

Aus dem Institut für Innere Medizin der Universität Tübingen

Abteilung: Innere Medizin I

Hepatologie, Gastroenterologie, Infektiologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. N. Malek

**Verlaufs- und Therapieanalyse von Patienten mit
neuroendokrinen Tumoren und Karzinomen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Lisa Maria Hauck

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. R. Plentz

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Pfannenberg

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	8
1.1 Definition der neuroendokrinen Tumore und Karzinome	8
1.2 Historie	9
1.3 Klassifikation und Histologie	10
1.3.1 Nach embryologischem Ursprung	10
1.3.2 Nach WHO- Klassifikation	11
1.4 Ätiologie	13
1.5 Pathogenese und hormonelle Aktivität	14
1.5.1 Neuroendokrine Tumore und Karzinome des Magens	14
1.5.2 Neuroendokrine Tumore und Karzinome der Ileozökalregion	15
1.5.3 Neuroendokrine Tumore und Karzinome der Appendix	15
1.5.4 Neuroendokrine Tumore und Karzinome des Rektums	15
1.5.5 Neuroendokrine Tumore und Karzinome des Pankreas und des Duodenums	16
1.6 Symptome	17
1.7 Diagnostik	19
1.8 Therapiemöglichkeiten	22
1.8.1 Chirurgische Therapie	22
1.8.2 Medikamentöse Therapien	23
1.8.3 Chemotherapie	27
1.8.4 Nuklearmedizinische Verfahren	28
1.8.5 Operative Verfahren bei Lebermetastasen	29
1.9 Lokoregionäre Therapien	30
1.10 Prognose von NET und NEC	31
1.11 Zielsetzung der Doktorarbeit	32
2. Patienten- und Methodenanalyse	34
2.1 Datenerhebung	34

2.2 Patientendaten	34
2.3 Tumordaten	35
2.4 Labordaten	36
2.4.1 Die Laktatdehydrogenase (LDH)	36
2.4.2 Die alkalische Phosphatase (AP)	36
2.4.3 Die Leberwerte GOT, GPT und Gamma-GT	37
2.4.4 Die Thrombozyten	37
2.4.5 Das CRP	38
2.4.6 Das Chromogranin A (CgA)	38
2.5 Therapiedaten	38
2.6 Endpunkte	39
2.7 Statistische Daten	42
3. Ergebnisse	43
3.1 Demographische Daten	43
3.2 Der Ki-67 Index	46
3.3 Symptome in den verschiedenen Grading-Gruppen	48
3.3.1 Symptome der G2-Subgruppe	49
3.4 Funktionelle Aktivität in den einzelnen Grading-Gruppen	50
3.4.1 Funktionelle Aktivität in der Subgruppe G2	52
3.5 G1-/ G2- und G3-Tumore in Zusammenhang mit der Lokalisation	53
3.5.1 Die Subgruppe G2 im Zusammenhang mit der Lokalisation	55
3.6 Die Verteilung von Foregut-/ Midgut- und Hindgut-Tumoren auf die verschiedenen Organe	56
3.7 Die Laborwerte	58
3.7.1 Die Laktatdehydrogenase (LDH)	58
3.7.2 Die Laktatdehydrogenase in der Subgruppe G2	59
3.7.3 Die alkalische Phosphatase (AP)	60
3.7.4 Die alkalische Phosphatase in der G2-Subgruppe	61
3.7.5 Das Chromogranin A	62
3.7.6 Das Chromogranin A in der Subgruppe G2	63

3.7.7 Die Thrombozyten	64
3.7.8 Die Thrombozyten in der Subgruppe G2	65
3.7.9 Die Glutamat-Oxalacetat-Transferase (GOT)	66
3.7.10 Die Glutamat-Oxalacetat-Transferase (GOT) in der Subgruppe G2	67
3.7.11 Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)	68
3.7.12 Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) in der Subgruppe G2	69
3.7.13 Die Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT)	69
3.7.14 Die Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT) in der Subgruppe G2	71
3.7.15 Das C-reaktive Protein (CRP)	71
3.7.16 Das C-reaktive Protein (CRP) in der Subgruppe G2	72
3.8 Therapiekonzepte in den verschiedenen Grading- Gruppen	74
3.8.1 Therapiekonzepte in der Subgruppe G2	75
3.9 Leber- und Lymphknotenmetastasen in den verschiedenen Grading-Gruppen	76
3.9.1 Leber- und Lymphknotenmetastasen in der Subgruppe G2	78
3.10 Die Expression des Somatostatin-Rezeptors	79
3.10.1 Die Expression des Somatostatin-Rezeptors in der Subgruppe G2	80
3.11 Analyse der Überlebensdaten	81
3.11.1 Analyse des progressionsfreien Intervalls nach Operation	83
3.11.2 Analyse des progressionsfreien Intervalls nach Chemotherapie	84
3.11.3 Analyse des progressionsfreien Intervalls durch Biotherapie	85
3.11.4 Analyse des progressionsfreien Intervalls nach Radiopeptidtherapie	86
3.11.5 Analyse des progressionsfreien Intervalls in der Subgruppe G2	87
3.11.6 Analyse prognostischer Faktoren	91
4. Diskussion	92
4.1 Der Ergebnisteil	92
4.1.1 Demographische Daten	92
4.1.2 Die Symptome	93
4.1.3 Die Laborwerte	93
4.1.4 Die Therapien	94

4.1.5 Die Metastasen	95
4.1.6 Die Expression des Somatostatin-Rezeptors 2	96
4.1.7 Die Analyse des Gesamtüberlebens	96
4.1.8 Die Subgruppe G2	97
4.2 Der Methodenteil	100
5. Zusammenfassung	101
6. Tabellenverzeichnis	103
7. Verzeichnis der Abbildungen und Diagramme	104
8. Literaturverzeichnis	107
9. Erklärung über das selbständige Verfassen der Doktorarbeit	116
10. Veröffentlichungen	117
11. Danksagung	118

Abkürzungsverzeichnis

AP:	Alkalische Phosphatase
CgA:	Chromogranin A
CRP:	C-reaktives Protein
G1- Tumor:	Tumor mit einer Proliferationsrate von $\leq 2\%$
G2- Tumor:	Tumor mit einer Proliferationsrate von $\geq 3-20\%$
G3- Tumor:	Tumor mit einer Proliferationsrate von $> 20\%$
GEP-NEN:	Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien
Gamma-GT:	Gamma-Glutamyl Transferase
GOT:	Glutamat-Oxalacetat Transferase
GPT:	Glutamat-Pyruvat Transaminase
LDH:	Laktatdehydrogenase
NEC:	Neuroendokrines Carcinom
NEN:	Neuroendokrine Neoplasie
NET:	Neuroendokriner Tumor
PNET:	Pankreatische neuroendokrine Tumore
RFA:	Radiofrequenzablation
SIRT:	Selektive interne Radiotherapie
SSRE2:	Somatostatinrezeptor 2-Expression
TACE:	Transarterielle Chemoembolisation

1. Einleitung

1.1 Definition der neuroendokrinen Tumore und Karzinome

Neuroendokrine Tumore (NET) und Karzinome (NEC) des gastroenteropankreatischen Systems (GEP) sind seltene, heterogene Neoplasien, die ihren Ursprung in den neuroendokrinen Zellen finden [1]. Sie weisen eine Inzidenz von 2,5-5/100.000 Einwohnern auf [2].

In den vergangenen Jahren konnte eine steigende Anzahl an Diagnosestellungen beobachtet werden. Dies ist vor allem auf den zunehmenden Einsatz der diagnostischen Endoskopie als auch auf die verbesserten Klassifikationen der NET und NEC zurückzuführen [3].

Eine Vielzahl der neuroendokrinen Tumore und Karzinome haben eine endokrine Aktivität [2]. Daher kommt es häufig zu einer hormonellen Hypersekretion von Substanzen, wie zum Beispiel Serotonin oder Chromogranin A [2].

Die freigesetzten Peptide und Neurotransmitter können eine vasoaktive Wirkung haben. Patienten berichten daher oft über eine charakteristische „Flushsymptomatik“ [2]. Diese ist unter anderem durch starkes Schwitzen und Diarrhoe gekennzeichnet (Flush = englisch: erröten) [1].

Als Überbegriff für dieses symptomatische Erscheinungsbild wird daher der Begriff Karzinoidsyndrom verwendet [2].

Einige Patienten berichten auch über das Fehlen von Symptomen, sodass neuroendokrine Tumore und Karzinome auch in funktionell aktive (Symptome vorhanden) und funktionell nicht aktive Tumore unterteilt werden können [3].

In den meisten Fällen treten diese Tumore sporadisch auf. Trotzdem gibt es einige Syndrome, die zu einer gesteigerten Entstehung von neuroendokrinen Tumoren und Karzinomen führen können. Dazu gehören zum Beispiel die multiple endokrine Neoplasie (MEN 1), das von-Hippel-Lindau-Syndrom, die Neurofibromatose Typ 1 und die Tuberkulose [2].

1.2 Historie

Im Jahr 1888 wurde zum ersten Mal der Begriff „Karzinoid“-Tumor von Lubarsch, einem deutschen Pathologen der Universität München, verwendet. Er entdeckte in zwei Autopsie Proben multiple Tumore des Ileums. Den Ursprung dieser Neoplasien vermutete er in den Lieberkühn-Krypten [1, 4].

Geprägt wurde der Begriff im Jahr 1907 von dem Pathologen Oberndorfer, der hiermit Dünndarmtumore beschrieb, die ein wesentlich langsames Wachstum als die intestinalen Adenokarzinome zeigten [5].

Außerdem ist seit Anfang des 20. Jahrhunderts bekannt, dass die von Lubarsch entdeckten Tumorercheinungen von neuroendokrinen Zellen abstammen [5].

Daher konnte erstmals mit dem Begriff „Karzinoid“-Tumor eine Abgrenzung gegenüber den bisher bekannten Karzinomen des Gastrointestinaltraktes erfolgen.

Übersetzt bedeutet Karzinoid „krebsähnlich“ [5].

Dies trifft jedoch nicht auf die neuroendokrinen Tumore zu, da NET eine maligne Erkrankung darstellen. Des Weiteren besitzen sie die Fähigkeit, Metastasen auszubilden. Daher wurde lange Zeit versucht, die bestehende Nomenklatur zu revidieren [5].

Einige Jahre später wurden neuroendokrine Tumore auch in anderen Organsystemen entdeckt. Daher wurde nach einer neuen Beschreibung für die Neoplasien gesucht, da sich der ursprüngliche Begriff „Karzinoid“-Tumor alleinig auf den Dünndarm beschränkte [5].

Deshalb orientiert man sich bis dato an der Lage und an der Embryologie, um eine Einteilung von NET und NEC vorzunehmen [6].

1.3 Klassifikation und Histologie

1.3.1 Nach embryologischem Ursprung

Im Jahr 1963 wurden neuroendokrine Tumore und Karzinome von William und Sandler nach embryologischen Gesichtspunkten in drei Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 1):

- Foregut-Tumore und Karzinome (Pankreas, Lunge, Magen, Duodenum, oberes Jejunum)
- Midgut-Tumore und Karzinome (unteres Jejunum, Ileum, Appendix, Zökum) und
- Hindgut-Tumore und Karzinome (Kolon sowie Rektum) [2, 6].

Das typische Karzinoid-Syndrom weisen die Midgut-Tumore auf, die ihren Ursprung oft in der Ileozökalregion haben und hohe Mengen an Serotonin exprimieren [3, 5].

Lokalisation	Tumor	sezerniertes Hormon
Foregut	Gastrinom	Gastrin
	Insulinom	Insulin
	Glucagonom	Glucagon
	VIPom	VIP
	Somatostatinom	Somatostatin
Midgut	Midgut-NET	Serotonin
Hindgut	Hindgut-NET	Serotonin

Tabelle 1: Embryologischer Ursprung von NET und NEC und die dazugehörige Hormonsekretion [1, 3, 5, 7]

Die Einteilung von William et al. umfasste jedoch nicht alle heutzutage bekannten Tumorentitäten der NET und NEC [6]. Dies führte in der Vergangenheit deshalb oft zu Verwirrung und Missverständnissen zwischen den einzelnen Fachdisziplinen [1].

Daher wurde mehrfach versucht, mithilfe neuer Klassifikationen ein besseres Verständnis dieser Tumore und somit eine bessere prognostische Aussagekraft bezüglich des Überlebens zu erzielen.

1.3.2 Nach WHO- Klassifikation

Im Jahr 2000 wurde eine Einteilung der WHO herausgegeben, die neuroendokrine Tumore in drei Kategorien unterteilte [1, 8]:

1. Gut differenzierte neuroendokrine Tumore (benignes oder fraglich malignes Potenzial)
2. Gut differenzierte neuroendokrine Karzinome (niedrige Malignität)
3. Niedrig differenzierte neuroendokrine Karzinome (hohe Malignität)

Die Kriterien für die Gruppierung der Tumore und Karzinome waren hierbei die Tumorgroße, die proliferative Aktivität, die histologische Differenzierung und die Gefäßinvasion [9].

Der Begriff „Karzinoid“ wurde hierbei für die gut differenzierten neuroendokrinen Tumore und der Begriff „malignes Karzinoid“ für die gut differenzierten neuroendokrinen Karzinome verwendet [1].

Diese Einteilung stellte sich jedoch als nicht transparent genug dar. Daher wurde im Jahr 2010 eine neue WHO- Klassifikation veröffentlicht, die bis dato ihre Gültigkeit besitzt [6].

Dabei wurden nur die Differenzierung und die Proliferation (Ki-67 Index) als zugrundeliegende Kriterien in der neuen Klassifikation beibehalten [6]. Alles andere wurde in die TNM- Klassifikation aufgenommen [1] (s. Abbildung 2).

Der Proliferationsmarker Ki-67 nimmt in der WHO- Einteilung eine sehr wichtige Rolle ein (s. Abbildung 1).

Hochdifferenzierte, niedrig maligne Tumore mit einem Ki-67 Index von 1 - 2% oder ≤ 2 Mitosen/High power field (HPF) werden als G1 bezeichnet. Mäßig differenzierte Tumore mit einem Ki-67 Index von bis zu 20 %/ 2 - 20 Mitosen/HPF stellen die G2-Gruppe dar. Erreichen die Ki-67 Werte einen Prozentsatz von über 20 oder findet man mehr als 20 Mitosen/ HPF, spricht man von neuroendokrinen Karzinomen (NEC). Diese präsentieren sich als niedrig differenziert und hochmaligne [1]. Die WHO geht von einer potenziellen Malignität aller gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (GEP-NEN) aus.

In ihrem Ausmaß Metastasen zu bilden, unterscheiden sie sich jedoch erheblich. Karzinome der G3-Gruppe werden nochmals in groß- und kleinzellig unterteilt [6].

Weitere Formen dieser Tumorart sind die adeno-neuroendokrinen Karzinome oder die hyperplastischen Läsionen. Für diese Einzelfälle gibt es eine an die NEN angepasste TNM-Klassifikation.

Das Ki-67 basierte Grading korreliert mit der Prognose und ist somit essentiell für die Behandlungsplanung des Patienten [6].

Grading	GEP-NET (ENETS)* (WHO 2010)**
Low Grade	< 2 Mitosen/10 HPF UND Ki-67-Index < 3%
Intermediate Grade	2-20 Mitosen/10 HPF ODER Ki-67-Index 3-20%
High Grade	> 20 Mitosen/ 10 HPF ODER Ki-67-Index > 20%

Abbildung 1: Grading für neuroendokrine Tumore des Verdauungstraktes [10-13]

TNM staging	Gastric	Duodenum/ampulla/proximal jejunum	Pancreas	Lower jejunum/Ileum
Tx	Primary tumor cannot be assessed	Primary tumor cannot be assessed	Primary tumor cannot be assessed	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor	No evidence of primary tumor	No evidence of primary tumor	No evidence of primary tumor
Tis	<i>In situ</i> tumor/dysplasia (> 0.5 mm)	-	-	-
T1	Tumor invades lamina propria or submucosa and </= 1 cm	Tumor invades lamina propria or submucosa and </= 1 cm	Tumor limited to pancreas and size < 2 cm	Tumor invades mucosa or submucosa and size </= 1 cm
T2	Tumor invades muscularis propria or subserosa or > 1 cm	Tumor invades muscularis propria or > 1 cm	Tumor limited to pancreas and size 2-4 cm	Tumor invades muscularis propria or size > 1 cm
T3	Tumor penetrates serosa	Tumor invades pancreas or retroperitoneum	Tumor limited to pancreas and size > 4 cm or invading duodenum or bile duct	Tumor invades subserosa
T4	Tumors invade adjacent structures (for any T, add M for multiple tumors)	Tumor invades peritoneum or other structures (for any T, add m for multiple tumors)	Tumor invading adjacent organs (stomach, spleen, colon, adrenal gland) or the wall or large vessels (celiac or superior mesenteric artery)	Tumor invades peritoneum/ other organs (for any T, add m for multiple tumors)
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed	Regional lymph nodes cannot be assessed	Regional lymph nodes cannot be assessed	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis	No regional lymph node metastasis	No regional lymph node metastasis	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis	Regional lymph node metastasis	Regional lymph node metastasis	Regional lymph node metastasis
Mx	Distant metastasis cannot be assessed	Distant metastasis cannot be assessed	Distant metastasis cannot be assessed	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis	No distant metastasis	No distant metastasis	No distant metastasis
M1	Distant metastasis	Distant metastasis	Distant metastasis	Distant metastasis

Abbildung 2: TNM-Klassifikation [1]

1.4 Ätiologie

Der überwiegende Anteil der neuroendokrinen Neoplasien (NEN) zeigt ein sporadisches Auftreten. Trotzdem gibt es einige Syndrome, die eine gehäufte Entstehung der GEP-NEN zeigen.

Dazu gehört die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1). Die zugrundeliegende Mutation des Tumorsuppressorgens wurde auf Chromosom 11 (11q13) gefunden.

Am häufigsten entwickeln diese Patienten Gastrinome, direkt gefolgt von Insulinomen [5].

Das von-Hippel-Lindau-Syndrom ist eine autosomal dominante Erkrankung, deren Mutation auf dem Chromosom 3p25 zu finden ist [5]. Dieses Gen ist verantwortlich für die Regulation von HIF-1-alpha, für die Induktion von vascular endothelial growth factor (VEGF) und platelet-derived growth factor (PDGF). Diese zwei Signalmoleküle sind wesentlich an der Stimulation des Tumorwachstums beteiligt [5]. Neuroendokrine Tumore weisen eine vermehrte Expression dieser Substanzen auf.

Gewöhnliche maligne Tumorerkrankungen zeigen häufig Mutationen in Onkogenen oder Tumorsuppressorgenen. Diese scheinen jedoch bei neuroendokrinen Tumoren und Karzinomen nicht ursächlich für deren Entstehung zu sein.

Das sporadische Auftreten dieser Tumorart mit den zugrundeliegenden genetischen Aberrationen ist jedoch bis heute noch nicht vollkommen geklärt [5].

Auch eine familiäre Prädisposition konnte bisher nicht als Grund für den Ausbruch eines NET oder NEC erwiesen werden. Der prozentuale Anteil der Patienten mit positiver Familienanamnese liegt bei unter 1 % [5].

Ist ein erstgradig Verwandter bereits an einer neuroendokrinen Neoplasie erkrankt, liegt das relative Risiko für die Nachkommen, einen neuroendokrinen Tumor zu entwickeln, bei 3,6 [5].

Risikofaktoren, wie Nikotin- und Alkoholabusus oder eine allgemein ungesunde Lebensweise, begünstigen zwar generell das Auftreten von malignen Erkrankungen, konnten aber bisher nicht als auslösende Faktoren für neuroendokrine Neoplasien beschrieben werden [14].

1.5 Pathogenese und hormonelle Aktivität

Grundsätzlich entstehen GEP-NEN auf der Grundlage von neuroendokrinen Zellen. Je nach Lokalisation der Erkrankung gibt es jedoch einige Unterschiede.

1.5.1 Neuroendokrine Tumore und Karzinome des Magens

Mit einem prozentualen Anteil von 4,6 % an allen Karzinoiden entstehen sie aus den sogenannten „enterochromaffin-like cells“ (kurz: ECL), einer spezifischen Bezeichnung für die neuroendokrinen Zellen im Magen. Diese sind für die Ausschüttung von Histamin verantwortlich [2].

Histamin wiederum regt die gastralen Parietalzellen zur Bildung von Magensäure an.

NEN können im Magen sporadisch auftreten, sie können jedoch auch im Rahmen eines erhöhten Gastrin-Serumspiegels entstehen [5].

Es werden vier unterschiedliche Arten von neuroendokrinen Tumoren und Karzinomen im Magen unterschieden, die alle hormonell inaktiv sind [5, 6].

Am häufigsten findet sich der Typ I. Dieser tritt vor allem bei der chronisch atrophischen Korpusgastritis (CAG) auf und ist für 80 % der NEN des Magens verantwortlich [1].

Das erhöhte Gastrin induziert im Rahmen der Gastritis eine diffuse ECL Zellhyperplasie. Diese wiederum führt zu multiplen neuroendokrinen Neoplasien.

Der Typ II entsteht im Zusammenhang mit einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN-1). Bei dem Typ III handelt es sich um einen sporadisch und solitär auftretenden NET, Typ IV manifestiert sich ähnlich wie Typ III, jedoch als NEC.

Im Gegensatz zu den Typen I und II zeigen die Typen III und IV keinen erhöhten Gastrin-Serumspiegel, jedoch eine deutlich erhöhte Malignität [2].

Frauen mit einem Diabetes und einer positiven familiären Disposition für eine maligne Tumorerkrankung haben ein deutlich erhöhtes Risiko, eine NEN des Magens zu entwickeln [1, 7].

1.5.2 Neuroendokrine Tumore und Karzinome der Ileozökalregion

Der größte Anteil der NEC manifestiert sich im terminalen Ileum, da dort die Konzentration der ECL Zellen am höchsten ist. Mehr als 25 % zeigen dabei ein multifokales Auftreten [5].

Zum Zeitpunkt der Diagnose sind bei einer Vielzahl der Patienten bereits Lymphknotenmetastasen und in 20 % der Fälle Lebermetastasen nachzuweisen [5].

Generell metastasieren neuroendokrine Neoplasien am häufigsten in die Leber, den Knochen und den Peritonealraum.

NET und NEC des Ileums produzieren große Mengen an Serotonin und sind dementsprechend hormonell aktiv. Betroffene Patienten zeigen daher sehr häufig NEN-typische Symptome. Die charakteristische Flushsymptomatik nimmt dabei proportional zu der Tumorausbreitung in der Leber zu [15 - 17].

1.5.3 Neuroendokrine Tumore und Karzinome der Appendix

NEN der Appendix werden oft zufällig im Rahmen einer Appendektomie diagnostiziert [2]. Den Ursprung findet man in den in der Submukosa gelegenen, endokrinen Zellen. Frauen zeigen, mit einem Verhältnis von 2:1, eine höhere Inzidenz als Männer [5].

Das mittlere Erkrankungsalter für ein NET oder NEC der Appendix liegt bei 40 Jahren.

Es wurde nachgewiesen, dass bei einer NEN der Appendix, unabhängig vom Invasionsgrad, eine Tumorgröße von > 2 cm für eine Metastasierung des Tumors nötig ist [5].

1.5.4 Neuroendokrine Tumore und Karzinome des Rektums

NET und NEC des Rektums sind rar und oft sehr klein (meist < 1cm). Häufig werden sie zufällig bei endoskopischen Untersuchungen entdeckt [6].

Ist der Tumor kleiner als 1 cm, liegt nur selten eine Metastasierung vor (siehe Abbildung 3). Bei der Frage nach Metastasen spielt jedoch, im Gegensatz zu der Appendix, neben der Größe auch die Invasionstiefe eine Rolle [5]. Auch im Rektum weist diese Tumorart fast nie eine hormonelle Aktivität auf [18]. Je nach ethnischer

Herkunft treten neuroendokrine Tumore des Rektums mehr oder weniger auf. So zeigen Afroamerikaner eine erhöhte Inzidenz von NET oder NEC des Rektums [19].

1.5.5 Neuroendokrine Tumore und Karzinome des Pankreas und des Duodenums

Der Ursprung dieser Neoplasien liegt in den Inselzellen des Pankreas. In 50 - 60 % der Fälle kann bei diesen NEN eine hormonelle Aktivität nachgewiesen werden. Insulinome und Gastrinome sind darunter mit einer Inzidenz von 1 - 4/1 Million am häufigsten [5].

Zu 80 % verhalten sich die Insulinome benigne und erreichen selten eine Größe > 2cm.

Alle anderen hormonell aktiven und inaktiven neuroendokrinen Tumore des Pankreas sind in der Regel maligne [6].

VIPome sind gekennzeichnet durch ihre gesteigerte VIP (Vasoaktives intestinales Peptid) Sekretion. Diese führt wiederum zu einer stark ausgeprägten wässrigen Diarrhoe, einer Hypokaliämie und einer Dehydration. VIPome kommen selten vor [2].

Glukagonome sind seltene, aus den Alpha-Zellen des Pankreas entstehende NEN. Daher sind sie häufig mit einer gestörten Glukosetoleranz, einem Diabetes mellitus und einem Gewichtsverlust assoziiert [5].

Somatostatinome sind maligne Erkrankungen des oberen Duodenaltrakts oder des Pankreas. Häufig treten sie dort an der Papilla Vateri auf. Sie können jedoch auch im Rahmen einer Neurofibromatose Typ I auftreten [2].

Typisch für das Somatostatinom sind die massive Größe und die Metastasierung, die häufig schon bei Diagnosestellung enorm sind. Klinisch zeigt sich diese Tumorart häufig in Form eines Diabetes mellitus, einer Cholezystolithiasis, einer Diarrhoe oder einem Gewichtsverlust [2].

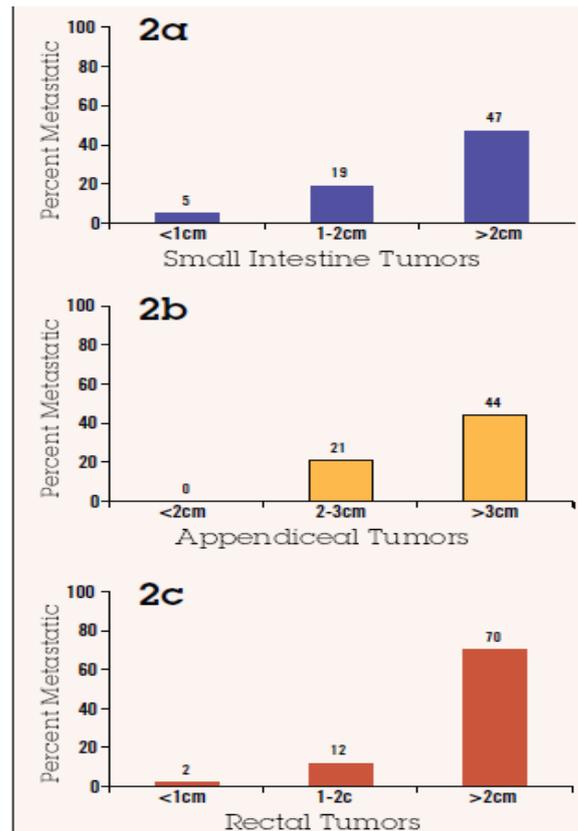


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und dem Metastasierungsrisiko [5]

1.6 Symptome

Die Symptomatik von neuroendokrinen Tumoren und Karzinomen variiert stark [2]. Je nach Tumorausdehnung, Lokalisation und hormoneller Aktivität zeigen die Patienten entweder gar keine Beschwerden oder das gesamte Bild des Karzinoidsyndroms (s. Abbildung 4) [6].

Die Symptome können einerseits durch die obstruktive Komponente des Tumors zustande kommen. Dies äußert sich in Form von Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder einer Cholestase.

In 20 - 50 % der Fälle kommen die Beschwerden andererseits durch die hormonelle Aktivität der Tumore zustande [3]. Dabei zeigen vor allem die Patienten mit Karzinoiden des Mitteldarms (Jejunum, Ileum, Appendix und proximaler Kolon) spezifische Symptome.

Dazu gehört der einige Sekunden bis Minuten anhaltende Flush, der häufig von einem Gefühl der Hitze und des Schwitzens begleitet wird [6]. Zudem sind eine anhaltende Diarrhoe sowie Bauchkrämpfe typische Anzeichen für das Vorliegen eines neuroendokrinen Tumors des Midgut [3]. Die Erklärung hierfür ist eine massive Serotoninproduktion, die vor allem bei NEN des Ileums charakteristisch ist. In diesem Fall liegt das Karzinoidsyndrom vor. Dies tritt bei etwa 18 % der Patienten auf [2]. Dabei ist die Produktion von Serotonin derart erhöht, dass es in der Leber nicht mehr ausreichend metabolisiert werden kann. Außerdem sind die Konzentrationen von Prostaglandin und Bradykinin erhöht [3].

40 - 50 % der Patienten mit einem solchen Syndrom entwickeln im Lauf der Zeit zudem eine Kardiomyopathie und eine plaqueartige Fibrose der rechten Herzklappen [6, 20].

Wird akut eine hohe Konzentration von Serotonin und anderen vasoaktiven Substanzen von einem neuroendokrinen Tumor freigesetzt, kommt es zu einer „Karzinoidkrise“. Die Patienten können synkopieren. Getriggert wird dieses Erscheinungsbild häufig durch eine Allgemeinanästhesie oder eine Applikation von Epinephrin [5, 21].

Klinische Symptomatik gastrointestinaler neuroendokriner Tumoren			
GEP-NET	Klinik	Tumorlokalisation	Hormon
Karzinoidsyndrom	Flush Chronische wässrige Diarrhö Endokardfibrose Bronchospasmen	Dünndarm Appendix	Serotonin
Insulinom	Vigilanzstörung Nüchternhypoglykämie Sehstörung	Pankreas	Insulin
Glukagonom	Dermatitis Glukoseintoleranz/DM Gewichtsverlust	Pankreas	Glukagon
Gastrinom	Peptische Ulzera	Magen	Gastrin
Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES)	Sekretorische Diarrhö Maldigestion	Duodenum Pankreas	
VIPom	Wässrige Diarrhö	Pankreas	Vasoaktives intestinales
WDHA-Syndrom	Hypokaliämie Achlorhydrie		Peptid

Abbildung 4: Klinische Symptomatik von NET und NEC [10]

1.7 Diagnostik

Für die Diagnostik neuroendokriner Tumore und Karzinome steht heutzutage eine Vielzahl an bildgebenden und laborchemischen Untersuchungen zur Verfügung [6]. Für die Diagnose als auch die Verlaufskontrolle von GEP-NEN wird führend der Chromogranin A-Wert verwendet [10]. Dabei handelt es sich um ein Glykoprotein, welches auch bei Gesunden in hormonbildenden Zellen vorkommt. Im Fall eines neuroendokrinen Tumors lassen sich jedoch stark erhöhte Konzentrationen von Chromogranin A nachweisen [5].

60 - 80 % der Patienten zeigen erhöhte Werte. Dabei ist es nicht relevant, ob sich der Tumor als funktionell aktiv oder funktionell nicht aktiv zeigt [2]. Chromogranin A weist außerdem eine positive Korrelation mit der Größe und der Metastasierung des Tumors auf.

Falsch positive Werte können zum Beispiel bei einer Niereninsuffizienz, bei einer chronisch atrophischen Gastritis und/oder einer Protonenpumpeninhibitoren-Therapie auftreten [2].

Andere Laborwerte, wie Synaptophysin, CD 56, NSE (neuronen-spezifische Enolase) können auch für die Diagnose herangezogen werden, zeigen jedoch eine geringere Sensitivität als Chromogranin A [5].

Serotonin, ein Abkömmling der Aminosäure Tryptophan, wird in der Leber zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) abgebaut [5]. Bei Patienten mit Midgut-GEP-NEN, die eine erhöhte Serotoninkonzentration aufweisen, kann daher die Bestimmung von 5-HIES im 24h- Urin der Diagnostik dienen [22]. Dies ist vor allem bei Lebermetastasen empfohlen [10]. Verschiedene Nahrungsmittel und Medikamente können die 5-HIES Konzentration im Urin beeinflussen und somit zu einem falsch positiven Ergebnis führen [2]. Dazu gehören Bananen, Avokados, Walnüsse, Levodopa und Paracetamol. Falsch negative Werte können zum Beispiel durch ACTH, Methyldopa oder Heparin hervorgerufen werden [2].

Die abdominelle Sonographie ist eine breit verfügbare und einfache Methode für die initiale Bildgebung. Ein Problem ist allerdings das stark vom Untersucher abhängige Ergebnis der Sonographie [10]. Besonders bei Lebermetastasen ist eine zusätzliche Kontrastmittelzugabe oder eine Dopplersonographie, um eine bessere Beurteilung des Tumorstatus zu ermöglichen, empfehlenswert [10].

Essentiell sind auch radiologische Schnittbildgebungen, wie eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) [10]. Bei 22 - 45 % der Patienten kann mittels CT der Primärtumor lokalisiert werden. Lebermetastasen zeigen in der Schnittbilddiagnostik häufig eine deutliche arterielle Hypervaskularisierung [6].

Auch für die Beurteilung einer möglichen chirurgischen Resektion des Tumors ist vor allem die Computertomographie unabdingbar [10].

Für die Diagnostik von Insulinomen und Gastrinomen stellt die Endosonographie (EUS) das sensitivste Verfahren dar. Dies ist jedoch, wie auch die Sonographie, stark vom Untersucher abhängig [2].

