

Diplomarbeit

**Einfluss von früher chirurgischer Resektion auf die
Prognose von metastasierenden
gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren**

eingereicht von

Patrick Hammer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und
Hepatologie**

unter der Anleitung von Betreuerin

Priv. Doz.ⁱⁿ Univ.-Ass.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Patrizia Kump

Graz, 10.4.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 10.4. 2019

Patrick Hammer eh

Danksagungen

Meinen herzlichsten Dank möchte ich an dieser Stelle für meine Betreuerin Priv. Doz.ⁱⁿ Univ.-Ass.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Patrizia Kump aussprechen. Auch will ich für die arrangierten Möglichkeiten der Präsentationen meiner Arbeit in Rom und Barcelona danken.

Des Weiteren gilt es noch, ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Rainer Lipp, Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.sc.nat. Johannes Haybäck, Em.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Günter Krejs, Univ.-Prof. Mag.phil. Dr.med.univ. M.A.Selman Uranüs, Ass.Prof. Dr.med.univ. Michael Thalhammer, Univ.-Prof. Assoz.Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Peter Kornprat, Dr.med.univ. Andreas Puntschart, sowie o.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Hans-Joerg Mischinger für ihre tatkräftige Unterstützung an der Studie zu danken.

Zuletzt möchte ich noch meiner Familie danken: Heinz, Anita, Vanessa und Mia. Dafür, dass sie mich bis jetzt durch mein Studium begleitet haben und sowohl finanziell, als auch ideell unterstützt haben.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Wahl der Erstlinientherapie von GEP-NET wird kontrovers diskutiert. Diese retrospektive Analyse von GEP-NET Patienten aus dem österreichischen GEP-NET Register (ANETS-Register), deren Daten aus Graz eingebracht worden waren, untersucht den Einfluss der Tumorlokalisierung, des Tumorgradings (G1-G3), der Art der durchgeführten Erstlinientherapie, des Ki-67-Index, des Geschlechtes und des Metastasierungsmusters auf das progressionsfreie Überleben (PFS), in Abhängigkeit von der gewählten Erstlinientherapie.

Methoden: Aus 88 hausinternen PatientInnen, die zwischen 1/2014 und 12/2015 an der NET-Ambulanz der Med. Univ. Klinik vorgestellt wurden, wurden alle 25 PatientInnen mit metastasierten NET und zumindest 6 Monate zurückliegendem Beginn der Erstlinientherapie identifiziert. In Abhängigkeit der Erstlinientherapie wurden Gruppen gebildet. 16 PatientInnen wurden primär chirurgisch behandelt, 9 PatientInnen wurden medikamentös behandelt (in unserem PatientInnengut entsprach diese Therapieform den Somatostatinanaloga sowie den "targeted therapies"), und jeweils 1 Patient wurde mit einer endoskopischen Abtragung oder mit einer TACE behandelt.

Ergebnisse: G1-Tumore haben bei konservativer Erstlinientherapie ein signifikant längeres PFS als bei chirurgischer Resektion als Erstlinientherapie ($p=0,036$, Durchschnitt: 42 vs 21 Monate). Extrapankreatische Tumore weisen ein signifikant längeres PFS sowohl bei chirurgischer Erstlinientherapie ($p=0,033$ Durchschnitt: 27 vs 16 Monate), als auch bei konservativer Erstlinientherapie ($p=0,010$, Durchschnitt: 33 vs 14 Monate) auf als pankreatische Tumore. Kein signifikanter Einfluss auf das PFS hatten der Ki-67 Index, das Geschlecht und das Metastasierungsmuster.

Diskussion: Diese erste retrospektive Analyse von GEP-NET PatientInnen aus dem ANETS Register gibt Hinweise für einen Vorteil der medikamentösen Erstlinientherapie bei PatientInnen mit metastasierenden G1 NET und für ein generell besseres PFS von extrapancreatischen im Vergleich zu pankreatischen metastasierenden Tumoren, unabhängig von der Erstlinientherapie. Angesichts bestehender Limitationen wie der kleinen PatientInnenzahlen, dem heterogenen PatientInnenkollektiv und dem kurzen Beobachtungszeitraum sollten diese Daten in einem größeren Kollektiv prospektiv überprüft werden. Diesbezüglich erfolgte eine Kontaktaufnahme für die Einleitung internationaler Kooperationen anlässlich einer Präsentation dieser Daten im Rahmen eines Scientific exchange meetings in Rom, im Februar 2016.

Abstract

Introduction: In gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET) the role of surgery remains to be determined.

Aims: This retrospective analysis of GEP-NET patients from the outpatient clinic in Graz, using the new Austrian GEP-NET registry (ANETS), examines the impact of surgery versus conservative therapy as first line treatment, tumor localization, tumor grading, the Ki-67-Index, gender and metastatic patterns in regard to progression free survival (PFS), dependent on the first-line treatment.

Materials and Methods: Data of 88 patients attending the NET-outpatient clinic in the LKH Graz between 1/2014 and 12/2015 was gathered and out of those, 25 patients had a metastatic NET and had the start of their first-line treatment at least 6 months ago. These patients were analyzed in groups according to first line treatment. 16 patients were treated with surgery, 9 patients were treated with drug therapy including Somatostatin analogues and/or targeted therapy, 1 patient was treated with endoscopic treatment and 1 patient was treated with endoscopic treatment.

Results: Patients with G1-tumors treated with drugs as a 1st line treatment had significantly longer PFS than patients with G1-tumors who were treated with surgical procedures as 1st line treatment. ($p=0,036$, average PFS: 42 vs 21 months). Patients with extrapancreatic tumors had significantly longer PFS than patients with pancreatic tumors. This remains true with either surgical resection as a 1st line treatment ($p=0.033$, average PFS: 27 vs 16 months) and drug therapy as a 1st line treatment ($p=0.010$, average PFS: 33 vs 14 months). There was no significant difference in PFS for different Ki-67-Indices, sex and metastatic patterns.

Conclusion: This first analysis of data with a new GEP-NET registry in Austria suggests a benefit of drug therapy in G1 metastatic GEP-NET. Despite several limitations it gives reason for further prospective investigation. On that account, a presentation was held in February 2016 in Rome, in order to make contact with other possible collaborators to start working on an international study.

Keywords: gep-net, surgery, medical treatment, prognosis, gep-net-registry

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und Glossar	vii
Abbildungsverzeichnis.....	x
Tabellenverzeichnis.....	xii
1 Einleitung.....	1
1.1 Neuroendokrine Tumore	1
1.1.1 Epidemiologie der GEP-NET aus österreichischen und internationalen Daten	2
1.1.2 Klassifikation der GEP-NET	5
1.1.3 Histologie der GEP-NET	10
1.1.4 Symptomatik der GEP-NET	12
1.1.5 Diagnostik der GEP-NET	13
1.1.6 Organspezifische NET-Diagnostik	22
1.1.7 Therapie der GEP-NET: Therapieziele und Therapieoptionen	28
1.1.8 Kurative chirurgische Therapie, Tumor-Debulking und lokal ablativ Verfahren.....	29
1.1.9 Ziel meiner Studie	33
2. Methoden	34
2.1 PatientInnenkollektiv	34
2.2 Für die Studie verwendete Daten.....	35
2.3 PatientInnenselektion.....	35
2.4 Statistische Auswertung.....	36
3. Ergebnisse	37
3.1 PatientInnenkollektiv	37
3.1.1 PatientInnenselektion.....	39
3.2 Einfluss der Art der Erstlinientherapie (chirurgisch vs konservativ) auf das PFS bei PatientInnen mit metastasierten GEP-NET	42
3.3 Einfluss der Primärlokalisationen der GEP-NET auf das PFS bei chirurgischer und konservativer Erstlinientherapie.....	43
3.4 Einfluss der Gradings auf das PFS unter chirurgischer oder konservativer Erstlinientherapie	47
3.5 Einfluss des Ki-67-Index auf das PFS unter chirurgischer und konservativer Erstlinientherapie	51

3.6 Einfluss des Geschlechts auf das PFS unter chirurgischer und konservativer Erstlinientherapie	54
3.7 Einfluss des Metastasierungsmusters auf das PFS unter chirurgischer und konservativer Erstlinientherapie	58
4. Diskussion	61
5. Konklusion.....	70
6. Ausblick.....	71
Literaturverzeichnis	72

Abkürzungen und Glossar

ANETS: Austrian Neuroendocrine Tumor Society. Dies ist die österreichische Gesellschaft für neuroendokrine Tumore.

APUD: Amine precursor uptake and decarboxylation. Dies sind Zellen mit endokriner Funktion. Sie befinden sich außerhalb der endokrinen Organe. Aminosäuren (=Aminvorstufen) werden von diesen Zellen, ihrem Namen entsprechend, aufgenommen und zu Aminen decarboxyliert (z. B. Serotonin).¹

CE-EUS: Kontrastmittelverstärkte Endosonographie

CgA: Chromogranin A

DTPA: Diethylamine pentaacetic acid. Diese Verbindung kann bei MRT-Aufnahmen mit Kontrastmittel verwendet werden, um die Bildqualität zu verbessern. In Verbindung mit Indium wird es in der Szintigraphie verwendet.²

ENETS: European Neuroendocrine Tumor Society. Dies ist die europäische Gesellschaft für neuroendokrine Tumore.

Gallium-DOTANOC. Dies ist ein radioaktiver Tracer, der in der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren verwendet wird.³

Gallium-DOTATOC. Dies ist ein radioaktiver Tracer, der in der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren verwendet wird.³

GEP-NET: Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore

Ki-67: Dies ist ein Protein, das in der Immunhistochemie als Proliferationsmarker verwendet werden kann.

MEN: Multiple endokrine Neoplasie. Dies ist ein Überbegriff für eine Gruppe von genetisch bedingten Syndromen, die zu einem Auftreten von Tumoren der endokrinen Organe führen.

MIB-1: Molecular immunology borstel. Dies ist ein Antikörper zur Anfärbung, der an das Protein Ki-67 bindet.⁴

mTOR: Mechanistic target of Rapamycin. Dieses Protein reguliert mithilfe von Phosphorylierung anderer Makromoleküle die Proliferation und Differenzierung der Zellen.

NEC: Neuroendokrines Karzinom

NET: Neuroendokriner Tumor

NPK: Neuropeptid K

ÖGD: Dies ist die Ösophagogastrroduodenoskopie. Mithilfe dieses Verfahrens können der Ösophagus, der Magen und das Duodenum gespiegelt werden.

PET: Positronenemissionstomographie. Dieses Verfahren stammt aus der Nuklearmedizin und ermöglicht die Darstellung metabolischer Vorgänge im Körper mithilfe von radioaktiven Tracern.

PFS: Progressionsfreies Überleben. Dies ist das Zeitintervall zwischen einer erfolgten Therapie und dem Auftreten einer klinischen oder radiologischen Progression einer Erkrankung.

pNET: Pankreatischer neuroendokriner Tumor

PPP: Pankreatisches Polypeptid. Dies ist ein Peptidhormon, das in den PP-Zellen des Pankreas produziert wird.

SEER: Surveillance epidemiology and end results. Dies ist ein landesweites Tumorregister der Vereinigten Staaten von Amerika.⁵

SPECT: Single photon emission computed tomography. Dies ist ein bildgebendes Verfahren, bei dem die Verteilung eines radioaktiven Stoffes im Körper Aufschluss auf die Funktionalität der untersuchten Organe gibt.

SSA: Somatostatinanalogon

SSTR: Somatostatinrezeptor

TACE: Transarterielle Chemoembolisation

Tumor-Debulking: Dies ist ein Chirurgischer Eingriff zur Verringerung der Tumorzellmasse.

ZES: Zollinger-Ellison-Syndrom. Dies ist ein Symptomenkomplex, der durch eine erhöhte Sekretion von Gastrin im Rahmen eines Gastrinoms entsteht. Hypergastrinämie und Ulzera gehen mit diesem Syndrom einher.

