unbekannt	-	-
Tumorbedingter Tod	4	2,92
Nicht tumorbedingt	-	-
Mediane ÜZ¹ (Jahre)	8,3	-
5-Jahres-Überleben	-	78,8
10-Jahres-Überleben	-	67,5
Mediane BZ²	11,8	-
Stabil	5	3,7
Progredienz	2	1,5
Karnofsky-Index (%)	87,5±12,8	-

* Mit Ausnahme des 5- und 10 Jahres-Überleben beziehen sich die Prozentzahlen auf alle Patienten mit NET (n=136)

¹ ÜZ= Überlebenszeit

² BZ= Beobachtungszeit

3.3.3.5 Duodenum

Patienten mit duodenalen NET wiesen ein 5- und 10-Jahres-Überleben von 71,6% und 71,4% auf. Die mediane Überlebenszeit betrug 8,2 Jahre, der mediane Beobachtungszeitraum 13,9 Jahre. Tabelle 28 liefert eine Übersicht.

Tabelle 28: Übersicht Überleben Duodenum-NET

	(n)	(%)*
Gesamtzahl	7	5,1
Verstorben	2	1,5
Am Leben	5	3,7
Unbekannt	-	-
Tumorbedingter Tod	2	1,5
Nicht tumorbedingt	-	-
Mediane ÜZ¹ (Jahre)	8,2	-
5-Jahres-Überleben	-	71,6
10-Jahres-Überleben	-	71,4
Mediane BZ²	13,9	-
Stabil	5	3,7
Progredienz	-	-
Karnofsky-Index (%)	90,0±12,3	-

* Mit Ausnahme des 5- und 10 Jahres-Überleben beziehen sich die Prozentzahlen auf alle Patienten mit NET (n=136)

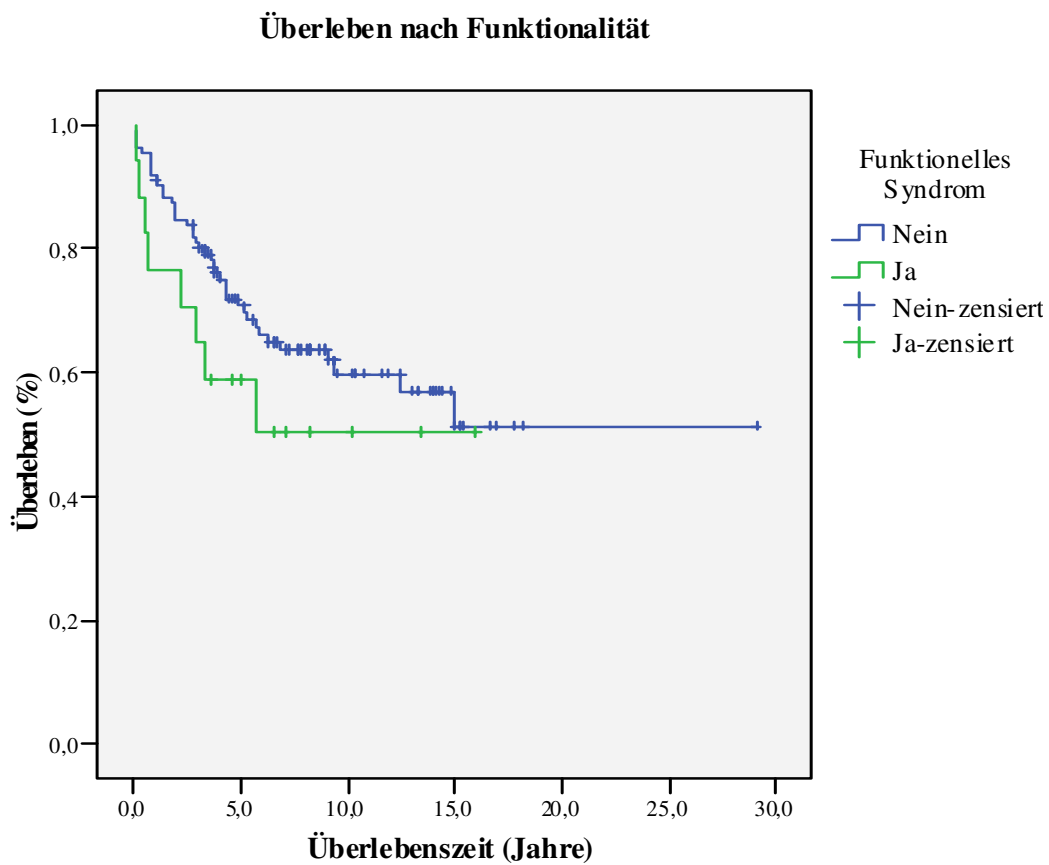
¹ ÜZ= Überlebenszeit

² BZ= Beobachtungszeit

3.3.4 Überleben nach Funktionalität der Tumore

Der Vergleich des Überlebens in Hinsicht auf die Funktionalität der Tumore ergab ein 5- und 10-Jahres Überleben von 58,9% und 50,0% für Patienten mit funktionell aktiven und 71,6% und 60,0% für nicht funktionelle Tumore. Die mediane Beobachtungszeit betrug 7,1 Jahre für funktionelle und 8,8 Jahre für nicht funktionelle Tumore, die mediane Überlebenszeit 4,6 Jahre und 6,1 Jahre. Der Logrank-Test zeigte mit $p=0,3$ keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abb. 40).

Abb. 40: Überleben nach Funktionalität



Insgesamt waren neun der 17 Patienten mit funktionellem Tumor und 70 der 117 Patienten mit funktionell inaktivem Tumor noch am Leben. Die Mehrheit (77,8% der Überlebenden mit funktionellem Tumor und 78,6% der Überlebenden mit funktionell inaktivem Tumor) wies zum Zeitpunkt der Telefonumfrage im Juli eine stabile Tumorerkrankung auf. Der mittlere Karnofsky-Index betrug $90,0 \pm 7,1\%$ (funktionell) und $90,7 \pm 10,5\%$ (nicht funktionell). Die Ergebnisse sind in Tabelle 29 zusammenfassend aufgelistet.

Tabelle 29: Übersicht Überleben nach Funktionalität

	Funktionell		Nicht funktionell	
	(n)	(%)*	(n)	(%)*
Gesamtzahl	17	12,5	117	86,0
Verstorben	8	5,9	42	30,9
Am Leben	9	6,6	70	51,5
Unbekannt	-	-	5	3,7
Tumorbedingter Tod	8	5,9	37	27,2
Nicht tumorbedingt	-	-	5	3,7
Mediane ÜZ¹ (Jahre)	4,6	-	6,1	-
5-Jahres-Überleben	-	58,9	-	71,6
10-Jahres-Überleben	-	50	-	60,0
Mediane BZ²	7,1	-	8,8	-
Stabil	7	5	55	40,4
Progredienz	2	1,5	4	2,9
Karnofsky-Index (%)	$90,0 \pm 7,1$		$90,7 \pm 10,5$	

* Mit Ausnahme des 5- und 10 Jahres-Überleben beziehen sich die Prozentzahlen auf alle Patienten mit NET (n=136)

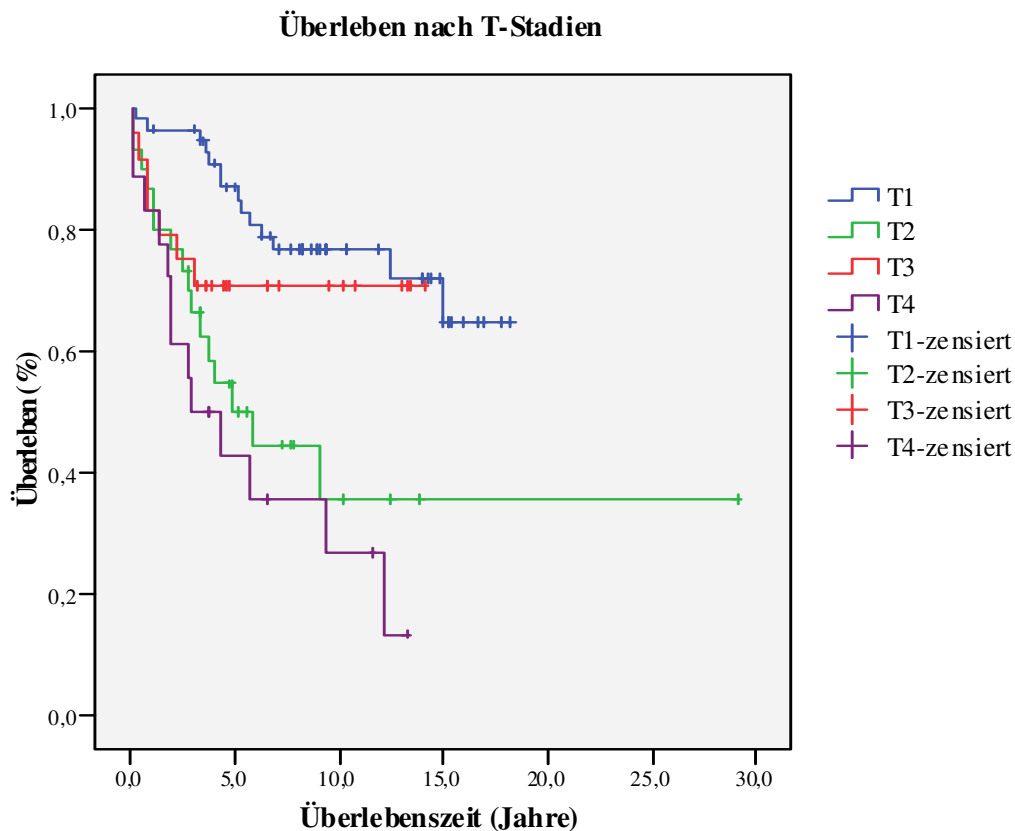
¹ ÜZ= Überlebenszeit

² BZ= Beobachtungszeit

3.3.5 Überleben nach T-Stadium

Unterschiedliche Überlebensprognosen zeigten sich auch bezüglich des vorliegenden T-Stadiums der Primärtumore. Patienten mit einem T1-Tumor wiesen ein 5- und 10-Jahres-Überleben von 86,8% und 77,2% auf, Patienten mit einem T2-Tumor von 50,6% und 35,8%. Bei T3-Tumorpatienten umfasste das 5- und 10-Jahres-Überleben jeweils 71%, bei T4-Tumorpatienten 42,9% und 27,0%. Die mediane Überlebenszeit betrug 8,3 Jahre für T1-, 3,9 Jahre für T2-, 4,5 Jahre für T3- und 3,3 Jahre für T4-Tumorpatienten, bei einer medianen Beobachtungszeit von 9,3 Jahren (T1), 6,4 Jahren (T2), 6,6 Jahren (T3) und 6,5 Jahren (T4). Der Logrank-Test zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied mit $p < 0,001$ zwischen T1 und T2, T1 und T4, sowie zwischen T3 und T4, nicht jedoch unter den anderen Gruppen (T1/T3: $p=0,2$; T2/T3: $p=0,1$; T2/T4: $p=0,3$) (Abb. 41).

Abb. 41: Überleben nach T-Stadium



35 der 43 (81,4%) T1-, elf der 31 (35,4%) T2-, 13 der 26 (50,0%) T3- und drei der fünf (60,0%) T4-Tumorpatienten, die noch am Leben waren, wiesen einen stabilen Zustand ihrer Tumorerkrankung auf. Der mittlere Karnofsky-Index betrug 91,9±8,4% (T1), 91,5±9,0% (T2), 90,0±11,1% (T3) und 77,5±17,1% (T4). Die Ergebnisse sind detailliert in Tabelle 30 aufgelistet.

Tabelle 30: Übersicht Überleben nach T-Stadium

	T1		T2		T3		T4	
	(n)	(%)*	(n)	(%)*	(n)	(%)*	(n)	(%)*
Gesamtzahl	60	44,1	31	22,8	26	19,1	19	14,0
Verstorben	14	10,3	16	11,8	8	5,9	13	9,6
Am Leben	43	31,6	14	10,3	17	12,5	5	3,7
Unbekannt	3	2,2	1	0,7	1	0,7	1	0,7
Tumorbedingter Tod	13	9,6	14	10,3	6	4,4	12	8,8
Nicht tumorbedingt	1	0,7	2	1,5	2	1,5	1	0,7
Mediane ÜZ¹ (Jahre)	8,3	-	3,9	-	4,5	-	3,3	-
5-Jahres-Überleben	-	86,8	-	50,6	-	71,0	-	42,9
10-Jahres-Überleben	-	77,2	-	35,8	-	71,0	-	27,0
Mediane BZ²	9,3	-	6,4	-	6,6	-	6,5	-
Stabil	35	25,7	11	8,1	13	9,6	3	2,2
Progredienz	3	2,2	2	1,5	1	0,7	-	-
Karnofsky-Index (%)	91,9± 8,4	-	91,5± 9,0	-	90,0± 11,1	-	77,5± 17,1	-

* Mit Ausnahme des 5- und 10 Jahres-Überleben beziehen sich die Prozentzahlen auf alle Patienten mit NET (n=136)

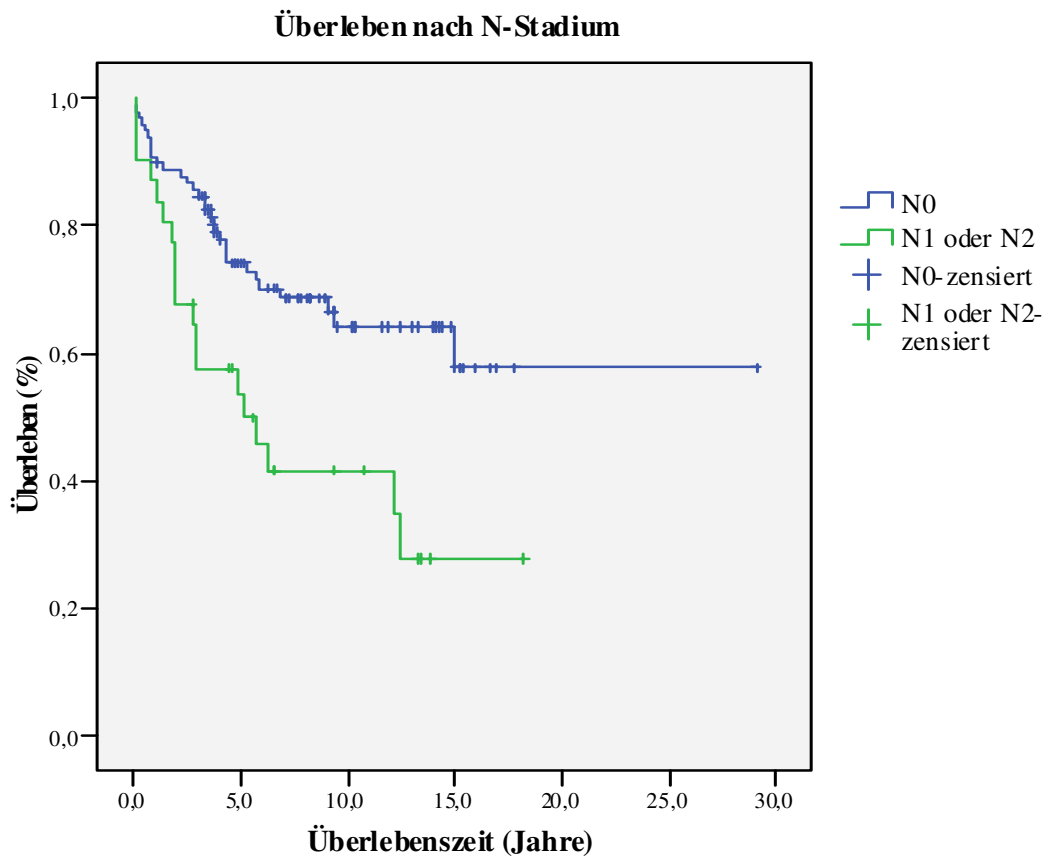
¹ ÜZ= Überlebenszeit

² BZ= Beobachtungszeit

3.3.6 Überleben nach N-Stadium

Hinsichtlich des Lymphknotenstatus waren folgende Unterschiede in den Überlebensprognosen zu vermerken: Das 5- und 10-Jahres-Überleben betrug 74,0% und 64,3% für N0- sowie 53,7% und 41,7% für N1- und N2-Patienten. Das mediane Überleben der N0-Patienten lag bei 6,7 Jahren, das der Patienten mit Lymphknotenmetastasen bei 4,5 Jahren. Der mediane Beobachtungszeitraum umfasste 8,3 Jahre (N0) und 8,0 Jahre (N1 und N2). Im Logrank-Test zeigte sich mit $p=0,02$ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Abb. 42).

Abb. 42: Überleben nach N-Stadium



77,6% der 67 Überlebenden ohne Lymphknotenmetastasen und 83,3% der zwölf Überlebenden mit Lymphknotenmetastasen wiesen eine stabile Tumorerkrankung auf, der Karnofsky-Index war im Mittel $90,1 \pm 10,1\%$ (N0) und $89,2 \pm 10,0\%$ (N1 und N2). Tabelle 31 gibt eine Übersicht der Ergebnisse.