Über 90 % der GEP-NEN weisen eine Somatostatin-Rezeptor-Aktivität auf [10]. Daher können mithilfe radioaktiv markierter Somatostatin-Analoga auch kleine Primärtumore nachgewiesen werden [10]. Selbst kleinste Metastasen werden mit einer Sensitivität von bis zu 96 % detektiert [2]. Eine physiologische Aufnahme von Somatostatin-Analoga findet man in der Schilddrüse, der Milz, der Leber und der Hypophyse [1].

Ferner erlaubt die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie eine Beurteilung der molekularen Eigenschaften der NEN, welche auch für die weitere Therapieplanung wichtig ist [10].

Indium, welches früher als Markierung der Somatostatin-Analoga diente, wurde durch ^{99m}Tc Technetium (^{99m}Tc) abgelöst. Vorteile von ^{99m}Tc sind die höhere Auflösung und die dadurch zustandekommende höhere Sensitivität, die sich vor allem bei der Lokalisation kleinerer Läsionen bewährt haben [10].

Das Gallium-DOTA-TATE PET-CT, eine Kombination aus Gallium-markierten Liganden und PET-Technologie, zeichnet sich durch seine besonders hohe Sensitivität aus. Im Vergleich zur Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie zeigt es einen deutlich höheren Tumorkontrast, eine höhere Empfindlichkeit und eine vierfach geringere Strahlenbelastung [23]. Das DOTA-TATE PET-CT stellt die Diagnostik erster Wahl für NET dar, ist jedoch für NEC nicht geeignet [24].

Die Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) oder Dopamin (DOPA-PET) als Marker machen sich die Eigenschaft eines erhöhten Glukosestoffwechsels von Tumoren zunutze. Dafür gibt es zwei Gründe: Zum einen weisen Tumorzellen eine Überexpression von Glukosetransportern auf (vor allem GLUT 1, 3 und 5). Zum anderen sind die Hexokinase Enzyme deutlich erhöht, woraus sich ein gesteigerter Glukosemetabolismus ergibt [10].

Trotzdem zeigt der Einsatz dieser Technik keine deutlichen Vorteile in der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren und Karzinomen [10]. Der Grund hierfür ist die Tatsache, dass bei dieser Tumorart keine hohe metabolische Aktivität vorliegt. Ausnahme bilden hierbei die gering differenzierten G3-Tumore mit einer hohen Proliferationsrate. Daher wird das FDG-PET aktuell nur bei NEC eingesetzt [2].

1.8 Therapiemöglichkeiten

Es gibt verschiedene Therapiekonzepte, um Patienten mit einer GEP-NEN zu behandeln. Welche Therapie für den jeweiligen Patienten in Frage kommt, richtet sich dabei neben der Tumorgröße und - Ausbreitung auch nach dem Proliferationsindex, der Lokalisation und der Gesamtsituation des Patienten [1].

Als alleinige kurative Therapie stellt sich bisweilen die Operation mit dem Ziel einer vollständigen Resektion des Tumors dar (R0) [1].

Dies ist aufgrund der häufig erst sehr späten Diagnosestellung aber oft nicht mehr möglich. Zu den palliativen Therapiekonzepten gehören die Applikation von Somatostatin-Analoga (Biotherapie) und systemischen Chemotherapeutika. Ferner kommen molekularbiologische zielgerichtete Therapien (Everolimus, Sunitinib), lokoregionäre Therapien (transarterielle Chemoembolisation, Radiofrequenzablation, selektive interne Radiotherapie) sowie die Radiopeptidtherapie zum Einsatz. Hiermit wird versucht, mögliche Komplikationen oder das Tumorwachstum einzudämmen und somit das progressionsfreie Intervall des Patienten zu vergrößern [25].

1.8.1 Chirurgische Therapie

Für nicht metastasierte NEN ist die operative Entfernung die Therapie erster Wahl [3, 26].

Ist der Tumor bereits metastasiert, kann jedoch auch eine palliative Operation in Frage kommen. Dies ist vor allem dann sinnvoll, wenn durch die Hormonproduktion des Tumors die Symptome ein nicht mehr tragbares Ausmaß annehmen [6].

Eine durch die Krebserkrankung etwaige Stenosierung des Darms kann selbst im fortgeschrittenen Stadium durch eine operative Entfernung von Tumoranteilen verhindert werden [2].

Bei neuroendokrinen Karzinomen des duodeno-pankreatischen Systems hat sich die radikale Operationsmethode durchgesetzt [2]. Vor allem neuroendokrine Tumore und Karzinome des Duodenums neigen frühzeitig zu Lymphknotenmetastasen und sollten daher frühzeitig erkannt und reseziert werden [7].

1.8.1.1 Lebertransplantation

Es gibt einige Kriterien, die für eine Lebertransplantation im Rahmen einer neuroendokrinen Tumorerkrankung bei Vorliegen von Lebermetastasen erfüllt sein müssen [6]. Dazu gehören zum Beispiel:

- Ein Ki-67 Index < 10-15 %
- Ein Alter < 50 Jahren
- Eine normale E-Cadherin Expression
- Eine weniger als 50 %-ige Beteiligung der Leber
- Keine größeren chirurgischen Eingriffe (wie zum Beispiel eine Whipple-OP)
- Stable Disease seit mindestens einem Jahr
- Versagen von nicht-operativen Therapien
- Keine Möglichkeit einer Leberresektion
- Keine extrahepatischen Tumorlokalisationen

Es ist nicht immer leicht, den richtigen Zeitpunkt für eine Lebertransplantation zu finden [7].

1.8.2 Medikamentöse Therapien

Gut differenzierte Tumore sind häufig funktionell aktiv. Somit weisen diese Patienten eine Vielzahl von Symptomen auf, die es primär zu verringern gilt [3].

Die Wachstumsgeschwindigkeit der gut differenzierten Tumore ist gering und somit die Überlebenschancen des Patienten gut [3]. Daher ist ein Ziel der medikamentösen Therapie, eine symptomatische Verbesserung zu erreichen und somit die Lebensqualität der Patienten auf ein erträgliches Ausmaß anzuheben [25].

1.8.2.1 Somatostatin-Analoga

Somatostatin ist ein Peptidhormon, welches im Hypothalamus und zu kleineren Anteilen im Pankreas gebildet wird. Es inhibiert die Freisetzung verschiedener Hormone als auch Funktionen, wie die Darmmotilität. Die Wirkungsweise von Somatostatin wird durch 5 Somatostatin-Rezeptoren vermittelt. Die Rezeptoren Typ 2

und 5 sind dabei für die Regulation der Hormonsekretion verantwortlich. Typ 1 reguliert den Zellzyklusarrest und die Apoptose [5].

In gut differenzierten GEP-NEN weisen 70 – 90 % der Tumore Somatostatin-Rezeptoren (SSTR) auf [3].

Dies kann man sich in der Therapie und Symptomkontrolle von NEN zunutze machen [5].

Octreotid® und Lantreotid® sind Somatostatin-Analoga, die in der Therapie von neuroendokrinen Tumoren eingesetzt werden. Sie binden an den SSTR 2 auf den Tumorzellen und können somit eine hormonelle Hypersekretion verhindern. Mit einer Halbwertszeit von ungefähr 2 Stunden weisen sie eine längere Persistenz als das endogene Somatostatin auf [25]. In einer klinischen Studie wurde unter Sandostatin-Therapie eine Verbesserung der Flushsymptomatik und der Diarrhoe bei 88 % der Patienten erreicht [5]. Es gibt subkutane, tief subkutane und intramuskuläre Applikationswege [25]. Dadurch können die Zeiträume zwischen den einzelnen Sandostatingaben variiert werden [27].

Eine mögliche Nebenwirkung ist das erhöhte Risiko für Gallensteine, da Octreotid einen inhibitorischen Effekt auf die Gallenblasenkontraktilität hat.

Pasireotid ist ein Somatostatin-Analogen mit einer höheren Affinität zu den Somatostatin-Rezeptoren 1, 3 und 5 [25].

Es stellt somit eine Alternative für Patienten dar, die kein Ansprechen auf Somatostatin-Analoga wie Octreotid® oder Lantreotid® zeigen. Diese Therapieoption ist jedoch bisher noch kein Standard in der Behandlung von NET [2].

1.8.2.2 Alpha- Interferon (α -INF)

α -INF kann in Kombination mit Somatostatin-Analoga oder als Monotherapie angewendet werden [2, 28]. Es bindet an die Oberflächenrezeptoren von Tumorzellen und führt somit zu einer Reduktion der hormonellen Hypersekretion [25].

Dies wiederum kann zu einer Stabilisierung der Symptome als auch der Tumorerkrankung führen. In 40 – 70 % der Fälle wurde von einer deutlichen Verbesserung der Symptome berichtet [2].

Alpha-Interferon kann außerdem die Proteinsynthese also auch die Angiogenese unterdrücken und zeichnet sich somit durch seine antiproliferativen Effekte aus [25].

Die Indikationen für eine Alpha-Interferon Therapie überschneiden sich mit denen der Sandostatin-Analoga-Therapie. Eine Ausnahme stellt die Karzinoidkrise dar. Hier darf α -INF nicht eingesetzt werden [2].

Ein wesentlicher Nachteil der Interferontherapie sind die deutlich häufigeren Nebenwirkungen im Vergleich zu Sandostatin-Analoga [25].

Dazu gehört zum Beispiel das Entstehen einer Müdigkeit, einem Gewichtsverlust, einer Anämie oder einer Hepatotoxizität [2].

Daher wird α -INF nur noch selten eingesetzt [25].

1.8.2.3 mTOR Inhibitoren

„Mammalian target of rapamycin“ (kurz: mTOR) ist eine Threoninkinase, die Proliferation, Angiogenese und Wachstum in Rückkopplung mit Wachstumsfaktoren stimuliert. Viele maligne Tumore als auch hereditäre Erkrankungen, die mit dem Auftreten von neuroendokrinen Neoplasien vergesellschaftet sind, zeigen eine erhöhte Aktivität von mTOR. Es wurde bewiesen, dass die fehlende Inhibition dieser Signalkaskade für eine Reihe von Erkrankungen mitverantwortlich ist [25].

Everolimus und Temsirolimus sind mTOR Inhibitoren, die diesen Weg blockieren und somit als antiproliferative Tumorthherapie bei PNET eingesetzt werden können [5, 29]. Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen von Everolimus sind zum Beispiel eine Stomatitis, eine Anämie, eine Proteinurie, diverse Infektionen oder eine interstitielle Pneumonie [30, 31]. Die Einnahme von Temsirolimus ist häufig mit unspezifischen Symptomen, wie Kopf-/Glieder- oder abdominellen Schmerzen, begleitet [32].

1.8.2.4 Tyrosinkinase-Inhibitoren

In der Behandlung von pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (PNET) können auch Substanzen, wie zum Beispiel Sunitinib, zum Einsatz kommen [25]. Auch diese blockieren Rezeptoren, die für die Angiogenese und Metastasenbildung bei malignen Erkrankungen verantwortlich sind (s. Abbildung 5). Dadurch kann bei einigen Patienten mit einem PNET die progressionsfreie Zeit verlängert werden [25]. Mögliche

Nebenwirkungen von Sutent® sind zum Beispiel eine extreme Müdigkeit (Fatigue-Syndrom), eine hypothyreote Stoffwechsellage, eine Anämie, eine Thrombozytopenie oder die Entstehung einer Hypertonie [33, 34].

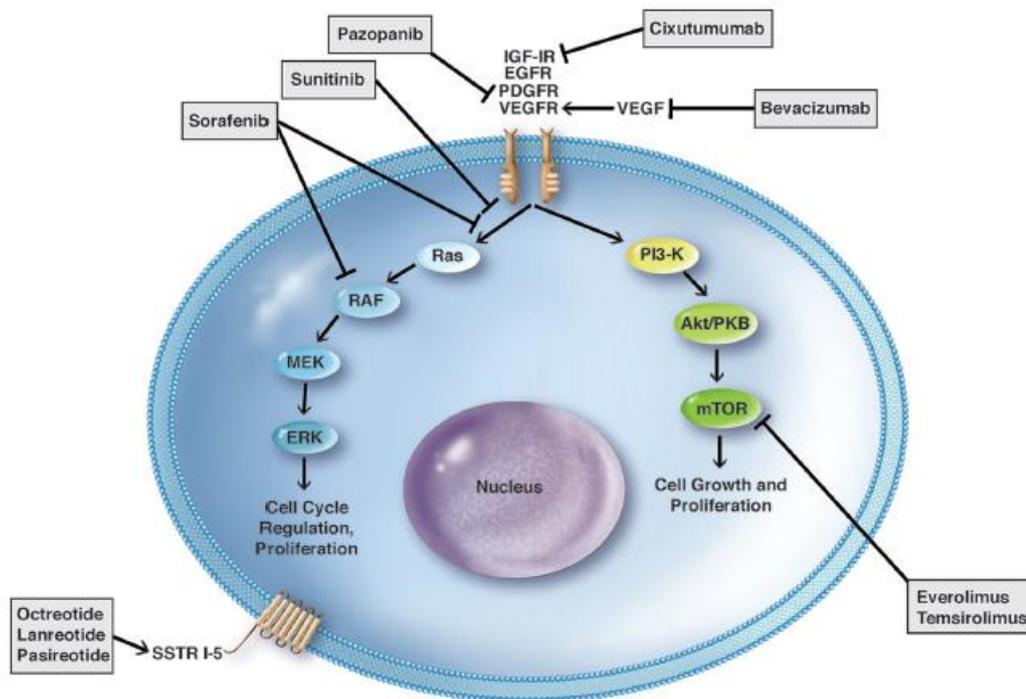


Abbildung 5: Angriffspunkte der verschiedenen Medikamente an den Rezeptoren [3]

1.8.2.5 VEGF-Inhibitoren

Die Mehrzahl neuroendokriner Tumore und Karzinome zeichnet sich durch eine gute Vaskularisierung aus. Dies kommt unter anderem durch die Expression von Rezeptoren auf ihrer Oberfläche zustande, die für die Angiogenese und Gefäßproliferation verantwortlich sind [25]. Dazu gehört zum Beispiel VEGF (vascular endothelial growth factor). Es wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhten Spiegeln von VEGF und einem Tumorprogress nachgewiesen [5]. Daher können heutzutage VEGF-Inhibitoren bei PNET eingesetzt werden, um den Tumorprogress zu verhindern beziehungsweise zu verzögern (s. Abbildung 6) [25]. Mögliche Nebenwirkungen können eine arterielle Hypertonie, Blutungen oder eine Anaphylaxie sein [35, 36].

Agent	Response rate (%)	PFS rate (%) / Duration
VEGF monoclonal antibody		
Bevacizumab ^[56]	18	95 at 18 wk
mTOR inhibitor		
RAD001 (everolimus)	13	71 at 24 wk
Temsirolimus ^[57]	5.6	50 at 6 mo
VEGF TKI		
Sunitinib	10	Median, 42 wk
Vatalanib	In progress	(time to progression)
Sorafenib	In progress	
Pazopanib	In progress	
PDGFR/Kit/Abl inhibitor		
Imatinib ^[58]	4	Median, 5.9 mo
EGFR inhibitor		
Gefitinib	4	61 (carcinoids) and 31 (pancreatic tumor) at 6 mo
Other		
Bortezomib ^[59]	0	Median, 3 mo (Time to treatment failure)

Abbildung 6: Progressionsfreie Intervalle in Abhängigkeit von den verschiedenen Medikamenten [2]

Unter Verwendung der Substanzen konnte jeweils eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls erreicht werden [2].

1.8.3 Chemotherapie

In den letzten Jahren hat sich herausgestellt, dass gut differenzierte G1- und G2-Tumore weitestgehend resistent gegenüber einer Chemotherapie sind [1, 5].

Daher kommt sie vor allem bei niedrig differenzierten G3-Tumoren zum Einsatz [25].

Aber auch adeno-neuroendokrine Karzinome, Foregut-Tumore oder therapieresistente G1- und G2-Tumore können mit einer systemischen Chemotherapie behandelt werden [25].

1.8.3.1 Chemotherapie bei G1- und G2-Tumoren

Hier sind die Medikamente Streptomycin in Verbindung mit 5-Flourouracil (5-FU) und/oder Doxorubicin die Mittel der Wahl. Trotzdem erreichen die Ansprechraten bei

progressiven Tumoren der G1- und G2-Gruppe weniger als 40 % unter Verwendung dieser Chemotherapeutika. Streptomycin hat eine stark nephrotoxische Wirkung [5]. Daher ist eine engmaschige Überwachung der Nierenwerte als auch der glomerulären Filtrationsrate während dieser Zeit sehr wichtig [25].

Dacarbazin oder Temozolomid sind zwei alternative Chemotherapeutika, deren gesteigerte Wirksamkeit erst noch in weiteren Studien überprüft werden muss [25].

1.8.3.2 Chemotherapie bei G3-Tumoren

Cisplatin und Etoposid sind häufig verwendete Medikamente in der Therapie von niedrig differenzierten G3-Tumoren. Trotzdem ist das progressionsfreie Intervall, das mit dieser Kombination erreicht werden kann, gering. Es liegt im Mittel bei 8 - 9 Monaten. Im Fall eines fortgeschrittenen Alters des Patienten oder einer Niereninsuffizienz wird Cisplatin generell durch Carboplatin ersetzt [25].

1.8.3.3 Capecitabin und Temozolomid (CAPTEM)

Capecitabin ist ein Nukleosidanalogon mit zytostatischer Wirkung, welches in Kombination mit dem ebenfalls zytostatisch wirksamen Temozolomid zunehmend in der Behandlung metastatisierter PNET eingesetzt wird. Nach erfolgter oraler Aufnahme wird Capecitabin im Körper in 5-Flourouracil metabolisiert [25].

Studien zeigten, dass der Einsatz von CAPTEM als First-Line Therapie bei PNET beträchtliche Ansprechraten mit sich bringt. Die Mehrzahl der Patienten zeigte darunter ein deutlich erhöhtes progressionsfreies Intervall. Dieser Effekt muss jedoch in weiteren prospektiven Studien untersucht werden [25].

1.8.4 Nuklearmedizinische Verfahren

Wenn die Tumorerkrankung schon so weit fortgeschritten ist, dass keine kurative operative Behandlung mehr möglich ist, stehen neben der Chemo- und der medikamentösen Therapie auch nuklearmedizinische Verfahren zur Verfügung. Die dabei zu berücksichtigenden Kriterien sind die Tumorgöße, die hormonelle Aktivität und der Proliferationsindex Ki-67 [6].

1.8.4.1 Radiopeptidtherapie

Falls die NEN eine Expression von Somatostatin-Rezeptoren (SSTR) auf ihren Tumorzellen aufweist, kann man sich diese Tatsache zunutze machen, um eine selektive Therapie des Tumors durchzuführen. Dabei werden Betastrahler, wie zum Beispiel Yttrium-90 oder Lutetium-177, an Somatostatin-Analoga gebunden. Die dabei eingesetzten Analoga (DOTA-TOC oder DOTA-TATE) haben eine noch höhere Affinität als die herkömmlich eingesetzten Somatostatin-Präparate [2, 37].

Dadurch wird eine interne nuklearmedizinische Therapie möglich, bei der gesundes Gewebe weitestgehend geschont wird [2].

Inoperable NEN zeigen durch die Radiopeptidtherapie in 30 % der Fälle einen Regress und in 50 % das Erreichen eines „Stable Disease“ [2].

1.8.5 Operative Verfahren bei Lebermetastasen

Bei der Auswahl der Patienten, für die eine Operation in Frage kommt, spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Wenn die Möglichkeit einer R0 Resektion gegeben ist, bei der mindestens 30 % funktionellen Lebergewebes erhalten bleiben können, wird eine operative Therapie empfohlen [10]. Grundsätzlich ist dabei auch die Nähe der Metastasen zu großen Gefäßen oder eine etwaige Vorschädigung der Leber zu berücksichtigen. Außerdem kann eine Operation bei Nicht-Ansprechen anderer Therapiemöglichkeiten („Non-Responder“) oder bei einem „Stable Disease“ durchgeführt werden [7]. Für alle GEP-NEN stellt die operative Entfernung des Primärtumors als auch der Metastasen die einzige kurative Behandlungsoption dar [10].

Ausschlusskriterien für eine Operation sind nicht mehr resektable Lebermetastasen (Typ III) als auch das fortgeschrittene Stadium einer karzinoiden kardialen Erkrankung. Diese könnte, genauso wie ein erhöhter zentraler Venendruck, zu schwerwiegenden Komplikationen während der Leberresektion führen [7].

Es ist erwiesen, dass sich die Entfernung des Primärtumors auch in Anwesenheit nicht resektabler Lebermetastasen positiv auf das progressionsfreie Intervall des Patienten auswirkt.

Generell gilt das Dogma, dass eine Hepatektomie nicht durchgeführt werden sollte, wenn nicht ausgeschlossen werden kann, dass der gesamte Tumor entfernt werden kann [7].

1.9 Lokoregionäre Therapien

1.9.1 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Die TACE ist ein Therapieverfahren, welches nur bei multiplen, disseminierten Lebermetastasen oder primären Lebertumoren zum Einsatz kommen sollte. Eine absolute Kontraindikation für eine TACE stellt die Pfortaderthrombose dar [6].

In einer gesunden Leber werden bis zu 75 % der Blutversorgung über die Pfortader gestellt. Die restlichen 25 % erfolgen über die Arteria hepatica [38]. Vor allem bei Lebermetastasen, die in der Folge einer NEN auftreten, findet eine starke vaskuläre Versorgung der Leberläsionen statt. Sie erfolgt vor allem über die Arteria hepatica [39].

Dies kann man sich bei dem Therapieverfahren zunutze machen. Chemotherapeutika, wie zum Beispiel Doxorubicin, Cisplatin oder Streptomycin, werden mit einem Embolisat (zum Beispiel Lipiodol) vermischt, um eine längere Wirkdauer der Medikamente in den Metastasen zu erreichen [1, 2]. Eine mögliche Nebenwirkung dieser Therapie ist das Postembolisationssyndrom. Dabei treten grippeähnliche Beschwerden auf, die jedoch medikamentös gut behandelbar sind [13].

1.9.2 Radiofrequenzablation (RFA)

Ziel der RFA ist es, durch Zufuhr von großer Hitze von bis zu 250 Watt Hitzenekrosen und somit ein Absterben der Tumorzellen zu erreichen. Der Zugang erfolgt hierbei entweder perkutan, laparoskopisch oder offen-chirurgisch [7].

In Studien wurde belegt, dass der perkutane Zugangsweg den anderen beiden Verfahren unterliegt.

Unter CT-Steuerung und Analgosedierung wird die RFA-Sonde dann in die Raumforderung der Leber vorgeschoben. Dort wird ungefähr 15 Minuten lang ein Wechselstrom erzeugt, der wiederum durch die induzierte Hitze einen Untergang der

Tumorzellen zur Folge hat [7]. Das Risiko eines Verschleppens der Metastasen ist sehr gering, da beim Entfernen der Sonde der Einführungskanal erhitzt wird.

Den größten Profit dieser Therapie haben Patienten mit Metastasen < 3 cm [7].

Die RFA wird vor allem bei Patienten mit nicht resektablen Lebermetastasen oder bei einem Restbefund nach Leberresektion durchgeführt [7].

1.9.3 Selektive interne Radiotherapie (SIRT)

Die SIRT ist ebenso ein spezielles Verfahren für Patienten mit primären Lebertumoren oder Lebermetastasierungen im Rahmen einer neuroendokrinen Tumorerkrankung. Dabei werden über einen Katheter zahlreiche Yttrium-90 enthaltende Kugeln in die Leberarterie eingeführt [7].

Von dort aus erreichen sie direkt das tumoröse Gewebe. Da vor der SIRT eine Embolisation angrenzender Gefäße durchgeführt wird, kann eine Streuung der Betastrahler in gesundes Gewebe verhindert werden [7].

Durch diese Methode kann eine viel höhere Strahlendosis auf die Tumorzellen gerichtet werden als bei einer äußeren Strahlentherapie [7].

Bei vielen Patienten kann dadurch ein Regress der Metastasen erreicht werden, sodass diese zu einem späteren Zeitpunkt reseziert werden können oder sogar ganz verschwinden [7].

Generell kann man sagen, dass die SIRT eine relativ komplikationsarme Therapiemethode ist. Mögliche Nebenwirkungen können dennoch auftreten. Dazu gehört zum Beispiel die Entstehung eines Ulcus oder einer Niereninsuffizienz [40].

1.10 Prognose von NET und NEC

Da neuroendokrine Tumore und Karzinome sich als sehr heterogen präsentieren, schwankt auch die Prognose der einzelnen Patienten sehr stark [5]. Funktionell aktive Tumore werden aufgrund ihrer Symptome häufig früher erkannt und therapiert. Daher haben sie prinzipiell ein besseres Outcome als funktionelle nicht aktive NEN [3].

Die Überlebensrate ist außerdem von verschiedenen Faktoren abhängig. Die schlechteste Prognose haben neuroendokrine Tumore und Karzinome des Pankreas [7].

Ein relativ gutes Outcome zeigen hingegen Tumore des Respirationstraktes, der Appendix oder rektal lokalisierte NET [7].

Abgesehen von dem Entstehungsort spielen allerdings noch einige andere Kriterien eine wichtige Rolle, um das progressionsfreie Intervall und das 5-Jahres-Überleben des Patienten zu bestimmen [10].

Der mitotische Index (Ki-67), die Tumordinvasionstiefe, eine vaskuläre und lymphatische Invasion oder Fernmetastasen wirken sich auf das Überleben des Patienten aus.

Hohe Spiegel von Chromogranin A oder 5-HIES, die auf einen Progress hinweisend sein können, verschlechtern zudem die Prognose des Patienten [7].

Der wichtigste prognostische Faktor des Überlebens bei NET und NEC sind allerdings die hepatischen Metastasen. Das 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit unbehandelten neuroendokrinen Lebermetastasen liegt bei 13 – 54 %. Verglichen mit Patienten, bei denen keine hepatische Metastasierung vorliegt, reicht das 5-Jahres-Überleben von 75 - 99 % [7].

Außerdem entwickeln Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien häufig Zweittumore im Bereich des Gastrointestinaltrakts oder Respirationstrakts. Daher ist eine engmaschige Verlaufskontrolle sehr wichtig, um die Überlebenszeitprognose zu verbessern [39].

1.11 Zielsetzung der Doktorarbeit

Neuroendokrine Tumore und Karzinome gehören zu den seltenen Tumorentitäten. Es gibt daher deutlich weniger Informationen über klinische Verläufe und Therapien als über andere Krebserkrankungen.

Ziel dieser Doktorarbeit ist es deshalb, demographische, diagnostische und therapeutische Daten der Patienten retrospektiv zu erfassen. Außerdem sollen die führenden Symptome von NET und NEC beobachtet und zusammengestellt werden, um in Zukunft möglicherweise Leitsymptome dieser Erkrankung besser erkennen zu können.

Gibt es Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen?

Existieren „neue“ Laborwerte, welche bisher in diesem Zusammenhang noch nicht untersucht worden sind und sich möglicherweise zur Diagnosestellung und zur Therapie- und Verlaufskontrolle zusätzlich eignen?

Ein weiteres Ziel der Doktorarbeit ist die Untersuchung der Überlebensdaten der Patienten. Gibt es Unterschiede zwischen der G1-/ G2- und G3-Gruppe oder sogar Parameter und Faktoren, anhand deren man eine schlechtere Prognose vorhersagen kann?

Zuletzt wird die G2-Gruppe gesondert betrachtet, da diese einen besonders großen Anteil an der Gesamtzahl der Patienten darstellt. Gibt es zwischen den Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 – 10 % und einem Ki-67 Index von 10 – 20 % Unterschiede? Sollte die G2-Gruppe besser nochmals unterteilt werden, um hierdurch die Therapieentscheidungen zu verbessern?

2. Patienten- und Methodenanalyse

2.1 Datenerhebung

Es wurden 120 Patienten, die sich im Zeitraum von Januar 2003 bis Dezember 2012 in der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) aufgrund einer neuroendokrinen Tumorerkrankung in ärztliche Behandlung gaben, retrospektiv ausgewertet. Die Erhebung der Daten erfolgte mittels des EDV-Programms „SAP“ des Universitätsklinikums Tübingen. Dabei wurde mithilfe von Arztbriefen, Pathologie- und Radiologieberichten als auch durch Labordaten versucht, einen möglichst einheitlichen Gesamtüberblick über das Krankheitsbild jedes einzelnen Patienten zu erhalten. Ausgeschlossen wurden diejenigen Patienten, bei denen bis auf die Diagnose eines NET oder NEC keine weiteren Informationen zum Krankheitsverlauf oder zum Patienten selbst dokumentiert wurden.

2.2 Patientendaten

Zuerst wurden allgemeine demographische Daten, wie Alter und Geschlecht zum Zeitpunkt der Diagnose untersucht. Außerdem wurde die Familienanamnese als auch etwaige Risikofaktoren für die Erkrankung, wie zum Beispiel ein Nikotinabusus, erhoben. Das Vorhandensein von Symptomen wurde dokumentiert. Diejenigen, die am häufigsten auftraten, wurden gesondert in einer Tabelle zusammengestellt. Ein besonderes Augenmaß wurde auf die Funktionalität des Tumors gelegt.

Die verschiedenen Therapien der Patienten wurden analysiert. Konnte durch eine Behandlung ein progressionsfreies Intervall erreicht werden und somit die Lebenszeit verlängert werden, wurde dies dokumentiert und anhand von Kaplan-Meyer-Kurven in Tabellen dargestellt. Der Todeszeitpunkt der Patienten konnte oftmals nicht genau ermittelt werden, da die Patienten im Endstadium ihrer Erkrankung nicht mehr in die Klinik kamen oder ein heimatnäheres Krankenhaus aufsuchten.

Wichtige Laborwerte der Patienten wurden erfasst. Dazu gehörten nicht nur allgemeine Parameter, wie die Leberwerte oder etwaige Entzündungsmarker (CRP und Leukozyten), sondern auch spezifische Marker, wie zum Beispiel das Chromogranin A.

Patienten der G2-Gruppe wurden, je nach Ki-67 Index, nochmals in 2 Untergruppen (3 – 9 % und 10 – 20 %) unterteilt. Dadurch konnte eine noch genauere Untersuchung der am häufigsten vertretenen Grading-Gruppe (G2) vorgenommen werden.

2.3 Tumordaten

Die neuroendokrinen Tumore und Karzinome wurden anhand der TNM-Klassifikation eingeteilt. Das T steht dabei für die Tumorgröße, das N für die befallenen Lymphknoten und das M für etwaige Metastasen (s. Abbildung 2).

Außerdem wurde immer ein Grading durchgeführt, um eine Einteilung in die jeweilige G1-, G2- oder G3-Gruppe vorzunehmen (s. Abbildung 1).

Hierzu wurden die Ki-67 Indexe bei jedem Patienten erfasst. Ein Vergleich der jeweiligen Grading-Gruppen (G1-/G2- und G3) in Bezug auf Progress, Therapieerfolg etc. wurde durchgeführt.

Im Jahr 2010 wurde von der WHO eine neue Klassifikation für neuroendokrine Tumore und Karzinome herausgegeben. In der vorliegenden Studie wurden auch Patienten mit GEP-NEN vor dem Jahr 2010 erfasst. Daher wurde mithilfe der im Pathologiebefund angegebenen Ki-67 Indexe eine Zuteilung gemäß der neuen Klassifikation in die jeweilige Grading-Gruppe vorgenommen.

Nicht immer konnte der genaue Proliferationswert (Ki-67) im SAP-Programm des Universitätsklinikums Tübingen ermittelt werden und somit konnte in diesem Fall keine Zuteilung in die jeweilige Grading-Gruppe erfolgen. Daraus ergab sich eine etwas geringere Anzahl der Patienten in der G1-/ G2- oder G3-Gruppe als die Gesamtzahl der Patienten vermuten lassen würde.

Erfolgte eine Resektion des Tumors, wurde dessen Pathologie und auf diese Weise eine etwaige Expression von Chromogranin A untersucht.

Ferner wurde dokumentiert, ob zu Beginn oder erst im Verlauf der Erkrankung Metastasen auftraten. Dabei wurde auch auf deren genaue Lokalisation geachtet.

2.4 Labordaten

Es wurden die jeweiligen Laborwerte bei Diagnosedatum der Patienten erfasst. Der Mittelwert als auch die Standardabweichung der einzelnen Laborergebnisse wurde bestimmt und diese in Tabellen dargestellt. Außerdem wurde eine mögliche Signifikanz zwischen den verschiedenen Grading-Gruppen bei jedem Parameter berechnet.

Zudem wurde eine Liste mit allen Patienten erstellt, die einen spezifischen, über der Norm liegenden Laborwert aufwiesen. Dieser wurde nochmals in einer Tabelle dargestellt, um herauszufinden, ob es prozentuale Unterschiede zwischen der Laborwerterhöhung in den unterschiedlichen Gruppen gibt.

2.4.1 Die Laktatdehydrogenase (LDH)

Die LDH ist ein Enzym, welches nahezu in allen Geweben des menschlichen Körpers vorkommt. Es sind 5 Untereinheiten vorhanden. Daher kann eine genaue Zuordnung zu der jeweiligen Einheit/dem Organ erfolgen.

Die LDH 1 und 2 befinden sich vor allem im Herz, in der Niere als auch in den Erythrozyten. Die LDH 3 weist ihre größte Aktivität in der Lunge, der Milz und in den hormonaktiven Drüsen auf. In der Leber und der Skelettmuskulatur sind vor allem die LDH 4 und 5 vorhanden.