5-HIAA: 5-Hydroxyindolessigsäure, englisch: 5-Hydroxyindoleacetic acid. Dieser Metabolit des Amins Serotonin wird als indirekter Parameter der Serotoninausschüttung bestimmt.⁶

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Somatostatinrezeptorzintigraphie bei einer Patientin mit Tumorprogression eines pankreatischen NET.	20
Abbildung 2 Lebermetastasen eines NET mit unbekanntem Primum.	21
Abbildung 3 Primumsuche bei Verdacht auf NET.	21
Abbildung 4 Selektion des PatientInnenguts	40
Abbildung 5 Vergleich des progressionsfreien Überleben (PFS) nach erfolgter chirurgischer oder konservativer Erstlinientherapie eines GEP-NET.	42
Abbildung 6 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei chirurgischer Resektion oder TACE als Erstlinientherapie bei unterschiedlichen Lokalisationen des Primärtumors.	43
Abbildung 7 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei konservativer Erstlinientherapie bei unterschiedlichen Lokalisationen des Primärtumors.	44
Abbildung 8 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach chirurgischer bzw. konservativer Erstlinientherapie.....	45
Abbildung 9 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach chirurgischer bzw. konservativer Erstlinientherapie.....	46
Abbildung 10 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach chirurgischer oder konservativer Erstlinientherapie.....	47
Abbildung 11 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach chirurgischer oder konservativer Erstlinientherapie.....	48
Abbildung 12 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei chirurgischer Resektion oder TACE als Erstlinientherapie bei verschiedenen Tumorgradings..	49
Abbildung 13 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei konservativer Therapie als Erstlinientherapie bei verschiedenen Tumorgradings.	50
Abbildung 14 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei chirurgischer Resektion oder TACE als Erstlinientherapie bei Tumoren mit unterschiedlichen Ki-67-Indices.....	51
Abbildung 15 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei konservativer Erstlinientherapie bei Tumoren mit unterschiedlichen Ki-67-Indices.	52
Abbildung 16 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) in Abhängigkeit von der erfolgten Erstlinientherapie.....	53

Abbildung 17 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei chirurgischer Resektion oder TACE als Erstlinientherapie im Geschlechtervergleich.	54
Abbildung 18 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei chirurgischer Resektion oder TACE als Erstlinientherapie im Geschlechtervergleich.	55
Abbildung 19 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) männlicher Patienten unter chirurgischer und konservativer Erstlinientherapie.....	56
Abbildung 20 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) weiblicher PatientInnen unter chirurgischer und konservativer Erstlinientherapie.....	57
Abbildung 21 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei chirurgischer Resektion oder TACE als Erstlinientherapie bei unterschiedlichen Metastasierungsmustern (hepatisch und extrahepatisch).	58
Abbildung 22 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei konservativer Erstlinientherapie bei unterschiedlichen Metastasierungsmustern (hepatisch und extrahepatisch).	59
Abbildung 23 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei PatientInnen mit bilobären Lebermetastasen unter chirurgischer und konservativer Erstlinientherapie.....	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für NET des Magens (nach 13,14)	5
Tabelle 2 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für NET des/der Duodenums/Ampulla/proximalen Jejunums (nach 13,14)	6
Tabelle 3 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für NET des Pankreas (nach 13,14)	7
Tabelle 4 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für NET des unteren Jejunum und des Ileum (nach 13,14).....	8
Tabelle 5 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für NET der Appendix (nach 13,14)	9
Tabelle 6 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für NET des Kolons und des Rektums (nach 13,14)	10
Tabelle 7 Einteilung in Darmabschnitte: Sekretionsprodukte der GEP-NET und damit assoziierte Symptomatik, Daten aus (19)	12
Tabelle 8 Das PatientInnen gut der NET-Ambulanz.....	38
Tabelle 9 In die Analysen einbezogenes PatientInnen gut.....	41

1 Einleitung

1.1 Neuroendokrine Tumore

Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore (GEP-NET) entstehen aus spezifischen Zellen der Mukosa des Gastrointestinaltraktes, aus den Inselzellen des Pankreas und aus den Zellen der Gallenwege.^{7,8} Symptome sind Folge von abnorm erhöhter Hormonproduktion und von Infiltration und Wachstum mit klinischen Auswirkungen wie zum Beispiel Ileus. Unter den neuroendokrinen Tumoren gibt es hormonproduzierende und nicht hormonproduzierende Tumore, die sich in ihrer Symptomatik unterscheiden.^{8,9} Das Wachstum der GEP-NET ist abhängig von ihrer histologischen Differenzierung, dem Grading. Diese teilt man in die Gradings G1 bis G3, wobei G1 einem hohen und G3 einem niedrigen Differenzierungsgrad entsprechen. Das mittlere Überleben bei lokalisierten Tumoren im Stadium G3 liegt bei 34 Monaten, im Stadium G1 und G2 bei 223 Monaten.⁹

Im Rahmen der retrospektiven Datenanalyse habe ich mich mit Tumoren in den Stadien G1 und G2 befasst, da kein PatientIn mit G3 die Einschlusskriterien erfüllte. Die Literaturrecherche umfasst allerdings alle Tumorgradings.

Charakteristisch für diese Tumore ist die Aufrechterhaltung der hochdifferenzierten Zellfunktionen. So bleibt die Fähigkeit der Aufnahme, sowie der Decarboxylierung von Aminvorstufen in den Tumorzellen erhalten. Dieser Vorgang (genannt APUD = amine precursor uptake and decarboxylation) ermöglicht die Produktion von monopeptischen Neurotransmittern (darunter Serotonin, Histamin und Dopamin). Zusätzlich wird die Synthese und Sekretion von Peptidhormonen ermöglicht.⁸

Die Sekretion erfolgt pulsatil oder episodisch. Abhängig ist diese unter anderem vom umgebenden Milieu, dem Entwicklungsstadium des Tumors und von spezifischen Zelleigenschaften. Dementsprechend zeigen PatientInnen mit GEP-NET häufig intermittierende Symptomatik. Eine Änderung des Sekretionsprofils ist möglich. So können die Zellen der NET zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedlich hohe Mengen an Hormonen und Neurotransmittern produzieren,

was unter Umständen auch zu episodischem Auftreten wie auch zu Exazerbationen einer bestehenden Symptomatik führen kann.⁸

1.1.1 Epidemiologie der GEP-NET aus österreichischen und internationalen Daten

Österreichische Daten¹⁰:

Niederle et.al. veröffentlichten 2010 eine epidemiologische Studie über GEP-NET in Österreich.¹⁰ 285 Tumore wurden analysiert. Die Inzidenz von GEP-NET errechnete sich auf insgesamt 2,4/100.000 pro Jahr. Bei Männern lag die Inzidenz bei 2,5/100.000, bei Frauen bei 2,4/100.000 pro Jahr. Insgesamt entfielen 1,2/100.000 auf benigne Tumore, 0,4/100.000 auf nicht sicher klassifizierbare Tumore und 0,8/100.000 auf maligne Tumore. Die höchste Inzidenz zeigte sich im Alter zwischen 50 und 70 Jahren. Das mediane Alter betrug bei benignen Tumoren 60 Jahre, bei nicht sicher klassifizierbaren Tumoren 51 Jahre und bei malignen Tumoren 65,5 Jahre.¹⁰

Die Unterteilung in benigne und maligne Tumore entstammt der Arbeit von Klöppel et al aus dem Jahr 2004, in der die NET in gut differenzierte benigne Tumore, gut differenzierte maligne Tumore und schlecht differenzierte maligne Tumore eingeteilt werden. Folgende Kriterien wurden als Basis für diese Unterteilung gewählt: Tumorgröße, Gefäßinvasion, proliferative Aktivität, histologische Differenzierung, das Bestehen von Metastasen und der Invasion von angrenzenden Organen.¹¹

Die häufigsten Lokalisationen waren der Magen mit 22,8%, die Appendix mit 20,7% und der Dünndarm (exklusive des Duodenums) mit 15,4% der identifizierten Tumore. Weitere Lokalisationen waren das Pankreas mit 11,6%, das Kolon mit 7%, das Duodenum mit 5,6% der Fälle, sowie der Ösophagus und die Gallenblase, in denen sich jeweils nur ein Patient mit einem NET fand. Die NET des Magens, des Rektums und der Appendix waren zum größten Teil benigne (respektive 67,7%, 65,0%, 62,7%). Die NET des Dünndarms, des Kolons und des Pankreas waren zum größten Teil maligne (respektive 86,4%, 70,0%, 75,8%).¹⁰

In Bezug auf alle malignen Tumore des Verdauungstraktes betrachtet, entfielen 1,5% der Fälle auf Karzinome neuroendokriner Genese. Dagegen waren 51,8% aller malignen Tumore des Dünndarms neuroendokrine Karzinome (NEC).¹⁰

Von 77 Tumoren, für die ein Grading durchgeführt wurde, enthielten 46 (59,7%) Tumore ein G1, 24 (31,2%) Tumore ein G2 und 7 (9,1%) Tumore ein G3 Grading.¹⁰

110 Tumore wurden als maligne eingestuft. In 87 Fällen wurden zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen gefunden. Lymphknoten- und Fernmetastasen fand man in 65 Fällen. Die häufigste Lokalisation der Fernmetastasen stellte mit 35 gefundenen Fällen die Leber dar. 11 Metastasierungsfälle entfielen auf das Peritoneum, 4 Metastasierungsfälle entfielen auf die Knochen, 2 Fälle entfielen auf die Lunge, 2 Fälle entfielen auf das Ovar, 1 Fall entfiel auf das Gehirn.¹⁰

Internationale Daten:

Eine Studie in *Korea* zeigte, dass die Inzidenz von neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems einen signifikanten Anstieg vom Jahr 2000 bis zum Jahr 2009 zeigte.⁷ Die erhobenen Daten stammen vom 1. Jänner 2000 bis zum 31. Dezember 2009, aus 29 Krankenhäusern und von 4951 pathologischen Berichten. Diese zeigten einen Anstieg der Inzidenz von GEP-NET auf das etwa Neunfache. In dieser Studie war mit 48% der Fälle der rektale NET der häufigste GEP-NET, gefolgt vom NET des Magens mit etwa 15% der Gesamtheit aller identifizierten gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumore. Seltene Lokalisationen waren die Appendix mit 2,5%, die Gallengänge mit 1,8% und der Ösophagus mit 1,4% aller identifizierten GEP-NET.

Die identifizierten Tumore wurden auch anhand ihres Gradings unterteilt. Den größten Anteil machten die Tumore mit dem Grading G1 aus (92,3%), dahinter lagen die Tumore mit dem Grading G2 (4,9%). Den geringsten Anteil der Fälle machten die Tumore mit dem Grading G3 aus, entsprechend einem NEC (2,8%).⁷

In den *Niederlanden* wurden im Rahmen einer Studie Daten von NET Patienten zwischen 1990 und 2010 ermittelt und analysiert.¹² Von 47.800 Patienten waren

29.700 (62%) männlich und 18.100 (38%) weiblich. Von den analysierten Tumoren gab es 8100 (17%) Tumore mit dem Grading G1, 300 (1%) Tumore mit dem Grading G2 und 39.400 (82%) Tumore mit dem Grading G3. Die im Vergleich hohe Anzahl der Tumore im Stadium G3, sowie den generellen Anstieg der Inzidenz der NET erklären die Autoren durch neue Möglichkeiten der Diagnostik (Immunhistochemie) und durch das gesteigerte Bewusstsein der Fachärzte/Fachärztinnen für Pathologie in ihrer Diagnostik in Bezug auf NET, sodass viele zuvor nicht genauer einstuftbare Tumore nun in die Kategorie NET/NEC fallen.

Das mediane Alter betrug 64 Jahre bei den weiblichen Patientinnen und 68 Jahre bei den männlichen Patienten.¹²

Auch NET der Lunge wurden in dieser Studie berücksichtigt.¹² So war die Lunge die prädominante Primärlokalisierung der G2 und G3 Tumore, während der Gastrointestinaltrakt die prädominante Primärlokalisierung für die G1 Tumore darstellte.

Die gesamte Inzidenz der NET belief sich in dieser Studie auf 2,1/100.000 im Jahr 1990. Diese stieg auf 4,9/100.000 im Jahr 2010 an. Aufgeteilt auf die einzelnen Stufen des Gradings zeigte sich im selben Zeitintervall ein Anstieg der Inzidenz von G1 Tumoren von 2 auf 3/100.000, von G2 Tumoren von 0,01 auf 0,2/100.000 und von G3 Tumoren von 0,01 auf 1,8/100.000.

Die Inzidenz von NET in der Lunge stieg über den Zeitraum 1990 bis 2010 nicht signifikant an (von 50/100.000 auf 52/100.000), während die Inzidenz von NET im Magen (0,1 auf 0,13/100.000), Dünndarm (0,31 auf 0,43/100.000) und Dickdarm (0,26 auf 0,33/100.000) einen signifikanten Anstieg verzeichneten.

Metastasen wurden bei PatientInnen mit Tumoren aller Gradings gefunden. Bei 24% der G1 Tumore, bei 35% der G2 Tumore und bei 61% der G3 Tumore war dies der Fall.

1.1.2 Klassifikation der GEP-NET

Die TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für NET ist organspezifisch. Tabellen 1 bis 6 zeigen die TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für 6 verschiedene gastrointestinale NET-Lokalisationen.

Tabelle 1 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für NET des Magens (nach 13,14)

TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für NET des Magens			
T - Primärtumor			
TX	Primärtumor nicht beurteilbar		
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor		
Tis	In situ Tumor/Dysplasie (<0,5 mm)		
T1	Tumoreinbruch in die Lamina Propria oder Submucosa und Größe ≤1 cm		
T2	Tumoreinbruch in die Muscularis Propria oder Subserosa oder Größe >1 cm		
T3	Tumor penetriert die Serosa		
T4	Tumoreinbruch in adjazente Strukturen		
N - Regionale Lymphknoten			
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar		
N0	Keine regionale Lymphknotenmetastasierung		
N1	Regionale Lymphknotenmetastasierung		
M - Fernmetastasen			
MX	Fernmetastasierung nicht beurteilbar		
M0	Keine Fernmetastasierung		
M1	Fernmetastasierung		
Stadium			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
Ia	T2	N0	M0
Iib	T3	N0	M0
IIa	T4	N0	M0
IIb	Jedes T	N1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 2 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für NET des/der Duodenums/Ampulla/proximalen Jejunums (nach 13,14)

TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für NET des/der Duodenums/Ampulla/proximalen Jejunums			
T - Primärtumor			
TX	Primärtumor nicht beurteilbar		
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor		
T1	Tumoreinbruch in die Lamina Propria oder Submucosa und Größe ≤ 1 cm		
T2	Tumoreinbruch in die Muscularis Propria oder Größe >1 cm		
T3	Tumoreinbruch in das Pankreas oder Retroperitoneum		
T4	Tumoreinbruch in das Peritoneum oder in andere Organe		
N - Regionale Lymphknoten			
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar		
N0	Keine regionale Lymphknotenmetastasierung		
N1	Regionale Lymphknotenmetastasierung		
M - Fernmetastasen			
MX	Fernmetastasierung nicht beurteilbar		
M0	Keine Fernmetastasierung		
M1	Fernmetastasierung		
Stadium			
I	T1	N0	M0
IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
IIIa	T4	N0	M0
IIIb	Jedes T	N1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 3 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für NET des Pankreas (nach 13,14)

TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für NET des Pankreas			
T - Primärtumor			
TX	Primärtumor nicht beurteilbar		
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor		
T1	Tumor beschränkt auf das Pankreas und Größe ≤ 2 cm		
T2	Tumor beschränkt auf das Pankreas und Größe 2-4 cm		
T3	Tumor beschränkt auf das Pankreas und Größe >4 cm, oder Invasion in das Duodenum oder die Gallengänge		
T4	Tumoreinbruch in adjazente Organe (Magen, Milz, Kolon, Nebenniere), oder in die Wand von großen Blutgefäßen (Arteria Mesenterica Superior, Truncus Coeliacus)		
N - Regionale Lymphknoten			
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar		
N0	Keine regionale Lymphknotenmetastasierung		
N1	Regionale Lymphknotenmetastasierung		
M - Fernmetastasen			
MX	Fernmetastasierung nicht beurteilbar		
M0	Keine Fernmetastasierung		
M1	Fernmetastasierung		
Stadium			
I	T1	N0	M0
IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
IIIa	T4	N0	M0
IIIb	Jedes T	N1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 4 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für NET des unteren Jejunum und des Ileum (nach 13,14)

TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für NET des unteren Jejunum und Ileum			
T - Primärtumor			
TX	Primärtumor nicht beurteilbar		
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor		
T1	Tumoreinbruch in die Mucosa oder Submucosa und Größe ≤1 cm		
T2	Tumoreinbruch in die Muscularis Propria oder Größe >1 cm		
T3	Tumoreinbruch in die Subserosa		
T4	Tumoreinbruch in das Peritoneum oder in andere Organe		
N - Regionale Lymphknoten			
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar		
N0	Keine regionale Lymphknotenmetastasierung		
N1	Regionale Lymphknotenmetastasierung		
M - Fernmetastasen			
MX	Fernmetastasierung nicht beurteilbar		
M0	Keine Fernmetastasierung		
M1	Fernmetastasierung		
Stadium			
I	T1	N0	M0
IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
IIIa	T4	N0	M0
IIIb	Jedes T	N1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 5 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für NET der Appendix (nach 13,14)

TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für NET der Appendix			
T - Primärtumor			
TX	Primärtumor nicht beurteilbar		
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor		
T1	Tumor ≤1 cm, bricht in die Submucosa und Muscularis Propria ein		
T2	Tumor ≤2 cm, bricht in die Submucosa, Muscularis Propria, und/oder minimal (bis 3 mm) in die Subserosa/Mesoappendix ein		
T3	Tumor >2 cm und/oder extensiver (>3 mm) Einbruch in die Subserosa/Mesoappendix		
T4	Tumoreinbruch in das Peritoneum oder in andere Organe		
N - Regionale Lymphknoten			
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar		
N0	Keine regionale Lymphknotenmetastasierung		
N1	Regionale Lymphknotenmetastasierung		
M - Fernmetastasen			
MX	Fernmetastasierung nicht beurteilbar		
M0	Keine Fernmetastasierung		
M1	Fernmetastasierung		
Stadium			
I	T1	N0	M0
Ia	T2	N0	M0
Ib	T3	N0	M0
IIa	T4	N0	M0
IIb	Jedes T	N1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 6 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für NET des Kolons und des Rektums (nach 13,14)

TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für NET des Kolons und des Rektums			
T - Primärtumor			
TX	Primärtumor nicht beurteilbar		
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor		
T1	Tumoreinbruch in die Mucosa oder Submucosa T1a <1 cm		
T2	Tumoreinbruch in die Muscularis Propria oder Größe >2 cm		
T3	Tumoreinbruch in die Subserosa/perikolisches Fettgewebe/perirektales Fettgewebe		
T4	Tumoreinbruch in andere Organe und/oder perforiertes Peritoneum Viscerale		
N - Regionale Lymphknoten			
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar		
N0	Keine regionale Lymphknotenmetastasierung		
N1	Regionale Lymphknotenmetastasierung		
M - Fernmetastasen			
MX	Fernmetastasierung nicht beurteilbar		
M0	Keine Fernmetastasierung		
M1	Fernmetastasierung		
Stadium			
Ia	T1a	N0	M0
Ib	T1b	N0	M0
IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
IIIa	T4	N0	M0
IIIb	Jedes T	N1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

1.1.3 Histologie der GEP-NET

Für die histologische Beurteilung der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumore ist eine Biopsie oder eine chirurgische Resektion notwendig. Eine Feinnadelaspirationsbiopsie ist weder ausreichend für eine spezifische Diagnose, noch für eine Prognoseeinschätzung durch Berechnung des Ki-67 Proliferationsindex.¹⁵

Die Diagnose der GEP-NET soll auf Basis der histologischen Wachstumsmuster und der Uniformität der Tumorzellen in Betracht gezogen, und mithilfe der

immunhistologischen Färbung von Synaptophysin und Chromogranin A (CgA) bestätigt werden.¹⁵

Kleinzellige neuroendokrine Karzinome sind in ihrer Morphologie ähnlich dem kleinzelligen Lungenkarzinom. Großzellige neuroendokrine Karzinome zeigen große, pleomorphe Zellen und Nekroseareale, seltener drüsenbildendes Gewebe oder inselartiges Wachstum.¹⁵

Histopathologisch relevant sind das Protein Ki-67 für das Grading der Tumore und Chromogranin für die Klassifikation der Tumore.¹⁶

Ki-67:

Ki-67 wird in proliferierenden Zellen exprimiert. MIB-1 Antikörper werden zur Markierung des Proteins verwendet.¹⁷ Gleichzeitig mit dem Anstieg der Tumorgöße (T) steigt auch der Ki-67 Index. Signifikante Unterschiede wurden zwischen den Tumorgößen T1 und T2, sowie zwischen T1 und T4 erkannt. Auch das Vorkommen von Lymphknotenmetastasen (N1) korrelierte mit höheren Ki-67-Indices. Der Ki-67-Index hat eine prognostische Bedeutung. Umso höher er ist, desto schlechter ist die Prognose. Ein Anstieg der Ki-67-Indices geht mit geringeren Überlebensraten einher.¹⁸

Der Ki-67-Index errechnet sich aus dem Hundertfachen der immunhistochemisch positiv markierten Zellen, geteilt durch die Gesamtheit der Tumorzellen. Die Ermittlung der Werte erfolgt in den Regionen, die die größte Menge an markierten Zellen besitzen. Verschiedene Methoden zur Ermittlung des Ki-67-Index werden verwendet: Computerprogramme, die manuelle Zählung der Zellen und das grobe Abschätzen des Anteils der markierten Zellen.¹⁷

1.1.4 Symptomatik der GEP-NET

Die Symptomatik der PatientInnen mit GEP-NET variiert, abhängig vom Sekretionsmuster der Tumore. Man unterteilt GEP-NET in funktionelle und nicht funktionelle Tumore.¹⁹ Abhängig vom sezernierten Peptid können unterschiedliche Symptome oder Syndrome auftreten. Tabelle 7 zeigt unterschiedliche Sekretionsprodukte verschiedener NET.

Tabelle 7 Einteilung in Darmabschnitte: Sekretionsprodukte der GEP-NET und damit assoziierte Symptomatik, Daten aus (19)

Hormon/Neurotransmitter	Tumor	Symptom/Syndrom
Vorderdarmtumore (Pankreas, Magen, Duodenum)		
Insulin	Insulinom	Hypoglykämie
Gastrin	Gastrinom	Peptische Ulzera, Diarrhö
Glukagon	Glukagonom	Diabetes Mellitus, Exanthem
Somatostatin	Somatostatinom	Diabetes Mellitus, Gallensteine
VIP (= vasoaktives intestinales Polypeptid)	VIPom	Wässrige Diarrhö
Mitteldarmtumore (Jejunum, Ileum, Colon ascendens)		
Serotonin	NET mit Lebermetastasen	Karzinoidsyndrom
Neurotensin B	NET mit Lebermetastasen	
Hinterdarmtumore (Colon transversum, Colon descendens, Sigma)		
Chromogranin A		

Ein typisches mit NET assoziiertes Syndrom ist das *Karzinoidsyndrom*, verursacht durch Ausschüttung von Serotonin. 95% der Fälle von Karzinoidsyndromen entfallen auf Patienten mit vorhandenen Lebermetastasen, die restlichen 5% entfallen auf ovarielle oder retroperitoneale Metastasen.²⁰ Die klassische Trias des Karzinoidsyndroms besteht aus Flush (= Hitzewallung und Rötung der Haut), Diarrhö und Endokardfibrosen, die in Folge zu Herzklappenerkrankungen führen können. Flush-Symptomatik kann allerdings auch bei Patienten in der Menopause, unter Alkoholkonsum, beim Drogenentzug und bei Störungen des autonomen Nervensystems, sowie bei anderen hormonproduzierenden Tumoren wie dem medullären Schilddrüsenkarzinom, der Mastozytose und dem Phäochromozytom auftreten. In frühen Stadien kann die Flush-Symptomatik durch

Nahrungsaufnahme, Stress, Alkoholkonsum und Katecholamingabe episodisch ausgelöst werden. Während einem akuten Anfall sinkt der Blutdruck meist um 20-30 mmHg. Das Karzinoidsyndrom tritt nicht bei allen Patienten mit GEP-NET auf. Es zeigen sich unterschiedliche Häufigkeiten in Bezug auf die Lokalisation des Tumors. So ist das Karzinoidsyndrom bei Tumoren der Appendix mit etwa 1% der Fälle selten, während es im Dünndarm mit 30-60% der Fälle deutlich häufiger ist.⁸

1.1.5 Diagnostik der GEP-NET

Spezifische diagnostische Tests für NET sind Hormonmessungen, Stimulationstests und NET-spezifische bildgebende Verfahren.

Messungen von Hormonen und Neurotransmittern:

Seit der Einführung des Radioimmunoassays im Jahr 1960 wurden durch diese Methode zahlreiche Peptide entdeckt.²¹ Dies führte zu einer erleichterten Identifikation von klinischen Syndromen, die mit Hormonüberproduktion einhergehen (siehe Tabelle 7). Peptidbestimmungen gehören heute zu den Grundvoraussetzungen der Diagnose von GEP-NET.⁶

Viele neuroendokrine Tumore im Gastrointestinaltrakt weisen eine erhöhte Synthese und einen erhöhten Metabolismus von Serotonin und 5-Hydroxytryptamin (5-HT) auf. Das Abbauprodukt dieser Substanzen, 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA), lässt sich im Urin nachweisen und ist der am häufigsten verwendete funktionelle Tumormarker in der Diagnostik von GEP-NET.⁶

Norheim et al. zeigten in ihrer Studie, dass bei 88% der getesteten PatientInnen, die an metastasierten Karzinoiden erkrankt waren, eine erhöhte Ausscheidung von 5-HIAA innerhalb von 24 Stunden nachweisbar war.²² In derselben Studie wurden auch erhöhte Konzentrationen von Neuropeptid K (NPK) bei allen PatientInnen mit

metastasierten Karzinoiden des Mitteldarms nachgewiesen. NPK ist Teil der Familie der Tachykinine. Dies sind Peptide, die vasoaktive Eigenschaften aufweisen.⁶

Weitere Tumorprodukte:

Tumormarker, die nicht mit spezifischer Symptomatik einhergehen, aber in erhöhter Serumkonzentration bei GEP-NET nachgewiesen werden können, sind das humane Choriongonadotropin α und β , Somatostatin, das pankreatische Polypeptid (PPP) und Calcitonin und Chromogranin.⁶

Abhängig von der Symptomatik, den gemessenen Laborparametern und der Lokalisation des Primärtumors werden die folgenden Tumormarker bestimmt: Insulin, VIP, Kalzitinin, Pro-Insulin, Glukagon, C-Peptid, pankreatisches Polypeptid, Gastrin, ACTH.¹⁵

Chromogranine, eine Familie von sekretorischen Proteinen, gelten als weitere Tumormarker für neuroendokrine Tumore. Sie kommen in neuroendokrinen Granula von gesunden Zellen sowie von Tumorzellen vor.²³ Chromogranine finden sich im Tumorgewebe von NET der Lunge, des Dünndarms, des Pankreas, sowie beim Phäochromozytom, bei Hypophysentumoren und beim medullären Schilddrüsenkarzinom.²³ Bei PatientInnen mit neuroendokrinen Tumoren können Chromogranine auch im Plasma in erhöhten Konzentrationen nachweisbar sein.²⁴

Eriksson et al. zeigten, dass die Plasmaspiegel von 2 Untergruppen der Chromogranine, Chromogranin A und Chromogranin B, bei allen PatientInnen ihrer Studie, die an GEP-NET erkrankt waren, erhöht waren.²⁵

Bei 60-80% der NET-PatientInnen mit Residualtumoren finden sich erhöhte Plasmaspiegel des Chromogranin A (CgA).²⁶ Hohe CgA-Plasmawerte korrelieren mit einer höheren hepatischen Tumormasse und zeigen eine Assoziation mit einer schlechten Prognose.^{27,28} In der Diagnosestellung kann CgA hilfreich sein. In weiterer Folge hat es Bedeutung in der Kontrolle des Therapieerfolges und in der Detektion von Progression oder Rezidiven.^{29,30}

Erhöhte CgA-Werte sind nicht NET-spezifisch. Auch bei anderen Krankheitsbildern wie Nieren-, Leber- und Herzversagen, chronisch atrophischer Gastritis, nicht neuroendokrinen malignen Tumoren, aber auch bei Protonenpumpeninhibitor-Therapie können erhöhte CgA-Werte gemessen werden.³¹

Diskrepanz zwischen Hormonnachweis im Tumor und im Serum:

Der immunhistochemische Nachweis eines Hormons muss nicht mit einer Ausschüttung des Hormons, und in Folge dessen, klinischen Symptomen einhergehen.³²

Eriksson et al. untersuchten 84 PatientInnen mit endokrinen Tumoren des Pankreas.³³ Die Serum-Insulin Konzentration wurde bei 80 PatientInnen untersucht. 46% der untersuchten PatientInnen (37/80) zeigten erhöhte Serum-Insulin-Konzentrationen, aber nur 91% der PatientInnen mit einem Insulinom zeigten erhöhte Serum-Insulin-Konzentrationen. Serum-Gastrin war bei 52/84 PatientInnen erhöht. 88% der PatientInnen mit histologisch verifiziertem Gastrinom zeigten erhöhte Serum-Gastrin-Konzentrationen. Einige PatientInnen wiesen auch Erhöhungen der VIP-, Glukagon- und Kalzitoninkonzentrationen im Blut auf. Die Diskrepanz zwischen dem Nachweis von Hormonen in Gewebeproben und den Serumkonzentrationen der NET könnte auf eine fehlende Hormonsekretion seitens der Tumorzellen, und/oder auf Größenunterschiede der NET und damit Unterschiede in der Menge der hormonproduzierenden Zellen zurückzuführen sein. Eriksson et al gehen auf diesen Faktor in ihrer Studie nicht ein.