Tabelle 31: Übersicht Überleben nach N-Stadium

	N0		N1 + N2	
	(n)	(%)*	(n)	(%)*
Gesamtzahl	104	76,5	32	23,5
Verstorben	32	23,5	19	14,0
Am Leben	67	49,3	12	8,8
Unbekannt	5	3,7	1	0,7
Tumorbedingter Tod	27	20,0	18	13,2
Nicht tumorbedingt	5	3,7	1	0,7
Mediane ÜZ¹ (Jahre)	6,7	-	4,5	-
5-Jahres-Überleben	-	74,0	-	53,7
10-Jahres-Überleben	-	64,3	-	41,7
Mediane BZ²	8,3	-	8,0	-
Stabil	52	38,2	10	7,4
Progredienz	5	3,7	1	0,7
Karnofsky-Index (%)	$90,1 \pm 10,1$	-	$89,2 \pm 10,0$	-

* Mit Ausnahme des 5- und 10 Jahres-Überleben beziehen sich die Prozentzahlen auf alle Patienten mit NET (n=136)

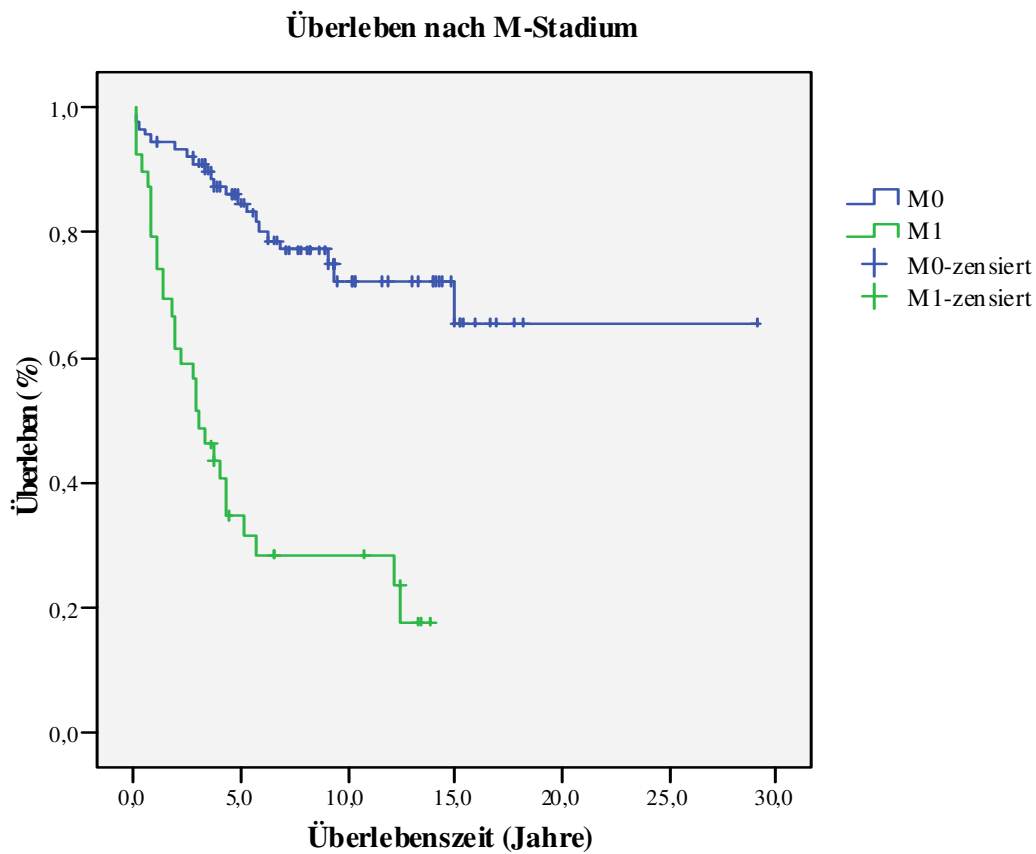
¹ ÜZ= Überlebenszeit

² BZ= Beobachtungszeit

3.3.7 Überleben nach M-Stadium

Der Vergleich der Überlebenszeiten von Patienten ohne (M0) und mit Fernmetastasen (M1) ergab 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 84,8% und 72,6% (M0) sowie 34,5% und 28,5% (M1). Das mediane Überleben lag bei nicht metastasierter Tumorerkrankung bei 7,6 Jahren, bei vorhandenen Fernmetastasen bei 3,0 Jahren. Die mediane Beobachtungszeit betrug 8,3 Jahre (M0) und 8,7 Jahre (M1). Das Überleben der beiden Gruppen unterschied sich mit $p < 0,001$ statistisch signifikant (Abb. 43).

Abb. 43: Überleben nach M-Stadium



55 der 69 (79,7%) Überlebenden ohne Fernmetastasen und sieben der zehn (70,0%) Überlebenden mit Fernmetastasen wiesen eine stabile Tumorerkrankung auf. Der mittlere Karnofsky-Index betrug $91,5 \pm 9,8\%$ (M0) und $84,4 \pm 10,1\%$ (M1). Eine Übersicht liefert Tabelle 32.

Tabelle 32: Übersicht Überleben nach N-Stadien

	M0		M1	
	(n)	(%)*	(n)	(%)*
Gesamtzahl	94	69,1	42	30,9
Verstorben	21	15,4	30	22,1
Am Leben	69	50,7	10	7,4
Unbekannt	4	2,9	2	1,5
Tumorbedingter Tod	17	12,5	28	20,6
Nicht tumorbedingt	4	2,9	2	1,5
Mediane ÜZ¹ (Jahre)	7,6	-	3,0	-
5-Jahres-Überleben	-	84,8	-	34,5
10-Jahres-Überleben	-	72,6	-	28,5
Mediane BZ²	8,3	-	8,7	-
Stabil	55	40,4	7	5,1
Progredienz	5	3,7	1	0,7
Karnofsky-Index (%)	$91,5 \pm 9,8$	-	$84,4 \pm 10,1$	-

* Mit Ausnahme des 5- und 10 Jahres-Überleben beziehen sich die Prozentzahlen auf alle Patienten mit NET (n=136)

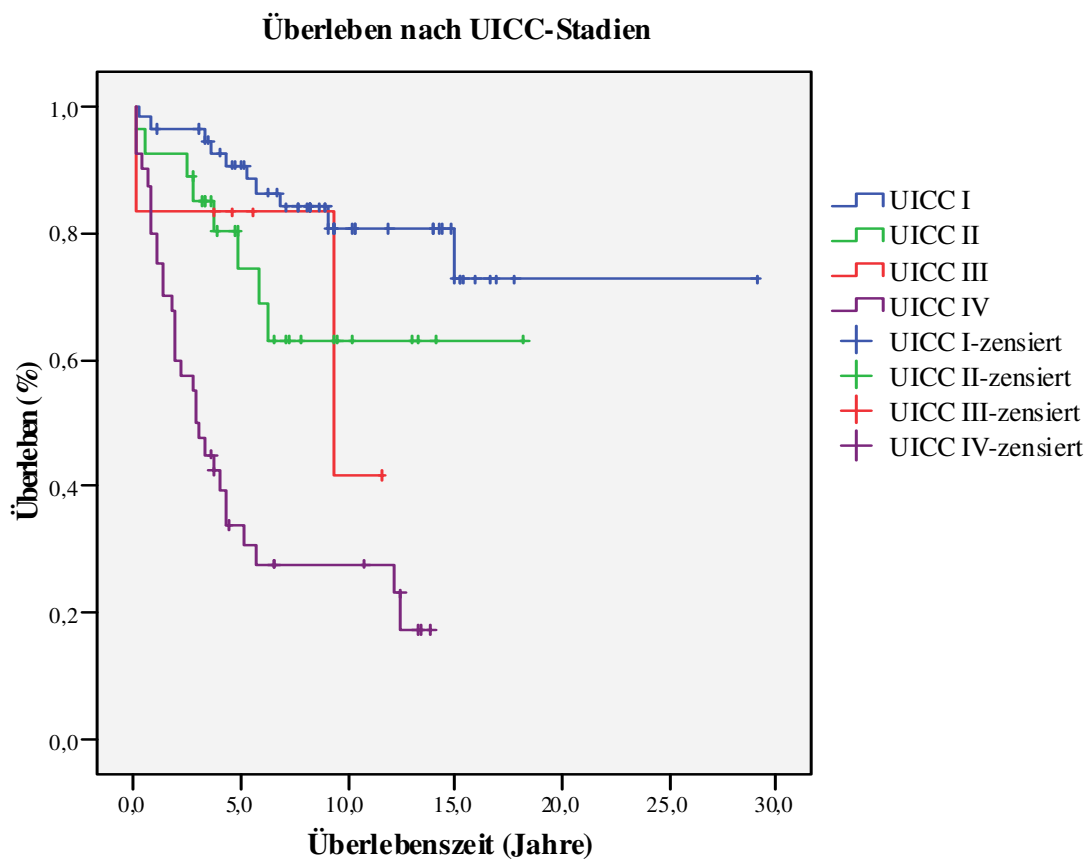
¹ ÜZ= Überlebenszeit

² BZ= Beobachtungszeit

3.3.8 Überleben nach UICC-Stadium

Das 5- und 10-Jahres-Überleben der Patienten mit UICC-Stadium I lag bei 90,7% und 80,8%, das der Patienten mit UICC-Stadium II bei 80,0% und 63,3%. Patienten mit UICC-Stadium III wiesen ein 5- und 10-Jahres-Überleben von 83,6% und 42,0% auf, Patienten mit UICC-Stadium IV lediglich noch von 33,7% und 27,8%. Das mediane Überleben ergab 8,5 Jahre (UICC I), 4,8 Jahre (UICC II), 5,0 Jahre (UICC III) und 2,9 Jahre (UICC IV). Die mediane Beobachtungszeit betrug 10,1 Jahre (UICC I), 7,1 Jahre (UICC II), 5,0 Jahre (UICC III) und 8,7 Jahre (UICC IV). Der Logrank-Test zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen der Gruppe der Patienten mit UICC-Stadium I und IV, sowie zwischen II und IV, nicht aber bei Vergleich der anderen Stadien (UICC I/II: $p=0,07$; UICC I/III: $p=0,2$; UICC II/III: $p=0,9$; UICC III/IV: $p=0,1$) (Abb. 44).

Abb. 44: Überleben nach UICC-Stadium



Die Mehrheit der Überlebenden aller Stadien befanden sich in einem stabilen Tumorstatus ohne progredientem Tumorverlauf oder Rezidiv (UICC I: 80,4%, UICC II: 73,7%, UICC III: 100%, UICC IV: 70%). Der mittlere Karnofsky-Index betrug 91,5±8,3% für Stadium I, 93,3±10,5% für Stadium II, 85,0±19,1% für Stadium III und 84,4±10,1% für Stadium IV. Die Ergebnisse sind in Tabelle 33 zusammengefasst.

Tabelle 33: Übersicht Überleben nach UICC-Stadium

UICC	I		II		III		IV	
	(n)	(%)*	(n)	(%)*	(n)	(%)*	(n)	(%)*
Gesamtzahl	60	44,1	27	19,9	6	4,4	43	31,6
Verstorben	10	7,4	8	5,9	2	1,5	31	22,8
Am Leben	46	33,8	19	14,0	4	2,9	10	7,4
Unbekannt	4	2,9	-	-	-	-	2	1,5
Tumor- bedingter Tod	9	6,6	5	3,7	2	1,5	29	21,3
Nicht tumorbedingt	1	0,7	3	2,2	-	-	2	1,5
Mediane ÜZ¹ (Jahre)	8,5	-	4,8	-	5,0	-	2,9	-
5-Jahres- Überleben	-	90,7	-	80,0	-	83,6	-	33,7
10-Jahres- Überleben	-	80,8	-	63,3	-	42,0	-	27,8
Mediane BZ²	10,1	-	7,1	-	5,0	-	8,7	-
Stabil	37	27,2	14	10,3	4	2,9	7	5,1
Progredienz	4	2,9	1	0,7	-	-	1	0,7
Karnofsky- Index (%)	91,5± 8,3	-	93,3± 10,5	-	85,0± 19,1	-	84,4± 10,1	-

* Mit Ausnahme des 5- und 10 Jahres-Überleben beziehen sich die Prozentzahlen auf alle Patienten mit NET (n=136)

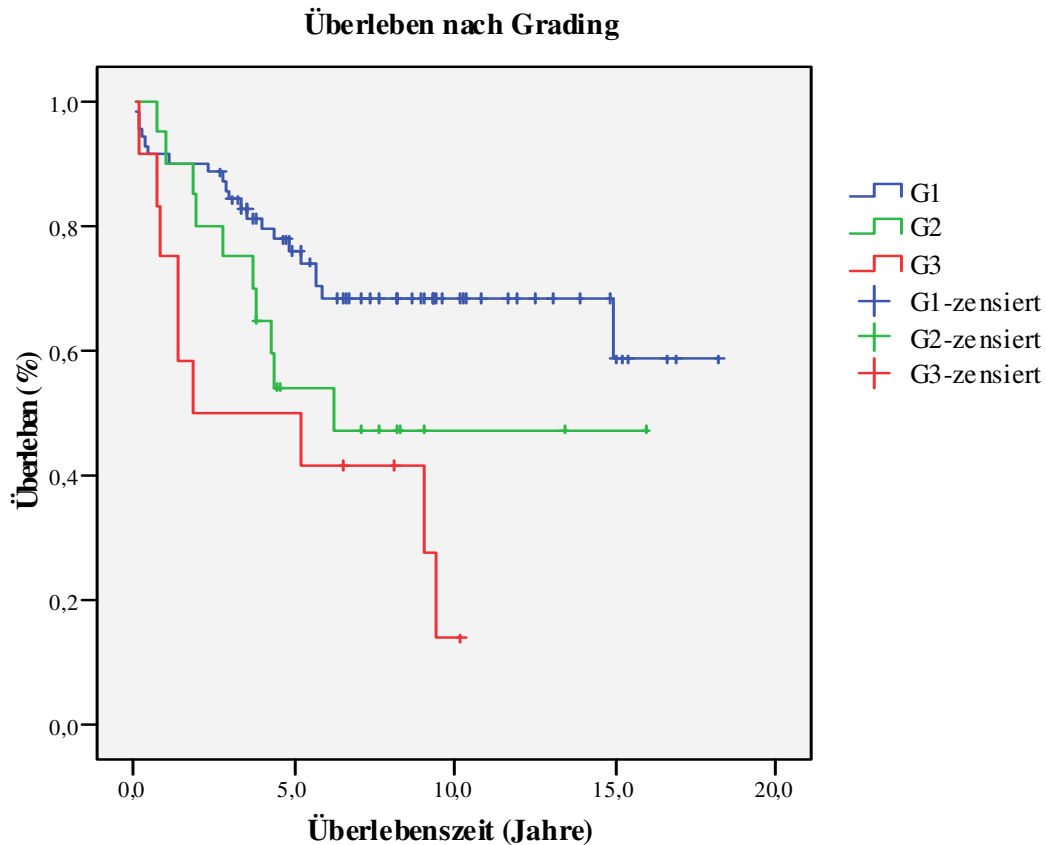
¹ ÜZ= Überlebenszeit

² BZ= Beobachtungszeit

3.3.9 Überleben nach Differenzierungsgrad

Folgende Überlebensunterschiede hinsichtlich des vorliegenden Differenzierungsgrades der Tumore ließen sich erfassen: Das 5- und 10-Jahres-Überleben betrug 76,0% und 68,5% für die G1-, 54,4% und 47,5% für die G2- und 50,1% und 13,9% für die G3-Tumorpatienten. Das mediane Überleben lag bei 6,4 Jahren für G1-, 4,4 Jahren für G2- und 3,6 Jahren für G3-Tumore bei einer medianen Beobachtungszeit von 8,6 Jahren (G1), 7,9 Jahren (G2) und 8,1 Jahren (G3). Der Logrank-Test lieferte mit $p=0,001$ einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen G1 und G3 (Abb. 45).

Abb. 45: Überleben nach Grading



Eine stabile Tumorerkrankung wiesen 39 der 49 (79,6%) G1-, zehn der zehn (100%) G2- und einer der drei (33,3%) G3-Tumor-Überlebenden auf. Der mittlere Karnofsky-Index betrug $91,0 \pm 10,1\%$ (G1), $91,0 \pm 7,4\%$ (G2) und $80,0 \pm 0\%$ (G3). Der Logrank-Test zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der G1- und G3-Gruppe ($p=0,001$), jedoch nicht unter den anderen Gruppen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 34 aufgelistet.

Tabelle 34: Übersicht Überleben nach Grading

	G1		G2		G3	
	(n)	(%)*	(n)	(%)*	(n)	(%)*
Gesamtzahl	75	55,1	21	15,4	12	8,8
Verstorben	21	15,4	10	7,4	9	6,6
Am Leben	49	36,0	10	7,4	3	2,2
Unbekannt	5	3,7	1	0,7	-	-
Tumorbedingter Tod	19	14,0	9	6,6	9	6,6
Nicht tumorbedingt	2	1,5	1	0,7	-	-
Mediane ÜZ¹ (Jahre)	6,4	-	4,4	-	3,6	-
5-Jahres-Überleben	-	76,0	-	54,4	-	50,1
10-Jahres-Überleben	-	68,5	-	47,5	-	13,9
Mediane BZ²	8,6	-	7,9	-	8,1	-
Stabil	39	28,7	10	7,4	1	0,7
Progredienz	4	2,9	-	-	1	0,7
Karnofsky-Index (%)	$91,0 \pm 10,1$	-	$91,0 \pm 7,4$	-	$80,0 \pm 0$	-

* Mit Ausnahme des 5- und 10 Jahres-Überleben beziehen sich die Prozentzahlen auf alle Patienten mit NET (n=136)

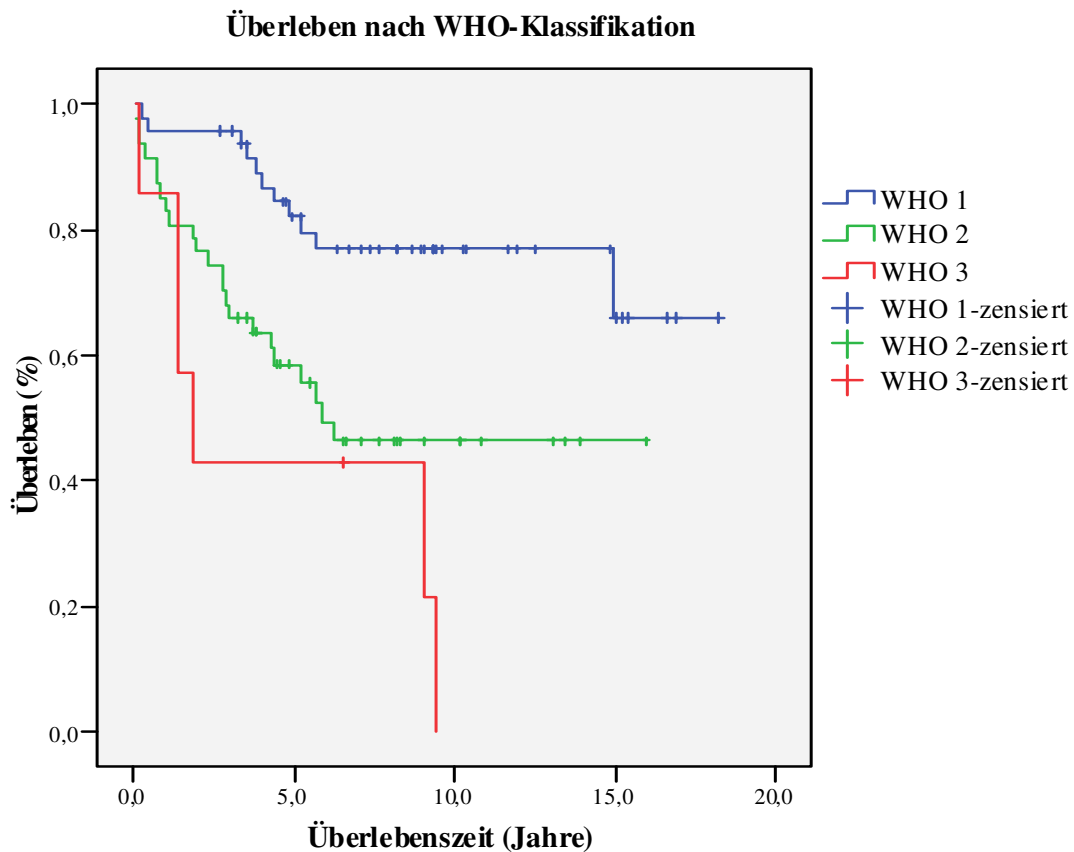
¹ ÜZ= Überlebenszeit

² BZ= Beobachtungszeit

3.3.10 Überleben nach WHO-Stadien

Das 5- und 10-Jahres-Überleben lag bei 82,2% und 76,8% für neuroendokrine Tumore (WHO 1), 58,9% und 46,2% für neuroendokrine Karzinome (WHO 2) und 42,8% für niedrigdifferenzierte neuroendokrine Karzinome (WHO 3). Das mediane Überleben betrug 8,2 Jahre (WHO 1), 4,4 Jahre (WHO 2) und 1,9 Jahre (WHO 3) bei einer medianen Überlebenszeit von 9,1 Jahren (WHO 1), 7,4 Jahren (WHO 2) und 6,5 Jahren (WHO 3). Ein statistisch signifikanter Unterschied war im Logrank-Test mit $p < 0,001$ zwischen der WHO-Gruppe 1 und 2 zu vermerken (Abb. 46).