Der Grenzwert im Blut liegt bei 248 U/L für Erwachsene. Bei einem Zerfall der Zellen, wie zum Beispiel bei einem Herzinfarkt oder auch bei einem Tumor, wird LDH aus dem Inneren der Zelle freigesetzt und kann folgeschließend in erhöhter Konzentration im Blut gemessen werden [41].

2.4.2 Die alkalische Phosphatase (AP)

Dieses Enzym wird in der Leber und im Knochen gebildet, um dann in das Blut abgegeben werden zu können. Demnach können sich erhöhte Werte bei Erkrankungen der Leber, wie zum Beispiel im Fall einer neuroendokrinen Tumorerkrankung mit Lebermetastasen, ergeben. Gemäß der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie sollte bei Männern ein Wert zwischen 44 und 175 U/L und bei Frauen ein Wert von 55-

147 U/L erreicht werden. Bei über 50- Jährigen bzw. einer bestehenden Adipositas liegt der Wert etwas höher (bis 170 U/L) [42].

2.4.3 Die Leberwerte GOT, GPT und Gamma-GT

Die Glutamat-Oxalacetat-Transferase (kurz: GOT) ist ein Enzym, welches vor allem in der Leber, jedoch auch im Herz- und Skelettmuskel vorkommt. Gelegentlich wird auch der Name Aspartat-Aminotransferase (kurz:AST) als Synonym verwendet. Nicht nur Lebererkrankungen, sondern auch ein Herzinfarkt kann mit erhöhten Werten einhergehen. Der Referenzbereich reicht bei Männern bis 35 U/L, bei Frauen bis 31 U/L [43].

Die GPT wird vor allem in der Leber gebildet und kann demnach bei hepatischen Erkrankungen in erhöhten Konzentrationen im Blut nachgewiesen werden. Oft wird sie auch als Alanin-Aminotransferase (kurz:ALT) bezeichnet. Männer sollten einen Wert von über 45 U/L, Frauen von über 34 U/L nicht überschreiten [44].

Die Gamma-Glutamatdehydrogenase findet sich in den Gallengängen und in der Leber. Ein Unterschied zu den anderen Leberenzymen besteht darin, dass sich die Gamma-GT an der Oberfläche der Epithelien befindet. Bei einem etwaigen Rückstau von Gallenflüssigkeit im Rahmen von Leber- oder Gallenwegserkrankungen kann das Enzym in erhöhter Konzentration im Blut nachgewiesen werden und ist somit wegweisend für hepatobiliäre Ursachen. Bei Männern sollte die Gamma-GT einen Wert von 55 U/L, bei Frauen von 38 U/L nicht übersteigen [45].

2.4.4 Die Thrombozyten

Diese sind für die Blutgerinnung verantwortlich. Der Bildungsort der Thrombozyten befindet sich im Knochenmark und wird durch das in der Leber gebildete Thrombopoetin gefördert. Der Referenzbereich des im Blut gemessenen Laborwertes liegt bei 136.000 - 423.000/µl. Dabei ergeben sich je nach Labor nochmals leichte Schwankungen des Normbereichs [46].

Eine zu geringe Anzahl an Thrombozyten wird als Thrombopenie bezeichnet und zeigt sich in Form von punktförmigen Einblutungen (Petechien). Diese können zum Beispiel

an den Beinen zum Vorschein treten. Eine Erhöhung der Thrombozytenzahl wird als Thrombozytose bezeichnet und konnte bei einigen Patienten in dieser Studie beobachtet werden [47]. Daher wird auf diesen Laborwert ein besonderes Augenmerk gelegt.

2.4.5 Das CRP

Das C-reaktive Protein ist ein Entzündungsmarker, welcher in der Leber gebildet wird. Ein Wert von 10 mg/L sollte nicht überschritten werden. Er steigt vor allem bei bakteriellen Infektionen an. Auch bei Tumorerkrankungen können sich erhöhte CRP-Werte zeigen. Je nachdem, welchen Wert das CRP im Blut erreicht, kann auf die Schwere einer möglichen bakteriellen Infektion geschlossen werden. Werden über 100 mg/L gemessen, kann von einer schwerwiegenden Entzündung im Körper ausgegangen werden [47].

2.4.6 Das Chromogranin A (CgA)

Hierbei handelt es sich um einen wichtigen Tumormarker für neuroendokrine Tumore als auch für Phäochromozytome. Vor allem in der Verlaufskontrolle von NET wird häufig der Chromogranin A-Wert im Blut bestimmt, um einen möglichen Progress der Erkrankung nachzuweisen [48]. Jedoch ist auch bei gesunden Menschen Chromogranin A im Körper vorhanden. Eine besondere Vorsicht in der Interpretation des Laborwertes ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz gegeben. Diese können falsch hohe Werte zeigen. Bildungsort sind die catecholaminspeichernden Vesikel in der Nebenniere. Der Normbereich liegt bei 19 - 98 µg/L [49].

2.5 Therapiedaten

In einer Tabelle wurden die zeitlich aufeinanderfolgenden Therapien der Patienten erfasst. Dabei wurde bei jeder Veränderung der Behandlungsmethode darauf geachtet, ob und wie lange dadurch ein progressionsfreies Intervall erreicht werden konnte und dieses in Kurven dargestellt.

Zudem wurde dokumentiert, ob mithilfe der durchgeführten Therapie eine (partielle) Remission, ein „Stable Disease“ oder ein Progress hervorgerufen wurde (s. Abbildung 7).

Im Fall einer Chemotherapie wurden die verschiedenen Chemotherapeutika dokumentiert und untereinander auf ihre bessere Wirkungsweise in der jeweiligen G1-/G2- und G3-Gruppe untersucht.

Außerdem wurden die einzelnen Therapien (Operation, Biotherapie, Radiopeptidtherapie, TACE und SIRT) untereinander quantitativ und qualitativ verglichen. Ebenso wie bei den Chemotherapeutika, wurde auch hier ein besonderes Augenmerk auf etwaige Unterschiede in der Wirkungsweise und dem progressionsfreien Intervall in den verschiedenen Gruppen gerichtet.

Ferner wurden Nebenwirkungen, die unter der Therapie auftraten oder ein Abbruch wegen einer möglichen Wirkungslosigkeit dokumentiert.

2.6 Endpunkte

Das allgemeine progressionsfreie Überleben nach Diagnose der Krebserkrankung stellte einen Endpunkt in der Doktorarbeit dar. Zudem wurde die progressionsfreie Zeit nach Beginn einer bestimmten Therapie als Endpunkt festgelegt.

Vor allem mithilfe bildgebender Verfahren wurde ein möglicher Progress der Erkrankung untersucht. Dabei wurden im Abstand von einem bestimmten Zeitintervall Schnittbildverfahren genutzt, um mögliche, neu aufgetretene Tumormanifestationsherde zu erkennen. Parallel dazu wurden die Laborwerte der Patienten überprüft und vor allem ein Schwerpunkt auf etwaige Schwankungen des Chromogranin A-Wertes gesetzt.

Ein weiterer Endpunkt stellt das Gesamtüberleben der Patienten dar. Jedoch konnte in diesem Fall nur selten der genaue Todeszeitpunkt festgestellt werden. Daher wurde das Datum, an dem sich der Patient/die Patienten das letzte Mal in der Klinik einer Untersuchung unterzogen hatte, als Überlebenszeitpunkt verwendet.

Mithilfe der RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)-Kriterien wird festgelegt, welchen Verlauf die Krebserkrankung des Patienten genommen hat [50].

Hat sich die Erkrankung verbessert, spricht man von einem Regress. Ist sie unverändert geblieben, ist der Zustand des „Stable Disease“ erreicht. Schreitet die Erkrankung jedoch fort, handelt es sich um einen Progress (s. Abbildung 7) [50].

Sogenannte Targetläsionen (Zielläsionen) sind dabei messbare Läsionen, die eine Anzahl von fünf Stück pro Organ bzw. zehn Stück insgesamt nicht überschreiten dürfen. Diese werden vor Behandlungsbeginn ausgemessen, um im Therapieverlauf eine Aussage über eine mögliche Veränderung der Läsionen tätigen zu können. Alle anderen Läsionen werden zwar dokumentiert und beobachtet, jedoch nicht ausgemessen. Sie werden als Non-Target Läsionen (Nicht-Zielläsionen) bezeichnet (s. Abbildung 8) [50].

Komplette Remission (CR)	Verschwinden aller extranodalen Herde, alle Lk sind im kurzen Durchmesser (KD) < 10 mm, Tumormarker sind im Normbereich
Partielle Remission (PR)	Rückgang der Summe aller Herde (längster Durchmesser (LD) für extranodale, KD für nodale Met.) um $\geq 30\%$
Stable Disease (SD)	Rückgang um < 30 % und keine Zunahme > 20 %
Progression (PD)	Zunahme der LD/KD um $\geq 20\%$ und ≥ 5 mm absolut gegenüber dem besten Resultat (zu Tx-Beginn oder während des Verlaufs), Nachweis neuer Met.
Neue Herde	neue Herde müssen eindeutig u. nicht durch unterschiedliche Methodik nachgewiesen werden; kurzfristige Kontrolluntersuchung: bei Bestätigung gilt das erste Untersuchungsdatum als Zeitpunkt der PD.

Abbildung 7: Remission, „Stable Disease“ und Progress [51]

Target lesions	Non-target lesions	New lesions	Overall response
CR	CR	No	CR
CR	Non-CR/non-PD	No	PR
CR	Not evaluated	No	PR
PR	Non-PD or not all evaluated	No	PR
SD	Non-PD or not all evaluated	No	SD
Not all evaluated	Non-PD	No	NE
PD	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes or No	PD
Any	Any	Yes	PD

CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease, and NE = inevaluable.

Abbildung 8: Target und Non-Target Läsionen [5]

2.7 Statistische Daten

Die statistische Auswertung der Patientendaten wurde mithilfe des Statistikprogramms SPSS Statistics 21 von IBM vorgenommen.

Um die demographischen Angaben der Patienten auszuwerten, wurden die absolute Häufigkeit, der Mittelwert und die Standardabweichung verwendet.

Das progressionsfreie Überleben nach Therapiebeginn bzw. das Gesamtüberleben der Patienten wurde mithilfe von Kaplan-Meyer-Kurven analysiert. Dabei wurden die Daten der Patienten in zensierter Form verwendet. Zensiert bedeutet, dass bei einem bestimmten Teil der Daten gewisse Beobachtungen nicht getätigt werden konnten, da das zu untersuchende Merkmal (zum Beispiel der Eintritt des Todes) bis zum Ende der Studie noch nicht eingetreten bzw. nicht bekannt war.

Die Analyse der verschiedenen Therapien erfolgte zunächst mittels der absoluten Häufigkeit pro Grading-Gruppe.

Die Laborwerte wurden quantitativ durch die Ermittlung der absoluten Häufigkeit, dem Mittelwert als auch der Standardabweichung analysiert und in Tabellen dargestellt.

Zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen zwei Laborwerten, wurde dies durch eine Signifikanztestung weiter untersucht. Wurde dabei ein Signifikanzniveau $p < 0,05$ gefunden, konnte ein signifikanter Unterschied angenommen werden.

Nicht immer konnte bei den Ergebnissen ein Gesamtwert von 100 % erreicht werden. Dies liegt daran, dass nicht an allen Patienten die entsprechenden Untersuchungen/ Messungen durchgeführt wurden.

Die G2-Gruppe wurde nochmals in 2 Untergruppen unterteilt (3 – 9 % und 10 – 20 %) und gesondert untersucht.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Bei einer Gesamtzahl von 120 Patienten ergibt sich bei der Untersuchung der demographischen Daten eine Aufteilung der Geschlechter von 65 Männern und 55 Frauen.

Dabei haben 27 % einen G1-Tumor, 34 % einen G2-Tumor und 23 % einen G3-Tumor. In einigen Patientenakten fehlt die Grading-Angabe, daraus ergeben sich 16 % der Patienten, bei denen kein Ki-67 Index festgestellt werden konnte (s. Tabelle 2).

Bei der Mehrzahl der Patienten wird ein Foregut-Tumor diagnostiziert. Einen etwas geringeren Anteil findet man bei den Midgut-Tumoren, während die Hindgut-Tumore in dieser Doktorarbeit eine Rarität darstellen.

Über die Hälfte der Tumore zeigt eine funktionelle Aktivität. Davon weisen 31 % eine typische Flushsymptomatik auf. Nur 23 % der Patienten weisen keinerlei Symptome und somit einen funktionell inaktiven Tumor auf (s. Tabelle 2).

36 % der Tumore zeichnen sich durch eine Somatostatin-Rezeptor-Expression aus.

11 % der Patienten weisen eine positive Familienanamnese für eine maligne Krebserkrankung auf. Dabei kann jedoch keiner der Patienten in der Vorgeschichte einen Verwandten mit einem neuroendokrinen Tumor oder Karzinom verzeichnen.

	Anzahl	Prozent
Merkmal		
Männer	65	54
Frauen	55	46
Mittleres Erkrankungsalter	62	
G1	32	27
G2	40	34
G3	28	23
Grading unbekannt	20	16
G2 Ki-67 3-9 %	25	63
G2 Ki-67 10-20 %	15	37
Foregut	58	48
Midgut	42	35
Hindgut	11	9
Lokalisation unbekannt	9	8
Funktionell aktiv ohne Flush	70	58
Funktionell aktiv mit Flush	22	18
Allgemein funkt.aktiv	92	77
Nicht funk. aktiv	18	15
Somatostatin-Rezeptor-Expression	43	36

Tabelle 2: Demographische Daten

Betrachtet man die Altersverteilung, so kann man erkennen, dass die 50- bis 70-Jährigen den größten Anteil in der G2-Gruppe einnehmen (47 %). Bei den Patienten unter 50 und über 70 ist die G1-Gruppe die stärkste Fraktion (jeweils 38 %).

Sieht man sich die Altersgruppen in Zusammenhang mit der Lokalisation der Tumore und Karzinome an, so kann man eine Gemeinsamkeit feststellen. Die Foregut-Tumore

sind sowohl bei den 50- bis 70- Jährigen als auch bei den über 70-Jährigen mit Abstand die am stärksten vertretene Tumormanifestation.

Eine Ausnahme stellen die unter 50-Jährigen dar. Hier nehmen die Midgut-Tumore den Spitzenplatz in der Lokalisationsverteilung ein. Hindgut-Tumore scheinen bei jungen Patienten so gut wie nicht vorzukommen (s. Tabelle 3).

Aber auch bei den anderen Altersgruppen sind die Hindgut-Tumore nur in einer geringen Anzahl vertreten (11 % bei den 50- bis 70-Jährigen bzw. 10 % bei den über 70-Jährigen).

	Anzahl Alter <50	Anzahl Alter 50-70	Anzahl Alter >70
G1	8	10	15
G2	6	23	12
G3	7	10	12
Foregut	3	29	26
Midgut	9	11	17
Hindgut	1	5	5

Tabelle 3: Altersverteilung

3.2 Der Ki-67 Index

Laut WHO richtet sich die Einteilung von GEP-NEN nach dem Proliferationsindex (Ki-67). Demnach werden Patienten mit einem Ki-67 Index von $\leq 2\%$ der G1-Gruppe zugeteilt. Zeichnet sich der Tumor durch einen Proliferationsindex von 3 – 20 % aus, liegt ein G2-Tumor vor. Wird ein Ki-67 Index $\geq 20\%$ erreicht, spricht man von einem G3-Tumor.

Bei der Analyse der Ki-67 Indexe pro Gruppe ergibt sich bei der G1-Gruppe ein Mittelwert von 1,29 %. Die G2-Gruppe erreicht einen Mittelwert von 7,03 %. Die G3-Gruppe erlangt im Schnitt 51,55 % und somit den höchsten Wert (s. Abbildung 9).

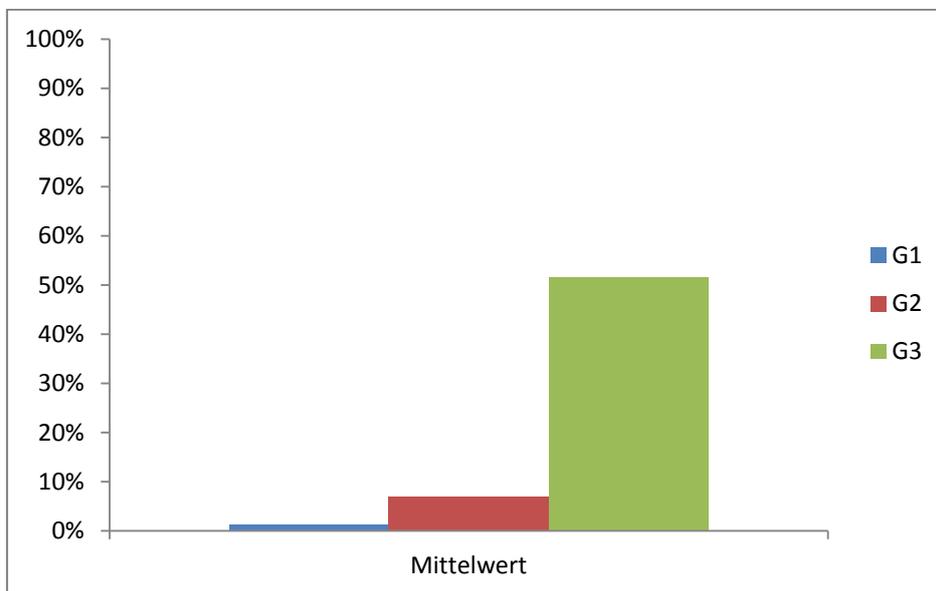


Abbildung 9: Ki-67 Index und die Verteilung pro Gruppe

In der G2-Subgruppenanalyse, die nochmals in die Gruppe G2 Ki-67 3 – 9 % und Ki-67 10 – 20 % unterteilt wird, haben 61 % der Patienten einen Tumor mit einem Proliferationsindex von 3 – 9 % und 37 % einen NET mit einem Ki67- Index von 10 - 20 % (s. Tabelle 2). Bei 2 % der Patienten konnte keine genaue Angabe der Ki-67 Indexe analysiert werden.

In der Gruppe Ki-67 3 – 9 % ergibt sich ein Mittelwert des Proliferationsindexes von 4,42. Bei der Gruppe mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % kann ein Mittelwert von 13 festgestellt werden (s. Abbildung 10).

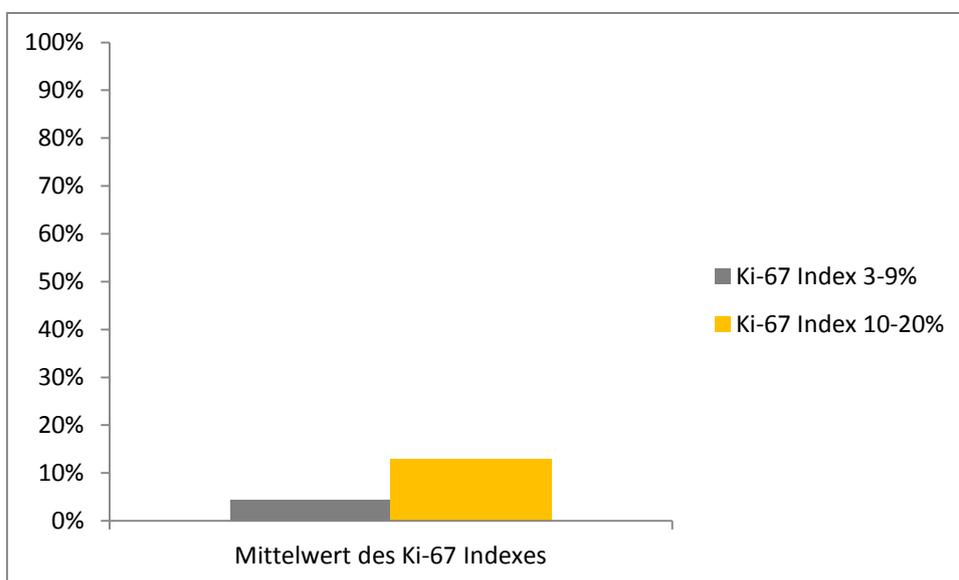


Abbildung 10: Ki-67 Index der Subgruppe G2

3.3 Symptome in den verschiedenen Grading-Gruppen

Es fällt auf, dass die G1-Gruppe mit 19 % den größten Anteil der Tumore darstellt, die eine isolierte Flushsymptomatik zeigt. Die G2-Gruppe präsentiert diese Symptomatik in 7 % der Fälle. Bei Patienten mit G3-Tumoren findet sich kein isoliert auftretender Flush (s. Abbildung 11).

Betrachtet man die Diarrhoe, welches ein häufiges Symptom bei dieser Krebserkrankung darstellt, so kann man einen prozentualen Anteil von 16 % bei der G1-Gruppe und von 12 % bei der G2-Gruppe errechnen. Die G3-Gruppe ist mit 11 % fast gleichauf.

Die Kombination Flushsymptomatik und Diarrhoe nimmt in allen Gruppen ungefähr den gleichen Prozentsatz ein (im Mittel 7 %). Signifikante Unterschiede können beim Vergleich der 3 Grading-Gruppen in Bezug auf die verschiedenen Symptome jedoch nicht gefunden werden: $\chi^2(4)=5.08$, $p=ns$. Die verbleibenden Patienten hatten unspezifische, heterogene Symptome, wie zum Beispiel Bauchschmerzen oder Übelkeit, weshalb vor allem ein Augenmerk auf die charakteristischen Krankheitszeichen gelegt wurde.

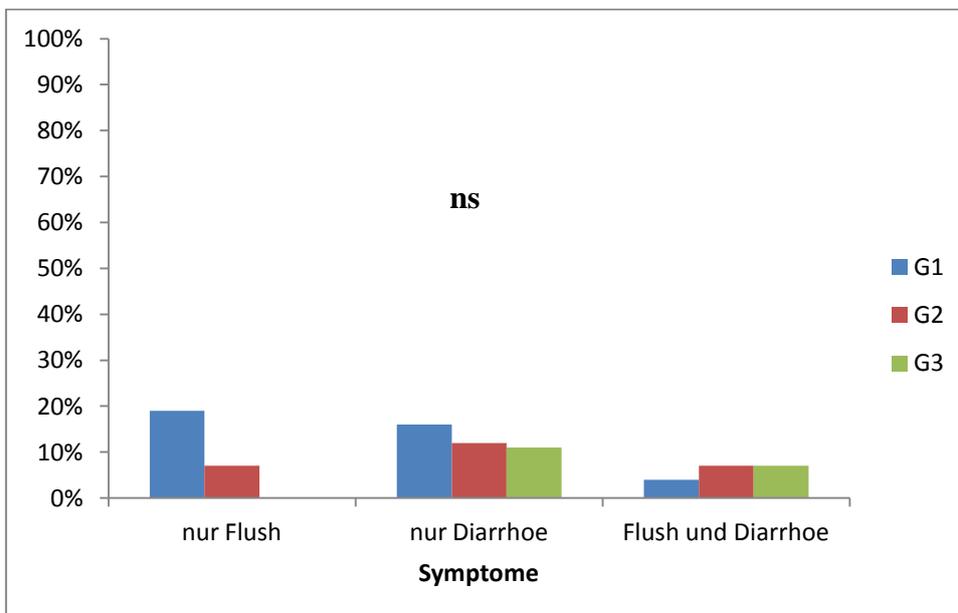


Abbildung 11: Symptomverteilung pro Gruppe

3.3.1 Symptome der G2-Subgruppe

Betrachtet man die Subgruppe G2 in Bezug auf das Auftreten der unterschiedlichen Symptome, so kann man folgendes feststellen (s. Abbildung 12):

Eine isolierte Flushsymptomatik tritt bei Tumorpatienten mit einem Proliferationsindex von 3 – 9 % nicht auf. 13 % der Patienten mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % weisen diese hingegen auf. Die Diarrhoe scheint in beiden Subgruppen gleich häufig vorzukommen (im Mittel 13 %). Die Kombination aus Flush und Diarrhoe nimmt ebenfalls bei Patienten mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % einen deutlich höheren Prozentsatz ein (13 % vs. 4 % bei der Subgruppe mit einem Ki-67 Index von 10 - 20 %). Trotzdem kann kein signifikanter Unterschied in der Subgruppe G2 festgestellt werden: $\chi^2(1)=1.17$, $p=ns$. Andere Symptome, wie zum Beispiel Bauchschmerzen oder Erbrechen, kommen bei der G2-Subgruppe in jeweils beiden Untergruppen mit 40 % gleich häufig vor.

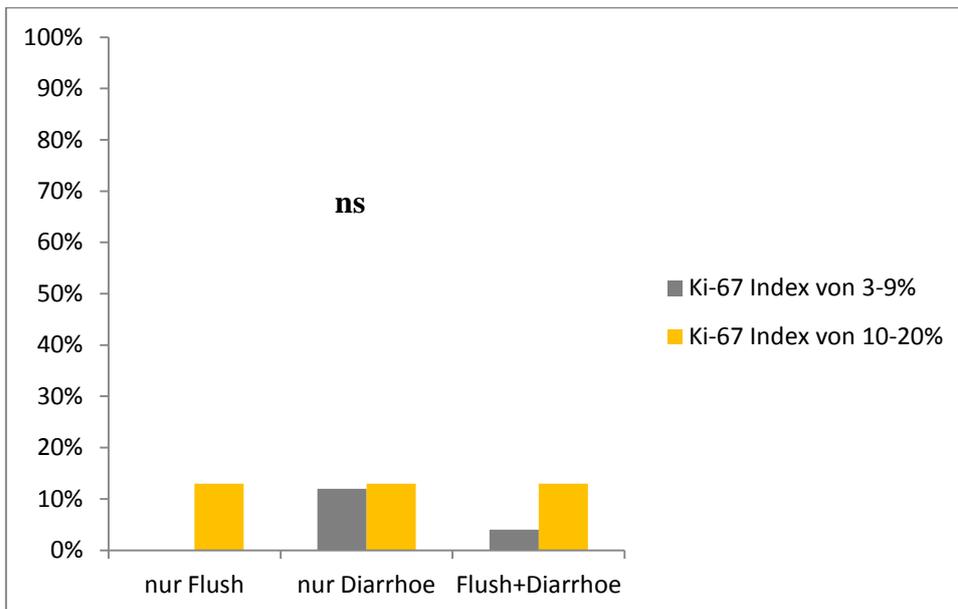


Abbildung 12: Symptome in der Subgruppe G2

3.4 Funktionelle Aktivität in den einzelnen Grading-Gruppen

Ansichts der Frage, ob sich bei der Untersuchung der Symptome Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zeigen, kann man anhand von Abbildung 13 folgendes feststellen:

Den größten Anteil an allgemein funktionell aktiven Tumoren zeigt die G3-Gruppe mit 93 %. Die G2-Gruppe liegt mit 73 % deutlich unter diesem Prozentsatz. In der G1-Gruppe weisen 77 % der Tumore eine funktionelle Aktivität auf. Dabei ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der funktionellen Aktivität in den verschiedenen Gruppen: $\chi^2(2)=7.33, p= 0.03$.

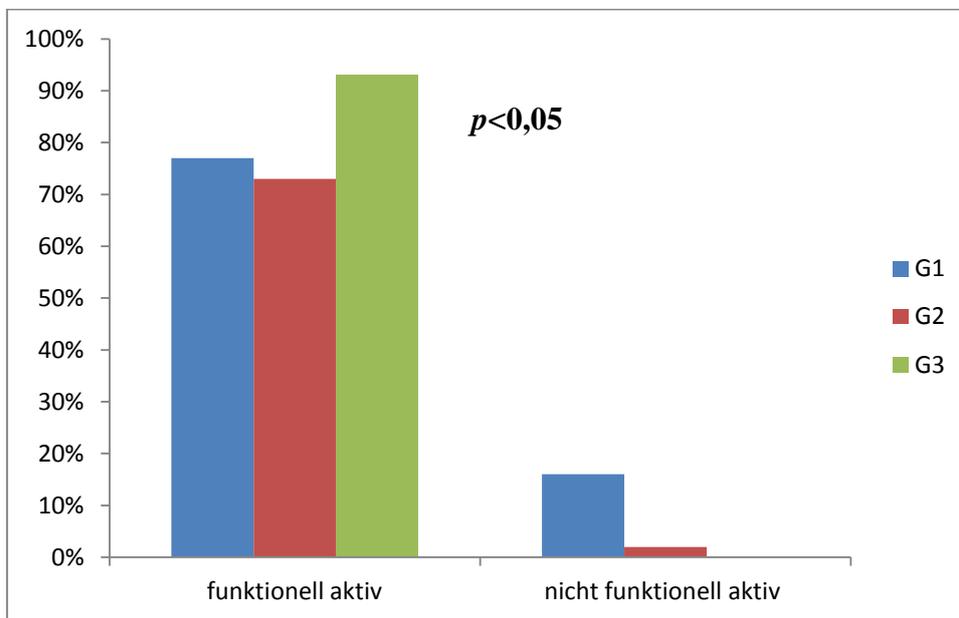


Abbildung 13: Funktionelle Aktivität in den Grading-Gruppen

Wie in Abbildung 14 sichtbar wird, zeichnet sich ein ganz anderes Bild bei der Frage nach der funktionellen Aktivität mit Flushsymptomatik ab. Hierbei liegt die G1-Gruppe weit vorne (28 %). Die G2-Gruppe erreicht einen Prozentsatz von 15 %. Das Schlusslicht bildet die G3-Gruppe mit 7 %. Ein signifikanter Unterschied kann hierbei nicht festgestellt werden: $\chi^2(2)=3,45$; $p=ns$.

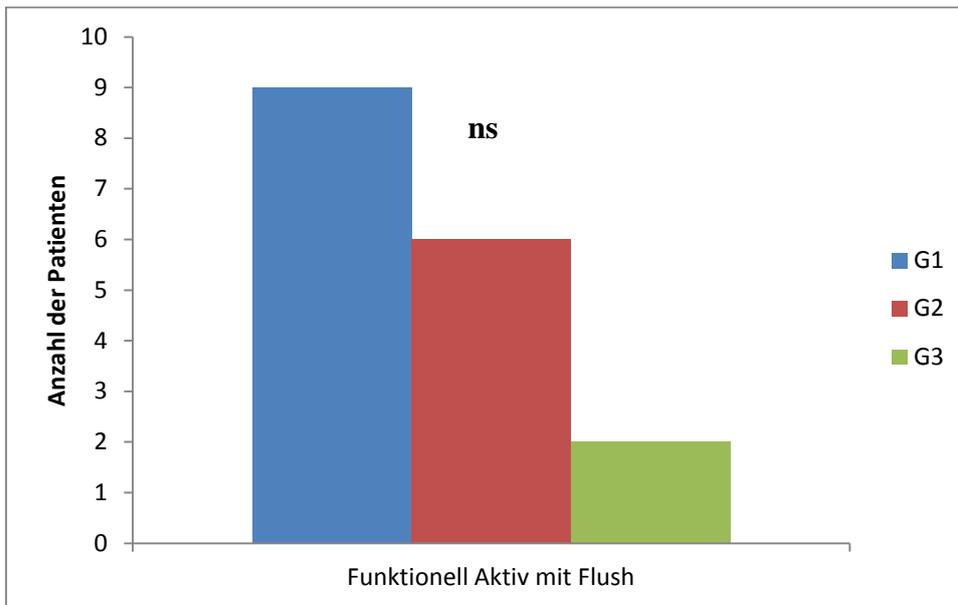


Abbildung 14: Funktionell aktive NET und NEC mit und ohne Flushsymptomatik

3.4.1 Funktionelle Aktivität in der Subgruppe G2

Bei der Frage nach der funktionellen Aktivität in der Subgruppe G2 mit oder ohne Flush zeigt sich folgendes Bild (s. Abbildung 15):

52 % der Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % zeichnen sich durch einen funktionell aktiven Tumor aus, in der Subgruppe mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % wird ein Prozentsatz von 60 erreicht.

Funktionell aktiv mit Flush sind 4 % der Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 - 9 % und 27 % mit einem Proliferationsindex von 10 – 20 %. Hierbei kann kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden: $\chi^2(1)=1.17$, $p=ns$.

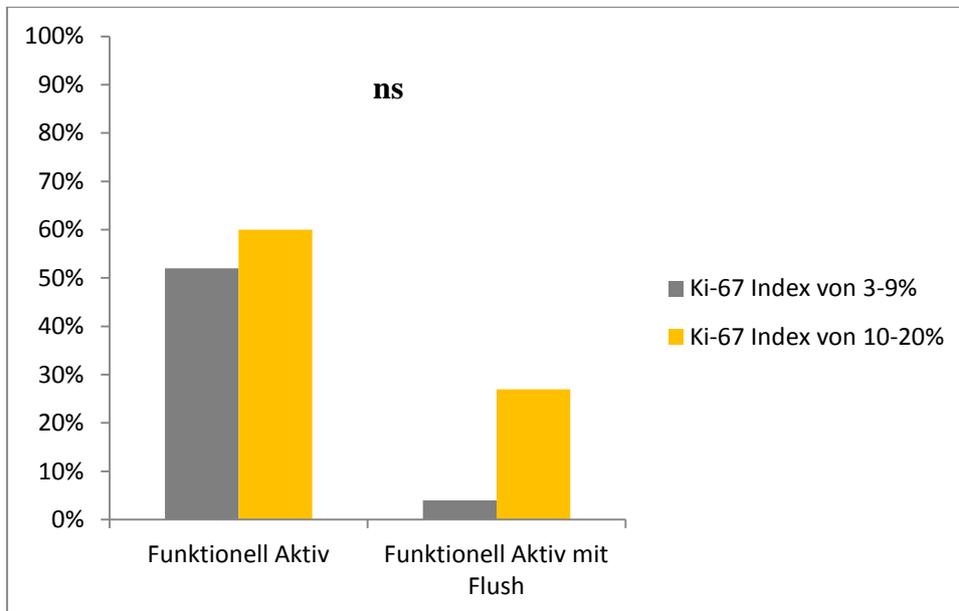


Abbildung 15: Funktionelle Aktivität in der Subgruppe G2

3.5 G1-/ G2- und G3-Tumore in Zusammenhang mit der Lokalisation

Wie in Abbildung 16 dargestellt, nimmt die G3-Gruppe mit 50 % den größten Anteil an Foregut-Tumoren ein. Die G1- als auch die G2-Gruppe haben mit jeweils ungefähr 40 % den gleichen prozentualen Anteil an Foregut-Tumoren (s. Abbildung 16).