Hormonstimulationstests:

Hormonstimulationstests können verwendet werden, um die Sensitivität der Diagnostik von GEP-NET zu erhöhen.⁶

Der „*Standardized Meal Stimulation Test*“ kann zum Nachweis einer Beteiligung des endokrinen Pankreas bei einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN

Typ 1), aber auch von sporadisch aufgetretenen Tumoren des endokrinen Pankreas verwendet werden.³⁴

Im Rahmen der Studie von Skogseid wurde der Test wie folgt durchgeführt: Den PatientInnen wurde ein Frühstück, zusammengesetzt aus 66 g Kohlenhydraten, 18 g Proteinen und 22 g Fett, gegeben. 5 Minuten vor, sowie 0, 10, 20, 30, 45 und 60 Minuten nach Einnahme der Mahlzeit wurden Blutproben entnommen und auf die Serumkonzentrationen von Gastrin, Insulin, PPP, Somatostatin und Glukagon getestet.³⁵ Skogseid et al führten diesen Test bei 49 Personen durch, die in 3 Gruppen geteilt wurden.³⁵ Gruppe A setzte sich aus insgesamt 5 Personen zusammen, die an MEN Typ 1 erkrankt waren und einen diagnostizierten pankreatischen NET (pNET) aufwiesen. Gruppe B setzte sich aus 12 Personen zusammen, die an MEN Typ 1 erkrankt waren, bei denen allerdings kein pNET feststellbar war. Gruppe C setzte sich aus 32 Personen zusammen, die mit den an MEN Typ 1 erkrankten Personen verwandt waren, allerdings selbst gesund waren. Die Kontrollgruppe bestand aus 15 Personen.

Im Vergleich zu Gruppe C und der Kontrollgruppe zeigten sich bei den Gruppen A und B erhöhte basale Plasmakonzentrationen von PPP und Gastrin, sowie ein signifikant höherer Anstieg von PPP und Gastrin nach Nahrungsaufnahme. Die basalen Insulinplasmakonzentrationen und Somatostatinplasmakonzentrationen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen A, B, C und der Kontrollgruppe. Dasselbe gilt für den Insulianstieg nach der Nahrungsaufnahme. Die basalen Glukagonplasmakonzentrationen waren bei den Gruppen A und B signifikant höher als bei der Gruppe C und der Kontrollgruppe. Der Anstieg der Plasmakonzentrationen nach Nahrungsaufnahme zeigte hier allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Bei den oben aufgelisteten untersuchten Faktoren wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und Gruppe C beobachtet.³⁵

Der *Sekretininjektionstest* kann die Diagnose eines vorliegenden Gastrinoms bestätigen. Hierbei wird ein intravenöser Bolus von Sekretin gegeben. Im Intervall von 5 Minuten wird anschließend bis zur 30. Minute nach Bolusgabe die Serumgastrinkonzentration des Patienten bestimmt. Die Evaluation des

Sekretininjektionstests zeigt in der Literatur verschiedene Kriterien für ein positives Ergebnis.³⁶ In Graz wird das Kriterium von McGuigan verwendet. McGuigan et al schlagen vor, ab einer absoluten Serumgastrinerhöhung von 200 pg/ml nach Sekretininjektion das Ergebnis als positiv zu werten, da dieser Cut-Off-Wert keine falsch positiven und sehr wenige falsch negative Ergebnisse zur Folge hätte.³⁶

Für den Nachweis eines Insulinoms wird ein *Fasten-Test* von 12 bis 72 Stunden verwendet. Dabei muss auf jede Nahrungsaufnahme verzichtet werden und es erfolgt eine klinische Beobachtung des Patienten/der Patientin auf Auftreten von Hyperglykämiesymptomen und regelmäßige Blutabnahmen.³⁷ Diese Untersuchung kann, in Kombination mit einer Bestimmung der Glukose im Blut, sowie des Seruminsulins, des C-Peptids und des Proinsulins bei Verdacht auf das Vorliegen eines Insulinoms durchgeführt werden. Sinkt die Glukose im Blut unter 2,2 mmol/l und/oder steigt das Verhältnis von Insulin zu Glukose über einen Wert von 5,4 und/oder steigt das C-Peptid oder das Proinsulin über den Referenzwert, gilt dies als positiver Fasten-Test.³⁷

Eine weitere Möglichkeit für die Diagnose eines Insulinoms ist der *Insulin-Suppressionstest*.³⁸ Man injiziert Insulin und überprüft die Veränderungen des C-Peptids. Sollten weniger als 50% des C-Peptids supprimiert werden, gilt dieses Ergebnis als positiver Test.³⁸

Bildgebende Verfahren:

Bildgebende Verfahren spielen eine wichtige Rolle in der Primärdiagnostik, sowie im Tumorstaging, aber auch im Follow-Up, wie z.B. zur Kontrolle des Ansprechens auf die Therapie von GEP-NET.³⁹ Guidelines zu ihrem Einsatz wurden von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) veröffentlicht und werden im Folgenden zitiert.^{20,40-46}

Bei PatientInnen mit GEP-NET werden heute die folgenden bildgebenden Verfahren empfohlen: Thoraxröntgen oder Thorax-CT und das CT des Abdomens und der Pelvis.⁴⁷

Zusätzlich können MRTs des Abdomens und des Beckens bei PatientInnen mit Nierenerkrankungen, sowie Allergien gegen intravenöse Kontrastmittel nützlich sein.³⁹ Bei auftretenden klinischen Symptomen, darunter gastrointestinale Blutungen, Erbrechen und abdominelle Schmerzen, wird auch die Endoskopie empfohlen.⁴⁸

Konventionelle bildgebende Verfahren haben bei der Suche nach GEP-NET meist geringe Detektionsraten, bedingt durch ihren meist geringen Durchmesser (<2 cm). Für die Detektion von Primärtumoren bei bereits aufgetretenen Metastasen sind für das CT Detektionsraten von 0-6% beschrieben.⁴⁹⁻⁵² Die Hauptaufgabe der Bildgebung besteht daher im Staging der metastasierten Tumore, sowie in der Kontrolle des Therapieerfolges.³⁹

Die CT-Enterographie besitzt eine hohe Sensitivität für die Detektion von kleinen NET des Dünndarms und eine exzellente Sensitivität für Tumore, die sich sonst lediglich als gastrointestinale Blutung präsentieren.⁵³⁻⁵⁵ Durch die verwendeten Kontrastmittel können kleine Tumore im Rahmen der CT-Enterographie besser detektiert werden. Anstatt von Barium wird hierbei ein neutrales, hyperosmolares Kontrastmittel verwendet, das dem Tumor im Vergleich zum Hintergrund einen schärferen Kontrast verleiht.^{39,53}

Ein weiteres wichtiges Verfahren für die Bildgebung von GEP-NET ist die Szintigraphie.^{56,57} Neuroendokrine Zellen von hoch- und mitteldifferenzierten NET verfügen über Oberflächenrezeptoren, durch die ihre physiologischen Funktionen beeinflusst werden. Ein ubiquitärer Rezeptor ist hierbei der Somatostatinrezeptor (SSTR). Somatostatin bindet an diesen, wird aber schnell von den Peptidasen im Blut wieder abgebaut. Daher wirkt Somatostatin hauptsächlich parakrin. Synthetisch hergestellte Somatostatinanaloga (SSA) verfügen über eine erhöhte Resistenz gegen die Peptidasen und können systemisch eingesetzt werden. Sie binden bevorzugt an den SSTR Subtyp 2 und in geringerem Ausmaß an den Subtyp 5. Diese Rezeptoren werden von den meisten GEP-NET exprimiert. Das am häufigsten verwendete SSA ist Octreotid. Octreotid wird zusätzlich als radioaktiv markierter Tracer in Kombination mit ¹¹¹In-diethylenetriamine pentaacetic acid als DTPA-Octreotid hergestellt.^{56,57}

Bei maligner Entartung behalten die Zellen der GEP-NET meist das Vorkommen von SSTR an ihrer Zelloberfläche, unabhängig ob der Tumor funktionell oder nicht funktionell ist. Daher können die Zellen mithilfe von ^{111}In -DTPA-Octreotid dargestellt werden. Dies gilt sowohl für die Zellen des Primärtumors, als auch für die Zellen der Metastasen.^{56,58}

^{111}In -DTPA-Octreotid wird daher für die Detektion und die Darstellung der Tumorausbreitung von GEP-NET verwendet, sowie für die Fragestellung, ob die spezifische Bestrahlung von Tumorzellen mit radioaktiven Partikeln möglich ist. Octreotid und andere SSA werden dafür gekoppelt mit ^{68}Ga , in der PET verwendet.⁵⁶

In Europa wurde mittlerweile in der Primärdiagnostik die Octreotid- oder Somatostatinrezeptorzintigraphie vom sensitiveren Gallium-DOTANOC-PET CT abgelöst. Für das Staging der NET ist die Somatostatinrezeptorzintigraphie mit SPECT hilfreich.^{20,40,41}

Abbildung 1 zeigt die Verwendung der Somatostatinrezeptorzintigraphie in der Verlaufskontrolle eines NET.

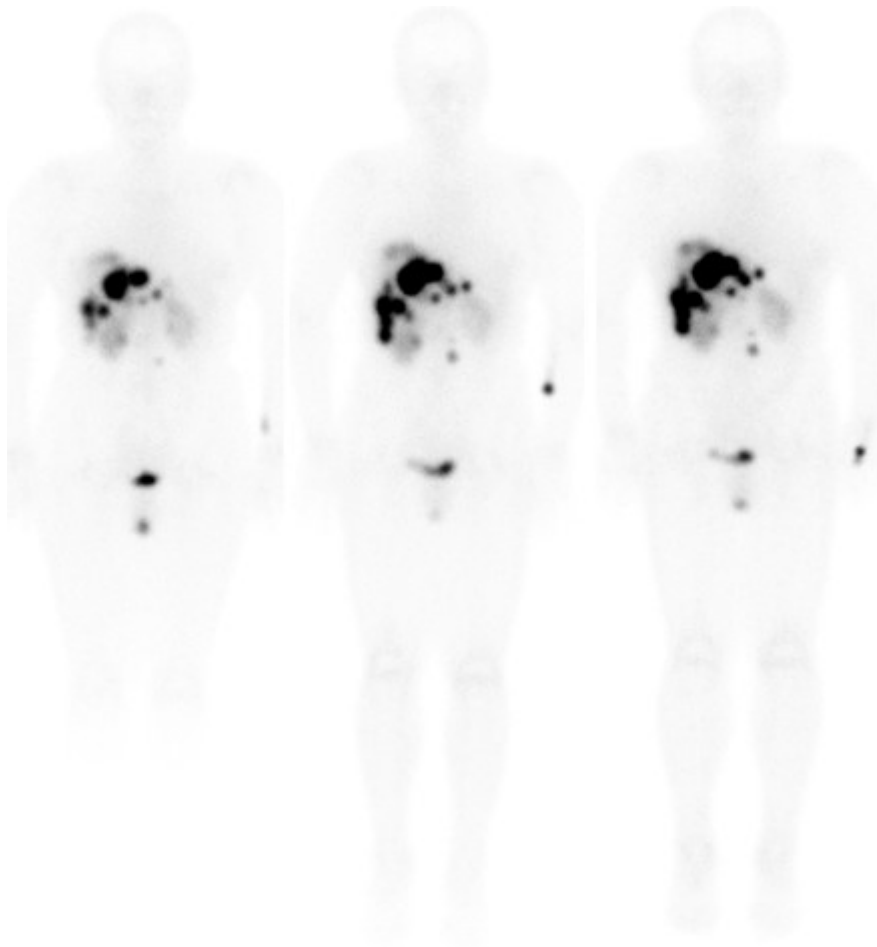


Abbildung 1 Somatostatinrezeptorzintigraphie bei einer Patientin mit Tumorprogression eines pankreatischen NET.

In der Leber sind Signale der Metastasen zu sehen. Dargestellter Verlauf von April 2011 (linkes Bild) bis zum Jänner 2013 (rechtes Bild). Bilder zur Verfügung gestellt von Univ. Prof. Rainer Lipp.

Abbildungen 2 und 3 stellen die Ergebnisse von konventioneller CT und SPECT-CT gegenüber.

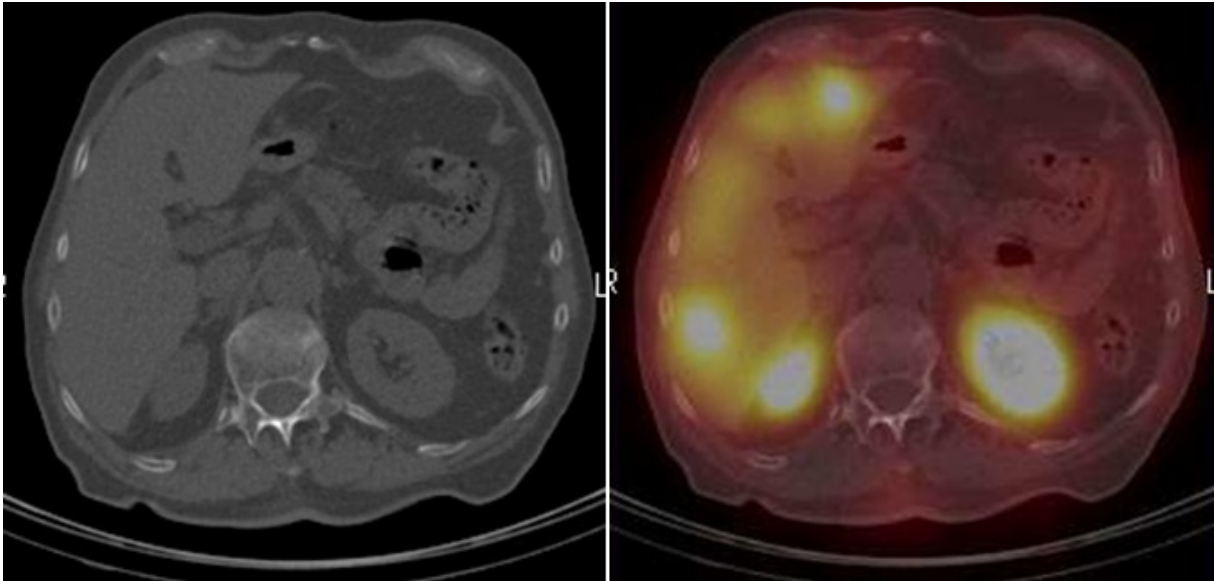


Abbildung 2 Lebermetastasen eines NET mit unbekanntem Primum.