Abb. 46: Überleben nach WHO-Klassifikation



28 der 37 Überlebenden der WHO-Gruppe 1 und 22 der 24 Überlebenden der WHO-Gruppe 2 wiesen eine stabile Tumorerkrankung mit einem mittleren Karnofsky-Index von $91,0 \pm 9,5\%$ (WHO 1) und $90,0 \pm 9,3\%$ (WHO 2) auf. Lediglich ein Patient aus der Gruppe der WHO-3- Tumore war am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben, oben genannte Faktoren konnten für ihn jedoch nicht erhoben werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 35 aufgelistet.

Tabelle 35: Übersicht Überleben nach WHO-Klassifikation

WHO	1		2		3	
	(n)	(%)*	(n)	(%)*	(n)	(%)*
Gesamtzahl	52	38,2	49	36,0	7	5,1
Verstorben	11	8,1	23	16,9	6	4,4
Am Leben	37	27,2	24	17,6	1	0,7
Unbekannt	4	2,9	2	1,5	-	-
Tumorbedingter Tod	11	8,1	23	14,7	6	4,4
Nicht tumorbedingt	-	-	3	2,2	-	-
Mediane ÜZ¹ (Jahre)	8,2	-	4,4	-	1,9	-
5-Jahres-Überleben	-	82,2	-	58,9	-	42,8
10-Jahres-Überleben	-	76,8	-	46,2	-	-
Mediane BZ²	9,1	-	7,4	-	6,5	-
Stabil	28	20,6	22	16,2	-	-
Progredienz	3	2,2	2	1,5	-	-
Karnofsky-Index (%)	$91,0 \pm 9,5$	-	$90,0 \pm 9,3$	-	-	-

* Mit Ausnahme des 5- und 10 Jahres-Überleben beziehen sich die Prozentzahlen auf alle Patienten mit NET (n=136)

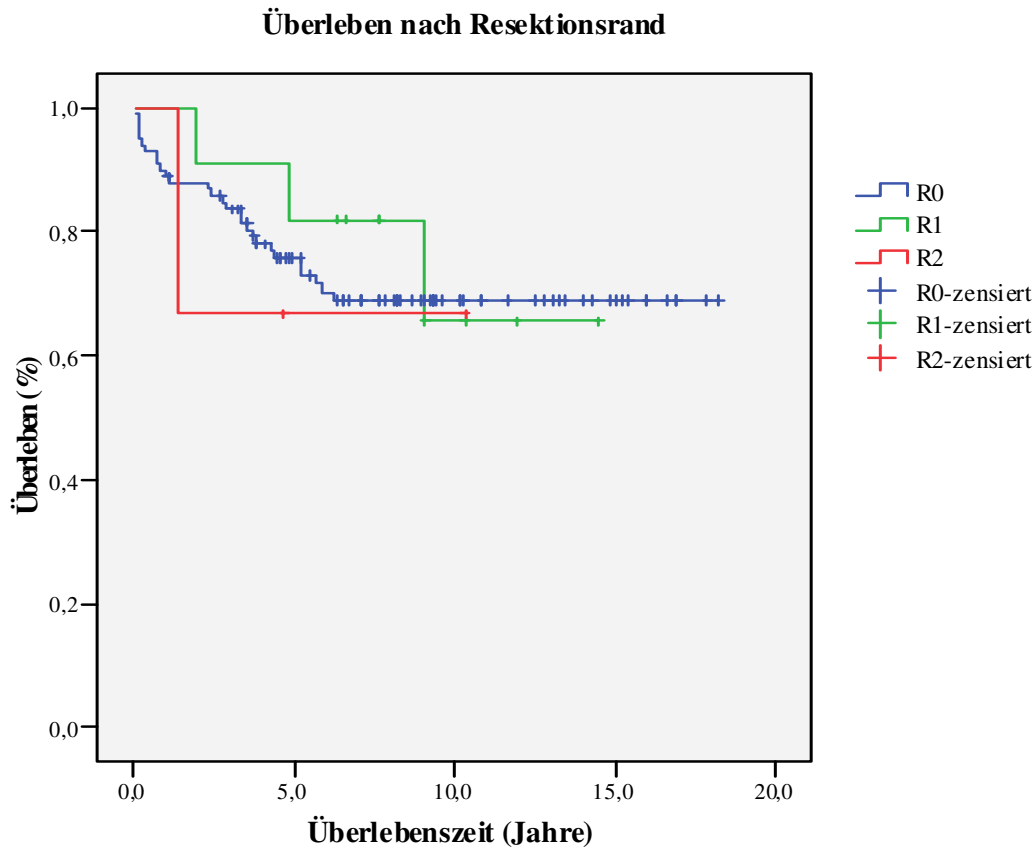
¹ ÜZ= Überlebenszeit

² BZ= Beobachtungszeit

3.3.11 Überleben nach Resektionsabstand

Auf Grund zu geringer Fallzahlen wurden die Ergebnisse der R1- (n=12) und R2- (n=3) Resektionen zusammengefasst. Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich ein 5- und 10-Jahres-Überleben von 75,7% und 68,9% für R0- sowie 77,8% und 65,1% für R1- und R2- Patienten. Das mediane Überleben lag bei 6,4 Jahren für Patienten mit vollständig (R0) und bei 7,7 Jahren für Patienten mit nicht vollständig reseziertem Tumor (R1 und R2). Die mediane Beobachtungszeit betrug 8,2 Jahre (R0) und 8,4 Jahre (R1 und R2). Ein statistisch signifikanter Unterschied lag laut Logrank-Test mit $p=0,8$ nicht vor (Abb. 47).

Abb. 47: Überleben nach Resektionsabstand



57 der 71 (80,3%) Überlebenden mit R0- und 7 der 10 (70,0%) Überlebenden mit R1- und R2-Status wiesen eine stabile Tumorerkrankung auf. Der mittlere Karnofsky-Index betrug $90,5 \pm 9,1\%$ (R0) und $95,7 \pm 5,3\%$ (R1 und R2). Die Ergebnisse sind in Tabelle 36 aufgelistet.

Tabelle 36: Übersicht Überleben nach Resektionsabstand

	R0		R1 + R2	
	(n)	(%)*	(n)	(%)*
Gesamtzahl	102	87,2	15	11,0
Verstorben	28	20,6	4	2,9
Am Leben	71	52,2	10	7,4
Unbekannt	3	2,2	1	0,7
Tumorbedingter Tod	25	18,4	4	2,9
Nicht tumorbedingt	3	2,2	-	-
Mediane ÜZ¹ (Jahre)	6,4	-	7,7	-
5-Jahres-Überleben	-	75,7	-	77,8
10-Jahres-Überleben	-	68,9	-	65,1
Mediane BZ²	8,2	-	8,4	-
Stabil	57	41,9	7	5,1
Progredienz	4	2,9	-	-
Karnofsky-Index (%)	$90,5 \pm 9,1$	-	$95,7 \pm 5,3$	-

* Mit Ausnahme des 5- und 10 Jahres-Überleben beziehen sich die Prozentzahlen auf alle Patienten mit NET (n=136)

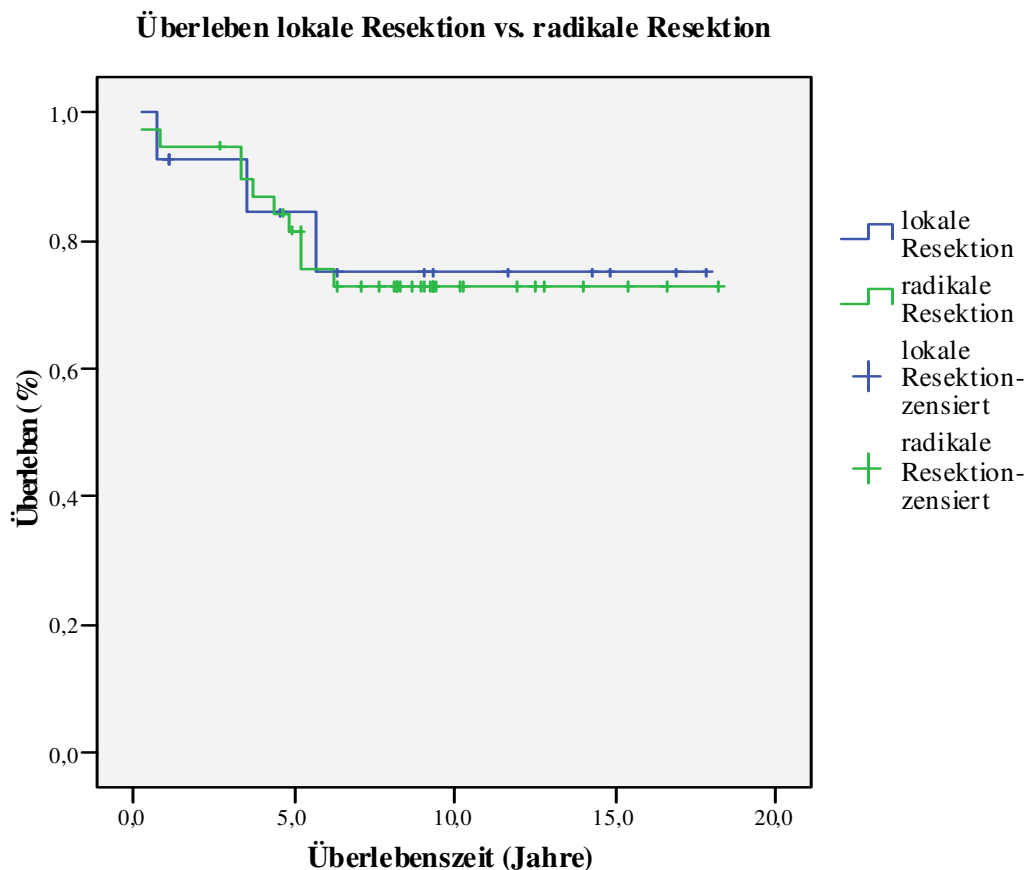
¹ ÜZ= Überlebenszeit

² BZ= Beobachtungszeit

3.3.12 Überleben der pulmonalen NET in Bezug auf die Radikalität der chirurgischen Therapie

In dieser Auswertung wurden die Patienten mit pulmonalen NET, deren Primärtumor mittels lokaler Resektion (Lungensegmentresektion oder atypische Resektion) therapiert wurde, mit denen verglichen, an welchen eine Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumonektomie im Sinne einer radikalen Therapie vorgenommen wurde. Es zeigte sich ein 5- und 10-Jahres-Überleben von 84,6% und 74,9% für lokal-resezierte Patienten und von 81,7% und 72,9% für Patienten, welche radikal therapiert wurden. Die mediane Überlebenszeit betrug 7,7 Jahre für lokal- und 8,2 Jahre für radikal-resezierte Patienten bei einer medianen Beobachtungszeit von jeweils 9,3 Jahren. Die beiden Gruppen unterschieden sich im Logrank-Test mit einem $p=0,9$ jedoch statistisch nicht signifikant (Abb. 48).

Abb. 48: Überleben nach OP-Verfahren



Unter den elf Überlebenden der lokal-resezierten und unter den 29 Überlebenden der radikal-resezierten befanden sich elf (100%) bzw. 23 (79,3%) Patienten in einem stabilen Status ihrer Tumorerkrankung. Der mittlere Karnofsky-Index betrug $88,0 \pm 12\%$ (lokale Resektion) und $91,7 \pm 9,2\%$ (radikale Resektion). Tabelle 37 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 37: Übersicht Überleben nach OP-Verfahren

	Lokale Resektion		Radikale Resektion	
	(n)	(%) ^a	(n)	(%) ^a
Gesamtzahl	15	7,1	41	30,1
Verstorben	3	2,2	10	7,4
Am Leben	11	8,1	29	21,3
Unbekannt	1	0,7	2	1,5
Tumorbedingter Tod	3	2,2	9	6,6
Nicht tumorbedingt	-	-	1	0,7
Mediane ÜZ¹ (Jahre)	7,7	-	8,2	-
5-Jahres-Überleben	-	84,6	-	81,7
10-Jahres-Überleben	-	74,9	-	72,9
Mediane BZ²	9,3	-	9,3	-
Stabil	11	8,1	23	16,9
Progredienz	-	-	3	2,2
Karnofsky-Index (%)	$88,0 \pm 12$	-	$91,7 \pm 9,2$	-

* Mit Ausnahme des 5- und 10 Jahres-Überleben beziehen sich die Prozentzahlen auf alle Patienten mit NET (n=136)

¹ ÜZ= Überlebenszeit

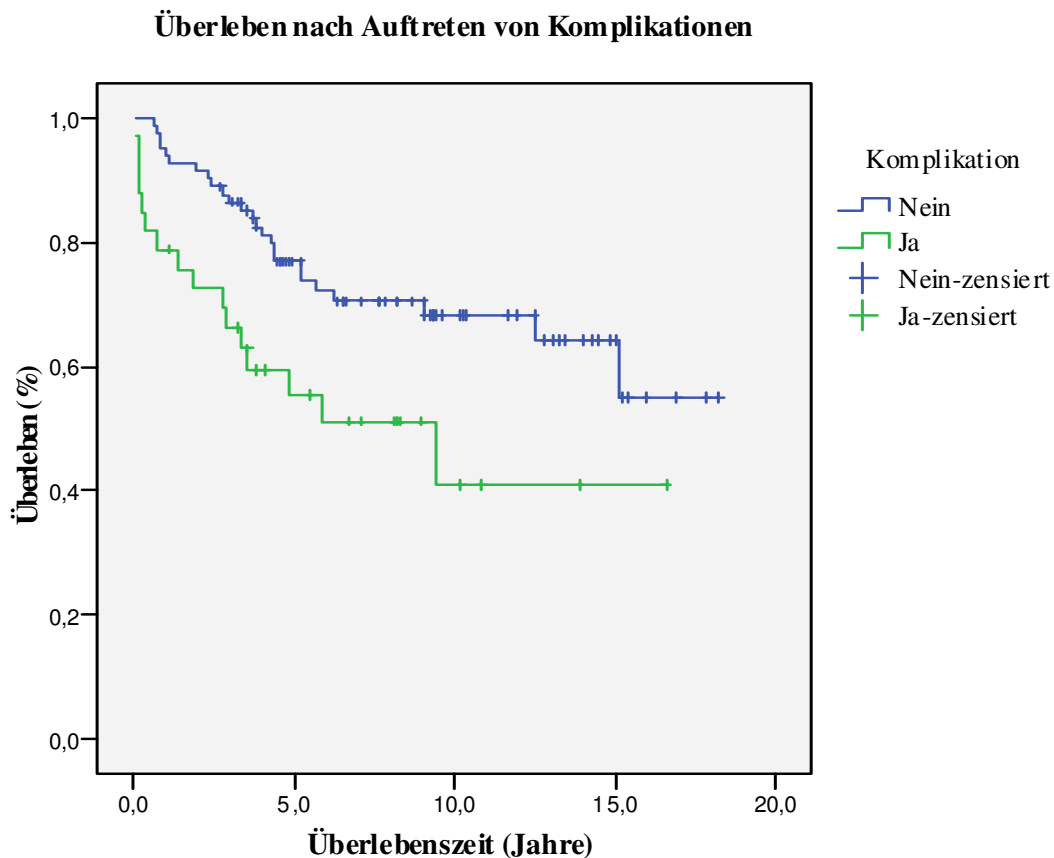
² BZ= Beobachtungszeit

3.3.13 Überleben der Patienten mit und ohne aufgetretenen Komplikationen

Für diese Überlebenskurve wurden aus der Operationsdatei 119 Datensätze ausgewählt, die jeweils einem Eingriff pro Patient entsprachen. Somit sollten Doppelerfassungen von Patienten, welche mehrfach operiert wurden, vermieden werden. Dabei wurden jene Patienten, bei denen am Klinikum Großhadern (unabhängig von Art und Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffes) Komplikationen aufgetreten waren, der Komplikationsgruppe zugewiesen. Hieraus ergaben sich 85 Patienten ohne und 34 Patienten mit aufgetretenen Komplikationen.

Das 5- und 10-Jahres-Überleben lag bei 76,7% und 68,2% für Patienten ohne perioperativen Komplikationen und bei 55,6% und 40,6% für Patienten, bei denen Komplikationen aufgetreten waren. Die mediane Überlebenszeit betrug 6,3 Jahre für Patienten ohne aufgetretene Komplikationen und 3,8 Jahre für Patienten mit Komplikationen bei einer medianen Beobachtungszeit von 9,0 Jahren und 7,6 Jahren. Ein statistisch signifikanter Unterschied lag laut Logrank-Test mit $p=0,01$ vor (Abb. 49).

Abb. 49: Überleben Komplikationen vs. nicht Komplikationen



44 der 56 (78,6%) Überlebenden ohne und 13 der 16 (81,3%) Überlebenden mit aufgetretenen Komplikationen wies eine stabile Tumorerkrankung auf. Der mittlere Karnofsky-Index betrug $91,4 \pm 9,3\%$ (\emptyset Komplikation) und $90,0 \pm 10,7\%$ (Komplikation). Die Ergebnisse sind in Tabelle 38 aufgelistet.