Die Midgut-Tumore kommen bei Vergleich aller 3 Gruppen in der G1-Gruppe am häufigsten vor (50 %). In der G2-Gruppe nehmen sie einen Prozentsatz von 41 %, in der G3-Gruppe von 11 % ein.

Mit 2 % stellen die G2-Tumore die kleinste Gruppe der Hindgut-NET dar. Den größten Anteil der Hindgut-Tumore bilden die NEC (G3) mit 18 %. Patienten mit G1-Tumoren stellen mit 6 % ein Mittelmaß bei der Verteilung der Hindgut-Tumore dar.

	Foregut	Midgut	Hindgut
G1	38%	50%	6%
G2	41%	41%	2%
G3	50%	11%	18%
Unbekannt	6%	16%	21%

Abbildung 16: Prozentuale Verteilung der Lokalisation pro Gruppe

Betrachtet man nun jede Gruppe für sich, so kann man feststellen, dass die G1-Gruppe in der Foregut-/ und Midgutfraktion einen deutlich größeren Anteil einnimmt als in der Hindgut-Gruppe (50 % bzw. 38 % vs. 6 %, s. Abbildung 17).

Die G2-Gruppe zeigt bei der Verteilung eine gleich große Anzahl an Foregut- als auch an Midgut-Tumoren. Patienten der G2-Gruppe weisen in dieser Studie nahezu keine Hindgut-Tumore auf (s. Abbildung 16 und 17). Die G3-Gruppe zeichnet sich durch einen vergleichsweise hohen Anteil an Hindgut-Tumoren aus (18 %). Die Midgut-Tumore stellen im Unterschied zu der G1- und der G2-Gruppe einen nur geringen

Anteil dar. Vergleicht man die Lokalisation der Tumore in Abhängigkeit der jeweiligen G1-/G2- und G3-Gruppe, so ergibt sich folgende statistische Auswertung: $\chi^2(4)=13.13$, $p=0,04$. Somit kann ein signifikanter Unterschied des Tumorortes je Grading-Gruppe festgestellt werden.

Auch hier fehlt bei einigen Patienten die Angabe zu der Lokalisation des Tumors. Daher kann ein Gesamtprozentsatz von 100 nicht ganz erreicht werden.

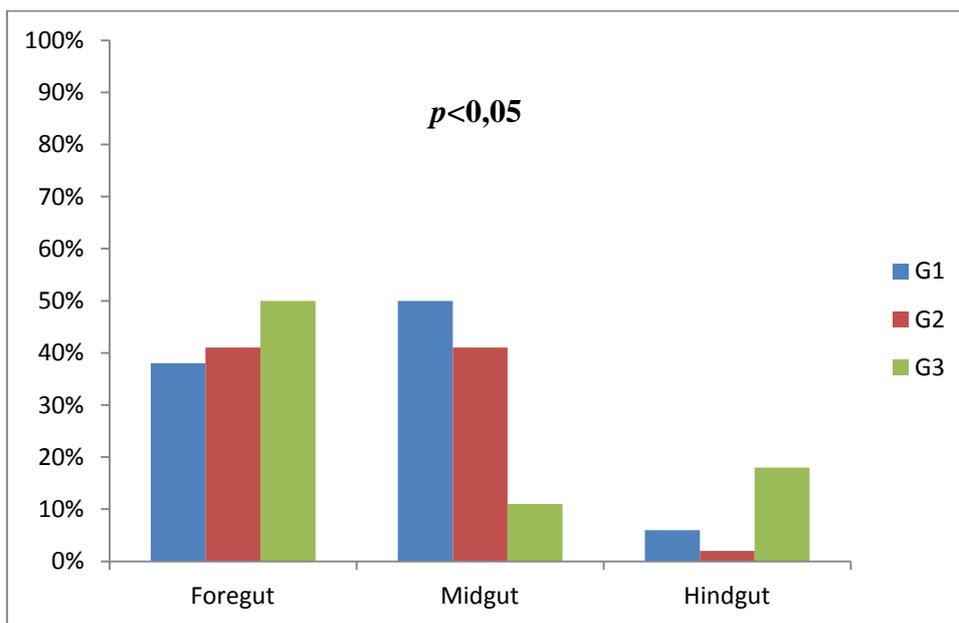


Abbildung 17: Lokalisation des Tumors in der jeweiligen Gruppe

3.5.1 Die Subgruppe G2 im Zusammenhang mit der Lokalisation

Unter genauer Analyse der G2-Subgruppe zeigt sich, dass 36 % der Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % einen Foregut-Tumor und 56 % dieser Patienten einen Midgut-Tumor aufweisen. Nur 8 % dieser G2-Subgruppe haben einen Hindgut-Tumor (s. Abbildung 18).

Patienten mit einem Proliferationsindex von 10 – 20 % zeichnen sich in 60 % der Fälle durch einen Foregut-Tumor und in nur 20 % durch einen Midgut-Tumor aus. Hindgut-Tumore sind in dieser Kategorie nicht vertreten. Der Chi-Quadrat-Test ergibt dabei jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen; $\chi^2(2)=5.19$, $p=ns$.

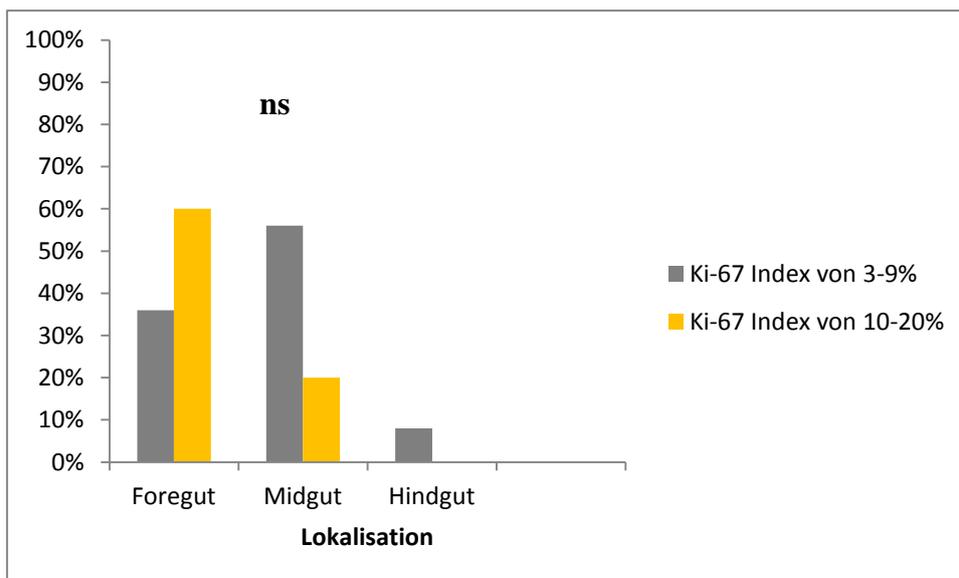


Abbildung 18: Lokalisation des Tumors in der Subgruppe G2

3.6 Die Verteilung von Foregut-/ Midgut- und Hindgut-Tumoren auf die verschiedenen Organe

Bei den Foregut-Tumoren stellen die neuroendokrinen Tumore des Pankreas mit 71 % den größten Anteil dar. NET oder NEC des Duodenums werden bei 12 % der Patienten verzeichnet, im Magen sind es 9 %, im oberen Teil des Jejunums 5 % und in der Lunge 2 % (s. Abbildung 19).

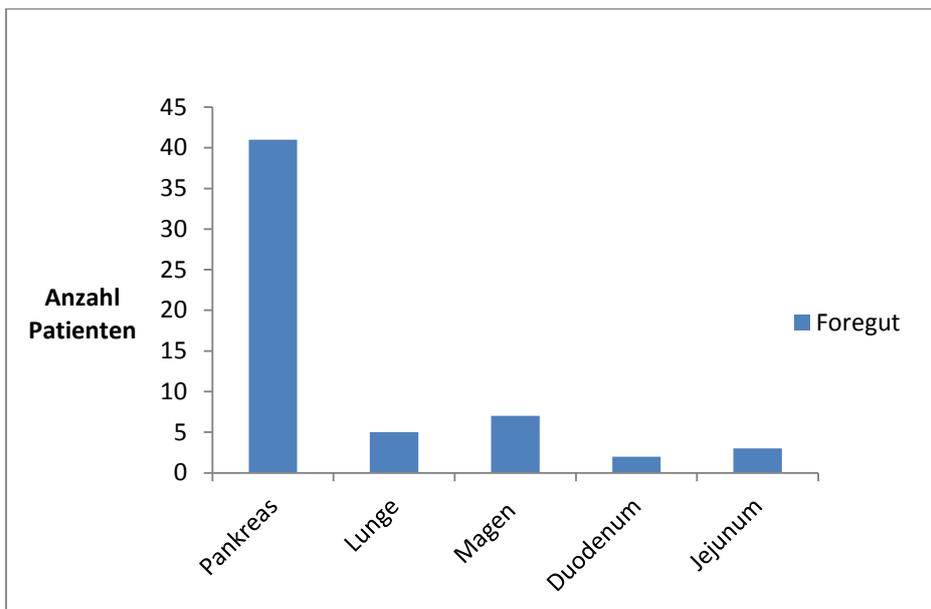


Abbildung 19: Verteilung der Foregut-Tumore auf die verschiedenen Organe

Neuroendokrine Tumore oder Karzinome des Midgut kommen mit Abstand am häufigsten im Ileum vor (74 % der Patienten). In der Appendix weisen 5 % der Patienten einen Midgut-Tumor auf (s. Abbildung 20), im Zökum sind es 7 %. Bei 14 % der Patienten konnte keine genaue Organzuteilung ausfindig gemacht werden.

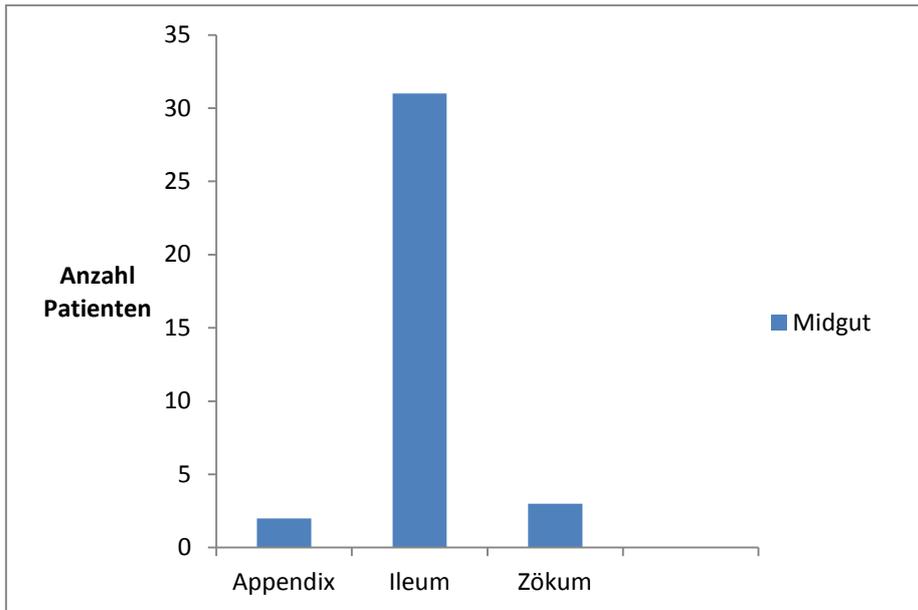


Abbildung 20: Verteilung der Midgut-Tumore auf die verschiedenen Organe

Die Hindgut-Tumore finden sich in dieser Studie am häufigsten im Rektum mit 64 % (s. Abbildung 21). Jeweils 18 % der Patienten zeichnen sich durch einen Hindgut-Tumor im Sigma oder Colon aus.

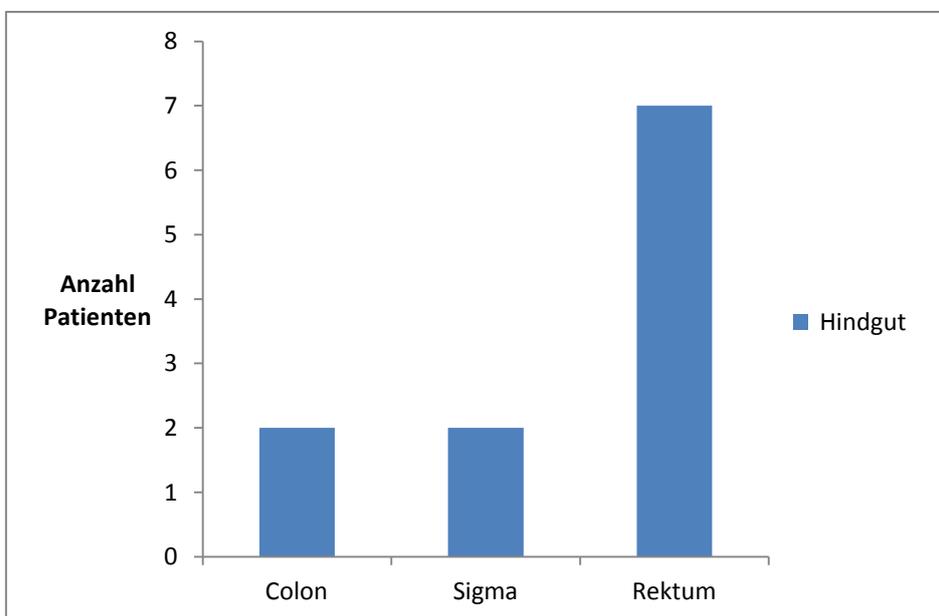


Abbildung 21: Verteilung der Hindgut-Tumore auf die verschiedenen Organe

3.7 Die Laborwerte

Um mögliche wegweisende Laborwerte bei einer neuroendokrinen Tumorerkrankung herauszufinden, wurden verschiedene Parameter im Blut der Patienten erfasst. Dabei wurde von folgenden Grenzwerten ausgegangen (s. Tabelle 4):

	Grenzwert
Laborwert	
Thrombozyten	150-450 x10 ³ /μl
GOT	bis 50 U/l
GPT	bis 50 U/l
Gamma-GT	bis 60 U/l
LDH	bis 250 U/l
AP	40-130 U/l
Chromogranin A	bis 85 μg/l
CRP	bis 0,5 mg/dl

Tabelle 4: Grenzwerte der einzelnen Laborparameter

3.7.1 Die Laktatdehydrogenase (LDH)

Die LDH zeigt bei der G1-Gruppe einen Mittelwert von 255 U/L, bei der G2-Gruppe von 234 U/L und bei der G3-Gruppe von 405 U/L (s. Abbildung 22). Trotzdem kann kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Grading-Gruppen festgestellt werden: $F(2,75) = 0,73$, $p = \text{ns}$.

Betrachtet man den prozentualen Unterschied der LDH- Erhöhung in den verschiedenen Gruppen, so weisen 22 % der Patienten G1-Gruppe, 38 % der G2- und 25 % der G3-Gruppe eine LDH- Laborwerterhöhung auf: $\chi^2(2) = 2,02$, $p = \text{ns}$.

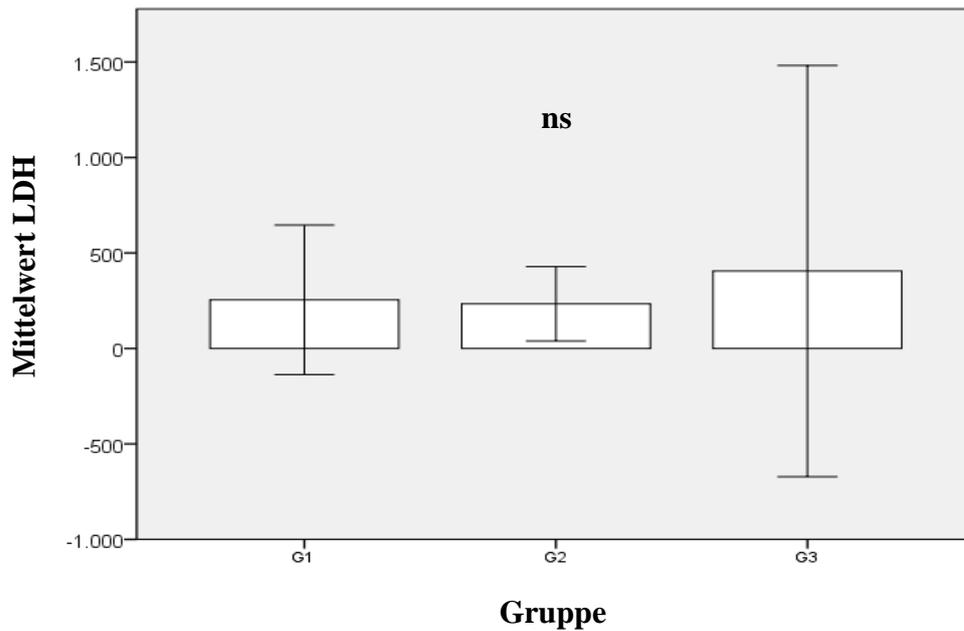


Abbildung 22: Vergleich der LDH in den verschiedenen Gruppen

3.7.2 Die Laktatdehydrogenase in der Subgruppe G2

Die Analyse des LDH-Laborwertes zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Subgruppen (s. Abbildung 23): $t(1)=1,1$, $p= ns$.

Betrachtet man insgesamt den prozentualen Anteil beider Subgruppen an der LDH-Laborwerterhöhung, so kann festgestellt werden, dass 44 % der Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 - 9 % eine derartige Erhöhung zeigen [104]. Bei der Gruppe mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % sind es nur 33 %; $\chi^2(1)=0,08$, $p= ns$.

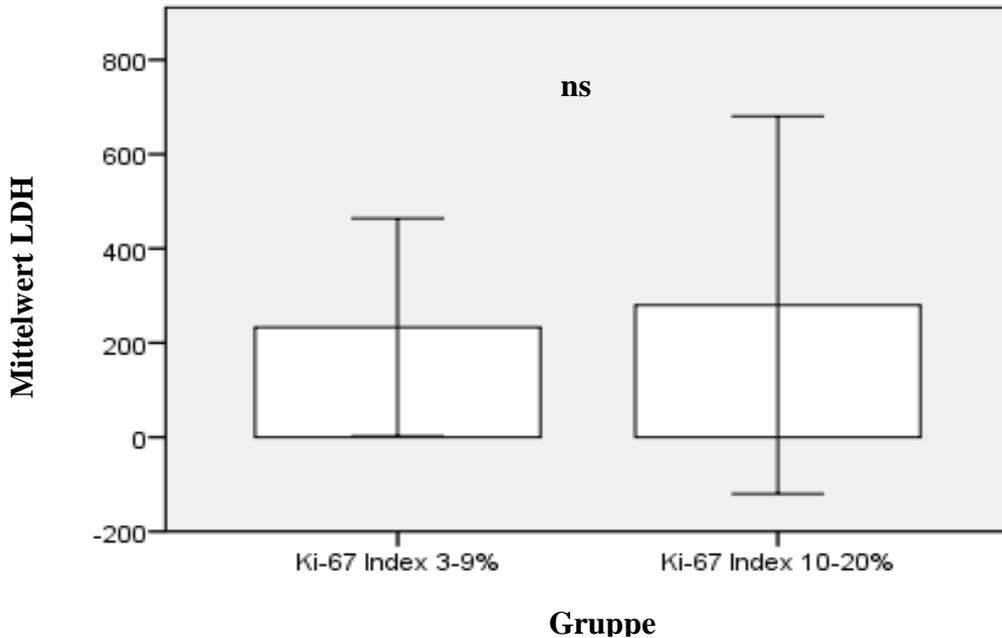


Abbildung 23: Vergleich der LDH in der G2 Subgruppe

3.7.3 Die alkalische Phosphatase (AP)

In Abbildung 24 sind die Werte der alkalischen Phosphatase in Abhängigkeit der jeweiligen Gruppen G1, G2 und G3 aufgeführt. Die einfaktorielle Varianzanalyse ergibt einen Wert von $F(2,5)=0,6$, $p= ns$. Somit kann kein signifikanter Unterschied des alkalischen Phosphatasewertes zwischen den einzelnen Grading-Gruppen festgestellt werden.

50 % der Patienten in der G3-Gruppe zeichnen sich durch eine erhöhte AP auf. In der G2-Gruppe sind es immerhin 40 %, während die G1-Gruppe mit 28 % das Schlusslicht bildet. Hieraus ergibt sich: $\chi^2(2)=2,28$, $p=ns$. Somit kann kein signifikanter Unterschied in einer etwaigen alkalischen Phosphatase Erhöhung in den einzelnen Grading-Gruppen nachgewiesen werden.

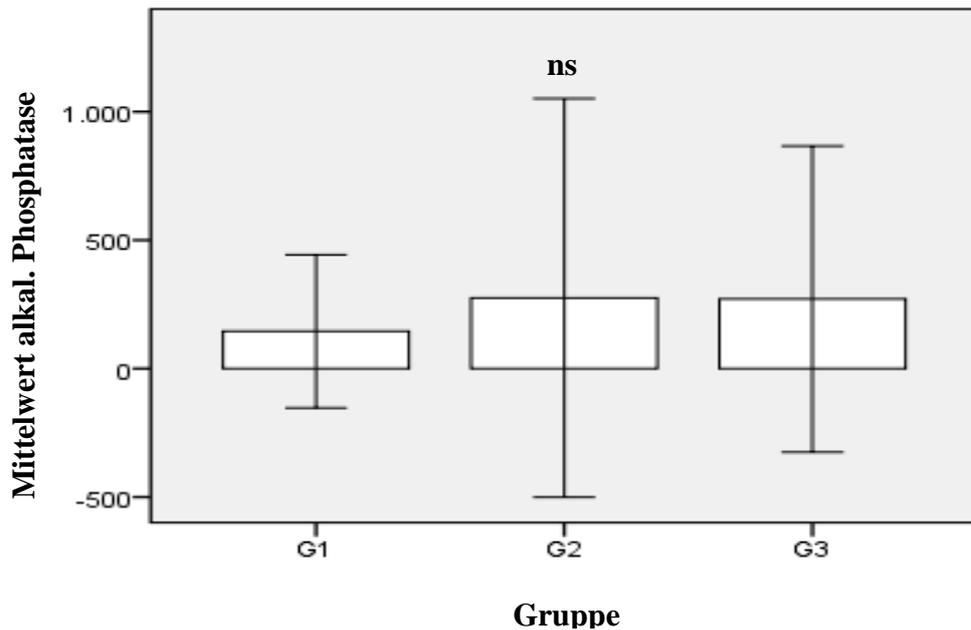


Abbildung 24: Vergleich der alkalischen Phosphatase in den verschiedenen Gruppen

3.7.4 Die alkalische Phosphatase in der G2-Subgruppe

Bei der Subgruppe G2 mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % ergibt sich ein Mittelwert der alkalischen Phosphatase von 205 U/L (s. Abbildung 25). Bei Patienten mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % werden im Schnitt 384 U/L erreicht. Dabei ergibt sich ein signifikanter Unterschied: $t(1)=24,04, p=0,01$.

Der prozentuale Vergleich der Laborwerterhöhung ergibt zwischen den beiden Subgruppen fast keinen Unterschied (40 % mit erhöhter AP bei einem Ki-67 Index von 3 – 9 % bzw. 46 % mit erhöhter AP bei einem Ki-67 Index von 10 – 20 %, $\chi^2(1)=0, p=ns$) [104].

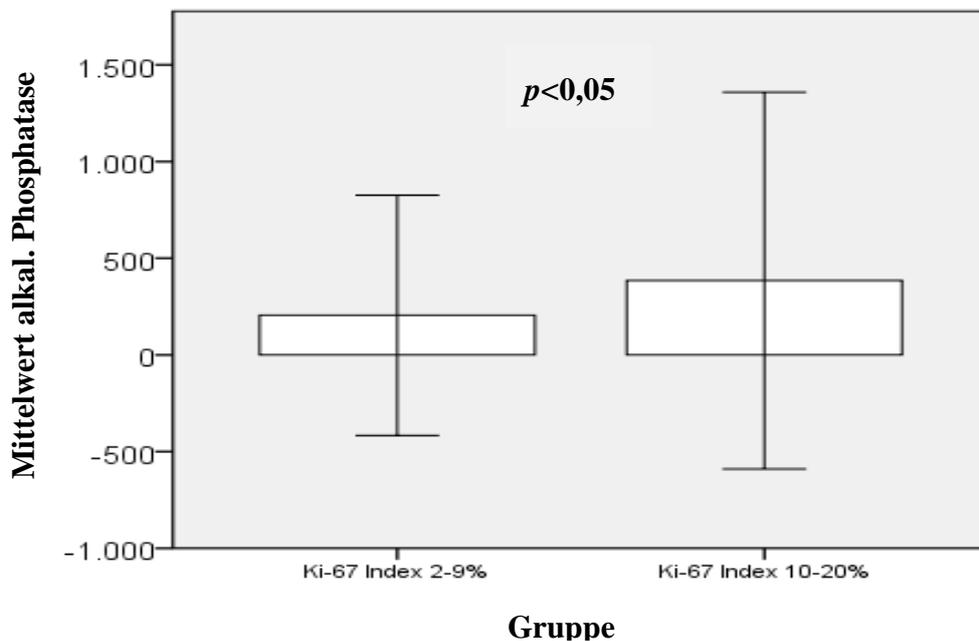


Abbildung 25: Vergleich der alkalischen Phosphatase in der G2-Subgruppe

3.7.5 Das Chromogranin A

Die Berechnung des Chromogranin A-Wertes ergibt, wie in Abbildung 26 dargestellt, keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der G1- und G2-Gruppe. Patienten der G3-Gruppe scheinen einen deutlich niedrigeren Mittelwert des Tumormarkers zu erreichen, als Patienten mit einem Proliferationsindex $< 20\%$. Es ergibt sich ein Wert von: $F(2,5)=0,43$, $p=ns$.

Betrachtet man jedoch die prozentuale Verteilung der Chromogranin A-Wert-Erhöhung pro Grading-Gruppe, so kann man feststellen, dass Patienten mit G2-Tumoren mit 82,9 % am häufigsten eine Erhöhung dieses Tumormarkers aufweisen. Die G3-Gruppe liegt mit 68 % knapp vor der G1-Gruppe mit 63 %. Es ergibt sich hierbei jedoch kein signifikanter Unterschied: $\chi^2(2)=3,18$, $p=ns$.

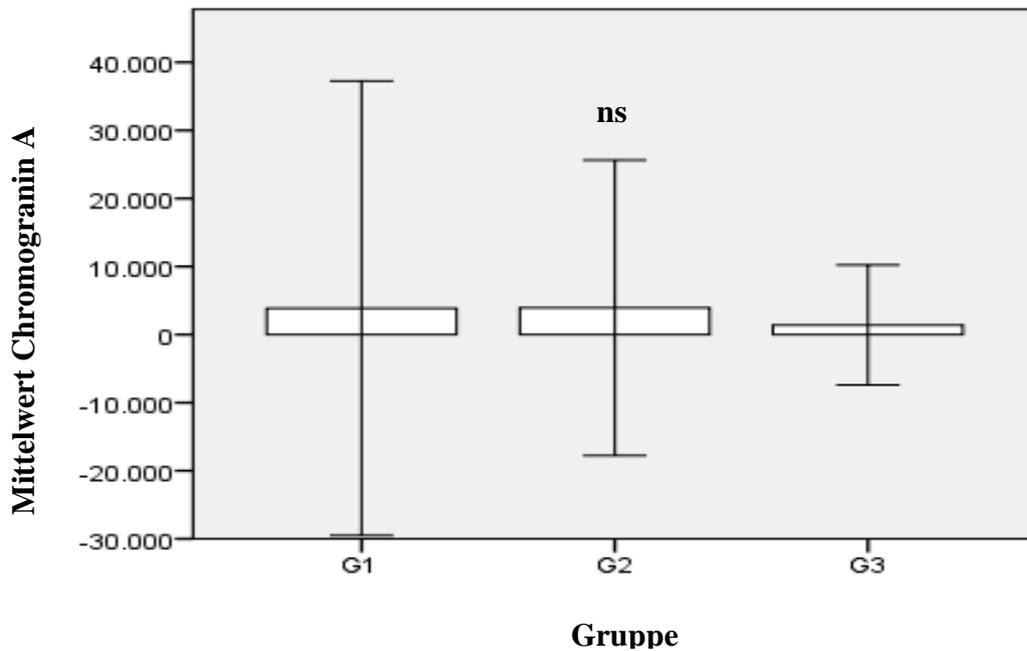


Abbildung 26: Vergleich des Chromogranin A in den verschiedenen Gruppen

3.7.6 Das Chromogranin A in der Subgruppe G2

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten des Chromogranin A in der Subgruppe G2 (2413 $\mu\text{g/l}$ bei einem Ki-67 Index von 3 – 9 % bzw. 6662 $\mu\text{g/l}$ bei einem Ki-67 Index von 10 – 20 %), $t(1) = 4,8$, $p = 0,03$ (s. Abbildung 27).

100 % der Patienten mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % zeigen eine Erhöhung des Chromogranin A. Bei Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % sind es immerhin 80 %, die einen erhöhten Chromogranin A-Wert aufweisen; $\chi^2(1) = 1,54$, $p = \text{ns}$ [104].

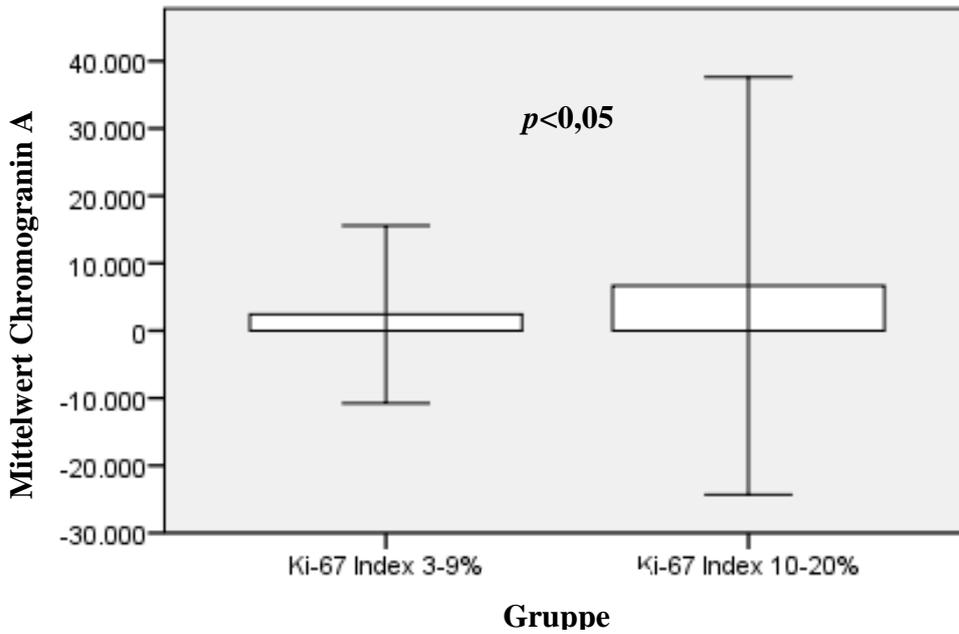


Abbildung 27: Vergleich des Chromogranin A in der G2-Subgruppe

3.7.7 Die Thrombozyten

Der varianzanalytische Vergleich der Mittelwerte der Thrombozyten in den drei Grading-Gruppen ergibt folgendes Ergebnis: $F(2,5)=1,02$, $p=ns$. Den höchsten Wert zeigt dabei die G2-Gruppe mit 382.000/µl (s. Abbildung 28). Die G1-Gruppe erreicht mit 277.000/µl den niedrigsten Mittelwert.