Links im CT, rechts im SPECT/CT. Bilder zur Verfügung gestellt von Univ. Prof. Rainer Lipp.

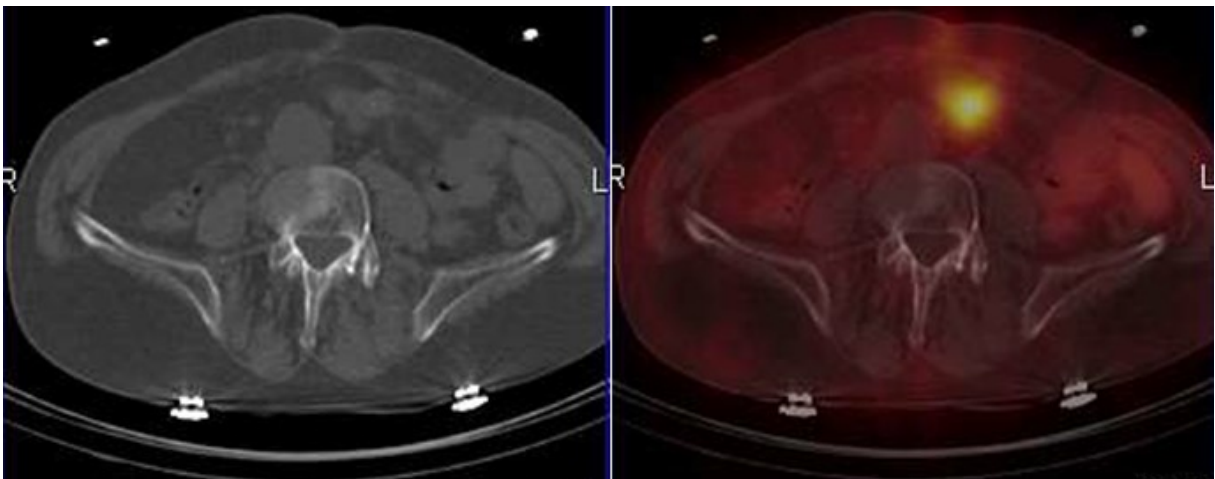


Abbildung 3 Primumsuche bei Verdacht auf NET.

Links im CT, rechts im SPECT/CT. NET im Colon Transversum. Bilder zur Verfügung gestellt von Univ. Prof. Rainer Lipp.

1.1.6 Organspezifische NET-Diagnostik

Diagnostik der Ösophagus-NET:

Neuroendokrine Tumore des Ösophagus sind selten.⁵⁹ Im CT zeigen sich diese als irreguläre Verdickung der Ösophaguswand oder als polypoide Läsionen. Die Bestätigung des Verdachtes auf Ösophagus-NET erfolgt durch die endoskopisch gewonnene Biopsie. Als Differentialdiagnosen muss man benigne Läsionen (Hämangiom, Leiomyom, fibrovaskulärer Polyp) sowie das maligne Ösophaguskarzinom beachten. Die Prognose der Ösophagus-NET hängt von der Eindringtiefe des Tumors und vom Tumorstadium ab.^{39,60}

Diagnostik der Magen-NET:

Die Magen-NET machen insgesamt etwa 12% der gesamten GEP-NET aus. Sie werden in 3 Typen eingeteilt.⁹ Einige Quellen schlagen zusätzlich einen 4. Typ vor, der wenig differenzierte NET enthält, und NET, die endokrine und exokrine Eigenschaften aufweisen.^{61,62}

Typ 1 und Typ 2 Magen-NET präsentieren sich als kleine, multifokale, hypervaskularisierte Tumore im Korpus und Fundus. Typ 2 Magen-NET sind assoziiert mit Hypergastrinämie. Typ 3 Magen-NET präsentieren sich meist als singulärer Tumor, der eine zentrale Nekrose aufweist. Bei Diagnosestellung des Typ 3 Magen-NET bestehen meist bereits Metastasen in den Lymphknoten und in der Leber.³⁹

Differentialdiagnosen des Typ 1 und 2 NET sind Funduspolypen, hyperplastische Polyposis, verschiedene Polyposesyndrome (darunter auch das Peutz-Jeghers-Syndrom und die familiäre adenomatöse Polyposis), das Kaposi Sarkom, das Adenokarzinom, Metastasen (im Besonderen vom Nierenzellkarzinom und vom malignen Melanom) und Glomustumore.^{63,64} Differentialdiagnosen von Typ 3 Tumoren sind das Adenokarzinom, gastrointestinale Stromatumore und das Lymphom.³⁹

Die Diagnose wird mittels Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) gestellt. Um die Infiltrationstiefe der häufig multiplen Tumore und damit ein Tumorstaging zu beurteilen, ist der endoskopische Ultraschall (EUS) hilfreich. Dieser sollte jedenfalls bei größeren (>1cm DM) Tumoren vor geplanter endoskopischer Abtragung durchgeführt werden.^{40,65}

MRT und CT sind bei Typ 1 und Typ 2 Tumoren meist von untergeordneter Rolle. Bei Typ 3 Tumoren werden sie allerdings im Rahmen des Tumorstaging eingesetzt.

Positronenemissionstomographische Untersuchungen mit Ga-DOTATOC können bei PatientInnen mit Typ 2 oder Typ 3 Tumoren ebenfalls im Rahmen des Stagings von Bedeutung werden.⁴⁰

Diagnostik der duodenalen NET:

Die neuroendokrinen Tumore des Duodenums machen etwa 8% der gesamten GEP-NET aus.⁹ Das Karzinoidsyndrom tritt bei NET im Duodenum selten auf. Im Gegensatz zu den NET im Ileum und Jejunum entwickeln sich duodenale NET nur selten aus den enterochromaffinen Zellen, die für die überschüssige Serotoninausschüttung verantwortlich sind. NET des Duodenums entstehen meist aus Gastrin produzierenden G-Zellen oder Somatostatin produzierenden D-Zellen.^{39,64} D-Zell-Tumore entstehen hauptsächlich in der periampullären Region und weisen eine Assoziation mit der Neurofibromatose Typ 1 auf. G-Zell-Tumore treten hingegen sporadisch, oder in Assoziation mit der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) Typ 1, auf.^{64,66,67}

Auch in der Diagnostik der duodenalen NET ist die Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes vorrangig. Die sensitivste Methode ist die ÖGD mit Biopsieentnahme. Frühe Stadien sind häufig Zufallsbefunde. Submuköse Tumore wie z.B. das Gastrinom, werden nur in 30-60% der Fälle diagnostiziert. Essentiell ist die Beschreibung der genauen Lokalisation (periampullär, nicht periampullär) sowie die makroskopische Größe des Tumors und die Biopsieentnahme für das histologische Grading.⁴³

Multiple Ulzerationen in Magen und Duodenum, eventuell in Kombination mit Diarrhoe, sollten immer verdächtig auf ein Zollinger-Ellison-Syndrom sein, welches die Folge eines Gastrinoms ist, und zu einer entsprechenden weiterführenden laborchemischen Abklärung inklusive Gastrinbestimmung im Serum, Chromogranin-A-Bestimmung im Serum und Sekretintest führen soll (siehe Hormonstimulationstests).⁴³

Zur Stadieneinteilung dieser oft kleinen Primärtumore ist der endoskopische Ultraschall essentiell, mit dem die Größe sowie die Tiefenausdehnung, ebenso wie der Lymphknotenstatus beurteilt werden können. Die Infiltration der muscularis propria ist auch bei kleinen Tumoren ein Risikofaktor für die Metastasierung.⁶⁵

Zum Zeitpunkt der Diagnose sind bereits 11% im Stadium IV, 12,6% im Stadium III, 10,3% im Stadium II und 66,2% im Stadium I.⁶⁸ (Zur Stadieneinteilung siehe Tabelle 2)

Im CT zeigen sich duodenale NET als intraluminale Polypen, zirkumferente Wandverdickungen, oder intramurale Gewebeproliferationen, die in der arteriellen und venösen Kontrastmittelphase deutliche Signale geben.^{39,66}

Differentialdiagnosen sind das Duodenaladenom und das Adenokarzinom. Ein hypervaskulär bedingt verstärktes Signal innerhalb des Polypen oder der Duodenalwand ist hinweisend für das Vorliegen eines NET.³⁹

Periampulläre Tumore können den Ductus choledochus verschließen und damit eine Stauung der Gallengänge verursachen. Die endoskopische Gewebsgewinnung ist notwendig für die Diagnose.^{9,39,40}

Diagnostik der NET von Jejunum und Ileum:

26% der GEP-NET entstehen im Dünndarm. Dabei ist das Ileum der häufigste Ursprungsort.^{9,69} Die Diagnose findet bei NET aus Jejunum und Ileum häufig erst spät statt, da diese meist langsam wachsende, asymptomatische Tumore sind, oder unspezifische Symptome verursachen.⁷⁰ Symptomatische Tumore

verursachen abdominelle Schmerzen, gastrointestinale Blutungen und Dünndarmobstruktionen. Im CT sind diese Tumore aufgrund ihrer geringen Größe schwer zu erkennen, jedoch kann die Detektion mit neutralen, oralen Kontrastmitteln wie einer 0,1% Bariumsulfat-Lösung erleichtert werden.^{39,71,72} CT-Angiographien sind nützlich bei der Überprüfung der mesenterialen Gefäßbeteiligung.⁷² Die CT sowie die MRT sind ein wichtiger Teil des Stagings sowie der präoperativen Diagnostik.^{20,73,74} Ga-PET-DOTATOC ist sinnvoll bei der Suche nach einem Primum bei Patienten mit suspeziiertem Tumor.^{20,75}

Tumorsekretionsprodukte sind Serotonin, welches ein Karzinoidsyndrom verursachen kann, sowie Neurotensin B. (siehe Tabelle 7)

30-40% der NET des Dünndarms sind multipel. Außerdem können sie gemeinsam mit anderen Malignomen auftreten.⁷⁶ Die häufigsten zweiten Malignome sind Tumore in: Prostata, Kolon, Brust, Lunge, Bronchus und Harnblase.⁷⁷

Lymphknotenmetastasen treten in 41% der Fälle auf, Fernmetastasen in 30% der Fälle.^{39,78} Der biochemische Nachweis erfolgt durch 5-HIAA und CgA.

Diagnostik der NET der Appendix:

6% der GEP-NET treten in der Appendix auf.⁹ In der Appendix sind die neuroendokrinen Tumore die häufigsten Tumore (60% der Tumore).⁷⁹ Die NET der Appendix sind meist unter 1 cm groß und treten meist bei jungen PatientInnen auf. Sie werden oft zufällig bei Appendektomien gefunden.^{9,80}

Im CT sind diese Tumore aufgrund ihres kleinen Durchmessers schwer zu finden. Zeichen einer Appendizitis, wie die diffuse Verdickung der Appendixwand oder periappendikale Fettstreifen, können dargestellt werden. Größere Tumore können als Weichteilgewebe mit oder ohne Kalzifikationen entdeckt werden.^{39,78}

ENETS legten in ihren Guidelines fest, dass dieselben diagnostischen Verfahren für NET der Appendix empfohlen werden, wie sie auch im Rahmen der Diagnostik von Jejunum und Ileum gelten.⁴²

Diagnostik der NET des Kolons und des Rektums:

NET des Kolons sind üblicherweise über 2 cm groß und treten häufiger im Colon ascendens und im Zäkum auf.^{81,82} Im CT kann kein Unterschied zwischen dem Adenokarzinom und dem NET des Kolons erkannt werden, da sich beide Tumore als zirkumferente Wandverdickung oder als polypoide Masse darstellen, sowie eine Lymphadenopathie aufweisen können.³⁹

Die Serumbestimmung von CgA ist für die Diagnose von NET des Kolons und Rektums hilfreich.^{83,84,85} Auch die β -HCG-Konzentration im Blut kann bei NET im Kolon erhöht sein.⁸⁶

34% der GEP-NET entstehen im Rektum.⁹ Die NET des Rektums sind meist asymptomatisch und werden zufällig im Rahmen einer Koloskopie gefunden.⁸⁷ Im CT können sie als kleine, vereinzelte Noduli oder als große, ulzerierte Masse zu sehen sein. Um die Diagnose eines NET zu bestätigen ist jedoch eine Endoskopie mit Biopsie notwendig.^{9,39}

Zusätzlich kann auch die Bestimmung von PPP im Serum hinweisend für einen rektalen NET sein.⁸⁸

Diagnostik der NET des Pankreas:

Die CT und die MRT werden am häufigsten für die Diagnose der Pankreas NET verwendet. Hierbei liegen Sensitivität und Spezifität über 90%.⁸⁹

Pankreatische NET sind einer endosonographischen Diagnostik zugänglich. Im Nativmodus stellen sie sich in mehr als 80% als im Vergleich zum Pankreasparenchym hypoechogene, oval-sphärische und gut abgrenzbare Tumore dar.^{90,91} In der kontrastmittelverstärkten Endosonographie (CE-EUS) stellen sich pNET in über 80% der Fälle als hypervaskularisierte Läsionen dar.⁹²

Die höchste Sensitivität in der Lokalisation der pankreatischen NET hat die Ga-PET-DOTATOC (86-100%). Die Spezifität liegt im Bereich von 79-100%, mit

Ausnahme der Insulinome, bei denen lediglich eine Spezifität von 25% ermittelt wurde.^{41,93}

Der Sekretininjektionstest kann für die Detektion eines Zollinger-Ellison-Syndroms (ZES) verwendet werden.⁴¹ Bei Patienten, die eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren erhalten, kann es im Rahmen des Tests allerdings zu einem falsch positiven Ergebnis kommen.⁹⁴ Auf die Bestimmung von CgA-Serumwerten sollte verzichtet werden, da diese in bis zu 30% der PatientInnen mit ZES normal sein können.⁹⁵ Bei Unklarheiten in der Diagnose soll die Abklärung in einem spezialisierten Zentrum stattfinden.⁹⁶⁻⁹⁸

Folgende diagnostischen Kriterien gelten für die Diagnose eines Insulinoms⁴¹:

Symptome eines Hyperinsulinismus müssen beobachtet werden, zusätzlich müssen auffällige Pasmakonzentrationen der folgenden Substanzen bestehen: Glukose <55 mg/dl, Insulin ≥ 3.0 $\mu\text{U/ml}$, C-Peptid $\geq 0,6$ ng/ml, Proinsulin $\geq 5,0$ pmol/l.