Tabelle 38: Übersicht Überleben nach Komplikationen

	\emptyset Komplikation		Komplikation	
	(n)	(%) ^a	(n)	(%) ^a
Gesamtzahl	85	62,5	34	25,0
Verstorben	25	18,4	17	12,5
Am Leben	56	41,2	16	11,8
Unbekannt	-	-	1	0,7
Tumorbedingter Tod	23	16,9	14	10,3
Nicht tumorbedingt	2	1,5	2	1,5
Mediane ÜZ¹ (Jahre)	6,3	-	3,8	-
5-Jahres-Überleben	-	76,7	-	55,6
10-Jahres-Überleben	-	68,2	-	40,6
Mediane BZ²	9,0	-	7,6	-
Stabil	44	32,4	13	9,6
Progredienz	2	1,5	2	1,5
Karnofsky-Index (%)	$91,4 \pm 9,3$	-	$90,0 \pm 10,7$	-

* Mit Ausnahme des 5- und 10 Jahres-Überleben beziehen sich die Prozentzahlen auf alle Patienten mit NET (n=136)

¹ ÜZ= Überlebenszeit

² BZ= Beobachtungszeit

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Schwächen der Arbeit

Neuroendokrine Tumore stellen eine sehr *heterogene Gruppe* dar. Sie können in nahezu allen Organen des Körpers entstehen und weisen je nach Lokalisation ein spezifisches biologisches Verhalten, unterschiedliche Krankheitsverläufe und Prognosen auf (58). Selbst die Tumore, die derselben anatomischen Struktur und somit Tumorentität abstammen, unterscheiden sich dennoch in Faktoren wie Funktionalität (Insulinom vs. nicht funktioneller Pankreas-NET), Histologie (TC vs. AC bei pulmonalen NET) oder Ätiologie (Typ I und II Magen-NET vs. Typ III Magen-NET). Um dieser großen Heterogenität gerecht zu werden und eine Verzerrung der Ergebnisse zu verhindern, wäre eine Analyse mit Gegenüberstellung jeder sich unterscheidenden Tumorentität nötig gewesen. Da jedoch das Ziel der Arbeit, eine Analyse über das gesamte Krankengut zu erstellen und somit allgemeine Aussagen über Patienten mit NET treffen zu können, nicht aus den Augen verloren werden sollte, war es ebenso wichtig, das Patientengut in seiner Gesamtheit anzusehen. Um beiden Aspekten angemessen nachzukommen, wurde daher die Auswertung vorrangig unter Einsatz des kompletten Patientenkollektivs durchgeführt, um folgend im nächsten Schritt zwischen pulmonalen NET, GEP-NET und ggf. den einzelnen Subentitäten zu vergleichen.

Hieraus ergab sich jedoch folgende Problematik: Die Ergebnisse dieser Analyse, die das gesamte Patientenkollektiv, also sowohl *pulmonale NET als auch GEP-NET* betreffen, waren mit Ergebnissen der Literatur nur eingeschränkt vergleichbar. Bis auf Analysen großer Datenbanken wie der SEER und der NCI (47) fanden sich keine vergleichbaren Studien, die GEP-NET und pulmonale NET gemeinsam behandelten. Des Weiteren waren in Analysen über gastrointestinale NET nicht nur die in unserer Analyse ausgewerteten Tumore von Pankreas, Appendix, Magen und Duodenum vertreten, sondern auch andere NET wie die des midguts (Ileum, Jejunum, Kolon) und des hindguts (Kolon, Rektum), was einen direkten Vergleich unserer GEP-NET-Gruppe mit jenen in der Literatur erschwerte.

Bei der Evaluation der Ergebnisse ist des Weiteren zu berücksichtigen, dass es sich in dieser Analyse um ein *selektiertes Krankengut* handelte. Alle Patienten wurden chirurgisch versorgt, was einen ausreichenden, operationsfähigen Allgemeinzustand voraussetzte. Auch muss an einen möglichen *Selektions-Bias* gedacht werden. Das Klinikum Großhadern hat sich als Universitätsklinik in den letzten Jahren als Zentrum für neuroendokrine Tumore etabliert, was möglicherweise zu einer Zunahme der Patientenzahl mit fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung geführt hat. Der hohe Anteil an Patienten mit Pankreas-NET scheint dahingegen auf einen *Referral-Bias* hinzuweisen. Ein Schwerpunkt der Chirurgischen Klinik ist unter anderem die Pankreaschirurgie.

Trotz der insgesamt guten Datenlage bot sich bei Erhebung der *Laborparameter* eine lückenhafte und uneinheitliche Dokumentation der Werte. Im gesamten Beobachtungszeitraum wurden unterschiedliche Messinstrumente, die spezifische Normbereiche und Messgenauigkeiten mit sich brachten, eingesetzt. Auch der Abnahmezeitpunkt (Abnahme präoperativ, postoperativ, vor weiterer Therapie, bei V.a. Rezidiv) variierte von Patient zu Patient, womit die Werte zum Einen nicht immer dem im Krankheitsverlauf aufgetretenem Maximalwert entsprachen und zum Anderen nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar waren. Dieser Tatsache wurde versucht entgegenzuwirken, indem nur Laborwerte in die Auswertung aufgenommen wurden, die präoperativ und mit identischen Messtechniken bestimmt worden waren. Lagen pro Patient hierzu mehrere Werte vor, so wurde der maximale Wert verwendet.

Eine weitere Schwäche dieser Analyse besteht in der teils lückenhaften, teils rein subjektiven Erfassung der *Verlaufskontrolle der Patienten*. Gründe hierfür waren folgende: Zum Einen wurde gerade zu Beginn des Analysezeitraumes (1992-1994) bei vielen Patienten auf Grund der Annahme der Benignität neuroendokriner Tumoren keine regelmäßige, standardisierte Verlaufskontrolle veranlasst. Zum Anderen waren die behandelnden Hausärzte bzw. Ärzte auf Grund des langen Zeitraumes teilweise nicht mehr für den Patienten zuständig, nicht auffindbar bzw. nicht erreichbar oder wollten keine Auskunft erteilen. Ein weiterer Grund war auch, dass viele Patienten den Nachsorgen nicht mehr nachgingen. Somit fehlten einige Daten zu Verlaufskontrolle und aktuellem Status der Tumorerkrankung bzw. basierten auf rein subjektiven Aussagen der Patienten, die im Rahmen der Telefonumfrage im Juli 2009 erhoben wurden. Auf Grund der mangelnden Datenlage konnte daher auch auf Aspekte wie Rezidivraten, rezidivfreies Überleben, "progression-free survival" usw. nicht eingegangen werden.

4.1.2 Stärken der Arbeit

Mit einer Inzidenz von 1-2 pro 100.000 (47) gestaltet es sich schwierig, aussagekräftige Analysen über neuroendokrine Tumore zu erstellen, die auf großen Patientenkollektiven basieren. Eine große Stärke dieser monozentrischen Studie ist daher das *umfassende Patientengut (n=136)*. Insbesondere die Fallzahlen der Patienten mit NET des Pankreas (n=41) und der Lunge (n=59) sind hierbei hervorzuheben.

Des Weiteren lagen uns zu diesem Patientengut viele detaillierte und verlässliche Informationen vor. Fehlten Daten, so konnte diese zu einem großen Anteil durch ausführliche Recherche oder direkte Kontaktaufnahme mit den Patienten oder deren Ärzten nachträglich erhoben werden. Somit ergab sich eine - bis auf wenige Ausnahmen - *sehr gute Datenlage*.

Die Erstellung der *Datenbank* als Grundlage der Analyse stellte eine wichtige Aufgabe zu Beginn der Arbeit dar. Diese Datenbank wurde für alle Tumore identisch angelegt, was die Daten vereinheitlichte und die Abfrage per PC oder Statistikprogramm erleichterte. Dabei wurde bei der Anlage der Datenbank bewusst auf sogenannte Freitextfelder, mit denen sich Parameter eigenhändig eingeben lassen, verzichtet. So konnten Rechtschreibfehler beim Eintippen verhindert und der Gebrauch von Synonymen wie „NET“ bzw. „Karzinoid“ vermieden werden, wodurch eine synchrone und somit digital einheitlich auswertbare Datenlage geschaffen wurde. Wie bereits unter 2.2 auf Seite 14 beschrieben, wurde die Datenbank kontinuierlich an die sich uns bietende Informationslage angepasst und aktuelle Gesichtspunkte in ihr berücksichtigt. Obwohl der Focus dieser Arbeit auf der chirurgischen Versorgung von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren liegt, wurden dabei auch fächerübergreifende Themen miterfasst (wie z.B. Histopathologie, Chemotherapie, Bestrahlung, nuklearmedizinische Therapieansätze, Biotherapie). Dadurch entstand eine sehr komplexe, an aktuellen Diskussionspunkten orientierte und interdisziplinäre Datenbank, die Analysen diverser Fragestellungen ermöglicht und ermöglichen wird.

Wie bereits unter 1.1 auf Seite 1 beschrieben, existiert erst seit 2007 ein TNM-Klassifikationssystem für neuroendokrine Tumore. Dies bedeutete, dass bei den meisten unserer Patienten, die größtenteils vor 2007 diagnostiziert worden waren, keine Angaben zur TNM-Klassifikation vorlagen. Nur durch die *Nachadjustierung* an Hand der histologischen Originalbefunde konnte auch dieser neue, prognostisch wichtige Aspekt in die Analyse berücksichtigt werden.

Ein besonderes Merkmal dieser Arbeit ist das beinahe lückenlose *Langzeit-Follow-Up*. Nur sechs der 136 Patienten gingen wegen fehlender Informationen verloren. 130 der 136 Datensätze konnten erhoben werden, was vor allem durch die umfangreiche Telefonumfrage im Juli 2009 ermöglicht wurde. Hierbei wurde jedoch nicht nur der Aspekt Überleben/Tod berücksichtigt, sondern auch die aktuelle Lebensqualität der Patienten mittels Karnofsky-Index erhoben, wodurch ein bislang wenig untersuchter Aspekt in diese Analyse integriert werden konnte. Die lange Beobachtungszeit ermöglichte es zudem, Aussagen über den Langzeitverlauf von Patienten mit NET treffen zu können. So sind 10-Jahres-Überlebensraten, wie sie bei uns beschrieben werden konnten, in der Literatur in nur wenigen Studien zu finden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Patientenkollektiv

Neuroendokrine Tumore stellen eine stetig wachsende Tumorentität dar (1; 21; 28; 46; 48). In der derzeit größten Publikation mit 13715 Patienten von Modlin et al. wurden die drei großen Datenbanken Nordamerikas SEER, ERG und TNCS ausgewertet (47). Die Analyse zeigte eine stetige Zunahme der **Inzidenz**, die in allen Tumorentitäten mit Ausnahme der Appendix-NET wieder zu finden war. Auch Publikationen aus Europa bestätigten dies (28; 29; 65). Gründe hierfür werden teilweise in der verbesserten Diagnostik, insbesondere in der erhöhten Verfügbarkeit von Bildgebung und Endoskopie, sowie im verstärkten Bewusstsein der behandelnden Ärzte für neuroendokrine Tumore gesehen (44; 49). Auch unsere Analyse ergab eine 1,4-fache Zunahme aller Patienten mit neuroendokrinen Tumoren zwischen 1991-1996 und 2001-2006, wobei auch eine Zunahme der Patientenzahlen durch verbesserte Dokumentation in Betracht gezogen werden sollte.

Mit 54,5% männlichen und 45,6% weiblichen Patienten konnten wir in unserem Patientenkollektiv eine ausgeglichene **Geschlechterverteilung** feststellen. Von einer geschlechtsspezifischen Disposition war bislang auch nicht auszugehen (58), wobei neuere Studien eine leichte Dominanz des weiblichen Geschlechtes, vor allem bei NET der Lunge, des Magens und der Appendix vermerken konnten (27; 47). Dieses Phänomen wird einer möglichen genetischen Prädisposition des weiblichen Geschlechts zugeschrieben (27). Der höhere Anteil an Frauen unter den Appendix-NET ist auch mit der höheren Appendektomie-Rate bei Frauen erklärbar (11; 28; 61; 71).

Patienten mit neuroendokrinen Tumoren heben sich von denen mit epithelialen Tumoren durch ein deutlich geringeres Alter bei Erstdiagnose ab. Das in dieser Studie erhobene mittlere **Erkrankungsalter** von 55,3 Jahren bestätigte die in der Literatur beschriebenen Werte (55,9-61,4 Jahre (47); 55 Jahre (78); 54 Jahre (58)). Betrachtete man das mittlere Erkrankungsalter der Gruppe der pulmonalen NET, so war auch hier das Patientenkollektiv dieser Studie mit 58,2 Jahren mit dem anderer Analysen vergleichbar (59,8 Jahre (47); 58 Jahre (2)). Patienten der GEP-NET-Gruppe wiesen jedoch mit im Mittel 53 Jahren ein deutlich geringeres Alter auf, als in der Literatur bislang publiziert wurde (55 Jahre bei Pape 2008 (59)).

Hierbei muss möglicherweise ein Selektionsbias in Betracht gezogen werden, da unsere Analyse nicht alle GEP-NET Tumore, sondern nur ausgewählten Lokalisationen behandelte. Dies sollte insbesondere bei der Interpretation des signifikanten Unterschiedes bezüglich des Erkrankungsalters zwischen pulmonalen NET und GEP-NET berücksichtigt werden.

Bei der Auswertung präsentierte sich ein vergleichsweise gesundes Patientenkollektiv. Knapp ein Drittel aller Patienten (33,9% der pulmonalen und 21,1% der GEP-NET) wiesen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine *Vorerkrankungen* auf. Auf Grund der guten Dokumentation von Befunden und medizinischen Daten kann davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um tatsächlich fehlende Vorerkrankungen und nicht primär um einen Datenverlust durch ungenügende Dokumentation handelte. Die Hälfte aller Begleiterkrankungen (55% bei pulmonalen NET und 45% bei GEP-NET)) waren dem metabolischen Syndrom zuzuordnen. Die vermerkte statistische Häufung gastrointestinaler Vorerkrankungen bei Patienten mit GEP-NET kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass einige der Vorerkrankungen mit neuroendokrinen Tumoren des Gastroenteropankreatischen Systems assoziiert sind. So ist die chronische A-Gastritis mit daraus resultierender Hypergastrinämie gesicherter Risikofaktor bzw. Bedingung für die Entstehung eines Typ 1 Magen-NET (6; 35; 79). Ulzerationen in Magen und Duodenum können Hinweis auf das Vorliegen eines Gastrinoms sein (6; 54). Im Gegensatz dazu war bei der Patientengruppe der pulmonalen NET kein gehäuftes Auftreten von Vorerkrankungen der Lunge (wie COPD und Asthma) nachweisbar. Dieser fehlende statistische Zusammenhang wird insofern von der Literatur bestätigt, da derzeit von keiner Assoziation oben genannter Vorerkrankungen mit pulmonalen NET ausgegangen wird. Weder die Erkrankungen Asthma und COPD noch das Rauchen gelten als Risikofaktoren (27; 34).

Die hohe Koinzidenz von Zweitmalignomen (18,6% der pulmonalen NET und 15,6% der GEP-NET wiesen Zweittumore auf) in unserem Patientengut ist in der Literatur bekannt. Die Auswertung der SEER-Datenbank ergab bei 22,4% der Patienten mit neuroendokrinen Tumor ein synchrones Auftreten einer nicht-neuroendokrinen malignen Neoplasie. Besonders stark war dieses Phänomen bei NET des Dünndarms (hier nicht miterfasst) und des Magens (20,5-27,8%) ausgeprägt, wohingegen NET der Appendix und des Pankreas nur in 18,2% und 18,8% der Fälle Zweitmalignome aufwiesen (47).

4.2.2 Klinische Präsentation und präoperative Diagnostik

44,9% aller Tumore stellten in unserem Patientenkollektiv *Zufallsbefunde* dar. Die Tumore waren teilweise bei diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen sowie der Nachsorge im Zusammenhang mit Zweitmalignomen, bei Routineuntersuchungen oder präoperativ detektiert worden und reflektierten wiederum die verbesserten diagnostischen Modalitäten. Eine statistische Anhäufung von Zufallsbefunden war bei Patienten mit Appendix-NET zu vermerken, was sich mit Angaben aus der Literatur deckt. Weniger als 10% aller Appendix-NET verursachen Symptome (35), die Mehrheit stellen Zufallsbefunde im Rahmen durchgeführter Appendektomien dar (49; 83; 87). So ist davon auszugehen, dass statistisch gesehen bei 0,3-0,9% aller durchgeführten Appendektomien histologisch ein neuroendokriner Tumor der Appendix nachgewiesen wird (22; 61).

Mit Ausnahme der Appendix-NET präsentierte sich die Mehrheit des Patientenkollektivs (53,7%) jedoch mit *klinischer Symptomatik*. Diese wurde hervorgerufen durch Metastasen oder durch lokale tumorbedingte Verdrängung sowie durch Hormonproduktion bei funktionell aktiven Tumoren, was auch in der Literatur ähnlich beschrieben ist (49; 54). Patienten mit pulmonalen NET weisen demnach zu 60% (24) bzw. 50% (15) Symptome einer tumorbedingten bronchialen Obstruktion wie Husten, Hämoptyse oder Retentionspneumonien auf. Nur 19-39% präsentieren sich asymptomatisch und nur eine Minderheit (1-3%) weisen hormonspezifische Symptome im Rahmen eines funktionellen Syndroms auf (15; 24; 26). Patienten mit GEP-NET präsentieren sich vor allem mit unspezifischen Symptomen wie abdominalen Schmerzen, ausgelöst durch Invasivität, Verwachsung und Hypermotilität (3; 48; 93).

Eine leichte Abweichung unserer Ergebnisse von denen der Literatur zeigte sich hinsichtlich der *Funktionalität* der Tumore. 10,1% (n=6) aller pulmonalen NET waren in unserer Studie funktionell aktiv, was den erwarteten Wert von 1-3% weit überschritt (15; 24; 26). Mit einem Anteil von 19,5% funktioneller NETs unter den Pankreas-NET lag unsere Pankreasgruppe jedoch deutlich unter dem bislang geschätzten Anteil von 50-60% (6) bzw. 47-85% funktioneller Tumore bei Pankreas-NET. (54) Eine große, 2007 veröffentlichte Studie über 9821 Pankreas-NET, beschrieb jedoch ebenfalls nur 15% funktionelle Tumore in ihrem Patientenkollektiv (8). Möglicherweise ist hier der Trend zu sehen, dass durch die verbesserte Diagnostik die Anzahl nicht funktioneller und somit oft klinisch stummer Tumore stetig zunimmt.

Auf Grund der oft unspezifischen Symptomatik und des teilweise indolenten Wachstums ist eine **verzögerte Diagnosestellung** bei neuroendokrinen Tumoren bekannt. Diese wird bis zu 5-7 Jahren beschrieben (49). In unserm Patientengut betrug die mittlere Zeitverzögerung lediglich 4,6 Monate und war folglich deutlich kürzer als vermutet. Hier könnten möglicherweise ein Selektionsbias in Bezug auf das chirurgische Patientengut sowie ein Standpunktbias in Bezug auf die an einer Universitätsklinik zur Verfügung stehenden Maximalversorgung vorliegen.