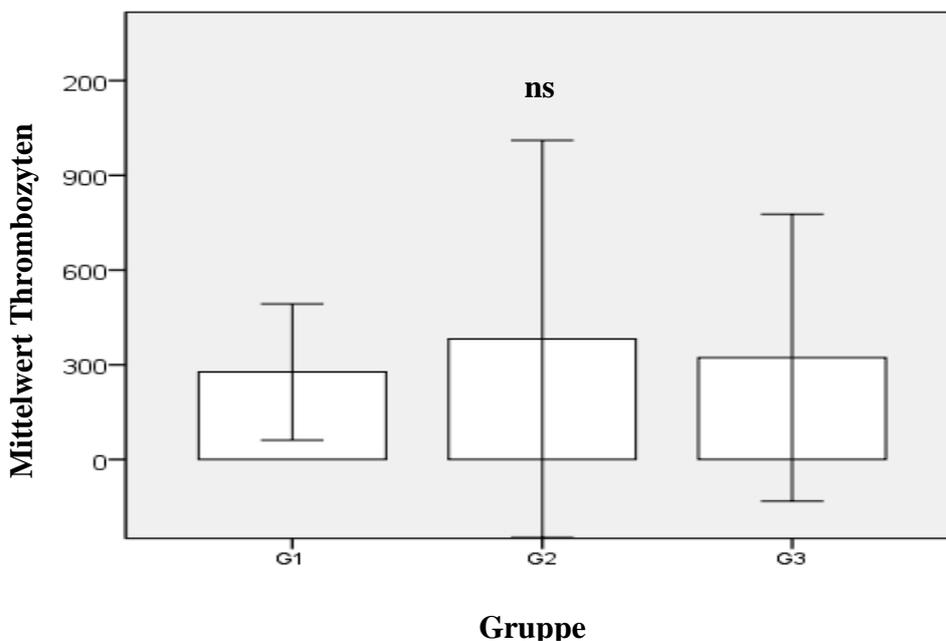


Abbildung 28: Vergleich der Thrombozyten in den verschiedenen Gruppen

Bei der prozentualen Berechnung der Thrombozytenerhöhung lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der G1-, der G2- und der G3-Gruppe feststellen. $F(2,5)= 1,0$, $p= ns$.

18 % der Patienten mit einem G3-Tumor zeigen eine Erhöhung des Thrombozytenwertes. Im Vergleich zu der G1-Gruppe, die lediglich einen Wert von 6 % erreicht, kommt die G2-Gruppe mit einem Prozentsatz von 20 auf fast die dreifache Anzahl von Patienten, die einen abnorm hohen Thrombozytenwert aufweisen.

Es konnte jedoch bisher kein signifikanter Unterschied festgestellt werden: $\chi^2(2)= 2.22$, $p=ns$.

3.7.8 Die Thrombozyten in der Subgruppe G2

Die G2-Subgruppe mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % erreicht einen Mittelwert der Thrombozyten von 366.000/µl, Patienten mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % kommen auf 415.000/µl (s. Abbildung 29). Hierbei kann jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden $t(1)=3,0$, $p=ns$ [104]. Jeweils 20 % der Patienten beider Subgruppen zeigen insgesamt eine Erhöhung des Thrombozytenwertes: $\chi^2(1)=0$, $p=ns$.

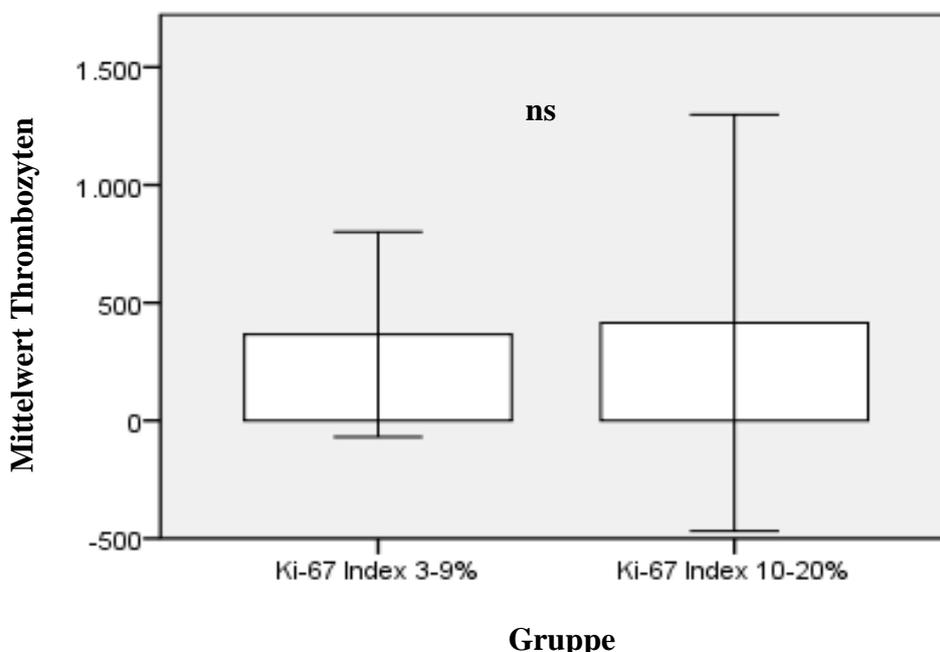


Abbildung 29: Vergleich der Thrombozyten in der G2-Subgruppe

3.7.9 Die Glutamat-Oxalacetat-Transferase (GOT)

Die GOT zeigt in der G3-Gruppe den höchsten Mittelwert mit 88 U/L (s. Abbildung 30). Die G1- und die G2-Gruppe erreichen deutlich niedrigere Mittelwerte (47 U/L in der G2- und 35 U/L in der G1-Gruppe). Hierbei kann ein signifikanter Unterschied beim Vergleich des GOT-Leberwertes in den verschiedenen Grading-Gruppen festgestellt werden: $F(2,5) = 2,6, p = ns$.

Prozentual betrachtet liegt die G2-Gruppe mit fast 50 % der Patienten, die eine GOT-Leberwerterhöhung zeigen, an der Spitze. Mit 46 % liegt die G3-Gruppe knapp dahinter, während in der G1-Gruppe 41 % der Patienten einen erhöhten GOT-Wert aufweisen: $\chi^2(1) = 0.145, p = ns$.

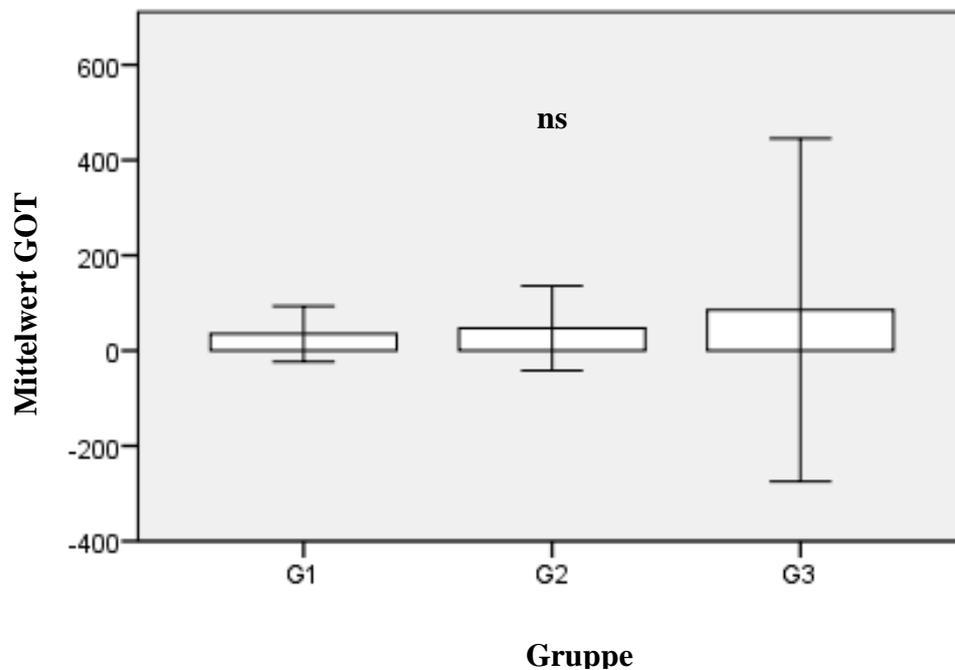


Abbildung 30: Vergleich der GOT in den verschiedenen Gruppen

3.7.10 Die Glutamat-Oxalacetat-Transferase (GOT) in der Subgruppe G2

Patienten der G2-Gruppe mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % erreichen im Schnitt einen GOT Mittelwert von 44 U/L. Die Untergruppe mit einem Ki-67 Index von 10 - 20 % kommt auf einen Wert von 54 U/L (s. Abbildung 31), $t(1)=1,1$, $p=ns$.

48 % der Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % zeichnen sich durch einen erhöhten GOT-Wert aus. In der Gruppe mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % zeigen 53 % eine erhöhte GOT: $\chi^2(1)=0,05$, $p=ns$ [104].

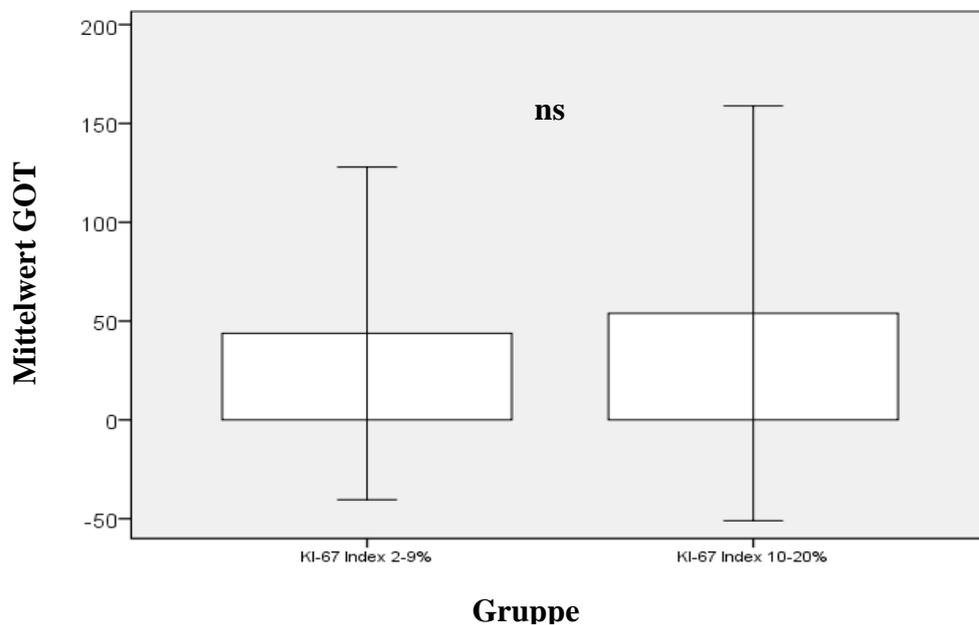


Abbildung 31: Vergleich der GOT in der Subgruppe G2

3.7.11 Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

Betrachtet man die GPT in den verschiedenen Gruppen, so kann man schon auf den ersten Blick erkennen, dass sich kein signifikanter Unterschied ergibt. $F(2,5) = 0,17$, $p = \text{ns}$. Die Mittelwerte erreichen in der G1-/ G2- und G3-Gruppe fast genau dieselben Werte (ungefähr 47 U/L) (s. Abbildung 32). Vergleicht man den prozentualen Anteil der Patienten mit erhöhtem Normwert, so ergeben sich folgende Ergebnisse: 46 % der Patienten mit einem G3-Tumor weisen eine GPT-Erhöhung auf. In der G2-Gruppe sind es 44 %, in der G1-Gruppe 38 %, $\chi^2(2) = 0,26$, $p = \text{ns}$.

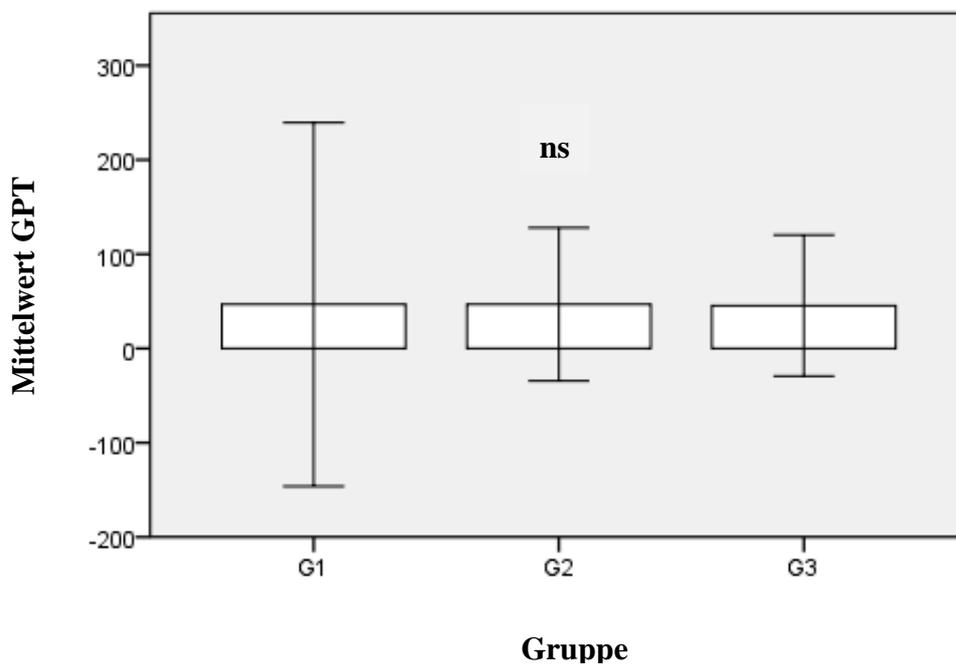


Abbildung 32: Vergleich der GPT in den verschiedenen Gruppen

3.7.12 Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) in der Subgruppe G2

Hier erreicht die Subgruppe G2 mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % einen GPT Mittelwert von 52 U/L, während Patienten mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % einen Mittelwert von 38 U/L aufweisen (s. Abbildung 33). Wie sich bereits vermuten lässt, ergibt sich hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untergruppen der G2- Subgruppe: $F(2,5)= 1,1, p= ns$.

Prozentual gesehen weisen 48 % der Gruppe mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % und 40 % mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % eine GPT Erhöhung auf. Es kann kein signifikanter Unterschied gefunden werden: $\chi^2(1)=0.05, p=ns$ [104].

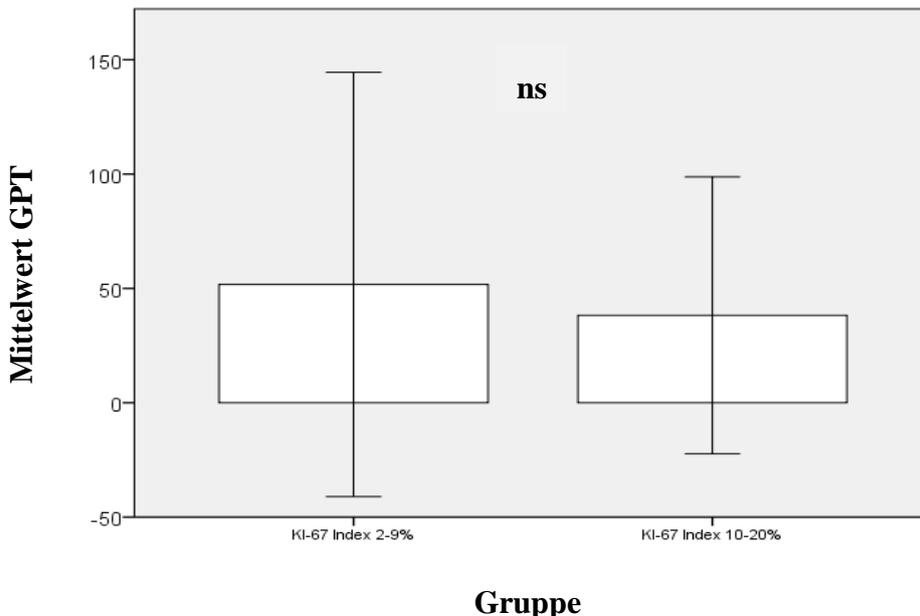


Abbildung 33: Vergleich der GPT in der Subgruppe G2

3.7.13 Die Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT)

Die G2-Gruppe erreicht mit 374 U/L den größten Mittelwert in allen Gruppen (s. Abbildung 34). Patienten der G3-Gruppe zeigen im Schnitt einen Mittelwert von 274 U/L, Patienten der G1-Gruppe von 142 U/L. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich dabei jedoch nicht: $F(2,5)=1,91, p=ns$.

Betrachtet man den prozentualen Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen, so kann man feststellen, dass die G2-Gruppe mit 76 % den größten Anteil von Patienten mit einer Gamma-GT-Erhöhung zeigt. Die G3-Gruppe erreicht einen Prozentsatz von 64 %, die G1-Gruppe von 56 %. Hierbei kann kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Werten festgestellt werden: $\chi^2(2)=2.48$, $p=ns$.

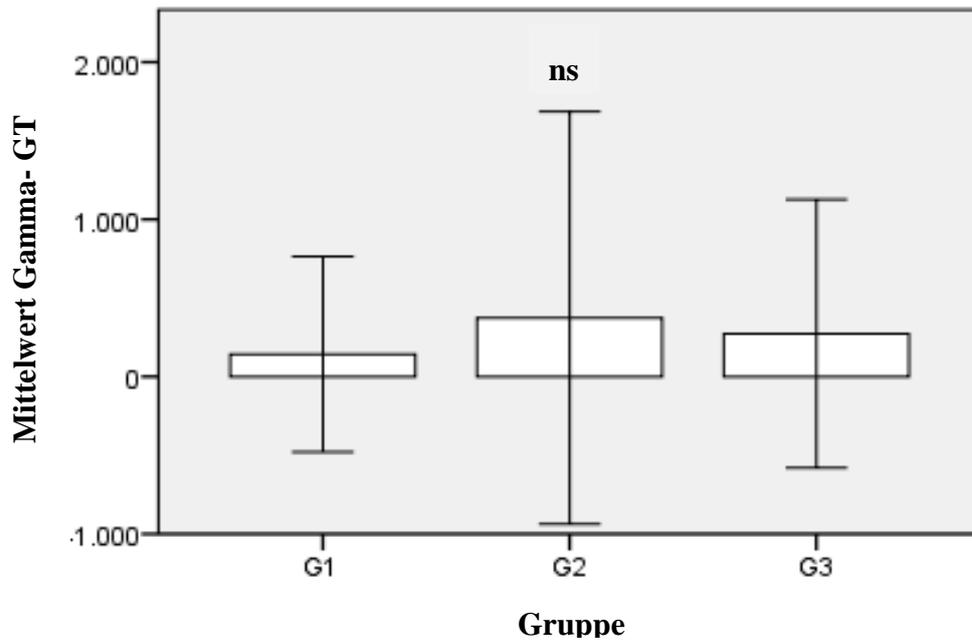


Abbildung 34: Vergleich der Gamma-GT in den verschiedenen Gruppen

3.7.14 Die Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT) in der Subgruppe G2

Die Gamma-GT zeigt bei Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % einen Mittelwert von 314 U/L. Umgekehrt wird ein Mittelwert von 518 U/L bei der Subgruppe mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % erreicht (s. Abbildung 35). Dabei kann jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden: $F(2,5)=0,6$, $p=ns$.

68 % der Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % und 80 % der Patienten mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % zeichnen sich durch einen erhöhten Gamma-GT Wert aus. Ein signifikanter Unterschied kann dabei nicht verzeichnet werden: $\chi^2(1)=1,13$, $p=ns$ [104].

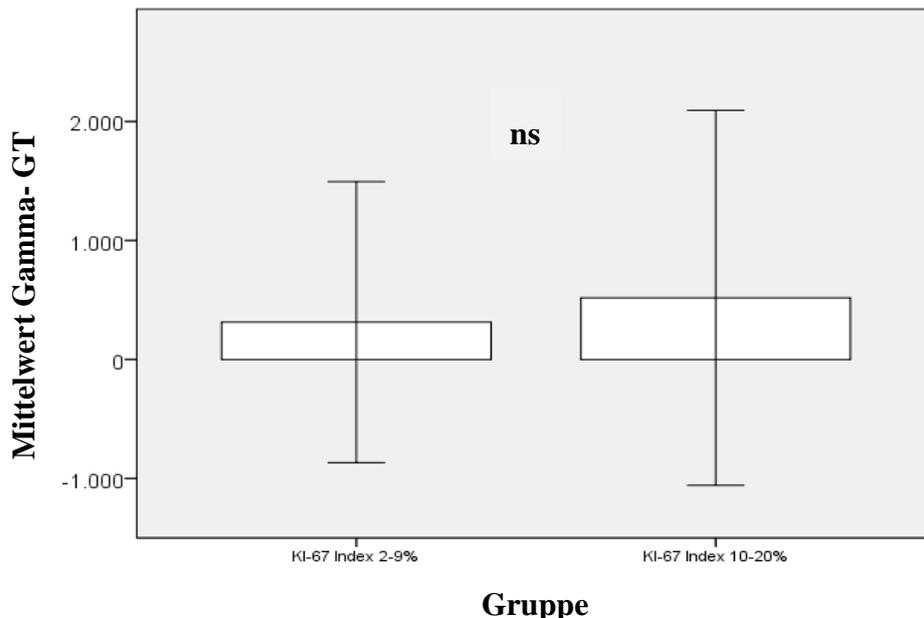


Abbildung 35: Vergleich der Gamma-GT in der Subgruppe G2

3.7.15 Das C-reaktive Protein (CRP)

Beim Vergleich des CRP-Wertes in den einzelnen Grading-Gruppen erreicht die G3-Gruppe den höchsten Mittelwert mit 6 mg/dl. Patienten der G1-Gruppe haben im Mittel einen Wert von 5mg/dl, während die G2-Gruppe mit 3 mg/dl das Schlusslicht bildet (s. Abbildung 36). Dabei ergibt sich ein Wert von $F(2,5)=1,1$, $p=ns$.

Prozentual gesehen haben 68 % der G3-Gruppe eine CRP-Erhöhung. In der G2-Gruppe sind es 57 %, die G1-Gruppe zeigt in 47 % der Fälle einen erhöhten CRP-Wert. Daraus ergibt sich jedoch kein signifikanter Unterschied: $\chi^2(2)=1.34$, $p=ns$.

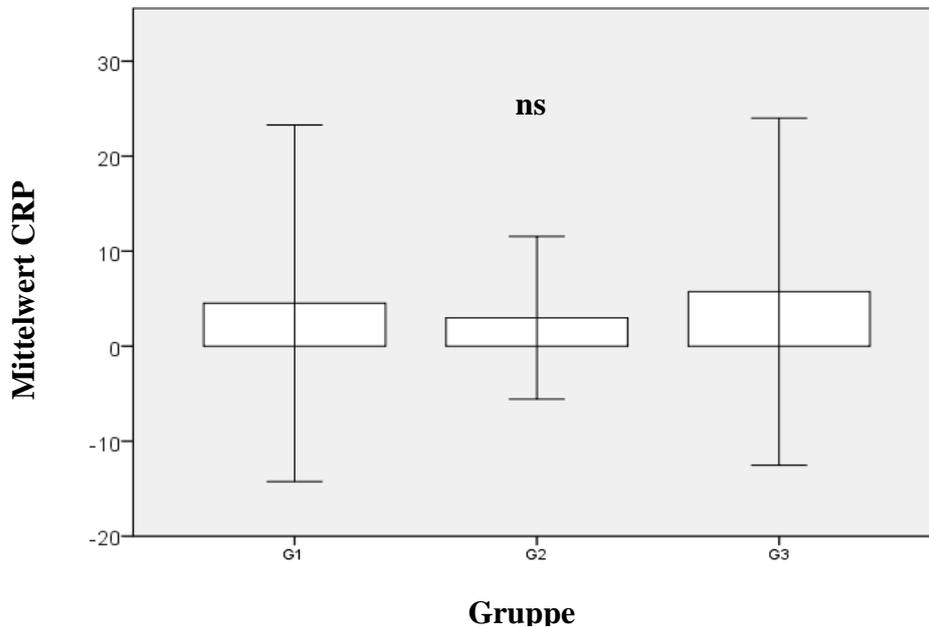


Abbildung 36: Vergleich des CRP in den verschiedenen Gruppen

3.7.16 Das C-reaktive Protein (CRP) in der Subgruppe G2

Im Gegensatz zu den bereits genannten Laborwerten, bei denen Patienten mit hochgradigerem Ki-67 Index auch höhere Laborwerte hatten, zeigt sich beim CRP ein umgekehrtes Bild (s. Abbildung 37).

Die Subgruppe mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % erreicht hierbei einen Mittelwert von 3,0 mg/dl, Patienten mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % kommen auf 2,6 mg/dl (s. Abbildung 37). Ein signifikanter Unterschied ergibt sich hierbei nicht: $t(1)=0,4$, $p=ns$ [104].

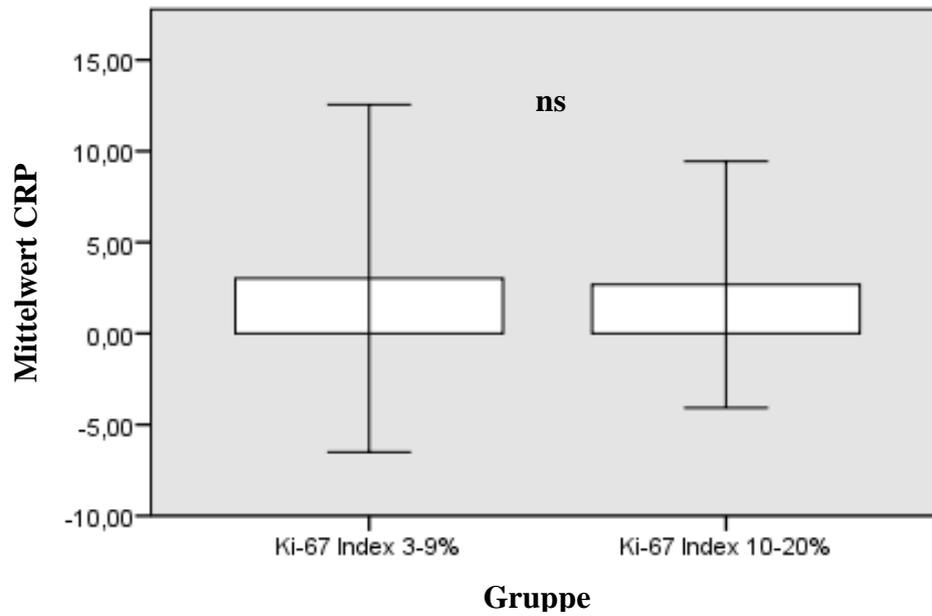


Abbildung 37: Vergleich des CRP in der Subgruppe G2

Patienten mit einem Proliferationsindex von 10 – 20 % zeigen dennoch häufiger ein über dem Normwert liegendes CRP. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untergruppen kann hierbei jedoch nicht gefunden werden: $\chi^2(1)=0.03$, $p=ns$.

3.8 Therapiekonzepte in den verschiedenen Grading-Gruppen

Die Untersuchung der verschiedenen Therapien pro Gruppe ergibt folgende Ergebnisse: 55 % der Patienten mit einem G1-Tumor erhalten eine alleinige Operation als Behandlung. In der G2-Gruppe sind es 76 %, während in der G3-Gruppe 50 % der Patienten eine Operation als einzige Therapie bekommen. Bei der systemischen Chemotherapie (Carboplatin, Etoposid, Ifosfamid, Gemcitabin) herrscht ein umgekehrtes Verhältnis. Hier erhalten 57 % der G3-Gruppe eine solche Therapie als alleinige Behandlungsoption. In der G1- als auch in der G2-Gruppe sind es nur 7 % (s. Abbildung 38). Multikinaseinhibitoren (MKI), vor allem Everolimus, wurden nur bei der G2-Gruppe eingesetzt. Hierbei wird ein Wert von 2 % erreicht.

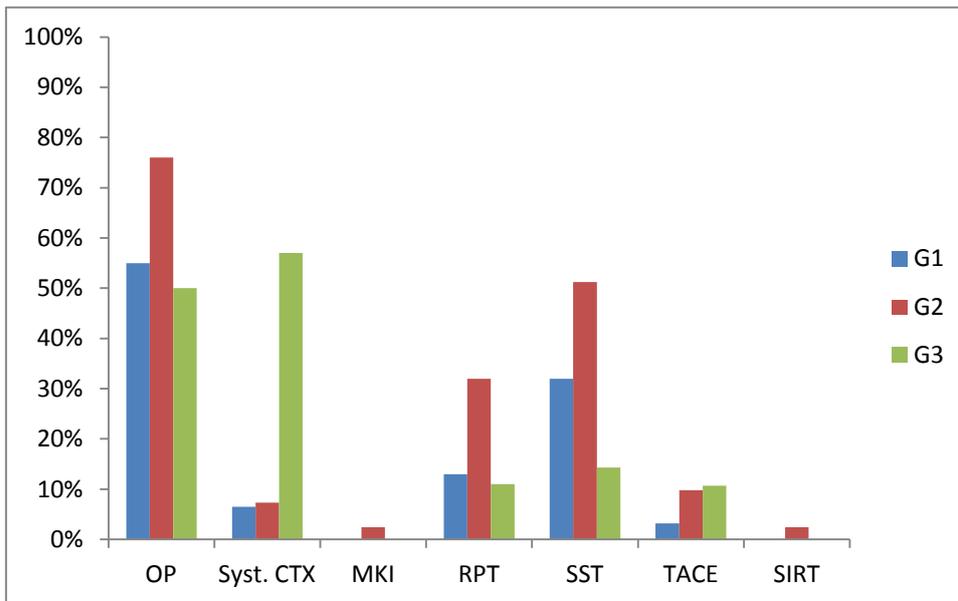


Abbildung 38: Therapieverteilung pro Gruppe

Legende:

- OP = Operation
- Syst. CTX = Systemische Chemotherapie
- MKI = Multikinase-Inhibitoren
- RPT = Radiopeptidtherapie
- SST = Sandostatin-Analoga
- TACE = Transarterielle Chemoembolisation
- SIRT = Systemische interne Radiotherapie

Eine Biotherapie erhalten 32 % der Patienten mit einem G1- und nahezu 51 % mit einem G2-Tumor. In der G3-Gruppe werden 14 % der Patienten mit dieser Therapieoption behandelt.

Dafür wird bei 13 % der Patienten der G1- und 32 % der G2-Gruppe eine Radiopeptidtherapie durchgeführt; bei den G3-Tumoren wird diese Therapieart bei 11 % angewendet.

Eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) wird bei 3 % der G1-Patienten angewendet. Bei der G2-Gruppe wird ein Wert von 10 %, bei der G3-Gruppe 11 % erreicht.

Die systemische interne Radiotherapie (SIRT) wird in dieser Studie nur bei der G2-Gruppe angewendet (2 %).

3.8.1 Therapiekonzepte in der Subgruppe G2

Betrachtet man die verschiedenen Therapien in der G2-Subgruppe, so erkennt man, dass bei dem Großteil der Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % eine Operation als Therapieoption durchgeführt wird. Hier wird ein Prozentsatz von 88 erreicht (s. Abbildung 39). Patienten mit einem Proliferationsindex von 10 – 20 % erhalten in 60 % der Fälle eine Operation. Eine systemische Chemotherapie wird bei 20 % dieser Patienten angewandt, während bei der Gruppe mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % nur Multikinase-Inhibitoren (MKI) verwendet werden (2,5 %). Eine Radiopeptidtherapie wird bei 32 % der Patienten mit einem Proliferationsindex von 3 – 9 % durchgeführt, in der anderen Untergruppe sind es 47 %. Ein deutlicher Unterschied zeichnet sich bei der Frage nach der Sandostatintherapie ab: 80 % der Patienten mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % erhalten diese Therapieoption, während es in der Untergruppe mit dem niedrigeren Proliferationsindex nur 48 % sind [104].

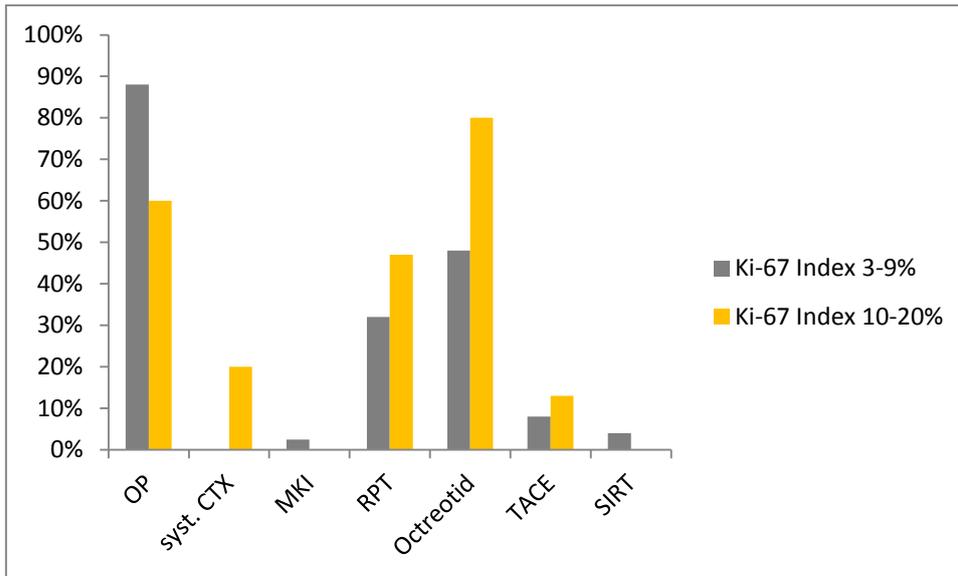


Abbildung 39: Therapieverteilung in der Subgruppe G2

3.9 Leber- und Lymphknotenmetastasen in den verschiedenen Grading-Gruppen

Wie in Abbildung 40 sichtbar wird, nimmt die G2-Gruppe mit 49 % den größten Anteil an Lebermetastasen ein. 46 % der Patienten mit einem G3-Tumor weisen hepatische Metastasen auf. In der G1-Gruppe sind es 41 %. Bei der Verteilung der Leber- und Lymphknotenmetastasen ergibt sich ein anderes Bild. 46 % der Patienten mit einem G3-Tumor zeigen an beiden Orten Metastasen auf. Bei den G2-Patienten sind es 34 %, bei den G1-Patienten 19 %.