Nicht funktionelle pNET sollen mithilfe der Serumbestimmung von CgA diagnostiziert werden.⁹⁹ Bei der Entwicklung von hormonellen Symptomen sollen die suspeziierten Hormonerhöhungen mittels Serumbestimmung untersucht werden.⁴¹ Stimulationstests für NET des Pankreas wurden oben beschrieben.

Diagnostik der Metastasen von GEP-NET:

Zum Zeitpunkt der NET-Diagnose haben 21% der PatientInnen bereits Fernmetastasen und 19% Lymphknotenmetastasen.^{39,100} Die Lokalisation der auftretenden Metastasen ist abhängig von der Lokalisation des Primärtumors.¹⁰¹

Lebermetastasen sind üblich für GEP-NET und treten in 37-55% der Fälle auf.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Die meisten Lebermetastasen sind hypervaskulär, 6-20% sind hypovaskulär.^{103,105,106} Die MRT oder alternativ die CT werden für die Detektion von Metastasen im Rahmen des Stagings nach der Erstdiagnose eines high grade NET verwendet. Zusätzlich wird die Somatostatinrezeptorzintigraphie verwendet.^{40,42,45} Der transabdominelle Ultraschall ist für die Suche nach Lebermetastasen geeignet.²⁰ Die MRT (im Besonderen T2 gewichtete Phasen)

wird für die Follow-Up Untersuchungen der Lebermetastasen verwendet.¹⁰⁷ Bei allen pankreatischen NET, die kein Insulinom sind, wird die PET/CT vorrangig für das Staging verwendet.⁴¹

Seltener Lokalisationen für Metastasen sind Weichteilgewebe, Herz, Niere, Gehirn, Brust und Hoden.^{87,104,108,109}

1.1.7 Therapie der GEP-NET: Therapieziele und Therapieoptionen

Die Therapie der GEP-NET verfolgt 2 Ziele: Zum einen wird auf die Verlangsamung oder die gänzliche Umkehrung des Wachstums und der Aussaat der Tumore abgezielt. Zum anderen werden die Symptome der Hormonüberproduktion gelindert. Bei lokalisierten Tumoren können diese Ziele durch chirurgische Entfernung erreicht werden. Zum Zeitpunkt der Diagnose bestehen allerdings bereits meist Metastasen.⁸

Für die Kontrolle des Tumorwachstums bei metastasierten Tumoren werden neben operativer Therapie und Tumordebulking folgende Verfahren angewandt^{8,110-114}

- Somatostatinanaloga
- mTOR Inhibitoren
- Sunitinib
- Chemotherapie mit Streptozotocin alleine oder in Kombination mit Doxorubizin oder Fluoruracil.
- Interferon- α in hoher Dosierung.
- Lokal ablativ Verfahren: Die Zerstörung von Lebermetastasen durch transarterielle Chemoembolisation (TACE). Der Zugang findet hierbei über die Leberarterien statt. Alternativ ist auch eine direkte Infiltration der Metastasen mit zytotoxischen Substanzen möglich. Außerdem gehört zu diesen Verfahren die Radiofrequenzablation.
- Radionuklid-Therapien

Zur Sinnhaftigkeit der operativen Therapie und des Tumordebulkings ist die Datenlage kontrovers und wird in den folgenden Absätzen diskutiert. Die Überprüfung des Erfolges dieser Verfahren in Graz war das Ziel der retrospektiven Analyse meiner Diplomarbeit.

Für die Therapie der pathologischen Hormonproduktion werden folgende Verfahren angewandt⁸:

- Die Funktion des Zielgewebes kann blockiert werden. Diaxozid wird bei Hyperinsulinämie verwendet. Protonenpumpeninhibitoren, H2-Blocker oder die chirurgische Magenresektion können bei Gastrinomen angewandt werden. Die Darmmotilität kann bei Diarrhö im Rahmen von Somatostatinomen, Gastrinomen und VIPomen, beispielsweise mit Loperamid, gehemmt werden.
- Die Freisetzung der Transmitter aus den Tumorzellen kann blockiert werden. Mithilfe von Somatostatin und künstlich hergestellten Analoga (Octreotid und Lanreotid) kann, sofern die Tumorzellen noch auf diesen Reiz reagieren, die Hormonausschüttung verringert werden. Dies führt zu einer Symptomlinderung und in manchen Fällen auch zur Tumorregression. Nebenwirkungen dieser Therapie sind leichte Hyperglykämie, Steatorrhoe, abdominelle Schmerzen, Übelkeit und ein langfristig erhöhtes Gallensteinrisiko.

1.1.8 Kurative chirurgische Therapie, Tumor-Debulking und lokal ablative Verfahren

Die einzige bekannte kurative Therapiemöglichkeit von GEP-NET ist die chirurgische Entfernung des Tumors.¹¹⁵ Im Folgenden werden auch interventionelle oder chirurgische Therapien diskutiert, deren Ziel es ist, die Tumormasse zu reduzieren, ohne dass eine vollständige Tumorentfernung möglich ist. Diese sind das Tumor-Debulking und lokal ablative Verfahren, deren Wirksamkeit in der Literatur kontroversiell eingeschätzt wird.

Therapie von G1 und G2 Tumoren:

ENETS nennen in ihren Guidelines bei PatientInnen mit G1 und G2 Tumoren, unabhängig davon, ob Leber- oder Lymphknotenmetastasen bestehen, eine chirurgische Therapie mit kurativem Ziel als mögliche Option.⁴⁴

Sollte eine kurative Therapie nicht möglich sein, nennen ENETS folgende Alternativen:

- Lokoregionäre Therapien oder lokal ablative Therapien. Dies sind die Radiofrequenzablation und die TACE. Die Wahl des Verfahrens soll individuell von PatientIn zu PatientIn abgewogen werden, da vergleichende Studien fehlen.⁴⁴
- Die chirurgische Behandlung mit dem Ziel der Cytoreduktion (Tumor-Debulking) wird als Alternative zu lokoregionären Therapien vorgeschlagen, vor allem bei PatientInnen mit funktionellen Tumoren, aber auch bei PatientInnen, die an der Tumorlast leiden. Unklar ist, ob auch asymptomatische PatientInnen einen Vorteil vom Tumor-Debulking haben. Die Resektion und/oder Ablation von metastasierten GEP-NET im Rahmen einer cytoreduktiven Indikation wurde in mehreren Studien als für die PatientInnen vorteilhaft beschrieben.¹¹⁶⁻¹¹⁸

Operative Therapie von G3 Tumoren:

Auch bei PatientInnen mit G3 Tumoren wird die kurative chirurgische Entfernung als Möglichkeit genannt, sollte der Tumor noch im lokalisierten Stadium sein.⁴⁵

Bei Tumoren, die schwere Komorbiditäten verursachen und bei Tumoren, deren anatomische Lage eine Resektion aufgrund der hohen einhergehenden Morbidität nicht zielführend enden lassen würden (z. B. am Ösophagus), werden Chemo- und/oder Radiotherapie empfohlen. Tumor-Debulking sowie lokal ablative Verfahren sind bei G3 Tumoren allerdings nicht empfohlen.⁴⁵

Studien zum Tumor-Debulking und zur Cytoreduktion bei Patienten mit G1 bis G3 Tumoren:

- Mayo et al untersuchten das 5-Jahres-Überleben und das 10-Jahres-Überleben von 339 PatientInnen, die eine auf die Leber gerichtete chirurgische Therapie mit dem Ziel des Tumor-Debulkings erhielten.¹¹⁹ Nach 5 Jahren lebten noch 74%, nach 10 Jahren lebten noch 51% der 339 PatientInnen. Bei 94% der PatientInnen trat innerhalb von 5 Jahren erneut Tumorgewebe in der Leber auf.
- Taner et al untersuchten das 5- und 10-Jahres-Überleben bei PatientInnen, die, zusätzlich zu einer chirurgischen Behandlung, eine Radiofrequenzablation zum Tumor-Debulking erhielten.¹²⁰ Nach 5 Jahren lebten noch 80% der PatientInnen. Nach 10 Jahren lebten noch 59% der PatientInnen.
- Watzka et al untersuchten 451 NET-PatientInnen, von denen 204 PatientInnen Metastasen in der Leber aufwiesen.¹¹⁵ 94 dieser PatientInnen erhielten eine chirurgische Therapie. Diese wurde, je nach PatientIn, mit kurativer, oder in palliativer Absicht durchgeführt. Im Vergleich des 10-Jahres-Überlebens stellten sie folgende Beobachtungen auf: Bei PatientInnen mit vollständiger Resektion des Tumors (R0) lag dieses bei 90,4%. Bei PatientInnen mit R1-Operationen lag es bei 53,4% und bei PatientInnen mit R2-Operationen (in der Arbeit wird in diesen Fällen von Tumor-Debulking gesprochen) lag es bei 51,4%. Diese Werte stehen im Vergleich zu PatientInnen, die keine chirurgische Therapie an der Leber erhielten mit 19,4%.
- Yuan et al führten eine Metaanalyse von 7 Studien durch und verglichen die Überlebensraten von PatientInnen mit pNET und vorhandenen Lebermetastasen bei PatientInnen, die eine chirurgische Therapie erhielten und bei PatientInnen, die keine chirurgische Therapie erhielten.¹²¹⁻¹²⁸ Sie beobachteten, dass die Leberresektion mit einer signifikanten Besserung der Symptomatik der PatientInnen einhergeht. Außerdem beobachteten sie auch, dass das 2-, das 3- und das 5-Jahres-Überleben von PatientInnen, die eine chirurgische Therapie erhielten, besser war als bei PatientInnen, die keine chirurgische Therapie erhielten.

Kombinierte chirurgische und medikamentöse Therapie:

Deutsch et al untersuchten erwachsene PatientInnen mit metastasierten GEP-NET im Zeitraum von Dezember 1997 bis Juni 2013.⁵ Inkludiert wurden hierbei nur PatientInnen, deren NET durch eine Biopsie histologisch bestätigt wurde.

Alle ausgewählten PatientInnen wiesen metastasierte NET auf, die refraktär auf eine medikamentöse Therapie waren, wobei die Progression entweder radiologisch, oder aber zumindest klinisch beobachtet werden musste. Insgesamt verwerteten sie die Daten von 49 chirurgisch behandelten PatientInnen, von denen 34 zusätzlich Somatostatinanaloga erhielten.

Die Operationen wurden hierbei mit dem Ziel der Cytoreduktion von mindestens 80-90% der Tumormasse durchgeführt. Nicht resezierbare Tumore wurden durch lokal-ablative Verfahren therapiert.

Zum Vergleich wurden Daten aus dem SEER Programm des amerikanischen National Cancer Institutes (Surveillance, Epidemiology and End Results) herangezogen. Dies ist ein gesammeltes Tumorregister der Vereinigten Staaten von Amerika. Alle PatientInnen mit im Zeitraum von Jänner 2003 bis Dezember 2009 diagnostizierten GEP-NET wurden aus diesem Tumorregister ausgewählt, wobei PatientInnen mit rein lokoregionären GEP-NET ausgeschlossen wurden.

Alle PatientInnen von Deutsch et al zeigten eine Besserung der Symptomatik, nachdem die cytoreduktive Therapie durchgeführt worden war.⁵ PatientInnen mit wiederkehrender Erkrankung entwickelten innerhalb von 24 bis 48 Monaten wieder Symptomatik.

34 PatientInnen erhielten Somatostatinanaloga. Diese erhielten 10 PatientInnen vor und 24 PatientInnen nach der chirurgischen Resektion. Bei PatientInnen, die nach der Resektion Somatostatinanaloga erhielten, zeigten sich signifikant bessere Ergebnisse. Grundsätzlich erhielten PatientInnen mit aggressiveren Tumorerkrankungen Somatostatinanaloga, bedingt durch aufgetretene perineurale oder lymphovaskuläre Invasion sowie höherem Tumorgrading.

Die PatientInnenakten, die aus dem SEER Programm entnommen worden waren, wurden anhand der erhaltenen Therapie in Kohorten aufgeteilt. 104 PatientInnen

erhielten eine Kombinationstherapie aus Somatostatinanaloga und Resektion. Hierbei lagen das 5- und 10-Jahres-Überleben bei 68,3% und 60,0%. 202 PatientInnen wurden nur chirurgisch behandelt. Hierbei lagen das 5- und 10-Jahres-Überleben bei 50,0% und 36,0%. 1093 PatientInnen erhielten weder Somatostatinanaloga, noch eine chirurgische Therapie. Hierbei lagen das 5- und 10-Jahres-Überleben bei 34,3% und 26,3%.