Die präoperativ durchgeführten **diagnostischen Maßnahmen** waren bei pulmonalen NET zunächst das Röntgen und die CT des Thorax sowie die Bronchoskopie. Bei GEP-NET wurden Ultraschall, Röntgen und CT des Abdomens regelhaft durchgeführt (6; 24; 65). Zum Staging wurde weiterführende Diagnostik wie endoskopischer Ultraschall, MRT und Szintigraphie eingesetzt. Tumorspezifische Verfahren wie die SRS fanden statistisch gesehen häufiger Anwendung bei GEP-NET als bei pulmonalen NET. Pulmonale NET können laut Literaturangaben in der Mehrheit der Fälle bronchoskopisch-bioptisch gesichert werden (6; 15), wohingegen bei gastrointestinalen NET, insbesondere bei denen des Pankreas, die konventionelle Bildgebung zur Lokalisierung meist nicht ausreichend ist und somit weitere Maßnahmen notwendig werden (49). So stellte die SRS eine der wichtigsten Bildgebungsformen zur Identifikation und zum Staging gastrointestinaler NET dar (44; 48). Heute wurde dieses Verfahren an unserem Zentrum weitgehend durch die DOTATATE-PET-CT abgelöst.

Bei 70,6% unserer Patienten lagen Ergebnisse von präoperativ bestimmten **biochemischen Markern** vor. Wie bereits unter 4.1.1 auf Seite 82 beschrieben, gingen durch mangelnde Dokumentation viele Werte hierzu verloren, weitere mussten aus der Auswertung ausgeschlossen werden, um eine Synchronisation der Daten zu gewährleisten. Die Mehrheit der untersuchten Patienten wiesen normwertige Laborergebnisse von NSE, 5-HIES (Urin), Serotonin, CA 19.9 und CEA auf. Lediglich bei Chromogranin A zeigten 60% der untersuchten Patienten Werte außerhalb des angegebenen Normbereiches auf. Dies spiegelt womöglich die höhere Sensitivität von Chromogranin A wider. Laut Literatur stellt es den derzeit sensitivsten Marker für NET dar, der unabhängig von Funktionalität und embryologischer Abstammung in 85-100% der untersuchten Fälle bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren oberhalb des Normbereichs liegt (44; 55).

Wie Abb. 10 zu entnehmen ist, war in unserem Patientengut kein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen Tumormasse und Chromogranin A-Level zu erkennen (Spearman-Korrelationskoeffizient=0,1). Eine positive Korrelation wurde 1997 von Nobels et al. beobachtet (53). Es wird angenommen, dass mit zunehmender Tumormasse auch die Chromogranin A-Werte steigen, wobei diese These nicht bei Gastrinomen angewandt werden kann, da diese unabhängig von der TumorgroÙe stark erhöhte Chromogranin A-Werte aufweisen. Die kaum erhöhten 5-HIES-Werte im Urin sind darin zu erklären, dass 5-HIES vor allem ein sehr sensitiver Marker für midgut NET ist, die in diesem Patientengut mit Ausnahme der Appendix-NET jedoch nicht vertreten waren (44; 55).

Die Verteilung der *Lokalisation der Primärtumore* (Abb. 11) zeigte in unserer Analyse einen ungewöhnlich hohen Anteil an Patienten mit Pankreas-NET. Diese Tumore stellen eine seltene Entität neuroendokriner Tumore dar. Unter den von Modlin et al. ausgewerteten 13715 Patienten mit NET waren lediglich 79 (0,6%) im Pankreas lokalisiert (47), einen ähnlich geringen Anteil beschrieben weitere Studien (41; 64). Es existieren jedoch einige monozentrische Studien, die ebenfalls einen ungewöhnlich hohen Anteil pankreatischer neuroendokriner Tumore vermerkten (57; 58). Hierbei muss ein Referral-Bias angenommen werden, worauf bereits unter 4.1.1 auf Seite 82 hingewiesen wurde. Im Gegensatz zu den Pankreas-NET fiel die Zahl der Patienten mit Appendix-NET dahingegen recht niedrig aus. Appendix-NET gelten trotz rückläufiger Inzidenz als die zweit-häufigsten NET des Gastrointestinaltraktes (47; 61). Hierzu kann auf die 2005 von Panzuto et al. (57) und 2008 von Pape et al. (58) veröffentlichten Studien verwiesen werden, in denen ebenfalls eine verhältnismäßig geringe Anzahl an Appendix-NET beschrieben wurde, was auf die Rahmenbedingungen einer Universitätsklinik zurückgeführt werden konnte.

4.2.3 Pathologie und Histologie der Tumore

Die Mehrheit der Patienten mit *pulmonalen NET* (74,6%) wies zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein lokal begrenztes Tumorstadium auf, Metastasen waren bei 13,6% der Patienten nachweisbar. Diese Zahlen deckten sich mit denen anderer Studien (23; 35). Ein wichtiges prognostisches Merkmal zur Beurteilung des biologischen Verhaltens stellt die histologische Differenzierung in TC, AC und LCNEC dar (89). TC gelten als prognostisch günstig und weisen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nur in 13% der Fälle Lymphknoten- und in 3% Fernmetastasen auf, bei AC hingegen liegen diese Werte bei bereits 43% bzw. 21%. LCNEC gelten als prognostisch ungünstig, laut Literatur befinden sich 38% aller Patienten in den UICC-Stadien III und IV (24; 97). Da in diese Analyse überwiegend Patienten mit typischem Karzinoid eingingen (n=44, 74,6%), war von einer insgesamt guten Prognose für die Patientengruppe mit pulmonalen NET auszugehen.

Durch ein deutlich fortgeschrittenes Erkrankungsmuster grenzte sich hiervon die Gruppe der GEP-NET Tumore ab, was vor allem durch die große Anzahl von Pankreastumoren zu erklären ist. *NET des Pankreas* gelten mit Ausnahme der Insulinome, die in unserer Analyse allerdings zu vernachlässigen waren, als prognostisch ungünstig. Studien zufolge haben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 50-60% Fernmetastasen (54), bei 70% (47; 48; 78) oder sogar 90% (28) liegt eine disseminierte Tumorerkrankung vor. Pankreas-NET werden spät diagnostiziert und zeigen daher bei Erstdiagnose oftmals eine Größe von bis zu 4 cm, womit sie gemäß der TNM-Klassifikation als T3- oder T4-Tumore eingestuft werden müssen (6; 69). Unser Patientengut lag mit einer mittleren Tumorgöße von 4,2 cm bei überwiegend T3- und T4-Tumoren im vergleichbaren Bereich. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass in unserer Analyse nur die als prognostisch ungünstiger einzustufenden WHO-Typen 2 und 3 der Pankreas-NET vertreten waren.

Die *NET der Appendix* waren mit einer Primärtumorgöße von durchschnittlich 1,7 cm verhältnismäßig groß, was die hohe Anzahl an T3- und T4-Tumoren erklärt. Üblicherweise erreichen Appendix-NET bei Erstdiagnose eine mittlere Größe von 1-1,5 cm (34), wobei 60-80% kleiner als 1 cm (50; 61) und 95% kleiner als 2 cm sind (35). Metastasen treten praktisch nie auf (48). Wie zu erwarten waren auch in unserer Analyse bei der Mehrzahl der Patienten mit Appendix-NET keine Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen nachzuweisen (47).

NET des Magens wurden in unserem Patientengut erwartungsgemäß früh diagnostiziert und hatten dadurch ein meist lokales Tumorstadium vorzuweisen (47). Lediglich ihre mittlere Tumorgröße von 1,9 cm war im Vergleich zu publizierten Literaturangaben verhältnismäßig groß. Dies kann einem Selektionsfehler zugeschrieben werden, der darin besteht, dass erst Ende der 90er Jahre die endoskopische Tumorabtragung regelhaft im OP-System dokumentiert wurde. Studien zufolge sind 80% der neuroendokrinen Tumore des Magens Hypergastrinämie-assoziierte Typ 1-NET, die selten größer als 1 cm sind (6; 35). Da in unserer Analyse auch zwei Patienten mit sporadischen Typ 3-NET vertreten waren, bei denen ein Drittel bei Erstdiagnose meist die Größe von 1 cm (35) bzw. 2 cm (6) überschreitet, könnte dies ein Grund sein, warum die erhobene Primärtumorgröße im Durchschnitt höher ausfiel. Möglicherweise sollte aber auch an ein Selektionsbias gedacht werden. Für kleine solitäre (≤ 1 cm) NET Typ 1 und 2 ist die reine endoskopische Resektion mit darauffolgender Überwachung therapeutisch Mittel der ersten Wahl, für eine chirurgische Therapie liegt bei diesem Patientengut keine Therapieempfehlung vor. Da diese Studie auf einem rein chirurgischen Patientengut basiert, könnte dies ein weiterer Grund sein, warum Patienten mit kleineren Tumoren des Magens minder vertreten waren.

Eine Übereinstimmung zwischen den von uns erhobenen Daten und denen aus der Literatur fand sich wiederum bei den *duodenalen NET*. Es handelt sich hierbei meist um kleine Tumore bis 1 cm, die früh diagnostiziert werden und somit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose meist noch lokal begrenzt sind (6; 34; 48).

4.2.4 Therapie

Nachdem mit Ausnahme der Pankreas-NET bei den meisten Patienten unseres Kollektivs ein lokal begrenztes Tumorstadium vorlag, wurden bei nur 23,5% der Patienten weitere therapeutische Maßnahmen wie Chemotherapie und Bestrahlung angewandt. **Adjuvante und neoadjuvante Verfahren** waren gehäuft bei Pankreas-NET notwendig, was durch deren hohe Metastasierungsrate erklärt werden konnte. Chemotherapie wurde vor allem adjuvant und ohne simultane Bestrahlung durchgeführt. Die Zahl der symptomatisch mit Somatostatinanaloga therapierten Patienten belief sich auf Grund der relativ geringen Anzahl funktioneller Tumore auf nur wenige Anwendungen. Die PRRT stellt ein neues nuklearmedizinisches Verfahren dar, das bislang nur in Basel und erst seit kurzem auch in München angeboten wird. Sie setzt eine Somatostatinrezeptor-Positivität der Tumore voraus und ist nur in einigen Fällen indiziert (6; 75), weshalb auch dieses Verfahren in unserem Patientengut nur selten zum Einsatz kam.

Nach wie vor gilt die **chirurgische R0-Resektion** des Primärtumors als einzige kurative Therapie und somit als Goldstandard bei neuroendokrinen Tumoren (44; 48; 49). In unserem Patientengut konnte die vollständige Entfernung des Primärtumors bei 89,5% der Patienten mit **NET der Lunge** erreicht werden. Zum Einsatz kamen hierzu überwiegend komplexe Resektionsverfahren wie die Lobektomie, Bilobektomie und Pneumonektomie. Nur bei insgesamt 15 Patienten konnte der Primärtumor gewebssparend durch atypische Resektion, Manschettenresektion und Lungensegmentresektion entfernt werden. Zwar hätte die große Anzahl typischer Karzinoide einen höheren Anteil gewebssparender Verfahren erwarten lassen, da diese bei den überwiegend indolenten TC meist ausreichend und somit indiziert sind (42). Doch gerade beim typischen Karzinoid kann auf Grund dessen zentraler-perihilärer Lokalisation oft erst auf Lappenebene reseziert werden (13; 16; 19; 42; 67). Nachdem die meisten Patienten mit pulmonalen NET weder Lymphknoten- noch Fernmetastasen aufwiesen, waren nur 13 der insgesamt 80 an pulmonalen NET durchgeführten Eingriffe Metastasenresektionen. Die **Komplikationsrate** der an pulmonalen NET durchgeführten Eingriffe betrug in unserem Kollektiv 12,5%, die operative Mortalität 1,3% (n=1, ARDS nach Pneumonektomie). Beide Werte waren mit denen anderer Studien vergleichbar (Komplikationsraten: 11,7% (14); 19,5% (13); 25,8% (42), Mortalitätsraten: 2,6% (13); 1,5% (42)). Lediglich eine erst kürzlich veröffentlichte, monozentrisch-retrospektive Analyse mit 227 Patienten zeigte deutlich geringere Komplikations- und Mortalitätsraten von 7,9% und 0,4% (81).

Dank radikal-onkologischer Verfahren war bei 85,7% der Patienten mit *Pankreas-NET* die vollständige Resektion des Primärtumors möglich. In diesen Fällen wurden vor allem die Pankreaslinksresektion, die Whipple-Prozedur und die pyloruserhaltende Whipple-Prozedur angewandt. Lediglich bei zwei unserer Patienten wurde der Primärtumor enukleiert bzw. exstirpiert. Die Enukleation wird derzeit kontrovers diskutiert, einige Autoren sehen die Indikation generell bei kleinen Tumoren (< 3 cm) und berufen sich auf die dadurch vorliegende niedrigere perioperative Morbidität (60), andere behalten sich diese gewebssparende Methoden lediglich speziellen Entitäten wie dem Insulinom und Gastrinom vor (6; 31; 54). Da sich in unserem Patientengut vor allem große und nicht funktionelle Tumore fanden, erscheint die geringe Anzahl durchgeführter Enukleationen in Hinsicht auf beide Ansätze nicht verwunderlich.

Generell stellt sich bei der chirurgischen Therapie der NET des Pankreas, insbesondere bei metastasierter und somit nicht mehr lokalisierter Erkrankung, die Frage, wie aggressiv der Tumor anzugehen ist. Hauptargument gegen ein radikal-onkologisches Vorgehen stellt dabei die ausgeprägte perioperative Komplikationsrate dar (74), die auch in unserer Analyse mit 22,9% hoch ausfiel. Bei Bewertung dieser Rate sollte jedoch berücksichtigt werden, dass es sich bei unserem Kollektiv um ein selektiertes Patientengut einer spezialisierten Universitätsklinik handelte. Die Mehrheit der Patienten wies eine disseminierte Tumorerkrankung auf und wäre somit in vielen nicht-chirurgischen Zentren nicht vertreten. Analysen vergleichbarer Einrichtungen zeigen ähnlich hohe (27% (52)) bzw. sogar noch höhere Werte (40,6% (98); 42% (7)). Die große Anzahl durchgeführter komplikationsbedingter Revisionseingriffe (n=33) in unserem Patientengut relativiert sich ebenfalls, unter der Berücksichtigung der Tatsache, dass diese wiederholte Revisionen an den immer gleichen sechs betroffenen Patienten darstellten. Entsprechend der hohen Komplikationsrate und der Radikalität der Eingriffe ergab sich für Patienten mit Pankreas-NET die höchste Liegedauer (34,6 Tage) aller Entitäten. Hauptargumente für eine onkologisch-radikale Resektion sind dagegen ein verlängertes Überleben (7; 18; 28) sowie Symptomkontrolle durch verminderte Tumormasse (44; 54; 88).

Bei **NET der Appendix** bestehen einheitlich anerkannte Kriterien, welche die Radikalität der chirurgischen Resektion des Primärtumors vorgeben. Ausschlaggebend sind hier eine Primärtumorgröße von über 2 cm, eine ungünstige Lokalisation wie in der Appendixbasis, ein hochdifferenzierter NET und niedrigdifferenziertes NEC, sowie T4-Tumore, die eine erweiterte Resektion notwendig machen (6; 22; 30; 35; 83; 93). Auf Grund dieser Kriterien wurde in unserer Analyse der Primärtumor bei neun Patienten radikal entfernt (Hemikolektomie rechts, erweiterte Hemikolektomie rechts bzw. Ileoökalsektion nach vorausgegangener Appendektomie). Die chirurgische Resektion mittels Appendektomie stellte nur bei wenigen Patienten eine Option dar, was wiederum durch die Selektion des Krankenguts bedingt war. Die Komplikationsrate war in unserer Analyse mit 20% (n=3) entsprechend hoch. Dabei waren Komplikationen im Rahmen durchgeführter Hemikolektomien aufgetreten, was, ausgehend von der derzeitigen Annahme von Komplikationsraten von nahezu 40% (elektiver Hemikolektomien) (22), zu erwarten war.

Bei der Mehrheit der Patienten mit **Magen-NET** wurde der Primärtumor radikal mittels Billroth I- und II-Operationen entfernt. Dies ist durch die durchschnittlich große Primärtumorgröße, den Nachweis zweier prognostisch ungünstiger Typ 3-Tumore sowie durch das Vorliegen bereits metastasierter Tumore zu erklären. Lediglich drei Patienten unseres Kollektivs wiesen NET ≤ 1 cm auf und kamen somit für die rein endoskopische Resektion in Frage, die ansonsten bei Magen-NET oft die primäre Therapie darstellt (6; 48; 93). Nicht verwunderlich erscheint daher auch die relativ hohe Komplikationsrate von 19,0%.

Bei der Therapie der **NET des Duodenums** kamen erweiterte Resektionsverfahren und lokale Tumorexstirpation in beinahe ausgeglichenem Verhältnis zum Einsatz. In letzterer Gruppe fanden sich zwei Patienten, deren Primärtumoren solide, sowie kleiner als 1 cm waren und die somit nach heutigem Standard nicht mehr offen, sondern endoskopisch versorgt werden würden (6; 93). Im Vergleich zu den anderen Entitäten wiesen duodenale NET zwar die höchste Komplikationsrate auf (27,3%), auf Grund der geringen Anzahl der durchgeführten Eingriffe ist dieser Wert jedoch nur bedingt aussagekräftig. Komplikationen traten nach Whipple-Resektion, lokaler Tumorexstirpation sowie RFA auf. Die mittlere Liegedauer lag entsprechend der hohen Komplikationsrate bei 33,3 Tagen.

4.2.5 Überleben

Neuroendokrine Tumore heben sich von epithelialen Tumoren insbesondere durch ihre deutlich bessere Prognose ab. In unserer Analyse betrug die 5-Jahres-Überlebensrate (5 JÜR) *aller Tumore* 70,4% selbst zehn Jahre nach Diagnosestellung war noch über die Hälfte unseres Patientenkollektivs am Leben. Dies ist insbesondere bemerkenswert, wenn man bedenkt, dass bereits 31,6% unserer Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein UICC-Stadium IV aufwiesen. Ähnlich gute Überlebensraten wurden von vielen populationsbezogenen sowie monozentrischen Studien beschrieben (5-JÜR von 67,2% (47), 72% (64), 76% (41), 77,5% (57) und 78% (58)), vgl. Tabelle 39 und Tabelle 40. Da sich jedoch deutliche Unterschiede zwischen den Tumorentitäten finden, ist es wichtig, unter den *einzelnen Primärtumorkalisationen* zu differenzieren.