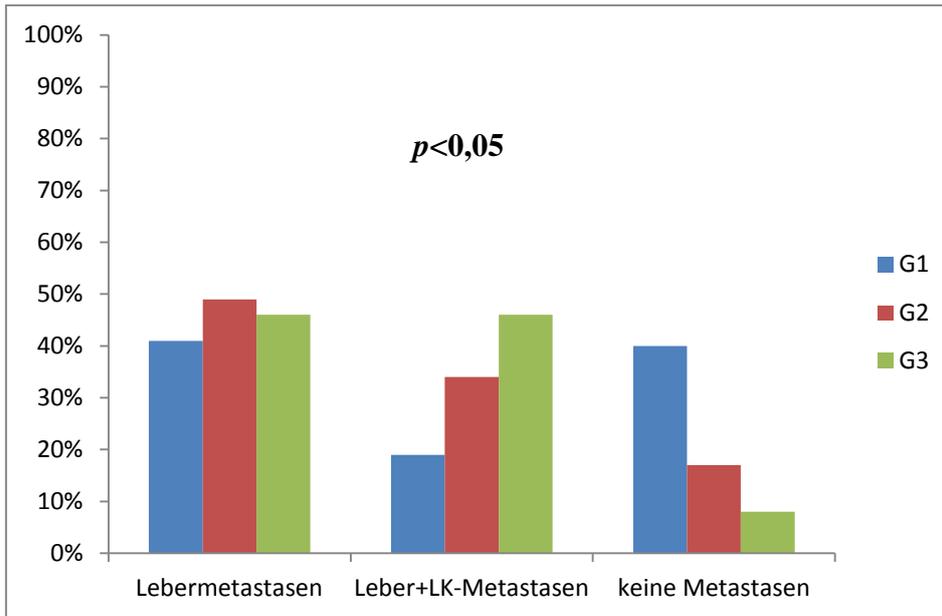


Abbildung 40: Verteilung der Metastasen pro Gruppe

Interessant ist auch die Verteilung der verschiedenen Grading-Gruppen ohne Metastasen. Patienten mit einem G1-Tumor sind am häufigsten frei von Metastasen (40 %). In der G2-Gruppe sind es 17 % der Patienten, in der G3-Gruppe lediglich 8 %, die keinerlei Metastasen aufweisen. Es kann ein signifikanter Unterschied in der Metastasenverteilung pro Gruppe festgestellt werden: $\chi^2(4)=11.76, p=0.03$.

3.9.1 Leber- und Lymphknotenmetastasen in der Subgruppe G2

40 % der Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 - 9 % weisen Lebermetastasen auf. In der G2-Subgruppe mit einem Proliferationsindex von 10 – 20 % sind es 47 % (s. Abbildung 41). Metastasen in der Leber und in den Lymphknoten kommen bei Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % in 37 % der Fälle vor, bei der Gruppe mit einem Index von 10 – 20 % sind es 47 %. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich hieraus nicht: $\chi^2(2)=1.59, p=ns$.

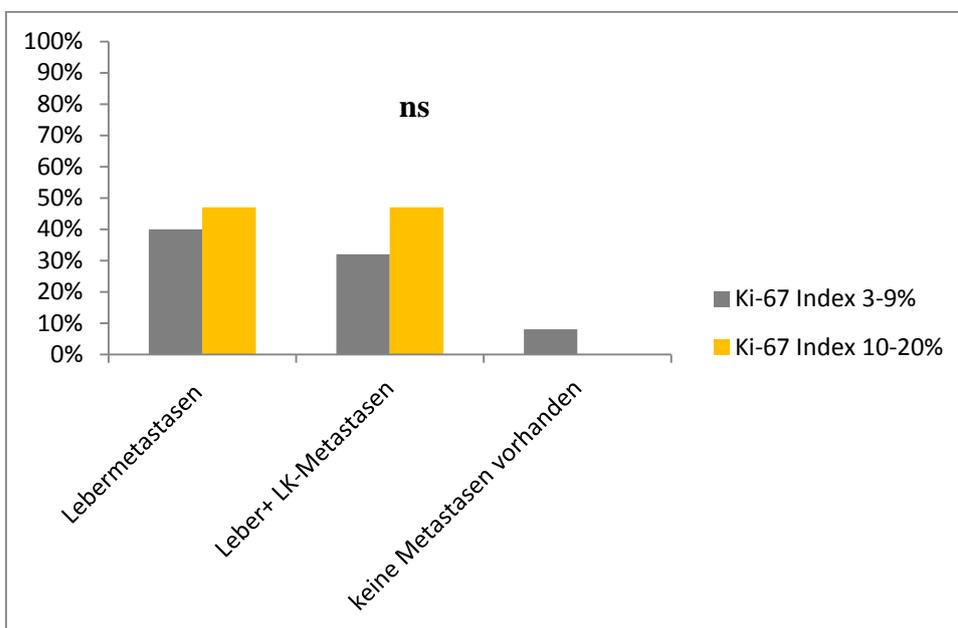


Abbildung 41: Verteilung der Metastasen in der Subgruppe G2

3.10 Die Expression des Somatostatin-Rezeptors

Vor allem der Somatostatin-Rezeptor 2 ist für die Frage, ob eine Radiopeptidtherapie von Erfolg sein kann oder nicht, von Bedeutung. Wie in Abbildung 42 deutlich wird, zeigt eine erhebliche Anzahl von Patienten mit einem G2-Tumor eine Expression des Somatostatin-Rezeptors 2.

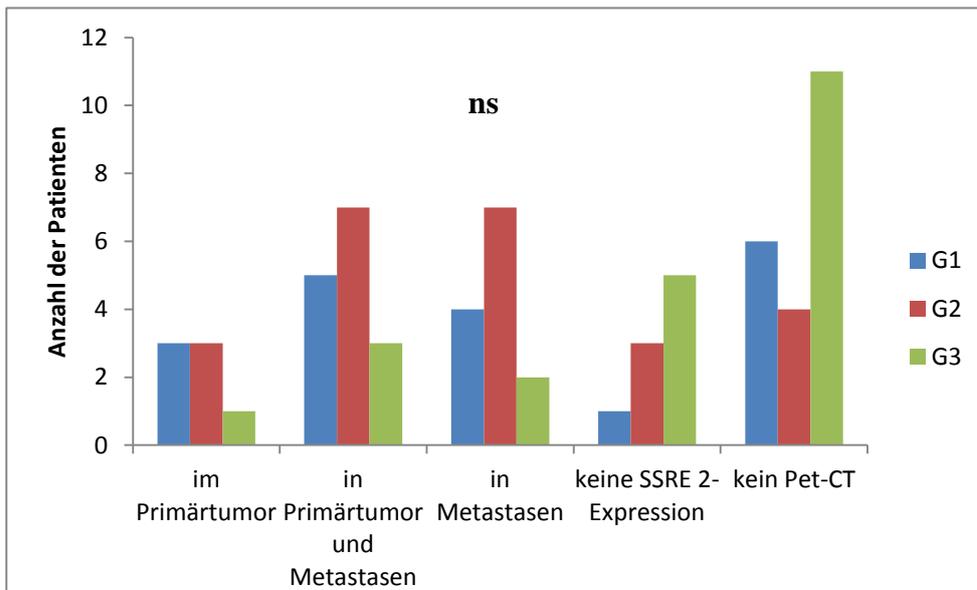


Abbildung 42: Somatostatin-Rezeptor-Expression

Diese Rezeptor-Expression kann entweder im Primärtumor und/oder in den dazugehörigen Metastasen festgestellt werden. Insgesamt weisen 41 % der G2-Patienten eine SSRE 2 auf. Eine ähnliche Verteilung kann bei den G1-Patienten festgestellt werden. Hier wird im Gesamten ein Wert von 38 % erreicht. Die G3-Gruppe zeigt zwar auch eine Expression des Rezeptors im Primärtumor und den Metastasen, hierbei wird jedoch nur ein Prozentsatz von 22 erlangt.

Im Gegenzug exprimieren 64 % der Patienten der G3-Gruppe keinen Somatostatin-Rezeptor 2. In der G2-Gruppe sind es lediglich 17 %, in der G1-Gruppe 9 % der Patienten, die keine SSRE 2 zeigen. Signifikante Unterschiede können hierbei nicht gefunden werden: $\chi^2(6)=6.35, p=ns$.

Wie auch bei einigen anderen Werten wurde hierbei nicht bei allen Patienten eine derartige Diagnostik durchgeführt. Daher ergeben sich jeweils in der G1-/G2- und G3-Gruppe Prozentsätze < 100.

3.10.1 Die Expression des Somatostatin-Rezeptors in der Subgruppe G2

Es fällt auf, dass Patienten der G2-Subgruppe mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % deutlich häufiger eine SSRE 2-Expression zeigen, als diejenigen mit einem Proliferationsindex von 10 – 20 %. Dabei ergeben sich folgenden Werte (s. Abbildung 43): 4 % der Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 - 9 % weisen eine SSRE 2-Expression im Primärtumor auf, 28 % zeigen eine solche Expression im Primärtumor als auch in den dazugehörigen Metastasen. 24 % weisen den Somatostatin-Rezeptor lediglich in den Metastasen auf. Einen signifikanten Unterschied kann man hierbei jedoch nicht feststellen: $\chi^2(3)=5.97, p=ns$.

Bei Patienten mit einem Proliferationsindex von 10 – 20 % weisen 13 % eine SSRE 2-Expression im Primärtumor auf, dafür jedoch jeweils nur 7 % im Primärtumor und den Metastasen bzw. in den Metastasen an sich. 13 % dieser Patienten zeichnen sich durch das Fehlen eines Somatostatin-Rezeptors im Tumor aus [104].

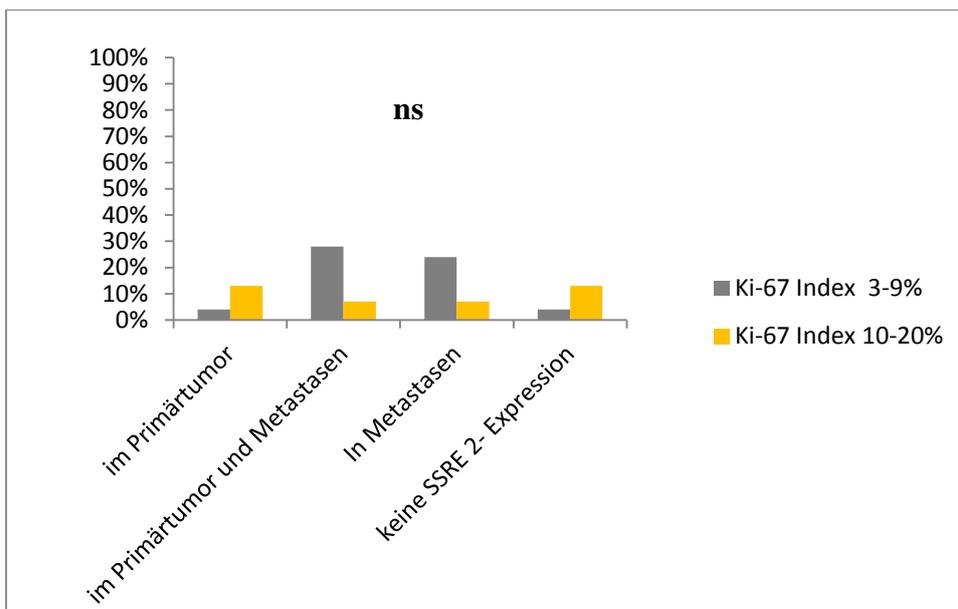


Abbildung 43: SSRE 2-Expression in der Subgruppe G2

3.11 Analyse der Überlebensdaten

Zuerst werden die Therapien Operation, Bio- und Chemotherapie verglichen, um herauszufinden, ob es generelle Unterschiede zwischen dem progressionsfreien Überleben und den einzelnen Behandlungsoptionen gibt (s. Abbildung 44). Dabei konnte bei 71 Patienten das genaue progressionsfreie Intervall nach den jeweiligen Therapien ermittelt werden.

Auf den ersten Blick scheint es, dass die Operation ein deutlich besseres Gesamtüberleben zeigt (gefolgt von Chemo- und Biotherapie) (s. Abbildung 44). Allerdings muss man anmerken, dass die beiden unteren Kurven Chemotherapie und Sandostatin sich schneiden, wodurch, streng genommen, keine statistischen Vergleiche möglich sind.

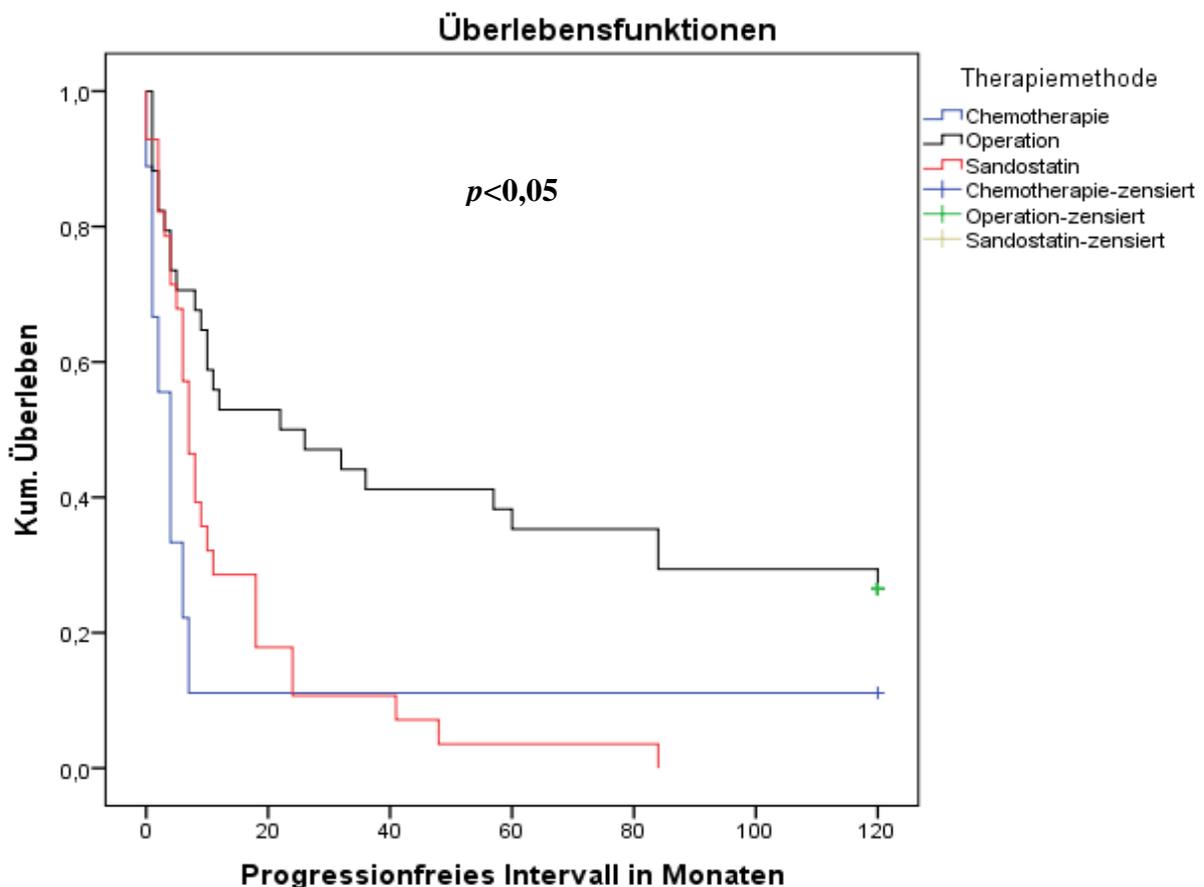


Abbildung 44: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Therapie

Daher wird mithilfe von paarweisen Vergleichen versucht, einen möglichen Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungsmethoden herauszufinden. Dabei ergeben sich folgende Ergebnisse: Ein signifikanter Unterschied ergibt sich hierbei beim Therapievergleich Operation und Sandostatin (Biotherapie). Dabei ergibt sich im Log Rank Test ein Wert von $p < 0,05$. Daher kann man annehmen, dass Patienten mit einer Operation ein signifikant besseres Überleben zeigen, als Patienten, die ausschließlich eine Biotherapie erhalten.

Der Vergleich von Chemo- und Biotherapie zeigt keinen signifikanten Unterschied ($p=ns$). Anders ist es bei der Gegenüberstellung von Operation und Chemotherapie. Auch hier zeigt die Operation ein signifikant besseres Outcome und somit ein längeres progressionsfreies Intervall als die Chemotherapie, $p=0,002$.

3.11.1 Analyse des progressionsfreien Intervalls nach Operation

Stellt man die 3 Grading-Gruppen gegenüber und vergleicht das progressionsfreie Überleben nach einer erfolgten Operation (s. Abbildung 45) so scheint es, als ob die G3-Gruppe (hier 5 Patienten, die eine Operation als Therapie erhielten) das beste Outcome zeigt. Die G2-Gruppe (14 Patienten) weist in dieser Studie das kürzeste progressionsfreie Intervall bei Verwendung operativer Therapiemethoden auf. Die G1-Gruppe (15 Patienten) nimmt ein Mittelmaß im progressionsfreien Überleben nach erfolgter Operation ein. Allerdings schneiden sich die Kurven der G1- und G2-Gruppe, wodurch statistische Vergleiche schwer möglich sind. Soweit beurteilbar, kann kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben nach OP zwischen den Grading-Gruppen festgestellt werden; $p=ns$.

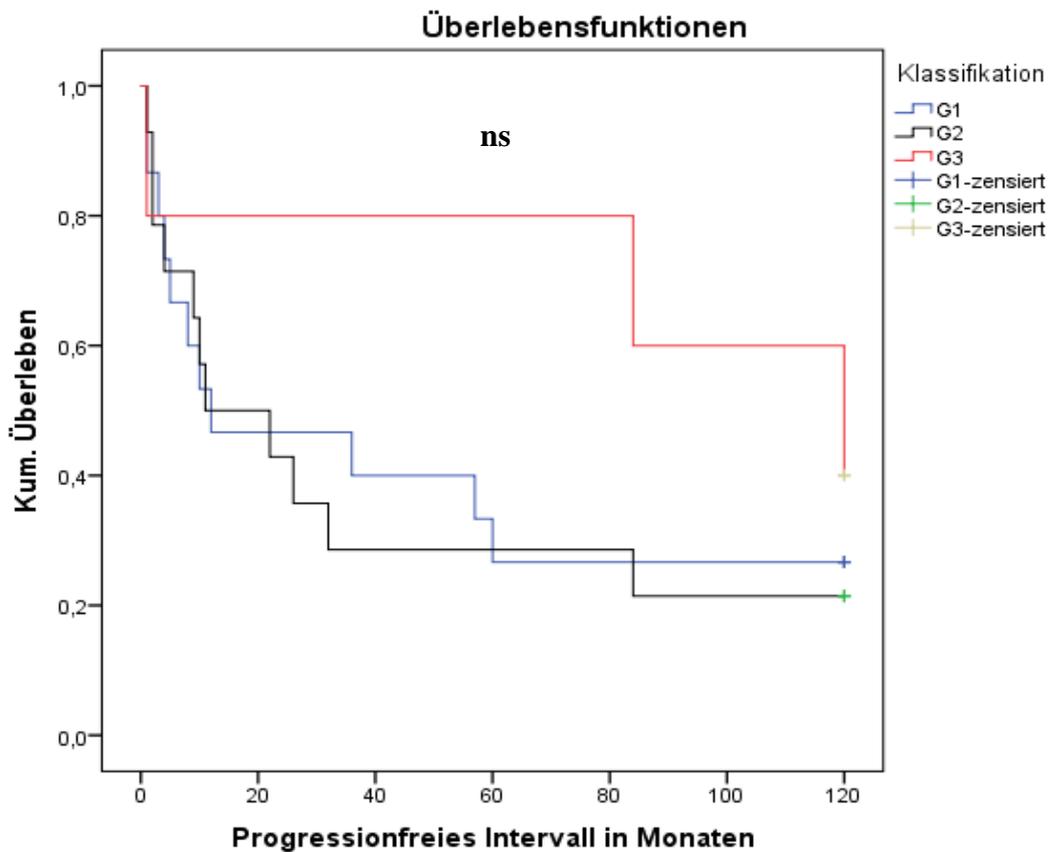


Abbildung 45: Progressionsfreies Intervall nach durchgeführter Operation in den einzelnen Gruppen

3.11.2 Analyse des progressionsfreien Intervalls nach Chemotherapie

Betrachtet man das progressionsfreie Intervall unter Verwendung einer systemischen Chemotherapie in den einzelnen Gruppen, so ergeben sich folgende Ergebnisse (s. Abbildung 46):

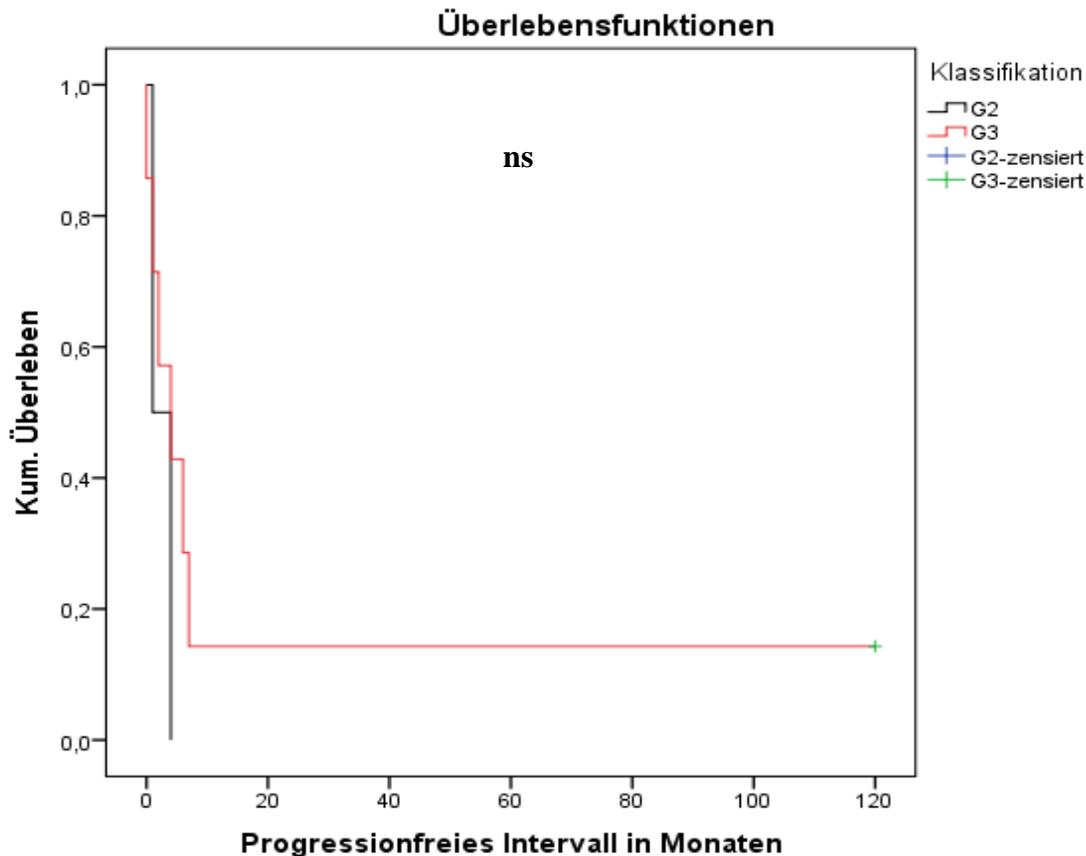


Abbildung 46: Progressionsfreies Intervall unter Chemotherapie in den einzelnen Gruppen

Die G3-Gruppe (7 Patienten) scheint am besten auf eine Chemotherapie anzusprechen. Allerdings gibt es in der G2-Gruppe nur 2 Patienten, die als alleinige Therapie eine systemische Chemotherapie erhalten haben. Die G1-Gruppe kommt hingegen gar nicht vor. Daher kann auch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Grading-Gruppen verzeichnet werden: $p = ns$.

Ferner schneiden sich die Kurven. Daher ist keine genaue Aussage über ein etwaig besseres Outcome der G3-Gruppe zu treffen.

3.11.3 Analyse des progressionsfreien Intervalls durch Biotherapie

Betrachtet man nun das progressionsfreie Intervall in den einzelnen Gruppen unter Sandostatin-Therapie, so ergibt sich folgendes Bild:

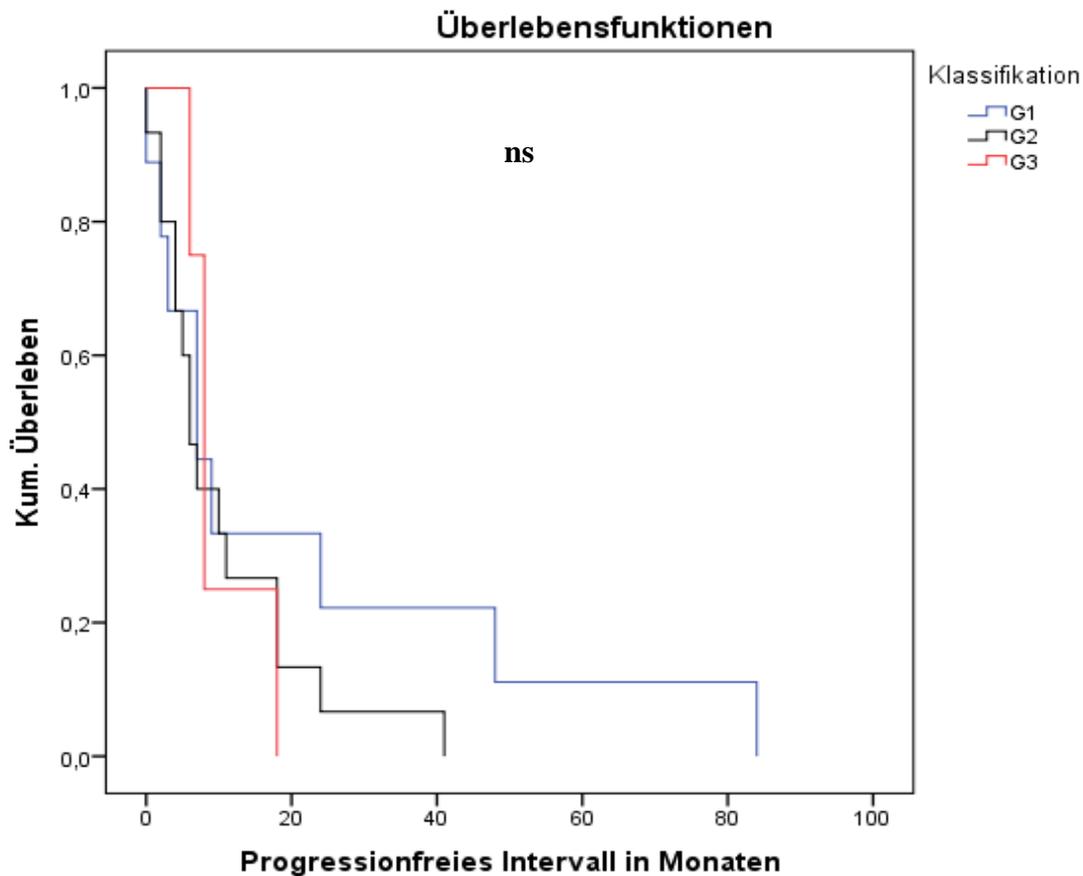


Abbildung 47: Progressionsfreies Überleben in den einzelnen Gruppen unter Sandostatin-Therapie

Laut der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 47) scheint die G1-Gruppe (9 Patienten) das längste progressionsfreie Intervall durch eine Sandostatin-Therapie zu erzielen. Die G3-Gruppe (4 Patienten) zeigt das schlechteste Outcome. Die G2-Gruppe (14 Patienten) erhält in dieser Studie zwar am häufigsten eine Biotherapie, spricht aber dennoch nicht so gut darauf an wie die G1-Gruppe. Einschränkend muss man sagen, dass sich, aufgrund der limitierten Anzahl von Patienten, auch hier die Kurven schneiden, sodass das Ergebnis nur bedingt beurteilt werden kann.

Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede im progressionsfreien Intervall der verschiedenen Gruppen unter Sandostatintherapie: $p=ns$.

3.11.4 Analyse des progressionsfreien Intervalls nach Radiopeptidtherapie

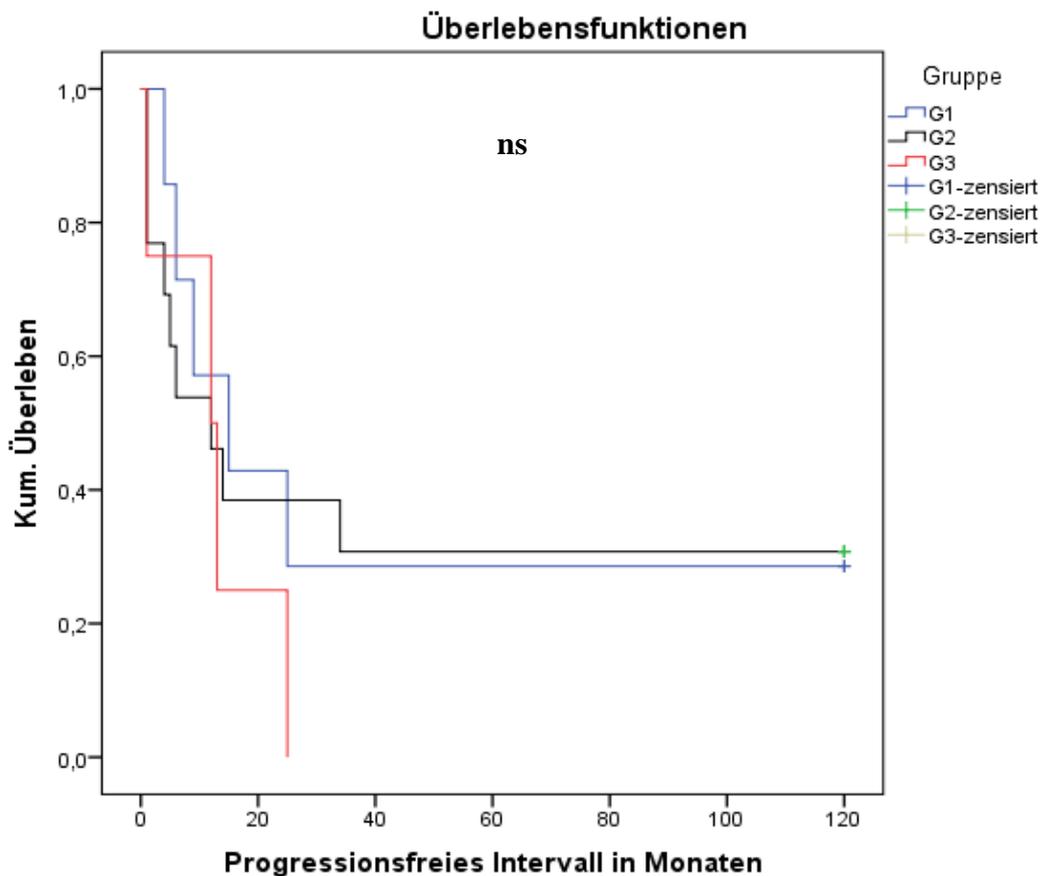


Abbildung 48: Progressionsfreies Überleben in den einzelnen Gruppen unter Radiopeptidtherapie

In Abbildung 48 ist das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit zu einer durchgeführten Radiopeptidtherapie dargestellt. Es scheint, als ob die G2-Gruppe (hier 13 Patienten) das beste Outcome zeigt. Die G1-Gruppe (7 Patienten) liegt sehr dicht dahinter, während die G3-Gruppe (4 Patienten) schon sehr früh nach erfolgter Radiopeptidtherapie einen Progress erleidet. Einen signifikanten Unterschied kann man hierbei nicht nachweisen: $p=ns$.

3.11.5 Analyse des progressionsfreien Intervalls in der Subgruppe G2

3.11.5.1 Analyse des progressionsfreien Intervalls in der Subgruppe G2 nach Operation

In Abbildung 49 erkennt man, dass Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % (hier 10 Patienten) ein deutlich längeres progressionsfreies Intervall nach erfolgter Operation zeigen als Patienten mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % (5 Patienten). Ein signifikanter Unterschied findet sich hierbei jedoch nicht: $p=ns$.