Diese Studien berücksichtigend stellt sich die Frage, ob eine chirurgische Intervention zur Massenreduktion des NET hilfreich ist, oder nicht.

1.1.9 Ziel meiner Studie

Studien zu GEP-NET sind aufgrund der Seltenheit dieser Tumore vergleichsweise selten und schließen oft nur relativ niedrige PatientInnenzahlen ein.

Nichtsdestotrotz hat das Tumor-Debulking in den oben genannten Studien günstige Ergebnisse für das Überleben der PatientInnen gezeigt. Im Rahmen meiner retrospektiven Studie soll der Effekt des Tumor-Debulkings bei PatientInnen des LKH Graz untersucht werden.

Im Speziellen sollen die folgenden möglichen Einflussfaktoren auf das PFS untersucht werden:

- Tumorlokalisierung
- Grading
- Art der Erstlinientherapie
- Ki-67-Index
- Geschlecht
- Metastasierungsmuster

2. Methoden

2.1 PatientInnenkollektiv

Im Rahmen der Erstellung eines österreichischen Tumorregisters für NET wurden alle PatientInnen, die sich im Zeitraum von Jänner 2014 bis Dezember 2015 an der NET-Ambulanz des LKH Graz eingefunden hatten, zur Teilnahme am Register eingeladen. Die PatientInnen wurden nach erfolgter NET-Diagnose zum weiteren Management zugewiesen. Die PatientInnen wurden im Rahmen der laufenden Studie „Progressionsbeurteilung neuroendokriner Tumore – ein prospektives multizentrisches Projekt“ rekrutiert, für die eine Genehmigung des Ethikkomitees der Meduni Graz mit der Nummer 26-022 besteht. Die im klinikinternen Programm Medocs zugänglichen Daten der PatientInnen, die im Zusammenhang mit der NET-Erkrankung stehen, wurden bearbeitet. Etwaige Befunde von anderen Krankenhäusern wurden angefordert und in ausgedruckter Form bearbeitet. Folgende Befunde wurden in das Tumorregister eingefügt:

- Histologische Befunde
- Labormedizinische Befunde
- Radiologische Befunde
- Chirurgische Operationsberichte
- Befunde, die im Rahmen der Kontrollen in der NET-Ambulanz erhoben wurden
- Endoskopische Befunde
- Sonstige Befunde, die in Zusammenhang mit der NET-Erkrankung stehen (erstes beschriebenes Auftreten von tumorbedingter Symptomatik, symptombedingte stationäre oder ambulante Behandlung an anderen Krankenhäusern)

2.2 Für die Studie verwendete Daten

Die ausgewerteten Daten wurden anonymisiert in einem passwortgeschützten, online zugängigen Tumorregister gespeichert. Das Tumorregister wurde von der österreichischen Gesellschaft für neuroendokrine Tumore (ANETS) erstellt und besteht seit 2014. Die im Register befindlichen Daten wurden im Rahmen dieser Diplomarbeit ausgearbeitet und zusammengefasst. Im Tumorregister wurden im Speziellen folgende Informationen festgehalten, die im Rahmen meiner Studie ausgewertet wurden:

- Lokalisation des Primums
- Grading
- Die durchgeführten und erhaltenen Therapien (sowohl chirurgisch, als auch konservativ)
- Ki-67-Index
- Geschlecht
- Vorkommen/Lokalisation von Metastasen

Zusätzlich wurde das TNM-Stadium der Tumore in das Register eingetragen.

2.3 PatientInnenselektion

Aus der Gruppe aller PatientInnen, die in einem 24-monatigen Zeitraum die Ambulanz aufgesucht hatten und die der Teilnahme am Register zustimmten, wurden jene mit metastasierten NET ausgewählt, bei denen der Beginn der Erstlinientherapie zumindest 6 Monate zurücklag. Diese wurden, je nach erhaltener Erstlinientherapie, in 2 Gruppen eingeteilt: PatientInnen, die als Erstlinientherapie eine chirurgische Resektion oder ein lokal-ablatives Verfahren erhalten hatten, und PatientInnen, die als Erstlinientherapie eine medikamentöse Therapie mit Somatostatinanaloga und/oder targeted therapies und/oder eine Chemotherapie und/oder eine Radiotherapie erhalten hatten.

2.4 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mithilfe deskriptiver Statistik in Tabellen und Grafiken dargestellt. Zur statistischen Auswertung wurde das Computerprogramm SPSS 23 verwendet. Die Kaplan-Meier-Methode wurde für den Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) verwendet. Das PFS ist das Zeitintervall zwischen der erfolgten Erstlinientherapie und dem Auftreten einer klinischen und/oder radiologischen Progression der Erkrankung. Verschiedene Primärlokalisationen, Tumorgradings, Arten der Erstlinientherapie, Ki-67-Indices, Geschlechter und Metastasierungsmuster wurden verglichen.

3. Ergebnisse

3.1 PatientInnenkollektiv

Im Zeitraum von Jänner 2014 bis Dezember 2015 stimmten 88 PatientInnen in der NET-Ambulanz einer Teilnahme an der Studie und der Eintragung in das Register zu.

Klinische Charakteristika, wie Alter, Geschlechtsverteilung, Erstlinientherapie, Lokalisation des Primärtumors, Tumorgrading, Metastasen, Ki-67-Index und Symptomatik sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Von 4 extraintestinalen Tumoren entfielen 3 auf pulmonale NET und 1 auf ein Teratom im Ovar mit NET-Anteil. Insgesamt konnte bei 5 PatientInnen kein Primärtumor entdeckt werden.

Bei 11 PatientInnen wurde kein Grading vorgenommen. Gründe dafür waren ein unbekanntes Primum, zu wenig Probenmaterial für eine histologische Beurteilung und die Ablehnung einer histologischen Probenentnahme seitens des Patienten/der Patientin.

Bei 18 PatientInnen wurde der Ki-67-Index nicht erhoben. Die Gründe dafür decken sich mit den Gründen für ein nicht verfügbares Grading. Außerdem hatten einige PatientInnen ihre NET-Diagnose in den 1980er Jahren erhalten. In den histologischen Befunden dieser Zeit waren keine Ki-67-Indices vermerkt.

Tabelle 8 Das PatientInnengut der NET-Ambulanz

TeilnehmerInnenzahl (n)		88
Geschlecht	Männer	45
	Frauen	43
Alter (in Jahren)	Durchschnitt	61
	Median	64
	JüngsteR PatientIn	26
	ÄltesteR PatientIn	90
Erstlinientherapie	Operation	48
	Lokal-ablative Therapie	1
	Medikamentöse Therapie	15
	Endoskopische Abtragung	20
	Chemotherapie	1
	Radiotherapie	1
	keine Therapie	2
Lokalisation des Primums	Ösophagus	1
	Magen	11
	Duodenum	6
	Jejunum	1
	Ileum	21
	Appendix	1
	Zäkum	3
	Sigma	1
	Rektum	11
	Pankreas	23
	Extraintestinal	4
	Unbekannt	5
Tumorgrading	G1	42
	G2	29
	G3	6
	Unbekannt	11
Metastasen	Hepatisch unilobär	6
	Hepatisch bilobär	34
	Nur extrahepatisch	20
	Keine Metastasierung entdeckt	28
Ki-67-Index	≤ 10%	56
	> 10%	14
	Unbekannt	18
Tumorbedingte Symptomatik	Ja	50
	Nein	38

3.1.1 PatientInnenselektion

Von den 88 PatientInnen, die in das Tumorregister eingetragen worden waren, wurden 25 PatientInnen herausgefiltert, die für die folgenden Auswertungen herangezogen wurden. Für die Auswertung wurden folgende Anforderungen der GEP-NET PatientInnen vorausgesetzt:

1. NET-bedingte Metastasen
2. Eine bestehende Form von Erstlinientherapie
3. der Beginn ihrer Erstlinientherapie liegt länger als 6 Monate zurück

28 PatientInnen wurden nicht bearbeitet, weil sie keine durch ihren NET bedingten Metastasen aufwiesen. 2 PatientInnen wurden nicht bearbeitet, weil ihr NET nicht therapiert wurde. 33 PatientInnen wurden nicht bearbeitet, weil der Beginn ihrer Erstlinientherapie kürzer als 6 Monate zurücklag und somit keine Aussage über ihr PFS (progressionsfreies Überleben) getroffen werden konnte. (siehe Abbildung 4)

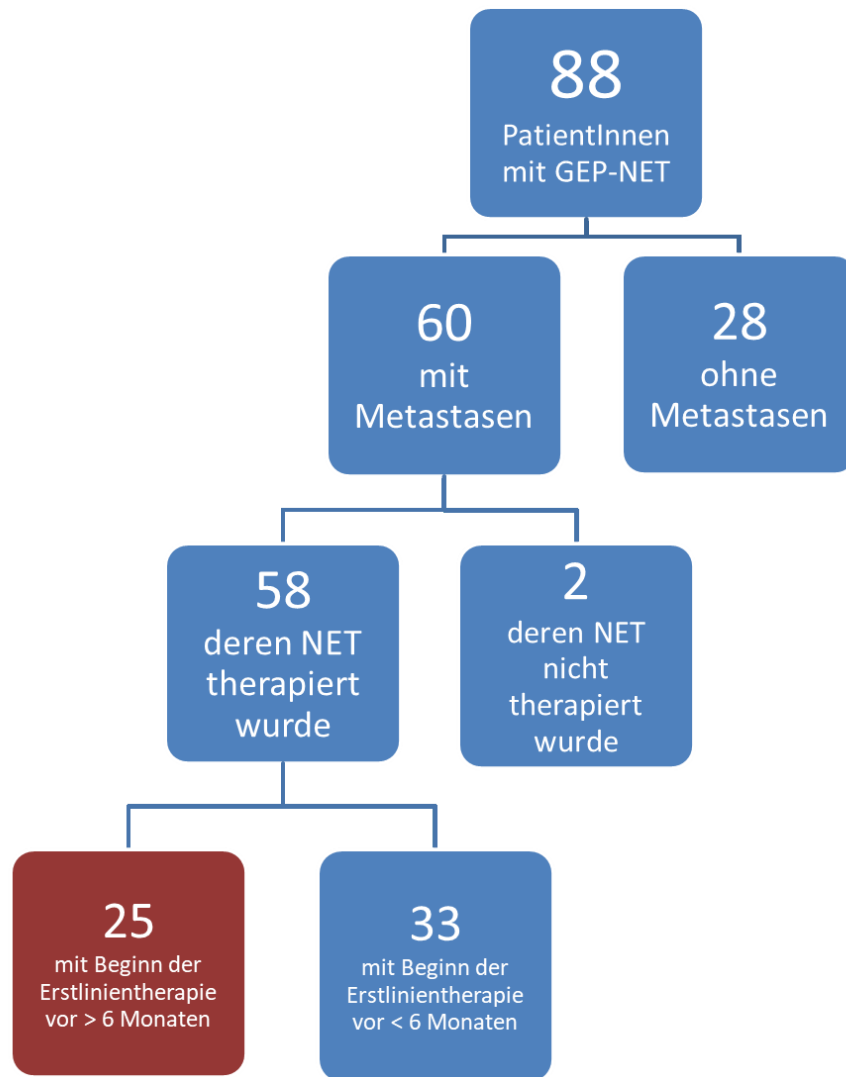


Abbildung 4 Selektion des PatientInnenguts

Für die 25 zur Auswertung herangezogenen PatientInnen ergaben sich die in Tabelle 9 beschriebenen Charakteristika.

Tabelle 9 In die Analysen einbezogenes PatientInnengut

TeilnehmerInnenzahl (n)		25
Geschlecht	Männer	14
	Frauen	11
Alter (in Jahren)	Durchschnitt	65
	Median	66
	JüngsteR PatientIn	26
	ÄltesteR PatientIn	90
Erstlinientherapie	Operation	10
	Medikamentöse Therapie	15
Lokalisation des Primums	Duodenum	3
	Ileum	9
	Zäkum	1
	Rektum	1
	Pankreas	10
	Unbekannt	1
Tumorgrading	G1	13
	G2	11
	Unbekannt	1
Metastasen	Hepatisch unilobär	4
	Hepatisch bilobär	19
	Nur extrahepatisch	2
Ki-67-Index	≤ 10%	19
	> 10%	4
	Unbekannt	2
Tumorbedingte Symptomatik	Ja	21
	Nein	4

3.2 Einfluss der Art der Erstlinientherapie (chirurgisch vs konservativ) auf das PFS bei PatientInnen mit metastasierten GEP-NET

10 PatientInnen wurden chirurgisch behandelt, 15 PatientInnen wurden konservativ behandelt. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit der chirurgischen Therapie im Vergleich zur Gruppe mit der konservativen Therapie beobachtet werden ($p=0,237$). In beiden Gruppen zeigten die ersten 50% der PatientInnen bereits innerhalb der ersten 20 Monate eine Progredienz (Abbildung 5).