Hierbei zeigte sich in unserer Analyse die beste Prognose für pulmonale (79,3% 5-JÜR) und gastrale (78,8%) NET, wohingegen Pankreas-NET mit einer 5-JÜR von 54,3% am schlechtesten abschnitten. NET des Duodenums und der Appendix nahmen mit einer 5-JÜR von 71,6% und 70,5% eine Mittelstellung ein. Im Vergleich zu populationsbezogenen Studien konnte somit in unserem chirurgischen Patientengut ein tendenziell besseres Überleben beobachtet werden, insbesondere im Hinblick auf Pankreas- und Magen-NET. Dies wurde bereits in anderen monozentrischen Studien mit rein chirurgischem Patientengut beobachtet (58) und spiegelt den Überlebensvorteil operierte gegenüber nicht-operierter NET-Patienten wider (62). Unerwartet war jedoch das verhältnismäßig schlechte Outcome für Patienten mit Appendix-NET. Diese gelten in populationsbezogenen Studien als prognostisch besonders günstig und werden gemeinsam mit den pulmonalen NET als die Tumore mit den besten Überlebenschancen beschrieben. Eine Erklärung hierfür ist möglicherweise wiederum in der Selektion des Krankenguts zu sehen. In unserer Studie sind gehäuft verhältnismäßig große Primärtumore mit daraus resultierender Notwendigkeit zur radikalen Chirurgie vertreten, womit diese nicht mit dem klassischen indolenten Appendix-NET gleichzusetzen sind.

Tabelle 39: Vergleich der 5-JÜR monozentrischer Studien

	Monozentrische Studien			
	Großhadern		Charité (58)	
	5-JÜR ¹	(n)	5-JÜR ¹	(n)
Lunge	79,3	59	-	23
Pankreas	54,3	41	69	98
Appendix	70,5	15	-	22
Magen	78,8	14	85	38
Duodenum	71,6	7	-	18

¹ 5-JÜR: 5-Jahres-Überlebensrate, angegeben in %

Tabelle 40: Vergleich der 5-JÜR populationsbasierter Studien

	Populationsbasierte Studien							
	Japan (77)		USA ² (47)		Niederlande (64)		Spanien (20)	
	5-JÜR ¹	(n)	5-JÜR ¹	(n)	5-JÜR ¹	(n)	5-JÜR ¹	(n)
Lunge	89,7	2344	73,5	1260	80	525	-	-
Pankreas	43,2	165	37,5	32	-	68	78,1	288
Appendix	89,5	1136	71,0	121	95	654	100	80
Magen	-	1349	63,0	292	-	104	61,4	51
Duodenum	-	982	-	-	-	-	89,3	30

¹ 5-JÜR: 5-Jahres-Überlebensrate, angegeben in %

² SEER Register 1992-1999

Bei annähernd ausgeglichener **Geschlechterverteilung** zeigte sich in unserer Analyse kein Überlebensvorteil für eines der beiden Geschlechter. Einige Studien beschreiben zwar ein verbessertes Überleben des weiblichen Geschlechtes (20; 27), es finden sich jedoch auch zahlreiche Studien (57; 58; 80), die ebenfalls keinen prognostischen Faktor im Geschlecht sehen.

Ebenso kontrovers diskutiert wird die Frage, ob sich ein Überlebensvorteil für Patienten mit **funktionell aktiven Tumoren** gegenüber denen bietet, deren Tumore nicht funktionell sind. In einigen Studien konnte dies bestätigt werden (20; 43), in anderen wiederum war kein Zusammenhang zu sehen (57; 80). In unserer Analyse wiesen Patienten mit funktionellen Tumoren zwar initial ein verbessertes Überleben auf, ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich aber nicht nachweisen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass symptomatische Patienten, unabhängig davon, ob sie durch spezifische (funktionelle Tumore) oder unspezifische Symptome auffällig werden, einen Überlebensvorteil besitzen, da bei ihnen die Diagnose früher gestellt werden kann und sich die Tumore somit bei Diagnose meist noch in einem lokalen Stadium befinden (58).

Wie zu erwarten, stellte das **Tumorstadium** einen wichtigen prognostischen Faktor dar. Sowohl Tumorgröße und Invasivität des Primärtumors (T), als auch das Vorhandensein bzw. Fehlen von Lymphknoten (N)- und/oder Fernmetastasen (M) stellten per se entscheidende Parameter dar. T1-Patienten wiesen ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu T4-Patienten auf, Patienten ohne Metastasen (N0 oder M0) ein besseres Überleben als jene mit positivem Nachweis (N1 oder M1). Den größten Überlebensvorteil zeigten Patienten mit kleinen, lokalisierten Tumoren im Sinne eines UICC-Stadium I. Diese Ergebnisse decken sich mit denen vieler Studien (26; 31; 39; 47; 51; 58; 59; 64; 76; 78).

Weitere wichtige Kriterien stellten der **Grad der Differenzierung** sowie der Subtyp der **WHO-Klassifikation** dar, da sie die Aggressivität des Tumors und somit dessen Outcome widerspiegeln. Insbesondere dem Gradingssystem wird im Bezug auf den Proliferationsmarker Ki-67 eine wichtige Rolle zugeschrieben (20; 57-59; 68; 76; 91; 94), was auch in unserer Analyse beobachtet werden konnte. So zeigten G1-Tumore einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber G3-Tumoren. Hochdifferenzierte NET (WHO 1) unterschieden sich signifikant von hochdifferenzierten NEC (WHO 2), nicht jedoch von niedrigdifferenzierten NEC (WHO 3), was mit den geringen Fallzahlen von WHO-3-Tumoren zu begründen ist.

Besonders entscheidend für das Outcome bei Patienten mit NET stellte die adäquate Wahl des therapeutischen Verfahrens dar. Auf Grund der Heterogenität der Tumore mussten verschiedene therapeutische Maßnahmen in interdisziplinärer Absprache eingesetzt werden. Der einzig kurative Ansatz ist jedoch nur in der chirurgischen Resektion des Primärtumors zu sehen. Studien zufolge weisen operierte Patienten einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber nicht operierten Patienten auf (62), weshalb die chirurgische Resektion wenn möglich immer angedacht werden sollte. Umstritten ist jedoch die Wahl des chirurgischen Vorgehens. Radikale Verfahren stehen gewebssparenden Verfahren gegenüber, deren Einsatz in nahezu jeder Tumorentität kontrovers diskutiert bleibt. Um diesen Aspekt unter Betrachtung pulmonaler NET zu untersuchen, wurde in dieser Auswertung das Überleben pulmonaler NET in Abhängigkeit des chirurgischen Verfahrens analysiert. Dabei wurden **radikale Verfahren** (Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumonektomie) lokalen, gewebssparenden Verfahren (Lungensegmentresektion und atypischer Resektion) gegenübergestellt. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Überlebensunterschied nachgewiesen werden ($p=0,9$), tendenziell zeigte sich jedoch ein längeres Überleben bei Patienten nach radikaler Resektion. Entsprechend hierzu finden sich Studien, welche die Lappenresektion als Mittel der Wahl propagieren, da diese sowohl Vorzüge gegenüber gewebssparenden Verfahren (kein Unterschied der perioperativen Morbidität und Mortalität bei gleichem Follow-Up) als auch gegenüber der radikaleren Variante der Pneumonektomie (gesteigerte Lebensqualität bei Lappenresektion) aufweist (42; 67; 81). Im Gegensatz dazu steht die Empfehlung, differenziert nach histologischem Subtyp vorzugehen. Die atypische Resektion wird nur beim typischen Karzinoid, nicht aber beim atypischen Karzinoid empfohlen, da bei diesem radikalere Verfahren zum Einsatz kommen sollten, um das bestmögliche Outcome zu gewährleisten (45). Andere Autoren wiederum favorisieren gewebssparende Resektionen wie Segmentresektion und Wedge-Resektion lediglich bei peripheren Tumoren (81).

Um das Auftreten eines Lokalrezidivs zu verhindern, sollte bei jedem chirurgischen Ansatz die **vollständige Resektion** des Primärtumors angestrebt werden. Wenn auch in unserer Studie, möglicherweise auf Grund zu geringer Fallzahlen, kein Überlebensvorteil für R0-resezierte Patienten im Vergleich zu R1- oder R2-resezierten Patienten gezeigt werden konnte ($p=0,8$), so wurde dies bereits in anderen Studien bemerkt (58; 96).

5 Zusammenfassung

Neuroendokrine Tumore (NET) nehmen in der Onkologie eine Sonderstellung unter allen Tumoren ein. Mit einem Anteil von lediglich 0,5% aller Krebserkrankungen bilden sie eine kleine heterogene Gruppe mit steigender Inzidenz. Bislang wurde das Krankengut dieser Patienten in der chirurgischen Klinik Großhadern nicht wissenschaftlich charakterisiert. Zielsetzung der Arbeit war es, im Rahmen des Qualitätsmanagements eine detaillierte Analyse des Krankenguts durchzuführen, um Schwerpunkt der chirurgischen Versorgung, Diagnostik- und Therapiemodalitäten zu evaluieren, sowie den Langzeitverlauf dieser Tumore zu ermitteln.

Zu diesem Zweck wurde eine klinikinterne, umfassende und speziell auf NET zugeschnittene Datenbank angelegt, welche alle derzeit bekannten relevanten Daten bei NET erhebt. Diese Datenbank wird zur prospektiven Dokumentation von NET herangezogen. Alle Patienten, die in den Jahren 1991 bis 2006 am Klinikum Großhadern auf Grund eines NET der Entitäten Lunge, Pankreas, Appendix, Magen und Duodenum chirurgisch versorgt worden waren, wurden in die Analyse eingeschlossen, woraus ein Krankengut von 136 Patienten resultierte. Alle Tumore wurden nach Durchsicht der histopathologischen Originalbefunde gemäß der 2007 vorgestellten TNM- und WHO-Klassifikation nach klassifiziert. Eine umfangreiche Telefonumfrage ermöglichte ein nahezu vollständiges Follow-Up sowie eine Evaluation der aktuellen Lebensqualität der Patienten mittels Karnofsky-Index.

Die Analyse des Patientenguts zeigte eine ausgeglichene Geschlechterverteilung bei einem mittleren Erkrankungsalter von 55,3 Jahren. Eine Assoziation zu bestimmten Vorerkrankungen war - mit Ausnahme einer relativen Häufung von gastrointestinalen Vorerkrankungen bei GEP-NET (NET von Pankreas, Appendix, Magen und Duodenum) - nicht zu verzeichnen. Ein großer Anteil der Tumore (44,9%) wurde per Zufall detektiert, hierzu zählten vor allem die neuroendokrinen Tumore der Appendix. Insbesondere Tumore des Pankreas und Magens wurden jedoch auf Grund der Symptomatik von Metastasen oder des lokalen Tumorwachstums wie Hämoptyse, thorakaler Schmerzen und B-Symptomatik bei pulmonalen NET oder abdomineller Schmerzen, B-Symptomatik und Ileus bei GEP-NET klinisch auffällig. Im Gegensatz zur Literatur zeigte nur ein geringer Anteil der Tumore funktionelle Aktivität und somit eine klinische Manifestation durch spezifische Syndrome. Aus diesem Sachverhalt ergab sich eine relative Verzögerung der Diagnosestellung von im Mittel 4,4 Monaten ab dem ersten Arztkontakt.

Von den 136 Tumoren waren 59 in der Lunge, 41 in Pankreas, 15 in der Appendix, 14 im Magen und sieben im Duodenum lokalisiert. Die unterschiedlichen Lokalisationen zeigten deutliche Unterschiede im Wachstumsverhalten und somit auch in Therapie und Prognose. So wies die Mehrheit der NET des Pankreas bei Erstdiagnose eine disseminierte Tumorerkrankung auf. Lymphknotenmetastasen waren bei einer mittleren Tumorgroße von 4,2 cm in 86,4% und Fernmetastasen in 65,9% der Fälle vorhanden. Tumore der Lunge, welche vor allem zu den typischen Karzinoiden zählten, waren zwar bei Erstdiagnose verhältnismäßig groß (2,1 cm), jedoch wies die Mehrheit keine Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen auf (84,7% und 86,3%). Auch bei Patienten mit NET des Magens, Duodenums und der Appendix wurde die Diagnose größtenteils in einem frühen und somit lokalbegrenzten Tumorstadium gestellt.

Um die vollständige Resektion des Primärtumors zu gewährleisten, kam ein umfangreiches Spektrum chirurgischer Operationsverfahren zum Einsatz. Bei NET des Pankreas waren auf Grund des fortgeschrittenen Wachstums vor allem Resektionsverfahren wie die Pankreaslinksresektion, Whipple-Prozedur und pyloruserhaltende Whipple-Prozedur durchgeführt worden. Auch bei pulmonalen NET wurden vor allem komplexe Resektionsverfahren (Lobektomie, Bilobektomie, Pneumonektomie) und weniger gewebssparende Eingriffe angewandt. Selbst bei NET der Appendix waren mehr radikale Resektionen wie die Hemikolektomie als die ansonsten oft ausreichende Appendektomie durchgeführt worden, was durch ausgedehnte Primärtumore erklärt werden konnte. Ein vergleichbares Bild zeigte sich bei NET des Magens sowie des Duodenums. Auch hier kamen vorwiegend radikale Resektionsverfahren zum Einsatz. Sowohl die Liegedauer (25,0 Tage) als auch die Komplikationsrate (18,6%) waren entsprechend der Komplexität der angewandten Operationen verhältnismäßig hoch, entsprachen aber den bislang publizierten Vergleichswerten. Zu den häufigsten Komplikationen zählten Nachblutungen (33,3%), respiratorische Insuffizienz (28,2%) und Narbenhernie (20,5%).

Ein besonderes Augenmerk lag auf der Untersuchung des Langzeitüberlebens. Es zeigte sich, dass sich NET diesbezüglich eklatant von epithelialen Tumoren unterscheiden. Die 5-JÜR der Patienten betrug 70,4% bei einer medianen Beobachtungszeit von 9,2 Jahren. Nach 10 Jahren waren noch über die Hälfte der Patienten am Leben, obwohl bei einem Großteil der Patienten bei Diagnosestellung bereits Metastasen vorlagen. Auffallend war auch die gute Lebensqualität der Patienten zum Zeitpunkt der Telefonumfrage mit einem durchschnittlichen Karnofsky-Index von 90%.

Die neu eingeführte TNM-Klassifikation erwies sich als prognostisch aussagekräftiger Parameter. Kleine, nichtinvasive Tumore (T1) wiesen mit einer medianen Überlebenszeit (ÜZ) von 8,3 Jahren eine deutlich bessere Überlebensrate auf als Tumore im Stadium T4 (mediane ÜZ 3,3 Jahre). Das Fehlen von Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen (mediane ÜZ N0: 6,7 Jahre bzw. M0: 7,6 Jahre) korrelierte mit einem statistisch signifikant besserem Überleben (mediane ÜZ: N1: 4,5 Jahre bzw. M1: 3,0 Jahre).

Um das chirurgische Vorgehen bei pulmonalen NET zu evaluieren, wurde das Überleben in Abhängigkeit der gewählten Resektionsverfahren untersucht. Dabei zeigten Patienten nach radikaler Resektion wie Lobektomie, Bilobektomie und Pneumonektomie keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber denen nach gewebssparenden lokalen Verfahren (mediane ÜZ 8,2 Jahre bzw. 7,7 Jahre).

Diese Arbeit erlaubte die umfassende Analyse des klinikeigenen Krankenguts von NET-Patienten, der peri- und postoperativen Komplikationen sowie eine Auswertung der Langzeitergebnisse unter Berücksichtigung der nachträglich erhobenen TNM-Klassifikation.

6 Literaturverzeichnis

- [1] US National Cancer Institute. SEER Database. 2010.
Ref Type: Internet Communication
- [2] Tumorregister München. 2010.
Ref Type: Internet Communication
- [3] Akerstrom, G., Hellman, P., Hessman, O., and Osmak, L., "Management of midgut carcinoids," *J.Surg.Oncol.*, Vol. 89, No. 3, 2005, pp. 161-169.
- [4] Arnold, R., Simon, B., and Wied, M., "Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues: a review," *Digestion*, Vol. 62 Suppl 1, 2000, pp. 84-91.
- [5] Arnold, R., Wied, M., and Behr, T. H., "Somatostatin analogues in the treatment of endocrine tumors of the gastrointestinal tract," *Expert.Opin.Pharmacother.*, Vol. 3, No. 6, 2002, pp. 643-656.
- [6] Auernhammer, C. J., Assmann, G., Bartenstein, P., Becker, K., Berberat, P., Göke, B., Gross, M., Grosu, A. L., Heinemann, V., Helmberger, T., Herrmann, K., Höfler, H., Hoffmann, J., Hoffmann, R.-T., Perren, A., Pöpperl, G., Pigorsch, St. U., Scheidhauer, K., Spitzweg, C., Waldner, H., Weiß, W., and Vogelsang, H., "Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes," *MANUAL Endokrine Tumoren*, edited by B. Göke, H. Fürst, M. Reincke, and C. J. Auernhammer Tumorzentrum München, München, 2008, pp. 115-189.
- [7] Bettini, R., Boninsegna, L., Mantovani, W., Capelli, P., Bassi, C., Pederzoli, P., Delle Fave, G. F., Panzuto, F., Scarpa, A., and Falconi, M., "Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours," *Ann.Oncol.*, Vol. 19, No. 5, 2008, pp. 903-908.
- [8] Bilimoria, K. Y., Tomlinson, J. S., Merkow, R. P., Stewart, A. K., Ko, C. Y., Talamonti, M. S., and Bentrem, D. J., "Clinicopathologic features and treatment trends of pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of 9,821 patients," *J.Gastrointest.Surg.*, Vol. 11, No. 11, 2007, pp. 1460-1467.
- [9] Busse, F., Mössner, J., Stumvoll, M., Kluge, R., and Schoppmeyer, K., "Nichtoperative Therapiemöglichkeiten gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren," *Chir Gastroenterol*, Vol. 23, 2007, pp. 158-165.
- [10] Capella, C., Heitz, P. U., Hofler, H., Solcia, E., and Kloppel, G., "Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut," *Virchows Arch.*, Vol. 425, No. 6, 1995, pp. 547-560.
- [11] Carr, N. J. and Sobin, L. H., "Neuroendocrine tumors of the appendix," *Semin.Diagn.Pathol.*, Vol. 21, No. 2, 2004, pp. 108-119.