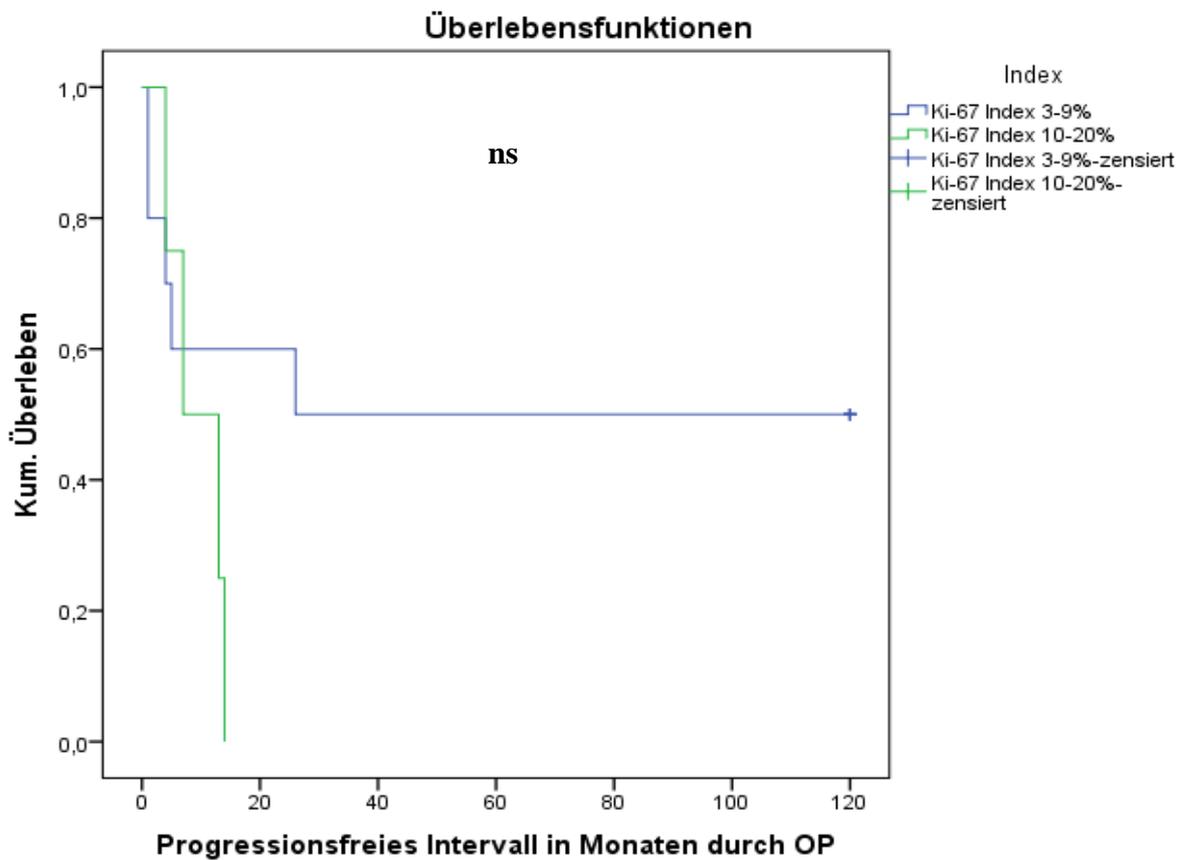


Abbildung 49: Progressionsfreies Überleben in der Subgruppe G2 nach Operation

3.11.5.2 Analyse des progressionsfreien Intervalls in der Subgruppe G2 nach Sandostatintherapie

Betrachtet man das progressionsfreie Intervall nach einer Biotherapie mit Octreotid, so kann bei Patienten der Subgruppe G2 kein signifikanter Unterschied festgestellt werden: $p=ns$ (s. Abbildung 50). Es konnten hierbei 10 Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 -10 % und 8 Patienten mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % in die statistische Auswertung eingeschlossen werden.

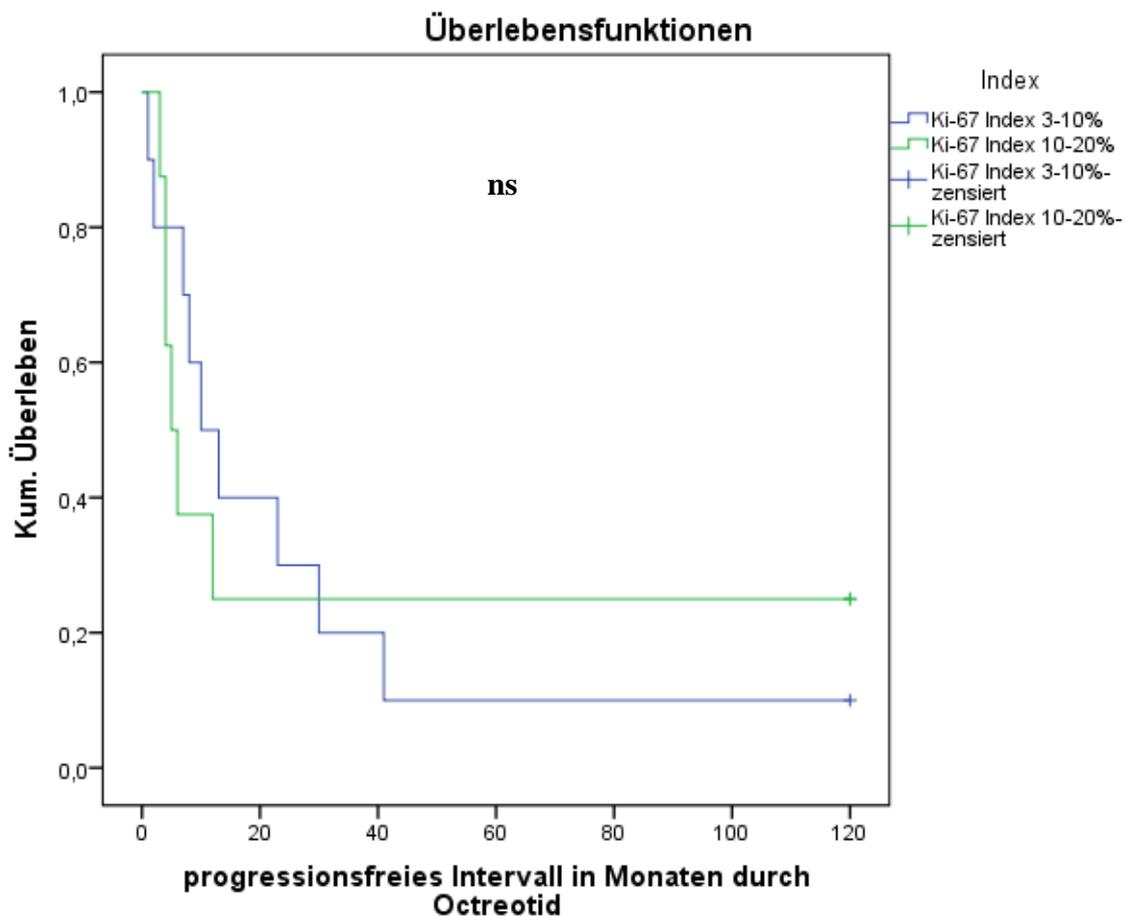


Abbildung 50: Progressionsfreies Intervall in der Subgruppe G2 nach Octreotid-Therapie

3.11.5.3 Analyse des progressionsfreien Intervalls in der Subgruppe G2 nach Radiopeptidtherapie

Wie in Abbildung 51 sichtbar wird, zeigen Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % (9 Patienten) auf den ersten Blick ein besseres Überleben als Patienten mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % (5 Patienten). Ein signifikanter Unterschied kann hierbei jedoch nicht gefunden werden: $p=ns$.

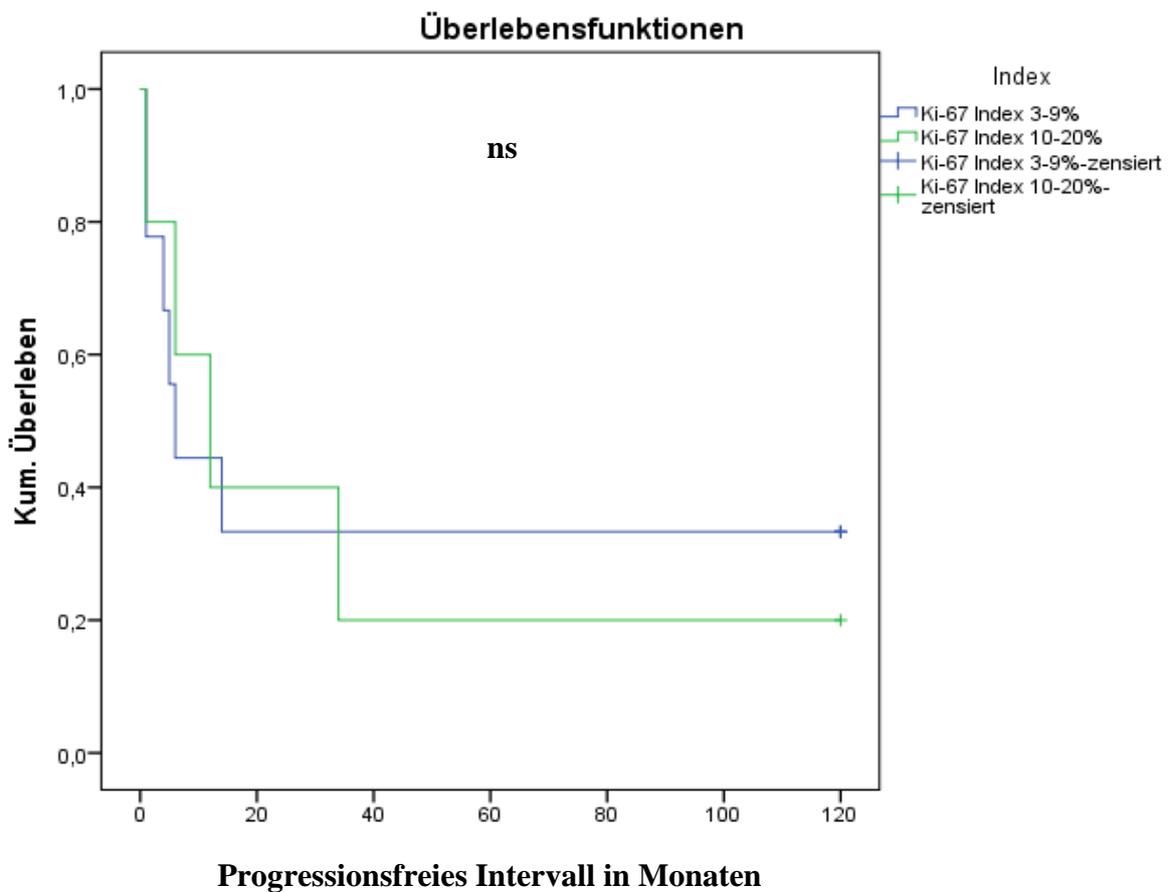


Abbildung 51: Progressionsfreies Intervall in der Subgruppe G2 nach Radiopeptidtherapie

3.11.5.4 Gesamtüberleben bei Patienten der G2-Subgruppe

Die Analyse des Gesamtüberlebens bei Patienten mit einem G2-Tumor zeigt folgende Erkenntnisse (s. Abbildung 52):

Es kann nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % ein signifikant besseres Gesamtüberleben aufweisen als Patienten mit einem Proliferationsindex von 10 – 20 %: $p=0,01$.

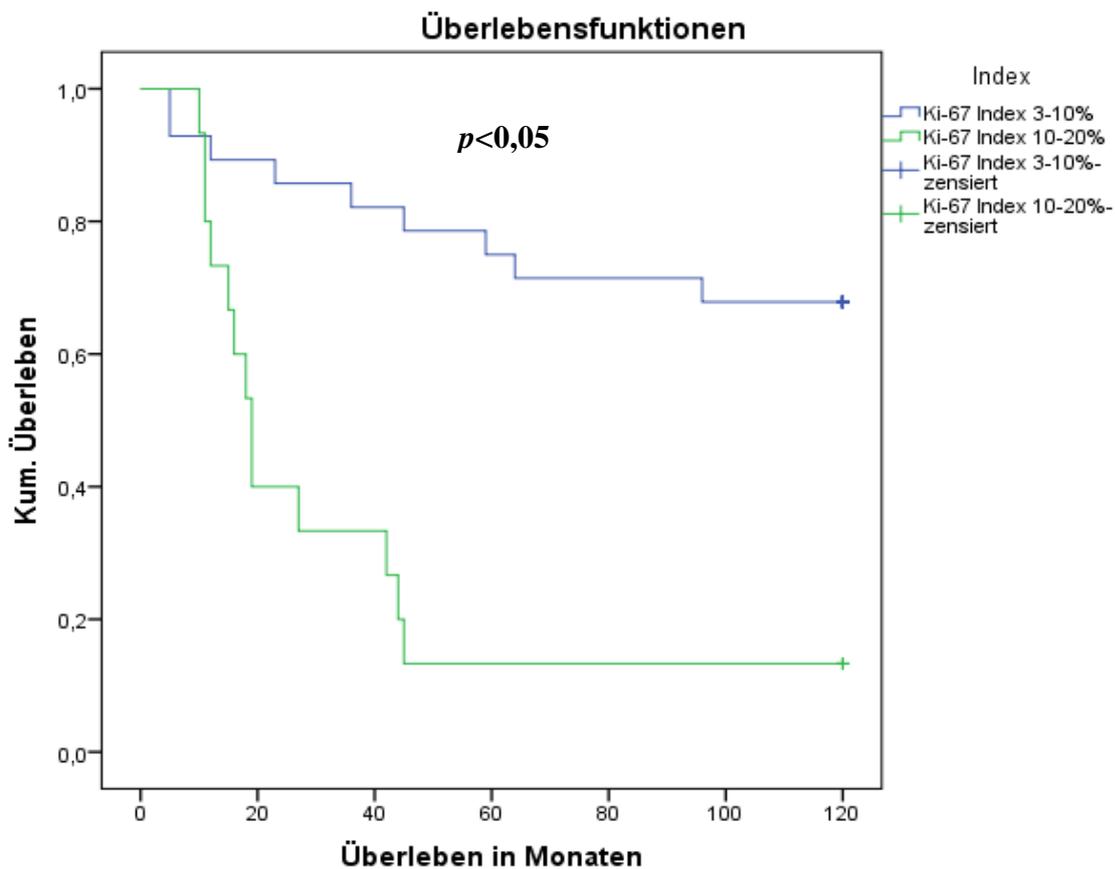


Abbildung 52: Überleben in der Subgruppe G2 [104]

3.11.6 Analyse prognostischer Faktoren

Bei der Untersuchung möglicher Einflüsse auf das progressionsfreie Intervall der Patienten, kann folgendes Ergebnis festgestellt werden (s. Abbildung 53):

Patienten, die eine pathologisch erhöhte LDH-Konzentration im Blut vorweisen, zeichnen sich durch ein signifikant kürzeres progressionsfreies Intervall aus: $p=0,03$.

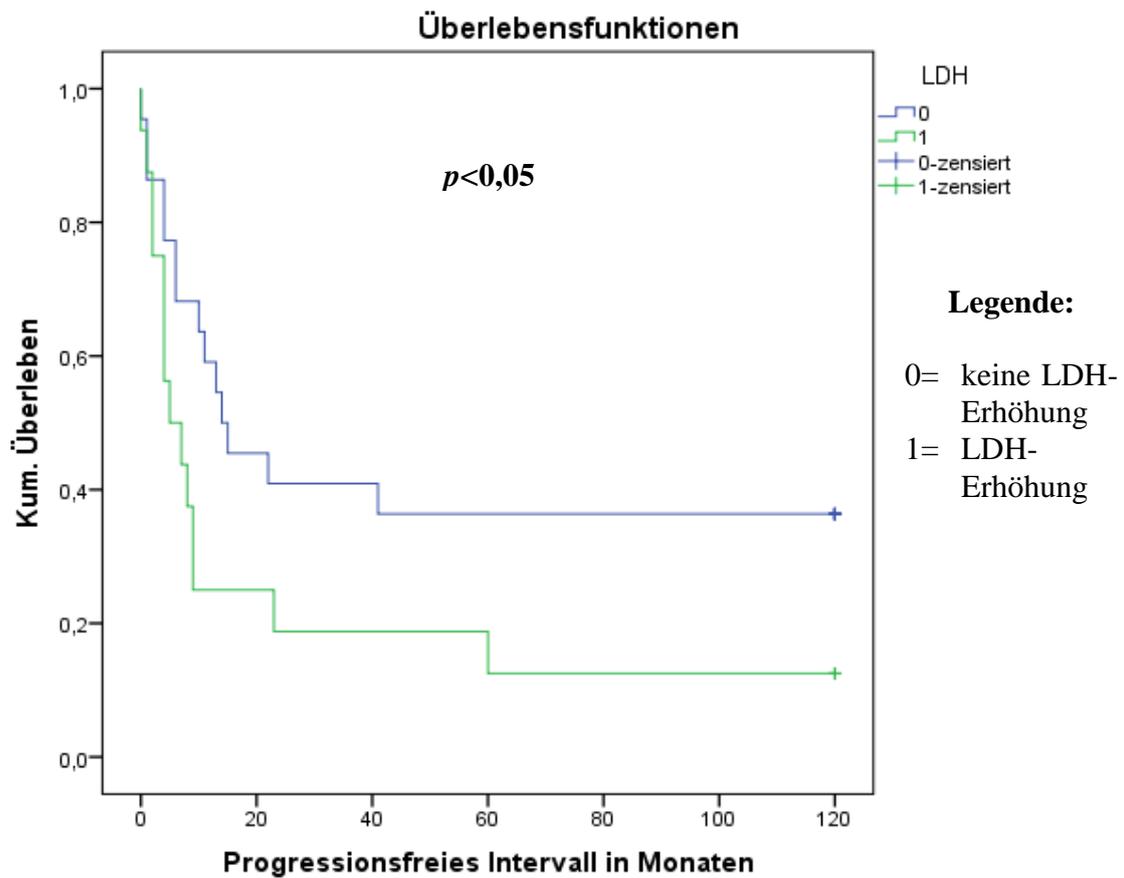


Abbildung 53: Progressionsfreies Intervall in Abhängigkeit einer LDH-Erhöhung [104]

4. Diskussion

4.1 Der Ergebnisteil

4.1.1 Demographische Daten

Bei der Analyse unserer Patientendaten ergibt sich eine Geschlechterverteilung von 65 Männern (54 %) und 55 Frauen (46 %). Vergleicht man dieses Ergebnis mit den in der internationalen Literatur vorhandenen Angaben, so findet man zwar bei NET des Magens eine gering erhöhte Anzahl von Frauen [5, 7, 52], ansonsten wird jedoch auch eine annähernd ausgeglichene Geschlechterverteilung beschrieben [5, 20]. Mit einem Prozentsatz von 55 % der Männer und 45 % der Frauen kann man jedoch auch in dieser Studie von einer beinahe egalisierten Verteilung der Geschlechter sprechen.

Das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnosestellung liegt bei 62 Jahren. Dies liegt dicht an dem allgemein beschriebenen Alter von ungefähr 60 Jahren [3, 53-56]. In unserem Patientenkollektiv erkrankt die jüngste Patientin mit 27 und die Älteste mit 87 Jahren. Darin zeigt sich, auch in Hinsicht auf die Altersverteilung, das heterogene Auftreten dieser Tumorart. Einige Publikationen beschreiben ein weitaus breiter gefächertes Altersspektrum und sprechen von einem mittleren Erkrankungsalter von 62 +/- 12 Jahren [56, 57].

Bei der prozentualen Aufteilung der Grading-Gruppen haben 23 % einen G3-Tumor. Dies stellt einen deutlich höheren Prozentsatz dar als in der Literatur beschrieben wird. Hier wird von bis zu 10 % der Patienten mit einem G3-Tumor ausgegangen [2, 3, 7, 26, 58]. Die G2-Gruppe kommt in unserer Patientenkohorte am häufigsten vor.

Foregut-Tumore nehmen den größten Anteil der NET und NEC in dieser Studie ein (48 %). In der Literatur findet man die Angabe, dass Midgut- und nicht Foregut-Tumore die Mehrzahl der neuroendokrinen Tumorerkrankungen darstellen [5, 59].

Bei genauerer Untersuchung der Tumorlokalisation fällt auf, dass NET oder NEC des Midgut am häufigsten im Ileum lokalisiert sind, in der Foregut-Fraktion ist der häufigste Tumorort das Pankreas. Diese Information deckt sich mit den Literaturangaben [60-62].

4.1.2 Die Symptome

Häufig werden NET sporadisch, zum Beispiel im Rahmen einer Appendektomie, entdeckt [2, 62, 63]. Wie die Ergebnisse dieser Doktorarbeit jedoch zeigen, haben eine Minderheit der Patienten keine Symptome (23 %). Vergleicht man die einzelnen Gruppen (G1-/ G2- und G3) auf die Frage ihrer funktionellen Aktivität, so kann bei dem Patientenkollektiv ein signifikanter Unterschied zwischen der Kategorie „funktionell aktiv“ und „funktionell nicht aktiv“ festgestellt werden. Der Großteil der NEN von Patienten des UKT wird somit durch ihre funktionelle Aktivität entdeckt. NET oder NEC des Midgut sind dafür bekannt, dass sie am häufigsten zu Symptomen, besonders dem Karzinoidsyndrom, führen [3, 5, 61]. Allerdings ergab sich bei der Untersuchung in unserem Kollektiv ein nahezu gleicher Prozentsatz an funktionell aktiven Tumoren des Foregut und des Midgut (62 % des Foregut und 68 % des Midgut).

Es zeigt sich, dass die G3-Tumore in dieser Studie am häufigsten funktionell aktiv sind (93 %). Alleinige Diarrhoe oder in Kombination mit Flush treten bei allen Gruppen im Mittel gleich häufig als Symptome auf. Eine Besonderheit stellt jedoch die Flushsymptomatik dar. Es kann festgestellt werden, dass eine isolierte Flushsymptomatik sehr häufig bei der G1-Gruppe auftritt. Patienten der G2-Gruppe zeigen in weniger als der Hälfte der Fälle eine Flushsymptomatik ohne Begleitung weiterer Symptome. Eine Neuheit scheint die Erkenntnis zu sein, dass neuroendokrine Karzinome (G3-Tumore) keine isolierte Flushsymptomatik aufweisen. In der Literatur findet man die Angabe, dass das Auftreten einer Flushsymptomatik mit dem Schweregrad des Leberbefalls zunimmt [10, 16, 59, 64]. Dies kann in unserer Auswertung nicht bestätigt werden, da vor allem bei G1-Patienten, mit dem geringsten Anteil an Lebermetastasen, eine Flushsymptomatik auftritt.

4.1.3 Die Laborwerte

Betrachtet man die Laborwerte und dabei vor allem den für NEN-typischen Chromogranin A-Wert (CgA) [2, 65-68], so ergibt unsere Auswertung in der G1- und G2-Gruppe einen ähnlichen Mittelwert von CgA. Die G3-Gruppe zeigt einen deutlich niedrigeren Mittelwert als die Gruppen mit einem Proliferationsindex < 20 %.

Wie schon in der Literatur beschrieben, zeigen etwa 60 – 80 % der Patienten mit einem NET oder NEC eine Chromogranin A-Wert Erhöhung [2, 69, 70]. Auch in unserer Arbeit zeigt sich ein ähnlicher Wert (70 %).

Prozentual gesehen erreicht die G2-Gruppe mit 82,9 % den höchsten Prozentsatz einer CgA-Erhöhung. Dabei ergibt sich ein deutlicher Unterschied im Vergleich zu den prozentual erhöhten Chromogranin A-Werten der Grading-Gruppen G1 und G3. In der Literatur wird beschrieben, dass vor allem neuroendokrine Tumore, und nicht Karzinome, eine derartige Laborwerterhöhung zeigen [48, 55, 71]. Daher kann von einer Kongruenz der Ergebnisse des CgA-Wertes in dieser Studie und den in der Literatur bekannten Resultaten gesprochen werden.

Die Thrombozyten zeigen vor allem in der G2-Gruppe einen vergleichsweise hohen Mittelwert. Außerdem haben 20 % der Patienten mit einem G2-Tumor eine Thrombozytose. Ein solches Faktum wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben. Die Frage ist daher, ob diese Tatsache in der Zukunft als diagnostischer Faktor eingesetzt werden kann. Möglicherweise können auch in anderen Studien Zusammenhänge zwischen der Höhe des Proliferationsindex Ki-67 und der des Thrombozytenwertes gefunden werden.

4.1.4 Die Therapien

Heutzutage gibt es zahlreiche Möglichkeiten, NET oder NEC zu behandeln. Als alleiniges kuratives Verfahren steht die chirurgische Resektion zur Verfügung [2, 68, 72, 73]. Wie sich auch in dieser Studie zeigt, kommt es in der Entscheidung der richtigen Therapie vor allem auf den Proliferationsindex an [2, 3, 74]. Die Hälfte der Patienten mit einem G1-Tumor erhält einen operativen Eingriff als alleiniges Therapieschema. Eine Chemotherapie wird vor allem bei G3-Tumorpatienten initiiert. Wie von Strosberg et al. [5] beschrieben, wurde in G1- und G2-Tumoren eine geringere Wirksamkeit einer Chemotherapie festgestellt. Dies unterstreicht die in dieser Studie entstandenen Resultate in der Aufteilung der unterschiedlichen Therapien. Gut-differenzierte Tumore erhalten deutlich weniger häufig eine Chemotherapie als Patienten mit einem neuroendokrinen Karzinom.

Eine Biotherapie mit Somatostatin-Analoga sollte immer vom Gradinggrad und der individuellen Situation des Patienten abhängig gemacht werden. Vor allem gut-differenzierte neuroendokrine Tumore können von dieser Art der Behandlung profitieren [1-3]. Auch in unserer Studie kann eine Dominanz dieser Therapiemethode in der G1- und G2-Gruppe festgestellt werden.

In der Literatur wird zwar häufig von einem möglichen Nutzen der Biotherapie gesprochen, es gibt jedoch auch negative Aspekte. Zum Beispiel ist es bis dato schwierig, die richtige Dosis zu finden. Entweder zeigt sich bei zu geringer Dosis nicht die erwünschte Wirksamkeit oder es treten nach Biotherapie unerwünschte Hyperglykämien auf [33, 75, 76]. Auch in dieser Studie kann häufig keine zufriedenstellende Besserung der Symptome aus Sicht des Patienten erreicht werden.

Zusätzlich zu den genannten Therapieoptionen werden in unserer Patientenkohorte als auch in anderen Empfehlungen vor allem TACE, SIRT oder eine Radiopeptidtherapie eingesetzt [1, 7, 77]. Laut den Literaturempfehlungen wird Letzteres vor allem bei G1- und G2-Tumorpatienten verwendet [78 - 81]. Diese Tendenz findet sich auch in unserem Patientenkollektiv, da vor allem G2-Patienten eine solche Therapie erhalten. Ein signifikant besseres Überleben der G2-Gruppe kann durch eine Radiopeptidtherapie allerdings nicht erreicht werden.

4.1.5 Die Metastasen

Viele GEP-NEN sind bereits bei Diagnosestellung metastasiert [7, 82, 83]. In unserem Patientenkollektiv zeigen sich vor allem die G1-Patienten frei von Metastasen, während Patienten der G3-Gruppe lediglich in 8 % der Fälle keine Metastasen aufzeigen. Dies unterstreicht die in der Literatur beschriebene Tatsache, dass vor allem niedrig-differenzierte NEC früh zu Metastasen neigen [7, 82, 84]. Betrachtet man den Ort der Metastasierung, so findet man diese vor allem in der Leber und in den Lymphknoten [7, 57, 85]. Auch mit unserer Analyse konnte eine Dominanz der Metastasen an diesen beiden Stellen lokalisiert werden. Vor allem die G3-Tumore zeigen dabei an beiden Orten Metastasen, während primäre Lebermetastasen in allen Gruppen nahezu gleich häufig vorkommen.

4.1.6 Die Expression des Somatostatin-Rezeptors 2

Wie schon im Ergebnisteil dargestellt, weisen fast 75 % der G3-Patienten keine Expression von Somatostatin-Rezeptoren auf. Schaut man sich die Studienergebnisse in der Literatur an, so findet man ähnliche Angaben. Vor allem die neuroendokrine Tumore, also die G1- und die G2-Gruppe, zeichnen sich durch eine Expression des Somatostatin-Rezeptors 2 aus [1, 86, 87, 104]. Dies kann in unserer Arbeit bestätigt werden. Vor allem die G1- und die G2-Patienten zeigen eine Expression des Somatostatin-Rezeptors 2 (SSRE 2). Daraus resultiert die Tatsache, dass eine Radiopeptidtherapie in dieser Studie vermehrt bei den neuroendokrinen Tumoren und nicht den Karzinomen angewendet wird.

4.1.7 Die Analyse des Gesamtüberlebens

In vielen Publikationen zeigt sich, dass die Operation, vorausgesetzt der Tumor ist nicht zu weit fortgeschritten, die Therapievariante mit dem besten Outcome ist [3, 88, 89]. Betrachtet man unsere Patientendaten, so kann man feststellen, dass sich ein kurativ chirurgisches Vorgehen in der Tat deutlich von den anderen Behandlungsmöglichkeiten in Bezug auf das progressionsfreie Intervall unterscheidet. Im Vergleich zur Sandostatin- als auch zur Chemotherapie zeigt die Operation ein signifikant besseres Überleben.

Betrachtet man die Sandostatin-Therapie mit Octreotid, so kann man sagen, dass vor allem die G1-Gruppe davon zu profitieren scheint. Der Erfolg einer Sandostatin-Therapie ist von der Expression des SSRE 2 abhängig [1, 7, 90]. Ein Großteil der G1-Patienten zeigt eine Expression des Somatostatin-Rezeptors 2 und scheint somit die Voraussetzungen für ein gutes Ansprechen der Biotherapie zu erfüllen. Betrachtet man nun jedoch die Anzahl der Patienten, die eine solche Therapie erhalten, so sieht man, dass der Schwerpunkt der Behandlung mit Somatostatin-Analoga auf der G2-Gruppe liegt. Möglicherweise sollte daher in weiteren Studien untersucht werden, ob sich eine frühere Anwendung der Biotherapie in der G1-Gruppe als sinnvoll erweisen würde. Ferner kann festgestellt werden, dass sich der Ki-67 Index deutlich auf das Überleben auswirkt. Patienten, die einen niedrigen Proliferationsindex aufweisen, zeigen ein

besseres Ansprechen auf die Therapien und somit ein längeres progressionsfreies Intervall bzw. Überleben.

4.1.8 Die Subgruppe G2

In der Literatur wird bereits von dem Problem der Heterogenität der NEN, das sich vor allem in der G2-Gruppe zeigt, berichtet [25, 91, 92]. Eine separate Untersuchung der G2-Gruppe wird in der Literatur aber bisher kaum beschrieben [1, 58, 93]. Besonders die Patienten mit G2-Tumoren machen jedoch einen Großteil der neuroendokrinen Tumore aus [2, 3, 56].

Die Subgruppe G2 wird in unserer Arbeit nochmals in eine Untergruppe 1 mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % und eine Untergruppe 2 mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % unterteilt. Eine isolierte Flushsymptomatik tritt hierbei nur bei Patienten mit einem Proliferationsindex von 10 – 20 % auf. Ebenso weisen diese Patienten generell häufiger Symptome auf, als Patienten mit einem Ki-67 Index von nur 3 – 9 %. Wie bereits in der Literatur beschrieben, nehmen die Symptome vor allem mit der Ausbreitung des Tumors und der Streuung der Metastasen zu [2, 3, 94]. Dies kann in der Studie bestätigt werden, da sich vor allem Patienten der Subgruppe G2 mit einem Ki-67 Index von 10 - 20 % symptomatisch zeigen.

Auch die Laborparameter zeigen deutliche Unterschiede in der G2-Subgruppe [104]. So stellt sich auch hier in der G2-Subgruppe ein ansteigender Verlauf des CgA- und des Thrombozytenwertes in Abhängigkeit des Proliferationsindex dar. Hier haben Patienten mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % jeweils höhere Werte. Dabei ergibt sich bei der statistischen Auswertung des CgA-Wertes ein signifikanter Unterschied in der Subgruppe G2. Auch die alkalische Phosphatase weist eine signifikante Differenz zwischen beiden Patientengruppen mit G2 NET auf.

In der Subgruppe G2 wurde das operative Verfahren, wie auch in den anderen Grading-Gruppen, am häufigsten durchgeführt [2, 72, 73, 95, 104]. Eine geringe Dominanz der operativen Behandlung zeigt sich bei Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 %, da hier die Möglichkeit auf einen kurativen Therapieerfolg am ehesten gegeben ist. Jedoch ist auch bei fortgeschrittenen Stadien von NEN eine deutliche Verlängerung des

progressionsfreien Intervalls bzw. eine Heilung durch eine Operation nicht auszuschließen [68, 72, 96]. Sandostatin-Analoga werden vor allem in fortgeschrittenen Tumorstadien eingesetzt [2, 92, 97]. Dies kann in der Subgruppe G2 bestätigt werden, da fast doppelt so viele Patienten mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % im Vergleich zu Patienten, die einen niedrigeren Index aufweisen, eine Biotherapie erhalten.

Eine Expression des Somatostatin-Rezeptors 2 kann bevorzugt bei Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % verzeichnet werden. Der Rezeptor findet sich hierbei anteilmäßig am häufigsten in den Metastasen. Die Tendenz bestätigt die in der Literatur bekannte Information, dass eine SSRE 2 Rezeptor-Expression vor allem bei gut-differenzierten NET vorhanden ist [1, 2, 86, 87].

Patienten mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % zeigen sowohl bei Leber- als auch bei Lymphknotenmetastasen einen prozentual größeren Anteil, als Patienten mit einem Ki-67 von nur 3 – 9 %. Außerdem gibt es keinen Patienten mit einem Proliferationsindex von 10 – 20 %, der frei von Metastasen ist. Somit bestätigt sich die in der Literatur beschriebene Meinung, dass das Risiko einer Metastasenbildung weniger von der Größe des Primärtumors, als aber von dem Proliferationsindex abhängt [7, 98, 99].

G2-Tumore mit einem Ki-67 Index von 3 – 10 % zeigen nach erfolgter Operation ein deutlich längeres progressionsfreies Intervall als Tumorpatienten mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 %. Patienten mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % scheinen, im Vergleich zu Patienten mit einem Index von nur 3 – 9 %, ein generell schlechteres Ansprechen auf die angewandten Therapien zu zeigen.