- [12] Cimitan, M., Buonadonna, A., Cannizzaro, R., Canzonieri, V., Borsatti, E., Ruffo, R., and De Apollonia, L., "Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role," *Ann.Oncol.*, Vol. 14, No. 7, 2003, pp. 1135-1141.
- [13] Cooper, W. A., Thourani, V. H., Gal, A. A., Lee, R. B., Mansour, K. A., and Miller, J. I., "The surgical spectrum of pulmonary neuroendocrine neoplasms," *Chest*, Vol. 119, No. 1, 2001, pp. 14-18.
- [14] Davini, F., Gonfiotti, A., Comin, C., Caldarella, A., Mannini, F., and Janni, A., "Typical and atypical carcinoid tumours: 20-year experience with 89 patients," *J.Cardiovasc.Surg.(Torino)*, Vol. 50, No. 6, 2009, pp. 807-811.
- [15] Duell, T., Gamarra, F., Lindner, M., Strauss, T., Pöllinger, B., and Morresi-Hauf, A., "Neuroendokrine Tumoren der Lunge," *MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums*, edited by R. M. Huber Tumorzentrum München, München, 2009, pp. 160-168.
- [16] El Jamal, M., Nicholson, A. G., and Goldstraw, P., "The feasibility of conservative resection for carcinoid tumours: is pneumonectomy ever necessary for uncomplicated cases?," *Eur.J.Cardiothorac.Surg.*, Vol. 18, No. 3, 2000, pp. 301-306.
- [17] Falconi, M., Bettini, R., Boninsegna, L., Crippa, S., Butturini, G., and Pederzoli, P., "Surgical strategy in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors," *JOP.*, Vol. 7, No. 1, 2006, pp. 150-156.
- [18] Fendrich, V., Langer, P., Celik, I., Bartsch, D. K., Zielke, A., Ramaswamy, A., and Rothmund, M., "An aggressive surgical approach leads to long-term survival in patients with pancreatic endocrine tumors," *Ann.Surg.*, Vol. 244, No. 6, 2006, pp. 845-851.
- [19] Fink, G., Krelbaum, T., Yellin, A., Bendayan, D., Saute, M., Glazer, M., and Kramer, M. R., "Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature," *Chest*, Vol. 119, No. 6, 2001, pp. 1647-1651.
- [20] Garcia-Carbonero, R., Capdevila, J., Crespo-Herrero, G., Diaz-Perez, J. A., Martinez Del Prado, M. P., Alonso, O., V, Sevilla-Garcia, I., Villabona-Artero, C., Beguiristain-Gomez, A., Llanos-Munoz, M., Marazuela, M., Alvarez-Escola, C., Castellano, D., Vilar, E., Jimenez-Fonseca, P., Teule, A., Sastre-Valera, J., Benavent-Vinuelas, M., Monleon, A., and Salazar, R., "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.*, 2010.
- [21] Godwin, J. D., "Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases," *Cancer*, Vol. 36, No. 2, 1975, pp. 560-569.
- [22] Goede, A. C., Caplin, M. E., and Winslet, M. C., "Carcinoid tumour of the appendix," *Br.J.Surg.*, Vol. 90, No. 11, 2003, pp. 1317-1322.

- [23] Granberg, D., Eriksson, B., Wilander, E., Grimfjard, P., Fjallskog, M. L., Oberg, K., and Skogseid, B., "Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors," *Ann.Oncol.*, Vol. 12, No. 10, 2001, pp. 1383-1391.
- [24] Gustafsson, B. I., Kidd, M., Chan, A., Malfertheiner, M. V., and Modlin, I. M., "Bronchopulmonary neuroendocrine tumors," *Cancer*, Vol. 113, No. 1, 2008, pp. 5-21.
- [25] Halfdanarson, T. R., Rabe, K. G., Rubin, J., and Petersen, G. M., "Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival," *Ann.Oncol.*, Vol. 19, No. 10, 2008, pp. 1727-1733.
- [26] Hasleton, P. S., "Histopathology and prognostic factors in bronchial carcinoid tumours," *Thorax*, Vol. 49 Suppl, 1994, pp. S56-S62.
- [27] Hassan, M. M., Phan, A., Li, D., Dagohoy, C. G., Leary, C., and Yao, J. C., "Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study," *Int.J.Cancer*, Vol. 123, No. 4, 2008, pp. 867-873.
- [28] Hauso, O., Gustafsson, B. I., Kidd, M., Waldum, H. L., Drozdov, I., Chan, A. K., and Modlin, I. M., "Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America," *Cancer*, Vol. 113, No. 10, 2008, pp. 2655-2664.
- [29] Hemminki, K. and Li, X., "Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden," *Cancer*, Vol. 92, No. 8, 2001, pp. 2204-2210.
- [30] Hoffmann, J.. Chirurgische Therapie neuroendokriner nicht pankreatischer Tumore des Gastrointestinaltrakts unter Berücksichtigung der Lebermetastasen. Jauch, K-W. Verdauungskrankheiten 5[27], 219-227. 2009.
- [31] Ito, H., Abramson, M., Ito, K., Swanson, E., Cho, N., Ruan, D. T., Swanson, R. S., and Whang, E. E., "Surgery and Staging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A 14-Year Experience," *J.Gastrointest.Surg.*, 2010.
- [32] Kaltsas, G. A., Papadogias, D., Makras, P., and Grossman, A. B., "Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues," *Endocr.Relat Cancer*, Vol. 12, No. 4, 2005, pp. 683-699.
- [33] Kloppel, G., Couvelard, A., Perren, A., Komminoth, P., McNicol, A. M., Nilsson, O., Scarpa, A., Scoazec, J. Y., Wiedenmann, B., Papotti, M., Rindi, G., and Plockinger, U., "ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification," *Neuroendocrinology*, Vol. 90, No. 2, 2009, pp. 162-166.
- [34] Komminoth, P., Perren, A., and Klöppel, G., "Disseminiertes neuroendokrines System," *Pathologie*, edited by W. Böcker, H. Denk, Ph. U. Heitz, and H. Moch Urban & Fischer Verlag, München, 2008, pp. 431-438.
- [35] Kulke, M. H. and Mayer, R. J., "Carcinoid tumors," *N.Engl.J.Med.*, Vol. 340, No. 11, 1999, pp. 858-868.

- [36] Kwekkeboom, D. J., Krenning, E. P., Lebtahi, R., Komminoth, P., Kos-Kudla, B., de Herder, W. W., and Plockinger, U., "ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs," *Neuroendocrinology*, Vol. 90, No. 2, 2009, pp. 220-226.
- [37] Kwekkeboom, D. J., de Herder, W. W., Kam, B. L., van Eijck, C. H., van Essen, M., Kooij, P. P., Feelders, R. A., van Aken, M. O., and Krenning, E. P., "Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival," *J.Clin.Oncol.*, Vol. 26, No. 13, 2008, pp. 2124-2130.
- [38] Kwekkeboom, D. J., Bakker, W. H., Kam, B. L., Teunissen, J. J., Kooij, P. P., de Herder, W. W., Feelders, R. A., van Eijck, C. H., de Jong, M., Srinivasan, A., Erion, J. L., and Krenning, E. P., "Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA(0),Tyr3]octreotate," *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging*, Vol. 30, No. 3, 2003, pp. 417-422.
- [39] Landry, C. S., McMasters, K. M., Scoggins, C. R., and Martin, R. C., "Proposed staging system for gastrointestinal carcinoid tumors," *Am.Surg.*, Vol. 74, No. 5, 2008, pp. 418-422.
- [40] Landry, C. S., Woodall, C., Scoggins, C. R., McMasters, K. M., and Martin, R. C., "Analysis of 900 appendiceal carcinoid tumors for a proposed predictive staging system," *Arch.Surg.*, Vol. 143, No. 7, 2008, pp. 664-670.
- [41] Levi, F., Te, V. C., Randimbison, L., Rindi, G., and La Vecchia, C., "Epidemiology of carcinoid neoplasms in Vaud, Switzerland, 1974-97," *Br.J.Cancer*, Vol. 83, No. 7, 2000, pp. 952-955.
- [42] Machuca, T. N., Cardoso, P. F., Camargo, S. M., Signori, L., Andrade, C. F., Moreira, A. L., Moreira, J. D., Felicetti, J. C., and Camargo, J. J., "Surgical treatment of bronchial carcinoid tumors: A single-center experience," *Lung Cancer*, 2010.
- [43] Madeira, I., Terris, B., Voss, M., Denys, A., Sauvanet, A., Flejou, J. F., Vilgrain, V., Belghiti, J., Bernades, P., and Ruszniewski, P., "Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area," *Gut*, Vol. 43, No. 3, 1998, pp. 422-427.
- [44] Maroun, J., Kocha, W., Kvols, L., Bjarnason, G., Chen, E., Germond, C., Hanna, S., Poitras, P., Rayson, D., Reid, R., Rivera, J., Roy, A., Shah, A., Sideris, L., Siu, L., and Wong, R., "Guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumours. Part 1: The gastrointestinal tract. A statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group," *Curr.Oncol.*, Vol. 13, No. 2, 2006, pp. 67-76.
- [45] Mezzetti, M., Raveglia, F., Panigalli, T., Giuliani, L., Lo, G. F., Meda, S., and Conforti, S., "Assessment of outcomes in typical and atypical carcinoids according to latest WHO classification," *Ann.Thorac.Surg.*, Vol. 76, No. 6, 2003, pp. 1838-1842.

- [46] Modlin, I. M. and Sandor, A., "An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors," *Cancer*, Vol. 79, No. 4, 1997, pp. 813-829.
- [47] Modlin, I. M., Lye, K. D., and Kidd, M., "A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors," *Cancer*, Vol. 97, No. 4, 2003, pp. 934-959.
- [48] Modlin, I. M., Kidd, M., Latich, I., Zikusoka, M. N., and Shapiro, M. D., "Current status of gastrointestinal carcinoids," *Gastroenterology*, Vol. 128, No. 6, 2005, pp. 1717-1751.
- [49] Modlin, I. M., Oberg, K., Chung, D. C., Jensen, R. T., de Herder, W. W., Thakker, R. V., Caplin, M., Delle, F. G., Kaltsas, G. A., Krenning, E. P., Moss, S. F., Nilsson, O., Rindi, G., Salazar, R., Ruzniewski, P., and Sundin, A., "Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours," *Lancet Oncol.*, Vol. 9, No. 1, 2008, pp. 61-72.
- [50] Moertel, C. G., Weiland, L. H., Nagorney, D. M., and Dockerty, M. B., "Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis," *N.Engl.J.Med.*, Vol. 317, No. 27, 1987, pp. 1699-1701.
- [51] Mullen, J. T., Wang, H., Yao, J. C., Lee, J. H., Perrier, N. D., Pisters, P. W., Lee, J. E., and Evans, D. B., "Carcinoid tumors of the duodenum," *Surgery*, Vol. 138, No. 6, 2005, pp. 971-977.
- [52] Nguyen, S. Q., Angel, L. P., Divino, C. M., Schluender, S., and Warner, R. R., "Surgery in malignant pancreatic neuroendocrine tumors," *J.Surg.Oncol.*, Vol. 96, No. 5, 2007, pp. 397-403.
- [53] Nobels, F. R., Kwekkeboom, D. J., Coopmans, W., Schoenmakers, C. H., Lindemans, J., de Herder, W. W., Krenning, E. P., Bouillon, R., and Lamberts, S. W., "Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones," *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, Vol. 82, No. 8, 1997, pp. 2622-2628.
- [54] O'Grady, H. L. and Conlon, K. C., "Pancreatic neuroendocrine tumours," *Eur.J.Surg.Oncol.*, Vol. 34, No. 3, 2008, pp. 324-332.
- [55] O'Toole, D., Grossman, A., Gross, D., Delle, F. G., Barkmanova, J., O'Connor, J., Pape, U. F., and Plockinger, U., "ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers," *Neuroendocrinology*, Vol. 90, No. 2, 2009, pp. 194-202.
- [56] Oberg, K., Ferone, D., Kaltsas, G., Knigge, U. P., Taal, B., and Plockinger, U., "ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biotherapy," *Neuroendocrinology*, Vol. 90, No. 2, 2009, pp. 209-213.
- [57] Panzuto, F., Nasoni, S., Falconi, M., Corleto, V. D., Capurso, G., Cassetta, S., Di Fonzo, M., Tornatore, V., Milione, M., Angeletti, S., Cattaruzza, M. S., Ziparo, V., Bordi, C., Pederzoli, P., and Delle, F. G., "Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization," *Endocr.Relat Cancer*, Vol. 12, No. 4, 2005, pp. 1083-1092.

- [58] Pape, U. F., Berndt, U., Muller-Nordhorn, J., Bohmig, M., Roll, S., Koch, M., Willich, S. N., and Wiedenmann, B., "Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours," *Endocr.Relat Cancer*, Vol. 15, No. 4, 2008, pp. 1083-1097.
- [59] Pape, U. F., Jann, H., Muller-Nordhorn, J., Bockelbrink, A., Berndt, U., Willich, S. N., Koch, M., Rocken, C., Rindi, G., and Wiedenmann, B., "Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors," *Cancer*, Vol. 113, No. 2, 2008, pp. 256-265.
- [60] Pitt, S. C., Pitt, H. A., Baker, M. S., Christians, K., Touzios, J. G., Kiely, J. M., Weber, S. M., Wilson, S. D., Howard, T. J., Talamonti, M. S., and Rikkers, L. F., "Small pancreatic and periampullary neuroendocrine tumors: resect or enucleate?," *J.Gastrointest.Surg.*, Vol. 13, No. 9, 2009, pp. 1692-1698.
- [61] Plockinger, U., Couvelard, A., Falconi, M., Sundin, A., Salazar, R., Christ, E., de Herder, W. W., Gross, D., Knapp, W. H., Knigge, U. P., Kulke, M. H., and Pape, U. F., "Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma," *Neuroendocrinology*, Vol. 87, No. 1, 2008, pp. 20-30.
- [62] Plockinger, U., Rindi, G., Arnold, R., Eriksson, B., Krenning, E. P., de Herder, W. W., Goede, A., Caplin, M., Oberg, K., Reubi, J. C., Nilsson, O., Delle, F. G., Ruzsniowski, P., Ahlman, H., and Wiedenmann, B., "Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS)," *Neuroendocrinology*, Vol. 80, No. 6, 2004, pp. 394-424.
- [63] Pöpperl, G., "Neuroendokrine Tumoren - Bildgebung und Therapieoptionen in der Nuklearmedizin," *Verdauungskrankheiten*, Vol. 27, No. 5/2009, 9 A.D., pp. 228-240.
- [64] Quaadvlieg, P. F., Visser, O., Lamers, C. B., Janssen-Heijnen, M. L., and Taal, B. G., "Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients," *Ann.Oncol.*, Vol. 12, No. 9, 2001, pp. 1295-1300.
- [65] Ramage, J. K., Davies, A. H., Ardill, J., Bax, N., Caplin, M., Grossman, A., Hawkins, R., McNicol, A. M., Reed, N., Sutton, R., Thakker, R., Aylwin, S., Breen, D., Britton, K., Buchanan, K., Corrie, P., Gillams, A., Lewington, V., McCance, D., Meeran, K., and Watkinson, A., "Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours," *Gut*, Vol. 54 Suppl 4, 2005, pp. iv1-16.
- [66] Rami-Porta, R., Crowley, J. J., and Goldstraw, P., "The revised TNM staging system for lung cancer," *Ann.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, Vol. 15, No. 1, 2009, pp. 4-9.
- [67] Rea, F., Rizzardi, G., Zuin, A., Marulli, G., Nicotra, S., Bulf, R., Schiavon, M., and Sartori, F., "Outcome and surgical strategy in bronchial carcinoid tumors: single institution experience with 252 patients," *Eur.J.Cardiothorac.Surg.*, Vol. 31, No. 2, 2007, pp. 186-191.

- [68] Rindi, G., Kloppel, G., Couvelard, A., Komminoth, P., Korner, M., Lopes, J. M., McNicol, A. M., Nilsson, O., Perren, A., Scarpa, A., Scoazec, J. Y., and Wiedenmann, B., "TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system," *Virchows Arch.*, Vol. 451, No. 4, 2007, pp. 757-762.
- [69] Rindi, G., Kloppel, G., Alhman, H., Caplin, M., Couvelard, A., de Herder, W. W., Eriksson, B., Falchetti, A., Falconi, M., Komminoth, P., Korner, M., Lopes, J. M., McNicol, A. M., Nilsson, O., Perren, A., Scarpa, A., Scoazec, J. Y., and Wiedenmann, B., "TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system," *Virchows Arch.*, Vol. 449, No. 4, 2006, pp. 395-401.
- [70] Rinke, A., Muller, H. H., Schade-Brittinger, C., Klose, K. J., Barth, P., Wied, M., Mayer, C., Aminossadati, B., Pape, U. F., Blaker, M., Harder, J., Arnold, C., Gress, T., and Arnold, R., "Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group," *J.Clin.Oncol.*, Vol. 27, No. 28, 2009, pp. 4656-4663.
- [71] Sandor, A. and Modlin, I. M., "A retrospective analysis of 1570 appendiceal carcinoids," *Am.J.Gastroenterol.*, Vol. 93, No. 3, 1998, pp. 422-428.
- [72] Schag, C. C., Heinrich, R. L., and Ganz, P. A., "Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines," *J.Clin.Oncol.*, Vol. 2, No. 3, 1984, pp. 187-193.
- [73] Scherubl, H., Schwertner, C., Steinberg, J., Stolzel, U., Pohl, J., Dralle, H., and Kloppel, G., "[Neuroendocrine tumors of the small bowels are on the rise: early tumors and their management]," *Z.Gastroenterol.*, Vol. 48, No. 3, 2010, pp. 406-413.
- [74] Schurr, P. G., Strate, T., Rese, K., Kaifi, J. T., Reichelt, U., Petri, S., Kleinhans, H., Yekebas, E. F., and Izbicki, J. R., "Aggressive surgery improves long-term survival in neuroendocrine pancreatic tumors: an institutional experience," *Ann.Surg.*, Vol. 245, No. 2, 2007, pp. 273-281.
- [75] Seregni, E., Chiti, A., and Bombardieri, E., "Radionuclide imaging of neuroendocrine tumours: biological basis and diagnostic results," *Eur.J.Nucl.Med.*, Vol. 25, No. 6, 1998, pp. 639-658.
- [76] Skov, B. G., Krasnik, M., Lantuejoul, S., Skov, T., and Brambilla, E., "Reclassification of neuroendocrine tumors improves the separation of carcinoids and the prediction of survival," *J.Thorac.Oncol.*, Vol. 3, No. 12, 2008, pp. 1410-1415.
- [77] Soga, J., "Carcinoids and their variant endocrinomas. An analysis of 11842 reported cases," *J.Exp.Clin.Cancer Res.*, Vol. 22, No. 4, 2003, pp. 517-530.
- [78] Soga, J., "Carcinoids of the pancreas: an analysis of 156 cases," *Cancer*, Vol. 104, No. 6, 2005, pp. 1180-1187.

- [79] Solcia, E., Rindi, G., Paolotti, D., La Rosa, S., Capella, C., and Fiocca, R., "Clinicopathological profile as a basis for classification of the endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract," *Ann.Oncol.*, Vol. 10 Suppl 2, 1999, pp. S9-15.
- [80] Soreide, J. A., van Heerden, J. A., Thompson, G. B., Schleck, C., Ilstrup, D. M., and Churchward, M., "Gastrointestinal carcinoid tumors: long-term prognosis for surgically treated patients," *World J.Surg.*, Vol. 24, No. 11, 2000, pp. 1431-1436.
- [81] Stamatis, G., Freitag, L., and Greschuchna, D., "Limited and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumour. Report on 227 cases," *Eur.J.Cardiothorac.Surg.*, Vol. 4, No. 10, 1990, pp. 527-532.
- [82] Stieber, P., Holdenrieder, S., and Lamerz, R., "Immunologische Diagnostik und Tumormarker," *MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums*, edited by R. M. Huber Tumorzentrum München, München, 2009, pp. 41-52.
- [83] Stinner, B. and Rothmund, M., "Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix," *Best.Pract.Res.Clin.Gastroenterol*, Vol. 19, No. 5, 2005, pp. 729-738.
- [84] Strate, T., Schurr, P., and Izbicki, J., "Reklassifizierung der neuroendokrinen Pankreastumoren und deren Auswirkung auf die operative und präoperative Strategie," *Chir Gastroenterol*, Vol. 23, 2007, pp. 151-157.
- [85] Sundin, A., Vullierme, M. P., Kaltsas, G., and Plockinger, U., "ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations," *Neuroendocrinology*, Vol. 90, No. 2, 2009, pp. 167-183.
- [86] Taupenot, L., Harper, K. L., and O'Connor, D. T., "The chromogranin-secretogranin family," *N.Engl.J.Med.*, Vol. 348, No. 12, 2003, pp. 1134-1149.
- [87] Tchana-Sato, V., Detry, O., Polus, M., Thiry, A., Detroz, B., Maweja, S., Hamoir, E., Defechereux, T., Coimbra, C., De Roover, A., Meurisse, M., and Honore, P., "Carcinoid tumor of the appendix: a consecutive series from 1237 appendectomies," *World J.Gastroenterol*, Vol. 12, No. 41, 2006, pp. 6699-6701.
- [88] Teh, S. H., Deveney, C., and Sheppard, B. C., "Aggressive pancreatic resection for primary pancreatic neuroendocrine tumor: is it justifiable?," *Am.J.Surg.*, Vol. 193, No. 5, 2007, pp. 610-613.
- [89] Thomas, C. F., Jr., Tazelaar, H. D., and Jett, J. R., "Typical and atypical pulmonary carcinoids : outcome in patients presenting with regional lymph node involvement," *Chest*, Vol. 119, No. 4, 2001, pp. 1143-1150.
- [90] Vogelsang, H., "Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems: Von multidisziplinärer Vielfalt zur interdisziplinären Einheit -eine Standortbestimmung," *Chir Gastroenterol*, Vol. 23, 2007, pp. 145-150.
- [91] Wagner, K. and Kremer, M., "Pathomorphologie der Lungenkarzinome," *MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums*, edited by R. M. Huber Tumorzentrum München, München, 2009, pp. 63-75.

- [92] WILLIAMS, E. D. and SANDLER, M., "The classification of carcinoid tumors," *Lancet*, Vol. 1, No. 7275, 1963, pp. 238-239.
- [93] Woodside, K. J., Townsend, C. M., Jr., and Mark, E. B., "Current management of gastrointestinal carcinoid tumors," *J.Gastrointest.Surg.*, Vol. 8, No. 6, 2004, pp. 742-756.
- [94] Yao, J. C., Hassan, M., Phan, A., Dagohoy, C., Leary, C., Mares, J. E., Abdalla, E. K., Fleming, J. B., Vauthey, J. N., Rashid, A., and Evans, D. B., "One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States," *J.Clin.Oncol.*, Vol. 26, No. 18, 2008, pp. 3063-3072.
- [95] Yates, J. W., Chalmer, B., and McKegney, F. P., "Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status," *Cancer*, Vol. 45, No. 8, 1980, pp. 2220-2224.
- [96] You, D. D., Lee, H. G., Paik, K. Y., Heo, J. S., Choi, S. H., and Choi, D. W., "The outcomes after surgical resection in pancreatic endocrine tumors: an institutional experience," *Eur.J.Surg.Oncol.*, Vol. 35, No. 7, 2009, pp. 728-733.
- [97] Younossian, A. B., Brundler, M. A., and Totsch, M., "Feasibility of the new WHO classification of pulmonary neuroendocrine tumours," *Swiss.Med.Wkly.*, Vol. 132, No. 37-38, 2002, pp. 535-540.
- [98] Zerbi, A., Falconi, M., Rindi, G., Fave, G. D., Tomassetti, P., Pasquali, C., Capitanio, V., Boninsegna, L., and Di, C., V, "Clinicopathological Features of Pancreatic Endocrine Tumors: A Prospective Multicenter Study in Italy of 297 Sporadic Cases," *Am.J.Gastroenterol*, 2010.
- [99] Zhou, J., Enewold, L., Stojadinovic, A., Clifton, G. T., Potter, J. F., Peoples, G. E., and Zhu, K., "Incidence rates of exocrine and endocrine pancreatic cancers in the United States," *Cancer Causes Control*, 2010.

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die mir so tatkräftig zur Seite standen.

Dabei gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater *Prof. Dr. Johannes Hoffmann*. Er war immer bereit, mich zu unterstützen und zu fördern, wann immer es nur ging. Bei der Wahl des Themas sowie dessen Umsetzung und Ausarbeitung ließ er mir völlig freie Hand, stand mir bei Problemen und Fragen aber immer bei. Er hatte jederzeit ein offenes Ohr auch in anderen Belangen meines Studiums. Zahlreichen Gesprächen und Diskussionen verdanke ich Anregungen und Ideen für diese Arbeit. Er ermöglichte es mir, auf Kongresse zu fahren, auf welchen ich viele schöne Momente erleben und wichtige Erfahrungen sammeln durfte. Ganz besonders bedanke ich mich für den freundschaftlichen und persönlichen Umgang!

Ein ganz besonderer Dank geht auch an meine *Freundin Lisa*, ohne die diese Arbeit wahrscheinlich nie fertig geworden wäre. Danke für die vielen gemeinsamen Verzweiflungstaten und deine Hilfe bei anfallenden Problemen!

Zum Schluss möchte ich mich noch bei *meinen lieben Eltern und meinem lieben Bruder* bedanken. Sie haben geduldig all meine Launen ertragen, mich unterstützt und an mich geglaubt!

8 Anhang

8.1 Erfassungsparameter der Patienten-Datei

8.1.1 Stammdaten

Parameter	Freitextangabe	Auswahlmöglichkeit
Aufnahmenummer	X	
Nachname	X	
Vorname	X	
Geburtsdatum	X	
Geschlecht		Männlich/Weiblich
Adresse (des Patienten)	X	
Telefonnummer (des Patienten)	X	
Hausarzt	X	
Adresse (des Hausarztes)	X	
Telefonnummer (des Hausarztes)	X	
Art der Informationsgewinnung		Arztbrief, OP-Bericht Anruf des Patienten Anruf des Hausarztes Hausarzt- /Patientenbrief

8.1.2 Stationärer Aufenthalt

Parameter	Freitextangabe	Auswahlmöglichkeiten
Aufnahmedatum	X	
Entlassungsdatum	X	
Station(en)	X	
Diagnose	X	
Aufenthaltsgrund	X	
Datum des Eingriffs	X	

8.1.3 Allgemeine Faktoren

Parameter	Freitextangabe	Auswahlmöglichkeiten
Familienanamnese		Ja Nein Unbekannt Karzinom Neuroendokriner Tumor
BMI	X	
Alkoholkonsum		Ja Nein Gelegentlich C2-Abusus Z.n. C2-Abusus
Nikotin		Ja Nein Aufgehört
Blutgruppe	X	
Menopause		prä-/ postmenopausal

8.1.4 Vorerkrankungen

Parameter	Freitextangabe	Auswahlmöglichkeiten
<i>Gastrointestinal</i>		
Chronische A-Gastritis Akute B-Gastritis Ulcus ventriculi Ulcus duodeni Refluxösophagitis Fundus-/ Ösophagusvarizen Morbus Chron Colitis Pankreatitis Cholezystitis Leberzirrhose Hepatitis Z.n. Lebertransplantation		Ja/ Nein

<i>Kardiovaskulär</i>		
AICD/ Schrittmacher Rhythmusstörungen/ VHF AVK/ pAVK KHK Herzinsuffizienz Kardiomyopathie Z.n. Klappenersatz Z.n. Myokardinfarkt Z.n. Herztransplantation Arterielle Hypertonie Hypotonie		Ja/ Nein
<i>Metabolisch</i>		
Diabetes mellitus Hyperurikämie Hyperlipoproteinämie		Ja/ Nein
<i>Neurologisch</i>		
Z.n. Apoplex Polyneuropathie Psychiatrische Erkrankung (Depression)		Ja/ Nein
<i>Pulmonal</i>		
Asthma COPD Z.n. Lungentransplantation		Ja/ Nein
<i>Renal</i>		
Glomerulonephritis Niereninsuffizienz Z.n. Nephrektomie Z.n. Nierentransplantation		Ja/ Nein
<i>Sonstige</i>		
Allergie Hauterkrankung Vaskulitis Hyperthyreose Hypothyreose Muskuloskeletal Gerinnungsstörung Anämie		Ja/ Nein
<i>Voroperation</i>		
Minor Major		Ja/ Nein
Zweittumor	X	Ja/ Nein

8.1.5 Tumormarker

Parameter	Auswahlmöglichkeiten	
Chromogranin A (ng/ml)	Präoperativ Postoperativ Prä weitere Therapie	Bestimmt Nicht bestimmt Normwertig
NSE (ng/ml)	Siehe oben	Siehe oben
Serotonin (ng/ml)	Siehe oben	Siehe oben
5-HIES (Urin) (mg/24h)	Siehe oben	Siehe oben
CEA (ng/ml)	Siehe oben	Siehe oben
CA 19.9 (U/ml)	Siehe oben	Siehe oben

8.1.6 Diagnostik

Parameter	Auswahlmöglichkeiten
US	Ja/ Nein
EUS	Ja/ Nein
ERCP	Ja/ Nein
Röntgen	Ja/ Nein
CT	Ja/ Nein
MRT	Ja/ Nein
Szintigraphie	Ja/ Nein
MIBG-Szintigraphie	Ja/ Nein
SRS-Szintigraphie	Ja/ Nein
SPECT	Ja/ Nein
DOTATATE-PET-CT	Ja/ Nein

8.1.7 Klinik

Parameter	Freitextangabe	Auswahlmöglichkeiten
Zufallsbefund		Ja/ Nein
<i>Symptome</i>		
Gewichtsverlust B-Symptomatik Schmerzen Bronchopulmonale Infekte Dyspnoe Produktiver Husten/ Hämoptyse Ikterus/ Pankreatitis Ileus/ Subileus Übelkeit/ Erbrechen Obstipation Diarrhoe Teerstuhl		Ja/ Nein
<i>Funktionelles Syndrom</i>		
Vorliegen Serotonin Gastrin Cortisol VIP Glukagon		Ja/ Nein
Datum der Erstdiagnose	X	
Dauer der Diagnosestellung (Monate)	X	

8.1.8 Tumordaten und Tumorhistologie

Parameter	Freitextangabe	Auswahlmöglichkeiten
Lokalisation		Lunge Magen Duodenum Pankreaskopf Pankreasschwanz Pankreas Appendix
Anteil gut		Foregut Midgut Hindgut
CUP		Ja/ Nein
Metastasen		Ja/ Nein
Ort der Metastasen	X	
Größe Metastase (cm)	X	
Lebermetastasen		Ja/ Nein

Synchrone Lebermetastasen		Ja/ Nein
MEN 1		Ja/ Nein
Karzinoidherz		Ja/ Nein
Tumorgröße (cm)	X	
TNM-Klassifikation		T1,2,3,4 N0,1,2 M0,1

8.1.9 Therapie

Parameter	Freitextangabe	Auswahlmöglichkeiten
Reihenfolge der Therapie		diverse Auswahlmöglichkeiten
<i>Chemotherapie</i>		
Durchgeführt		Ja/ Nein
Wo durchgeführt		Im Haus/ auswärts
Art		Adjuvant Neoadjuvant Palliativ
Radiochemotherapie		Ja/ Nein
Medikamente		Auswahl diverser Chemotherapeutika
Start	X	
Ende	X	
<i>Bestrahlung</i>		
Durchgeführt		Ja/ Nein
Wo durchgeführt		Im Haus/ auswärts
Bestrahlungsform		Tele-/ Brachytherapie
Gesamtdosis	X	
Dosis/ Sitzung	X	
Sitzung/ Woche	X	

<i>PRRT</i>		
Durchgeführt		Ja/ Nein
Wo durchgeführt		Im Haus/ auswärts
Anzahl	X	
Ligand		diverse Auswahlmöglichkeiten
<i>Sandostatintherapie</i>		
Durchgeführt		Ja/ Nein
Wo durchgeführt		Im Haus/ auswärts
<i>Chirurgische Therapie</i>		
Durchgeführt		Ja/ Nein
Wo durchgeführt		Im Haus/ auswärts
TACE RFA Resektion Lebertransplantation Cyberknife		Ja/ Nein

8.1.10 Status

Parameter	Freitextangabe	Auswahlmöglichkeiten
Verstorben		Ja/ Nein
Todesdatum	X	
Todesursache	X	
Tumorbedingt		Ja/ Nein
Tumorstatus		Progredienz Remission Stabil
Karnofsky-Index (%)	X	

8.2 Erfassungsparameter der OP-Datei

8.2.1 Stammdaten

Parameter	Freitextangabe	Auswahlmöglichkeiten
Name	X	
Vorname	X	
Geburtsdatum	X	

8.2.2 Tumordaten

Parameter	Freitextangabe	Auswahlmöglichkeiten
Lokalisation		Übernommen aus Patientendatei
Seite	X	
TNM-Klassifikation		Übernommen aus Patientendatei
Resektion		0, 1, 2
Präoperativer Verdacht auf NET		Ja/ Nein

8.2.3 OP-Daten

Parameter	Freitextangabe	Auswahlmöglichkeiten
OP-Datum	X	
Eingriff	X	
Operateur, Assistent	X	
Entlassungsdatum	X	
Liegedauer (Tage)	X	
Diagnostischer Eingriff		Ja/ Nein
Eingriff an		Primärtumor Metastase
OP-Typ		Primäreingriff Sekundäreingriff Komplikationsbedingte Revision
OP-Ziel		Kurativ Palliativ
Geplante Folge-OP		Ja/ Nein

8.2.4 Komplikationen

Parameter	Freitextangabe	Auswahlmöglichkeiten
Komplikation		Ja/ Nein
Anastomoseninsuffizienz		Ja/ Nein
Fistel		Ja/ Nein
Darmperforation		Ja/ Nein
Abszess		Ja/ Nein
Sepsis		Ja/ Nein
Pneumonie		Ja/ Nein
Pneumothorax		Ja/ Nein
Respiratorische Insuffizienz		Ja/ Nein
Akutes Nierenversagen		Ja/ Nein
Multiorganversagen		Ja/ Nein
Thrombose		Ja/ Nein
Neurologisch		Ja/ Nein
Verletzung naheliegender Strukturen		Ja/ Nein
Nachblutung, Transfusion		Ja/ Nein
Bridenileus		Ja/ Nein
Narbenhernie		Ja/ Nein
Wundheilungsstörung		Ja/ Nein
Revision		Ja/ Nein
Anzahl der Revisionen	X	
Reanimation		Ja/ Nein
Tod		Ja/ Nein

8.3 TNM-Klassifikation

8.3.1 NET des Magens

T-Primärtumor	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
Tis	In-situ-Tumor/ Dysplasie (Durchmesser < 0,5 cm)
T1	Invasion der Lamina propria oder Submukosa und Durchmesser \leq 1 cm
T2	Invasion der Muscularis propria oder Subserosa oder Durchmesser > 1 cm
T3	Durchbruch der Serosa
T4	Invasion benachbarter Organe

N-Regionäre Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenmetastasen

M-Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

8.3.2 NET des Duodenums

T-Primärtumor	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Invasion der Mukosa oder Submukosa und Durchmesser \leq 1 cm
T2	Invasion der Muscularis propria oder Durchmesser > 1 cm
T3	Invasion des Pankreas, Retroperitoneums oder der Subserosa
T4	Invasion des Peritoneums oder anderer Organe

N-Regionäre Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenmetastasen

M-Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

8.3.3 NET des Pankreas

T-Primärtumor	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Beschränkt auf das Pankreas, Größe < 2 cm
T2	Beschränkt auf das Pankreas, Größe 2-4 cm
T3	Beschränkt auf das Pankreas, Größe > 4 cm oder mit Invasion von Duodenum oder Gallengang
T4	Infiltration großer Gefäße (Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior), Magen, Milz, Kolon, Nebenniere

N-Regionäre Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenmetastasen

M-Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

8.3.4 NET der Appendix

T-Primärtumor	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Durchmesser < 1 cm, Invasion der Submukosa oder Muscularis propria
T2	Durchmesser < 2 cm, Invasion der Submukosa oder Muscularis propria und/ oder minimale (≤ 3 mm) Invasion der Subserosa/ Mesoappendix
T3	Durchmesser > 2 cm und/ oder ausgedehnte (> 3 mm) Invasion der Subserosa/ Mesoappendix
T4	Invasion des Peritoneums oder umgebender Organe

N-Regionäre Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenmetastasen

M-Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

8.3.5 Stadieneinteilung für NET des Magens, Duodenums, Pankreas und der Appendix

UICC			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIa	T2	N0	M0
Stadium IIb	T3	N0	M0
Stadium IIIa	T4	N0	M0
Stadium IIIb	Jedes T	N1	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

8.3.6 UICC-Stadien für NET der Lunge (vereinfacht)

T-Primärtumor	
Tx	Positive Zytologie
T1	≤ 3 cm
T2	> 3 cm, Hauptbronchus ≥ 2 cm von der Carina entfernt, Invasion der viszeralen Pleura, partielle Atelektase
T3	Brustwand, Zwerchfell, Perikard, mediastinale Pleura, Hauptbronchus < 2 cm von der Carina entfernt, totale Atelektase
T4	Mediastinum, Herz, große Gefäße, Carina, Trachea, Oesophagus, Wirbelkörper, getrennte Tumorherde im selben Lappen, maligner Erguss

N-Regionäre Lymphknoten	
N0	Keine regionären Lymphknoten
N1	Ipsilaterale peribronchiale/ hiläre Lymphknoten
N2	Ipsilaterale mediastinale/ subcarinale Lymphknoten
N3	Kontralaterale mediastinale, hiläre, ipsi- oder kontralaterale Skalenus- oder supraclaviculäre Lymphknoten

M-Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen, einschließlich getrennter Tumorherde in einem anderen Lappen

UICC			
Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T1	N1	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1	N2	M0
	T1	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1