Betrachtet man das Gesamtüberleben der Subgruppe G2, kann in unserem Patientenkollektiv bewiesen werden, dass Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % ein signifikant besseres Überleben aufweisen. Somit muss in Zukunft diskutiert werden, ob Patienten mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % möglicherweise von einer aggressiveren Behandlungsmethode profitieren würden. Gerade deshalb ist die Untergliederung der G2-Gruppe in zwei Untergruppen (Ki-67 Index 3 – 9 % und 10 – 20 %) sehr wichtig [93]. Bisher ist aber lediglich die Einteilung in eine G1-/ G2- und G3-Gruppe geläufig [1, 2, 10, 56, 71, 100].

Bei der Analyse etwaiger prognostischer Faktoren für das Überleben und das Outcome der Patienten, scheint vor allem der Laktatdehydrogenase eine besondere Bedeutung zuzukommen. In der Literatur findet sich die Angabe, dass unter anderem die Höhe des Chromogranin A-Wertes richtungsweisend für den Verlauf der Erkrankung ist [2, 5, 10, 70]. Die Bedeutung des LDH-Wertes in Zusammenhang mit neuroendokrinen Neoplasien wird bereits in einigen Studien untersucht [101 - 103]. Aufgrund der Tatsache, dass sich in unserer Studie ein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Intervall zwischen Patienten der G2-Subgruppe mit und ohne LDH-Erhöhung zeigt, sollte möglicherweise näher auf diesen Laborwert bei NET und NEC eingegangen werden.

4.2 Der Methodenteil

NEN sind sehr seltene Erkrankungen [1]. Nahezu alle Patienten, die in einen Zeitraum von 10 Jahren (2003 - 2012) wegen eines NET oder NEC an der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) behandelt wurden, konnten in diese Studie aufgenommen werden. Dabei wurde eine Summe von insgesamt 120 Patienten erreicht. Betrachtet man diese Tatsache unter dem Aspekt, dass bislang eine Inzidenz von nur 2,5 - 5/100.000 Einwohnern für diese Tumorerkrankung vorherrscht, kann man von einer repräsentativen Anzahl von Patienten sprechen. Außerdem ermöglicht der lange Erhebungszeitraum aussagekräftige Ergebnisse. Die patientenbezogenen Informationen wurden stets mithilfe des SAP Programms des UKT auf gleiche Art und Weise ermittelt. Deshalb konnte eine homogene Arbeitsweise bei allen Patienten gewährleistet werden. Außerdem wurde ein etwaiger signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Grading-Gruppen mithilfe des Statistikprogramms SPSS untersucht. Bei der Ermittlung des Gesamtüberlebens mithilfe von Kaplan-Meyer-Kurven konnte statistisch nicht immer eine genaue Aussage über die Therapie mit dem besten Überleben getroffen werden. Aufgrund der wenigen Patienten in den einzelnen Kategorien schnitten sich die Kurven gelegentlich. Dies erschwerte einen exakten statistischen Vergleich.

Einige Patienten kamen lediglich für die Einholung einer Zweitmeinung in das Universitätsklinikum Tübingen. Manchmal fehlte daher die genaue Angabe der Ki-67 Indexe. Diese Patienten konnten daher nicht in die Berechnungen mit aufgenommen werden. Ein Problem bei der Methodik stellte unter anderem die Ermittlung der Laborwerte dar. Nicht bei allen Patienten wurde das zu untersuchende Blut zum exakten Zeitpunkt der Diagnosestellung abgenommen. Daher konnten sich leichte Schwankungen in den einzelnen Werten der Patienten ergeben.

Trotz der auf den ersten Blick zahlreichen Patienten, ergaben sich dennoch einige Schwierigkeiten bei der Ermittlung des progressionsfreien Überlebens. Bei Patienten, die eine Chemotherapie erhielten trat das Problem auf, dass diese sehr früh einen Progress erlitten. Zudem hätte man, um aussagekräftige Darstellungen in den Kaplan-Meyer-Kurven zu erreichen, noch mehr Patienten benötigt. Die Kurven schnitten sich. Somit war bisweilen keine zuverlässige Interpretation des Kurvenverlaufs möglich.

5. Zusammenfassung

Die Doktorarbeit beschäftigt sich mit der Analyse des Verlaufs- und der Therapiemöglichkeiten von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (NET) und Karzinomen (NEC). Beide Erkrankungen zeichnen sich bis dato durch ihr seltenes Auftreten aus. NET und NEC werden seit 2010 histologisch mit Hilfe des Proliferationsmarkers Ki-67 in drei Gruppen eingeteilt: G1 (hochdifferenzierte, niedrig maligne), G2 (mäßig differenziert, mittelgradig maligne) und G3 (niedrig differenziert, hochmaligne). Die Tatsache, dass NET und NEC ein sehr heterogenes Erscheinungsbild zeigen, erschwert die spezifische Einordnung. In der Doktorarbeit werden daher zunächst allgemeine demographische Daten der 120 analysierten Patienten des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) erfasst. Dabei zeigte sich eine leichte Dominanz des männlichen Geschlechts. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 62 Jahren. Es dominierte die G2-Gruppe (34 %) mit der Lokalisation im Foregut (48 %).

Es besteht die Hypothese, dass es womöglich Symptom-Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen gibt. Unter genauer Betrachtung wird sichtbar, dass sich die G3-Gruppe am häufigsten symptomatisch in Form von Diarrhoe und Flush zeigte. Patienten der G1-Gruppe dagegen wiesen oft nur einen Flush auf. Eine solche isolierte Flushsymptomatik trat bei der G3-Gruppe nicht auf. Diese neue Erkenntnis ist bisher nicht beschrieben worden und könnte zu einer früheren Diagnose bei G1-Patienten führen. Beim Vergleich der einzelnen Gruppen auf ihre funktionelle Aktivität konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der Symptommhäufigkeit festgestellt werden. Der weitere Verlauf der Erkrankung wird oftmals durch die entscheidende Wahl der Therapie geebnet. Daher wurde der Therapieerfolg pro Grading-Gruppe genau untersucht, um der Hypothese nachzugehen, dass es möglicherweise deutliche Unterschiede in dem Ansprechen der Behandlungsmöglichkeiten gibt. Kurative Operationen zeigten hierbei ein signifikant besseres Outcome bei den Patienten als eine etwaige Biotherapie mit Somatostatin-Analoga. Die Therapie mit Octreotid (Sandostatin) schien bei der G1-Gruppe dabei das beste Ergebnis zu erzielen. Es konnte jedoch nicht verallgemeinert werden, dass Patienten mit einem Proliferationsindex $Ki-67 \leq 2\%$ (G1) ein signifikant besseres Ansprechen auf eine Sandostatin-Therapie zeigten als die anderen Grading-Gruppen. Das Vorhandensein einer größeren Gesamtzahl von Patienten hätte hierbei möglicherweise zu einem exakteren Ergebnis

führen können. Ein Großteil der Patienten hatte bei Diagnose bereits Fernmetastasen. Multiple Metastasen fanden sich dabei vor allem bei Patienten mit einem G3-Tumor. Somit können der Ki-67 Index, als auch die Menge der vorhandenen Metastasen als prognostische Faktoren eingesetzt werden.

Die Kontrolle der Laborwerte ist bei jeder malignen Erkrankung essentiell. Bisher wurde vor allem der Tumormarker Chromogranin A untersucht. In unserer Analyse wies vor allem die G2-Gruppe eine signifikante Erhöhung von CgA auf. Es zeigte sich außerdem erstmalig, dass Patienten mit einem NET oder NEC eine auffällig hohe Anzahl an erhöhten Thrombozyten hatten, was bisher auf diese Weise nicht in der Literatur beschrieben wurde. Die Thrombozyten könnten somit in Zukunft vor allem bei der Verlaufsanalyse der GEP-NEN eine wichtige Rolle einnehmen.

Die Subgruppe G2 wurde in unserer Analyse gesondert untersucht, da sich in dieser Gruppe die meisten Patienten (34 %) befanden. Die G2-Gruppe wurde daher nochmals in eine Untergruppe 1 mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % und eine Untergruppe 2 mit einem Ki-67 Index von 10 – 20 % unterteilt. Dabei konnte bestätigt werden, dass ein Anstieg des Chromogranin A und der Thrombozyten mit dem Proliferationsindex Ki-67 in Zusammenhang steht. Ein signifikanter Unterschied ergab sich bei der Analyse des Chromogranin A- und des alkalischen Phosphatase-Wertes. Patienten mit einem Ki-67 Index von 3 – 9 % zeigten ferner ein signifikant besseres Ansprechen auf bisherige Therapiemethoden und somit ein signifikant längeres Überleben. Daher sollte in Zukunft diskutiert werden, ob es sinnvoll wäre, NET der G2-Gruppe mit einem Proliferationsindex von 10 – 20 % andersweitig zu therapieren.

Die Analyse unseres Patientenkollektivs konnte Datenerhebungen anderer Publikationen bestätigen. Erstmalig konnte aber auch gezeigt werden, dass neben dem Tumormarker Chromogranin A auch weitere Laborparameter (Thrombozyten, alkalische Phosphatase) eine entscheidende Rolle in der weiteren Differenzierung von NET und NEC spielen können. Als prognostischer Faktor hat sich dabei vor allem die Laktatdehydrogenase herausgestellt. Es konnte auch demonstriert werden, dass eine Subgruppenanalyse der G2-Patienten insbesondere auf das Therapieansprechen und das Überleben sinnvoll erscheint.

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Embryologischer Ursprung von NET und NEC.....	10
Tabelle 2: Demographische Daten	44
Tabelle 3: Altersverteilung	45
Tabelle 4: Grenzwerte der einzelnen Laborparameter	58

7. Verzeichnis der Abbildungen und Diagramme

Abbildung 1: Grading für neuroendokrine Tumore des Verdauungstraktes	12
Abbildung 2: TNM-Klassifikation	12
Abbildung 3: Zusammenhang zwischen der Tumorgöße und dem Metastasierungsrisiko	17
Abbildung 4: Klinische Symptomatik von NET und NEC	19
Abbildung 5: Angriffspunkte der verschiedenen Medikamente an den Rezeptoren.....	26
Abbildung 6: Progressionsfreie Intervalle in Abhängigkeit von den verschiedenen Medikamenten.....	27
Abbildung 7: Remission, „Stable Disease“ und Progress	40
Abbildung 8: Target und Non-Target Läsionen	41
Abbildung 9: Ki-67 Index und die Verteilung pro Gruppe	46
Abbildung 10: Ki-67 Index der Subgruppe G2	47
Abbildung 11: Symptomverteilung pro Gruppe.....	48
Abbildung 12: Symptome in der Subgruppe G2	49
Abbildung 13: Funktionelle Aktivität in den Grading-Gruppen	50
Abbildung 14: Funktionell aktive NET und NEC mit und ohne Flushsymptomatik	51
Abbildung 15: Funktionelle Aktivität in der Subgruppe G2	52
Abbildung 16: Prozentuale Verteilung der Lokalisation pro Gruppe.....	53
Abbildung 17: Lokalisation des Tumors in der jeweiligen Gruppe	54
Abbildung 18: Lokalisation des Tumors in der Subgruppe G2.....	55
Abbildung 19: Verteilung der Foregut-Tumore auf die verschiedenen Organe.....	56
Abbildung 20: Verteilung der Midgut-Tumore auf die verschiedenen Organe	57
Abbildung 21: Verteilung der Hindgut-Tumore auf die verschiedenen Organe	57
Abbildung 22: Vergleich der LDH in den verschiedenen Gruppen	59
Abbildung 23: Vergleich der LDH in der G2 Subgruppe	60

Abbildung 24: Vergleich der alkalischen Phosphatase in den verschiedenen Gruppen.	61
Abbildung 25: Vergleich der alkalischen Phosphatase in der G2 Subgruppe.....	62
Abbildung 26: Vergleich des Chromogranin A in den verschiedenen Gruppen.....	63
Abbildung 27: Vergleich des Chromogranin A in der G2 Subgruppe	64
Abbildung 28: Vergleich der Thrombozyten in den verschiedenen Gruppen.....	64
Abbildung 29: Vergleich der Thrombozyten in der G2 Subgruppe	65
Abbildung 30: Vergleich der GOT in den verschiedenen Gruppen	66
Abbildung 31: Vergleich der GOT in der Subgruppe G2	67
Abbildung 32: Vergleich der GPT in den verschiedenen Gruppen.....	68
Abbildung 33: Vergleich der GPT in der Subgruppe G2	69
Abbildung 34: Vergleich der Gamma-GT in den verschiedenen Gruppen.....	70
Abbildung 35: Vergleich der Gamma-GT in der Subgruppe G2	71
Abbildung 36: Vergleich des CRP in den verschiedenen Gruppen	72
Abbildung 37: Vergleich des CRP in der Subgruppe G2.....	73
Abbildung 38: Therapieverteilung pro Gruppe	74
Abbildung 39: Therapieverteilung in der Subgruppe G2	76
Abbildung 40: Verteilung der Metastasen pro Gruppe	77
Abbildung 41: Verteilung der Metastasen in der Subgruppe G2	78
Abbildung 42: Somatostatin-Rezeptor-Expression	79
Abbildung 43: SSRE 2-Expression in der Subgruppe G2.....	80
Abbildung 44: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Therapie.....	81
Abbildung 45: Progressionsfreies Intervall nach durchgeführter Operation in den einzelnen Gruppen	83
Abbildung 46: Progressionsfreies Intervall unter Chemotherapie in den einzelnen Gruppen.....	84
Abbildung 47: Progressionsfreies Überleben in den einzelnen Gruppen unter Sandostatin-Therapie	85

Abbildung 48: Progressionsfreies Überleben in den einzelnen Gruppen unter Radiopeptidtherapie	86
Abbildung 49: Progressionsfreies Überleben in der Subgruppe G2 nach Operation	87
Abbildung 50: Progressionsfreies Intervall in der Subgruppe G2 nach Octreotid-Therapie	88
Abbildung 51: Progressionsfreies Intervall in der Subgruppe G2 nach Radiopeptidtherapie	89
Abbildung 52: Überleben in der Subgruppe G2.....	90
Abbildung 53: Progressionsfreies Intervall in Abhängigkeit einer LDH-Erhöhung.....	91

8. Literaturverzeichnis

1. Tan, E.H. and C.H. Tan, *Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*. World journal of clinical oncology, 2011. **2**(1): p. 28.
2. Massironi, S., et al., *Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system*. World journal of gastroenterology: WJG, 2008. **14**(35): p. 5377.
3. Eads, J.R. and N.J. Meropol, *A new era for the systemic therapy of neuroendocrine tumors*. The oncologist, 2012. **17**(3): p. 326-338.
4. Schmitt-Gräff, A., R. Nitschke, and B. Wiedenmann, *Gastroenteropankreatische neuroendokrine/endokrine Tumoren Aktuelle pathologisch-diagnostische Sicht*. Der Pathologe, 2001. **22**(2): p. 105-113.
5. Strosberg, J.R., et al., *Biology and treatment of metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors*. Gastrointestinal cancer research: GCR, 2008. **2**(3): p. 113.
6. Hallet, J., et al., *Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes*. Cancer, 2015. **121**(4): p. 589-597.
7. Frilling, A., et al., *Multimodal management of neuroendocrine liver metastases*. Hpb, 2010. **12**(6): p. 361-379.
8. Schmitt-Gräff, A., J. Hezel, and B. Wiedenmann, *Pathologisch-diagnostische Aspekte neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltrakts*. Der Onkologe, 2000. **6**(7): p. 613-623.
9. Ito, T., H. Igarashi, and R.T. Jensen, *Therapy of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): recent insights and advances*. Journal of gastroenterology, 2012. **47**(9): p. 941-960.
10. Ozimek, A., et al., *Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren-Therapieoptionen bei Metastasierung*. 2014: p. 6.
11. Hochwald, S.N., et al., *Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups*. Journal of Clinical Oncology, 2002. **20**(11): p. 2633-2642.

12. Bosman, F.T., et al., *WHO classification of tumours of the digestive system*. 2010: World Health Organization.
13. Klöppel, G., et al., *The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement*. *Virchows Archiv*, 2010. **456**(6): p. 595-597.
14. Kegel, T., H. Dralle, and H.-J. Schmoll, *Neuroendokrine Tumoren (NET)*, in *Kompendium Internistische Onkologie*. 2006, Springer. p. 4101-4163.
15. Köckerling, F., et al., *Chirurgische Therapie von Lebermetastasen bei Karzinoidtumoren*, in *Neue Entwicklungen in der Therapie von Lebertumoren*. 1991, Springer. p. 345-352.
16. Steger, W., et al., *Zur Detektion von Knochenmetastasen bei Patienten mit neuroendokrinen gastrointestinalen Tumoren*. *Der Radiologe*, 1999. **39**(3): p. 235-240.
17. Schick, V., et al., *Neuroendokrines Karzinom im terminalen Ileum*. *Endoskopie heute*, 2009. **22**(03): p. 182-184.
18. Hotz, P.D.H., C. Bojarski, and H. Buhr, *Neuroendokrine kolorektale Tumoren*. *Der Chirurg*, 2011. **82**(7): p. 607-611.
19. Fottner, C. and M. Weber, *Neuroendokrine Neoplasien des Gastrointestinaltrakts*. *Der Internist*, 2012. **53**(2): p. 131-144.
20. Klöppel, G., M. Anlauf, and J. Lüttges, *Klassifikation und Pathologie der neuroendokrinen Tumoren des Magen-Darm-Trakts und Pankreas*. *Der Onkologe*, 2004. **10**(6): p. 570-579.
21. Scherübl, H., et al., *Neuroendokrine Tumoren des Dünndarms nehmen zu: frühe Tumoren und deren Management*. *Z Gastroenterol*, 2010. **48**: p. 406-413.
22. Fischer, L., A. Mehrabi, and M. Büchler, *Neuroendokrine Tumoren des Duodenums und Pankreas*. *Der Chirurg*, 2011. **82**(7): p. 583-590.
23. Kayani, I., et al., *Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ⁶⁸Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1, Tyr3-octreotate) and ¹⁸F-FDG*. *Cancer*, 2008. **112**(11): p. 2447-2455.
24. Virgolini, I., et al., *Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated peptides: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC*,

- 68Ga-DOTA-TATE*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2010. **37**(10): p. 2004-2010.
25. Rinke, A., P. Michl, and T. Gress, *Medical treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*. Cancers, 2012. **4**(1): p. 113-129.
 26. Begum, N., S. Maasberg, and U. Plockinger, *Neuroendokrine Tumoren des Verdauungstrakts–Daten des deutschen NET-Registers*. Zentralbl Chir.[Epub ahead of print]. doi, 2012. **10**.
 27. Wood, A.J., et al., *Octreotide*. New England Journal of Medicine, 1996. **334**(4): p. 246-254.
 28. Auernhammer, P.D.C., et al., *Medikamentöse Therapie bei metastasierten neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems*. Wiener klinisches Magazin, 2013. **16**(3): p. 16-23.
 29. Pavel, M., *Onkologische Therapie bei Metastasen endokriner Pankreastumoren, in Erkrankungen des Pankreas*. 2013, Springer. p. 249-255.
 30. Akata, K., et al., *Two cases of everolimus-associated interstitial pneumonia in patients with renal cell carcinoma*. Internal medicine (Tokyo, Japan), 2010. **50**(24): p. 3013-3017.
 31. Yao, J.C., et al., *Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(6): p. 514-523.
 32. Kirchner, P.D.H. and A. Merseburger, *Nebenwirkungen von zielgerichteten Medikamenten bei der Behandlung des metastasierenden Nierenzellkarzinoms*. Der Onkologe, 2011. **17**(2): p. 155-162.
 33. Raymond, E., et al., *Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(6): p. 501-513.
 34. Crevenna, R., et al., *Aerobes Ausdauertraining als präventive Maßnahme gegen die gravierende Nebenwirkung „Fatigue-Syndrom“ bei einem Patienten mit metastasierendem Nierenzellkarzinom unter Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor SUTENT (SU 011248)*. Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin. **17**(05): p. A5.
 35. Ziemssen, F., et al., *Chancen und Risiken der Anti-VEGF-Therapie*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 2008. **225**(09): p. 770-778.

36. Duczek, C., *Die Rolle von Vascular endothelial growth factor (VEGF) und S100 bei der Entstehung und beim Nachweis des Krossenrezidivs*. 2007.
37. Baum, R., et al., *Peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie (PRRT) neuroendokriner Tumoren*. *Der Onkologe*, 2004. **10**(10): p. 1098-1110.
38. Herold, G., *Innere Medizin*. 2013. Gerd Herold, Köln, 2013: p. 289-296.
39. Harring, T.R., et al., *Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a comprehensive review*. *International journal of hepatology*, 2011. **2011**: p. 154541.
40. Vogl, T.J., et al., *Aktueller Standpunkt zur selektiven internen Radiotherapie (SIRT) bei malignen Lebertumoren*. *Hessisches Ärzteblatt*, 2009. **9**.
41. Wehner, J. *Labormedizin Enzymdiagnostik LDH*. 03.09.2014]; Available from: <http://www.medizininfo.de/labormedizin/enzymdiagnostik/ldh.shtml>.
42. Wehner, J. *Labormedizin Enzymdiagnostik Alkalische Phosphatase* 03.09.2014]; Available from: http://www.medizininfo.de/labormedizin/enzymdiagnostik/phosphatase_alkalische.shtml.
43. Wehner, J. *Labormedizin Enzymdiagnostik GOT*. 03.09.2014]; Available from: <http://www.medizininfo.de/labormedizin/enzymdiagnostik/got.shtml>.
44. Wehner, J. *Labormedizin Enzymdiagnostik GPT*. 03.09.2014]; Available from: <http://www.medizininfo.de/labormedizin/enzymdiagnostik/gpt.shtml>.
45. Wehner, J. *Labormedizin Enzymdiagnostik GGT*. 03.09.2014]; Available from: http://www.medizininfo.de/labormedizin/enzymdiagnostik/gamma_gt.shtml.
46. Wehner, J. *Labormedizin Enzymdiagnostik Thrombozyten*. 03.09.2014]; Available from: <http://www.medizininfo.de/haematologie/anatomie/thrombozyten.shtml>.
47. Wehner, J. *Labormedizin Enzymdiagnostik CRP*. 03.09.2014]; Available from: <http://www.medizininfo.de/labormedizin/proteine/crp.shtml>.
48. Deftos, L., *Chromogranin A: Its Role in Endocrine Function and as an Endocrine and Neuroendocrine Tumor Marker**. *Endocrine Reviews*, 1991. **12**(2): p. 181-188.

49. Kollegen, L.D.L.u. *Chromogranin A*. 03.09.2014]; Available from: <http://www.labor-limbach.de/Chromogranin-A.229.0.html>.
50. Nishino, M., et al., *New response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy*. *AJR. American journal of roentgenology*, 2010. **195**(3): p. W221.
51. Dr. Kübrich, M. *Onkologie 2014*. 2014 3.9.2014]; Available from: <http://www.onkologie2014.de/arbeitshilfen/therapieerfolg.htm>.
52. Klöppel, G. and H. Scherübl, *Neuroendokrine Tumoren des Magens*. *Der Pathologe*, 2010. **31**(3): p. 182-187.
53. Langer, P., D. Bartsch, and M. Rothmund, *Neuroendokrine Tumoren des Bronchialsystems*. *Endokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems*, 2007: p. 377-484.
54. Bektas, H., et al., *Neuroendokrine Tumore des Magens Chirurgische Therapie und Prognose*. *Der Chirurg*, 2002. **73**(4): p. 331-335.
55. Maasberg, S., et al., *Neuroendokrine Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems*. *Der Gastroenterologe*, 2012. **7**(2): p. 139-155.
56. Pape, U.F., et al. , *Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*. *Cancer*, 2008: p. 256-265.
57. Burke, A.P., et al., *Carcinoids of the jejunum and ileum*. *Cancer*, 1997. **79**(6): p. 1086-1093.
58. Scherübl, H., et al., *Neuroendokrine Tumoren des Dünndarms nehmen zu: frühe Tumoren und deren Management*. *Z Gastroenterol*, 2010. **48**: p. 406-413.
59. Arnold, C., *Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes*. *Praxis*, 2007. **96**(1): p. 19-28.
60. Schmid-Tannwald, C., et al., *Gastroenteropankreatische endokrine Tumoren*. *Der Radiologe*, 2014: p. 1-8.
61. Schott, M., B. Wiedenmann, and U. Plöckinger, *Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts*. *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*, 2010: p. 209.

62. Perren, A., et al., *Klassifikation gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren*. Der Radiologe, 2009. **49**(3): p. 198-205.
63. Tiling, N., et al., *Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NET) Klassifikation und Diagnostik*. Der Internist, 2002. **43**(2): p. 210-218.
64. Goretzki, P., et al., *Chirurgie neuroendokriner Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NET)*. Der Internist, 2012. **53**(2): p. 152-160.
65. Deftos, L., *Chromogranin A: Its Role in Endocrine Function and as an Endocrine and Neuroendocrine Tumor Marker*. Endocrine Reviews, 1991. **12**(2): p. 181-188.
66. Dingerkus, H., et al. , *Endokardfibrose bei neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems*. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1994. **119**(18): p. 647-652.
67. Baum, R. and M. Hofmann, *Nuklearmedizinische Diagnostik neuroendokriner Tumoren*. Der Onkologe, 2004. **10**(6): p. 598-610.
68. Bornschein, J., et al. , *Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes*. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2008. **133**(28/29): p. 1505-1510.
69. Engelbach, M. and J. Beyer, *Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes*, in *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. 2001, Springer. p. 547-571.
70. Fendrich, V. and D. Bartsch, *Was gibt es Neues zu neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems? Was gibt es Neues in der Chirurgie? Jahresband 2013: Berichte zur chirurgischen Fort-und Weiterbildung*, 2013: p. 141.
71. Modlin, I.M., et al. , *Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours*. The lancet oncology, 2008: p. 61-72.
72. Plöckinger, U. and B. Wiedenmann, *Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2004. **42**(06): p. 517-526.
73. Hoffmann, J. and K.-W. Jauch, *Chirurgische Therapie neuroendokriner nicht pankreatischer Tumoren des Gastrointestinaltrakts*. Viszeralmedizin, 2007. **23**(2): p. 127-132.

74. Pape, U.-F., et al., *Diagnostik und Therapie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumore aus internistischer Sicht*. Der Onkologe, 2000. **6**(7): p. 624-633.
75. Śliwińska-Mossoń, M., M. Veselý, and H. Milnerowicz. *The clinical significance of somatostatin in pancreatic diseases*. in *Annales d'endocrinologie*. 2014. Elsevier.
76. Rindi, G., et al., *Nomenclature and classification of digestive neuroendocrine tumours*. World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the digestive system. IARC Press, Lyon, 2010: p. 10-12.
77. Kaudel, C., F. Watzka, and T. Musholt, *Chirurgische Therapie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Neoplasien*. Der Onkologe, 2011. **17**(7): p. 609-620.
78. Schmidt, M., B. Cremer, and A. Drzezga, *Neuroendokrine Tumoren*. best practice onkologie, 2014. **9**(1): p. 36-46.
79. Weber, W. and H. Mäcke, *Neuroendokrine Tumoren aus nuklearmedizinischer Sicht*. Der Onkologe, 2013. **19**(3): p. 180-187.
80. Stepien, K., et al. , *Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): a phase II study*. Annals of Oncology, 2009.
81. Kratochwil, C., et al. , *Hepatic arterial infusion enhances DOTATOC radiopeptide therapy in patients with neuroendocrine liver metastases*. Endocrine-related cancer, 2011: p. 595-602.
82. Holzer, K., *Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren*. Der Chirurg, 2014. **85**(8): p. 731-744.
83. Libicher, P.D.M. and H. Bovenschulte, *Arterielle Embolisation von Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren*. Der Radiologe, 2009. **49**(3): p. 233-241.
84. Baum, R., et al. , *Receptor PET/CT imaging of neuroendocrine tumors*. PET in Oncology, 2008: p. 225-242.
85. Höfler, H., et al., *Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts und des Pankreas und ihre therapeutische Relevanz*. Der Chirurg, 1997. **68**(2): p. 107-115.

86. Scherübl, H., S. Faiss, and M. Zeitz, *Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Diagnostik und Therapie*. Dtsch Med Wochenschr, 2003. **128**: p. S81-S83.
87. Schoeffter, P., et al. , *Functional activity of the multiligand analog SOM230 at human recombinant somatostatin receptor subtypes supports its usefulness in neuroendocrine tumors*. Neuroendocrinology, 2004: p. 47-50.
88. Höfler, H., et al., *Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts und des Pankreas und ihre therapeutische Relevanz*. Der Chirurg, 1997. **68**(2): p. 107-115.
89. Sprenger, A., et al., *Therapie neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltraktes*. Viszeralmedizin, 1997. **13**(4): p. 308-312.
90. Spitzweg, C. and B. Göke, *Therapie endokriner gastrointestinaler Tumoren*. Der Internist, 2002. **43**(2): p. 219-229.
91. Fottner, C., et al. , *Neuroendokrine Neoplasien des Gastrointestinaltrakts*. best practice onkologie, 2013. **8**: p. 6-14.
92. Pavel, M., *Neuroendokrine Tumoren—medikamentöse Therapie*. Viszeralmedizin, 2010. **26**(4): p. 276-282.
93. Perren, A., et al., *Klassifikation und Pathologie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren*. Viszeralmedizin, 2010. **26**(4): p. 234-240.
94. Rinke, A. and T.M. Gress, *Neuroendokrine Tumoren—Epidemiologie und Endokrinologie*. Viszeralmedizin, 2010. **26**(4): p. 226-232.
95. Cameron, J., et al. , *Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: review of 125 patients*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 1998: p. 473-482.
96. Sigal, M., F. Pape, and B. Wiedenmann, *Neuroendokrine Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems*. Therapeutische Umschau, 2012. **69**(10): p. 591-596.
97. Van Essen, M., et al. , *Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours*. Acta Oncologica, 2007: p. 723-734.
98. Klöppel, G., *Klassifikation und Pathologie endokriner Tumoren des Pankreas, in Erkrankungen des Pankreas*. 2013, Springer. p. 203-210.

99. Begum, N., et al. , *Die Korrelation des Proliferationsindex Ki-67% bei neuroendokrinen, enteropankreatischen Tumoren zur Prognose*. Zeitschrift für Gastroenterologie. **44**(08): p. CP31.
100. Pless, M., et al. , *Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq 90Y-DOTATOC*. Journal of Nuclear Medicine, 2002: p. 610-616.
101. Iyoda, A., et al., *Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology*. Cancer, 2001. **91**(11): p. 1992-2000.
102. Pujol, J.-L., et al., *Neuroendocrine and cytokeratin serum markers as prognostic determinants of small cell lung cancer*. Lung Cancer, 2003. **39**(2): p. 131-138.
103. Yao, J.C., et al., *Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low-to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(26): p. 4311-4318.
104. Hauck, L., et al., *Subgroup analysis of patients with G2 gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2015(ahead-of-print): p. 1-5.

9. Erklärung über das selbständige Verfassen der Doktorarbeit

Ich versichere, dass ich die vorliegende Doktorarbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Alle Textstellen, die dem Wortlaut oder dem Sinne nach anderen Texten entnommen sind, wurden unter Angabe der Quellen (einschließlich des Internets) und nach den üblichen Regeln des wissenschaftlichen Zitierens nachgewiesen. Dies gilt ebenso für Zeichnungen, Abbildungen, Skizzen und Tabellen. Die Daten wurden vom Universitätsklinikum Tübingen zur Verfügung gestellt.

Herr Prof. Dr. Plentz war an der Konzeption der Studie als auch an der Veröffentlichung des Manuskripts beteiligt; er hat die Arbeit betreut.

Mir ist bewusst, dass wahrheitswidrige Angaben als Täuschungsversuch behandelt werden und dass bei einem Verdacht der Täuschung sämtliche Verfahren der Plagiatserkennung angewandt werden können.

Ort, Datum

Unterschrift

.....

.....

10. Veröffentlichungen

Auszüge der Doktorarbeit wurden im April 2014 auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) in Wiesbaden als Poster präsentiert.

Außerdem wurde die Doktorarbeit in Form eines Manuskripts im Scandinavian Journal of Gastroenterology veröffentlicht.

11. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Plentz, der mir ermöglicht hat, die Doktorarbeit unter seiner Aufsicht und zuverlässigen Betreuung zu schreiben. Dabei war er mir bei Fragen, Unklarheiten oder Problemen, die sich im Verlauf der Dissertation stellten, stets eine sehr große Hilfe. Außerdem hat er mir die Möglichkeit geboten, meine Doktorarbeit beim deutschen Kongress für Innere Medizin in Form eines Posters zu präsentieren.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Mutter, die mich während meines Studiums der Humanmedizin als auch in der Zeit der Promotion stets unterstützt hat und für mich da war. Danke für alles!

Außerdem danke ich meinem Kommilitonen Daniel Watolla, der mir bei statistischen Fragen immer zur Seite stand und stets bemüht war, mir bei aufkommenden Schwierigkeiten weiterzuhelfen.

Ich danke meinem Freund Christoph, der mir während meiner Examenszeit viel Geduld und Verständnis entgegengebracht hat.

Zuletzt bedanke ich mich bei meinen Freunden, die stets ein offenes Ohr für mich hatten und bei all denjenigen, die sich die Mühe machten, meine Doktorarbeit Korrektur zu lesen.