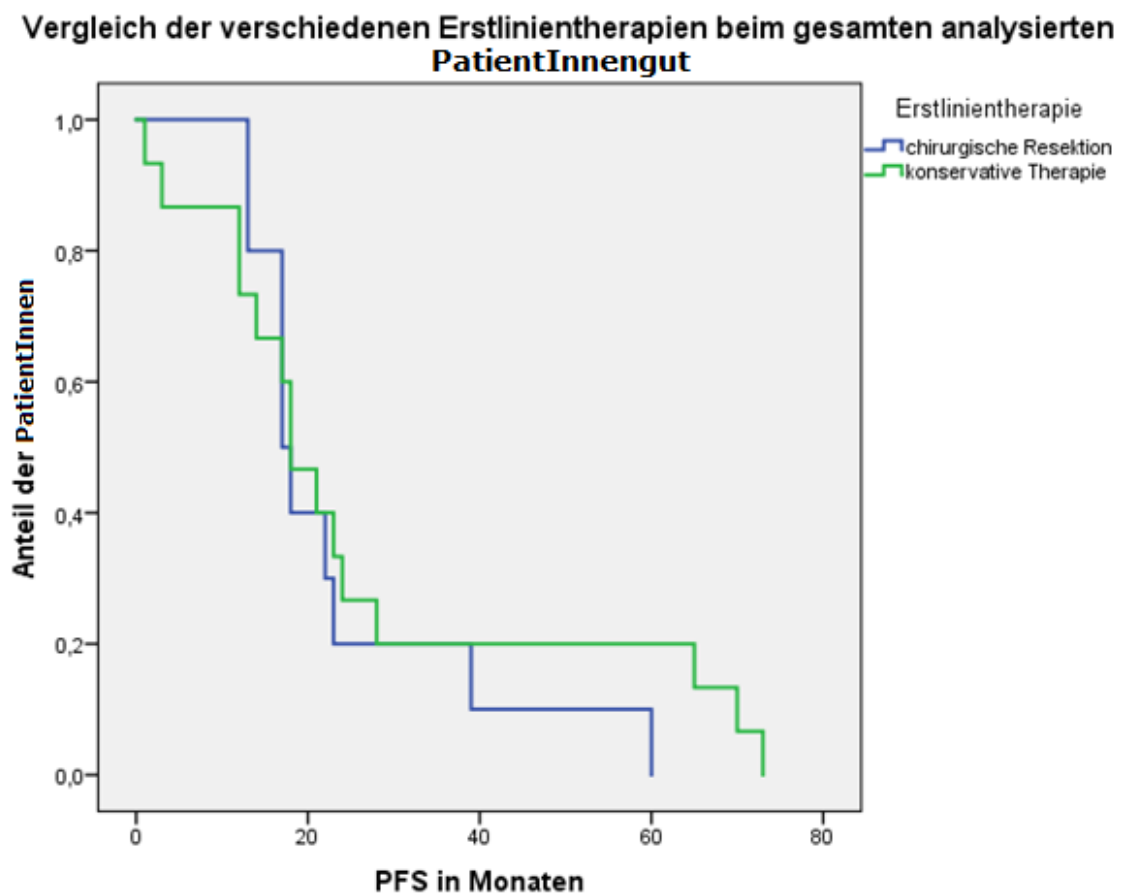


Abbildung 5 Vergleich des progressionsfreien Überleben (PFS) nach erfolgter chirurgischer oder konservativer Erstlinientherapie eines GEP-NET.

3.3 Einfluss der Primärlokalisationen der GEP-NET auf das PFS bei chirurgischer und konservativer Erstlinientherapie

Eine chirurgische Erstlinientherapie erfolgte bei 5 PatientInnen mit pankreatischen NET, bei 4 PatientInnen mit ilealen NET, und bei 1 Patienten mit einem NET, der weder im Ileum, noch im Pankreas lag. Ileale GEP-NET hatten bei chirurgischer Therapie ein signifikant längeres PFS (PFS-Mittelwert: 27 Monate vs 16 Monate) als pankreatische NET ($p=0,033$, Abbildung 6).

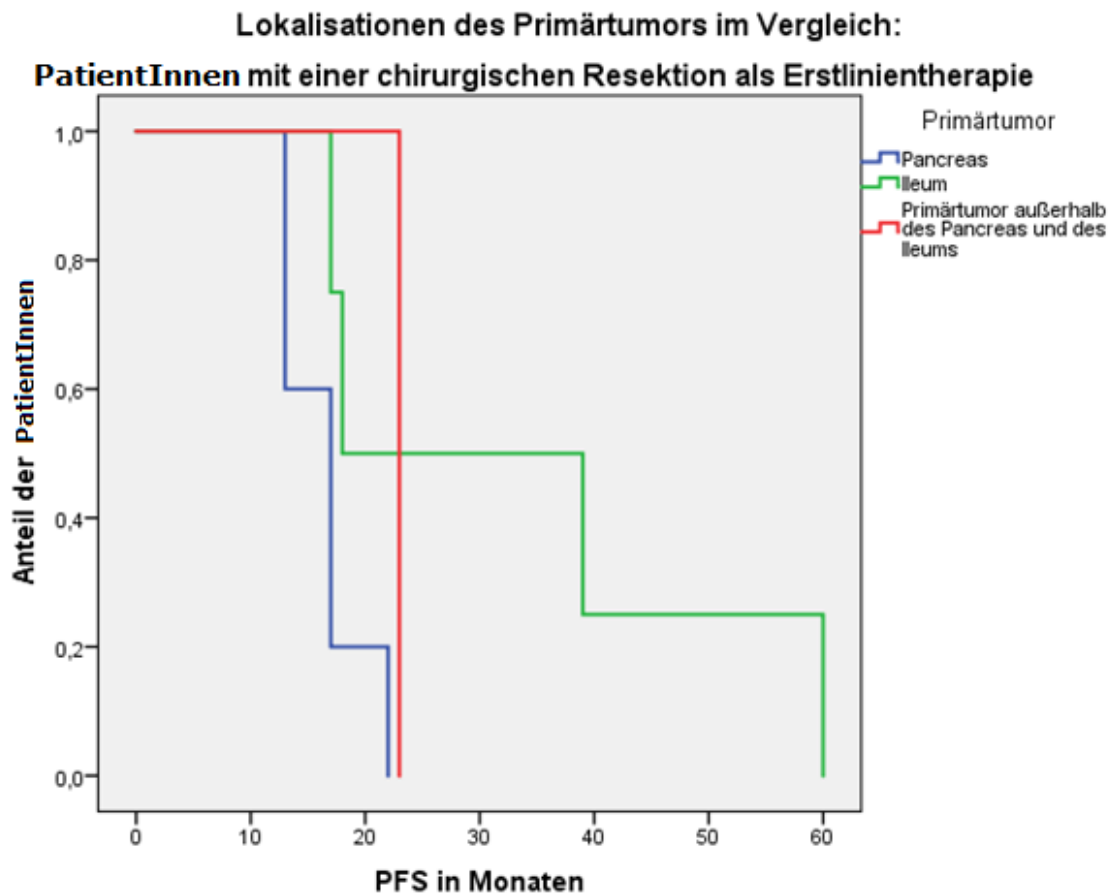


Abbildung 6 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei chirurgischer Resektion oder TACE als Erstlinientherapie bei unterschiedlichen Lokalisationen des Primärtumors.

Eine konservative Erstlinientherapie erfolgte bei jeweils 5 PatientInnen mit pankreatischen NET, ilealen NET und NET, die weder im Pankreas, noch im Ileum lagen. Extrapankreatische GEP-NET hatten bei konservativer Therapie ein signifikant längeres PFS als pankreatische NET (PFS-Mittelwert 33 Monate vs 14 Monate) ($p=0,010$, Abbildung 7).

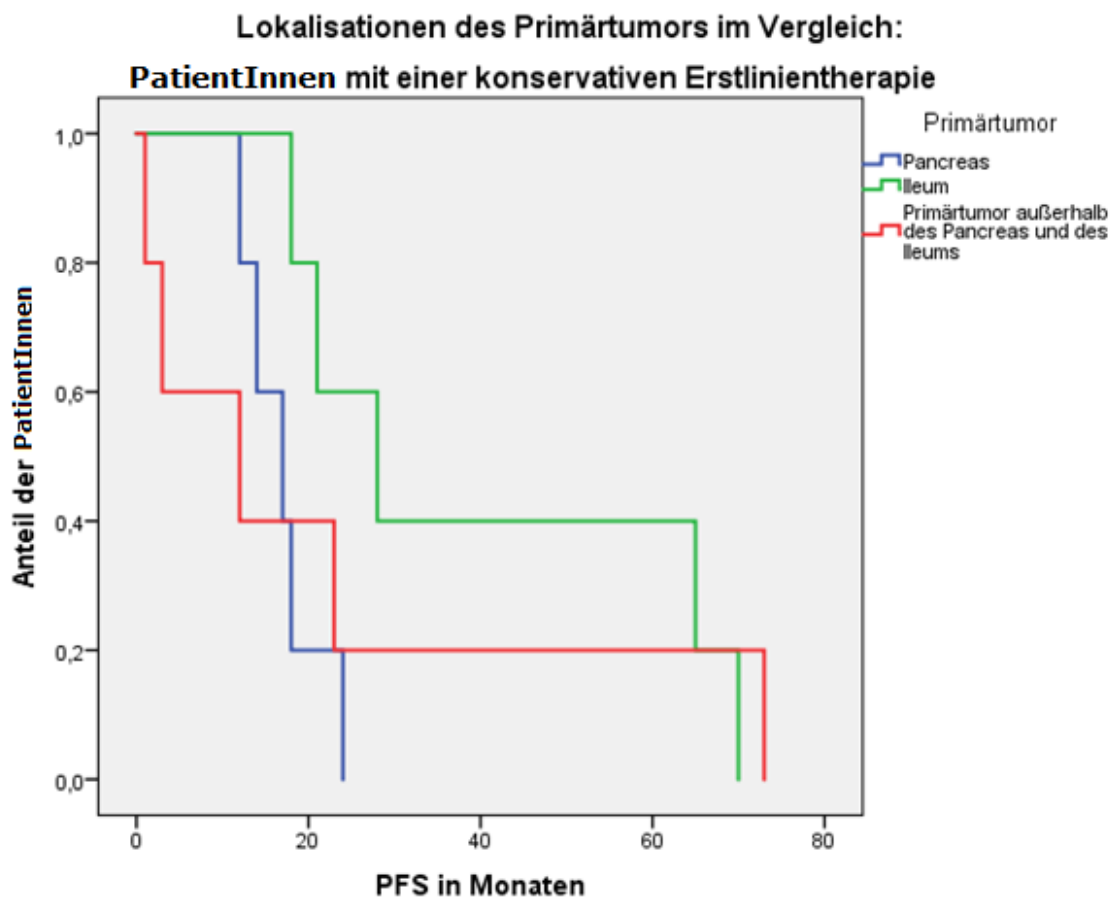


Abbildung 7 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei konservativer Erstlinientherapie bei unterschiedlichen Lokalisationen des Primärtumors.

Der Vergleich des PFS nach chirurgischer und konservativer Erstlinientherapie ergab keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Primärlokalisierung des NET. (Abbildungen 8,9)

Abbildung 8 zeigt die PatientInnen, deren Primärtumor dem Pankreas entstammt. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden ($p=0,551$). 5 PatientInnen wurden konservativ behandelt, 3 PatientInnen wurden chirurgisch behandelt.

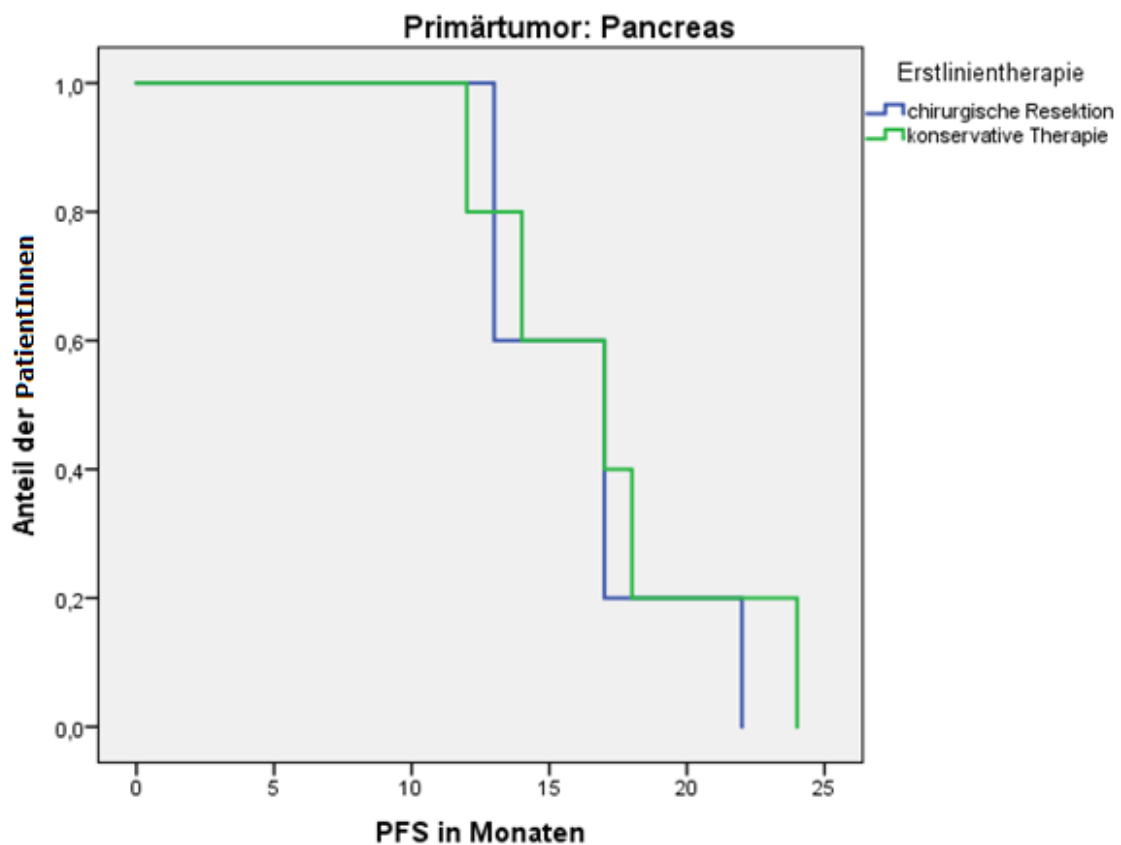


Abbildung 8 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach chirurgischer bzw. konservativer Erstlinientherapie.

Abbildung 9 zeigt die PatientInnen, deren Primärtumor dem Ileum entstammt. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden ($p=0,378$). 5 PatientInnen wurden konservativ behandelt, 4 PatientInnen wurden chirurgisch behandelt.

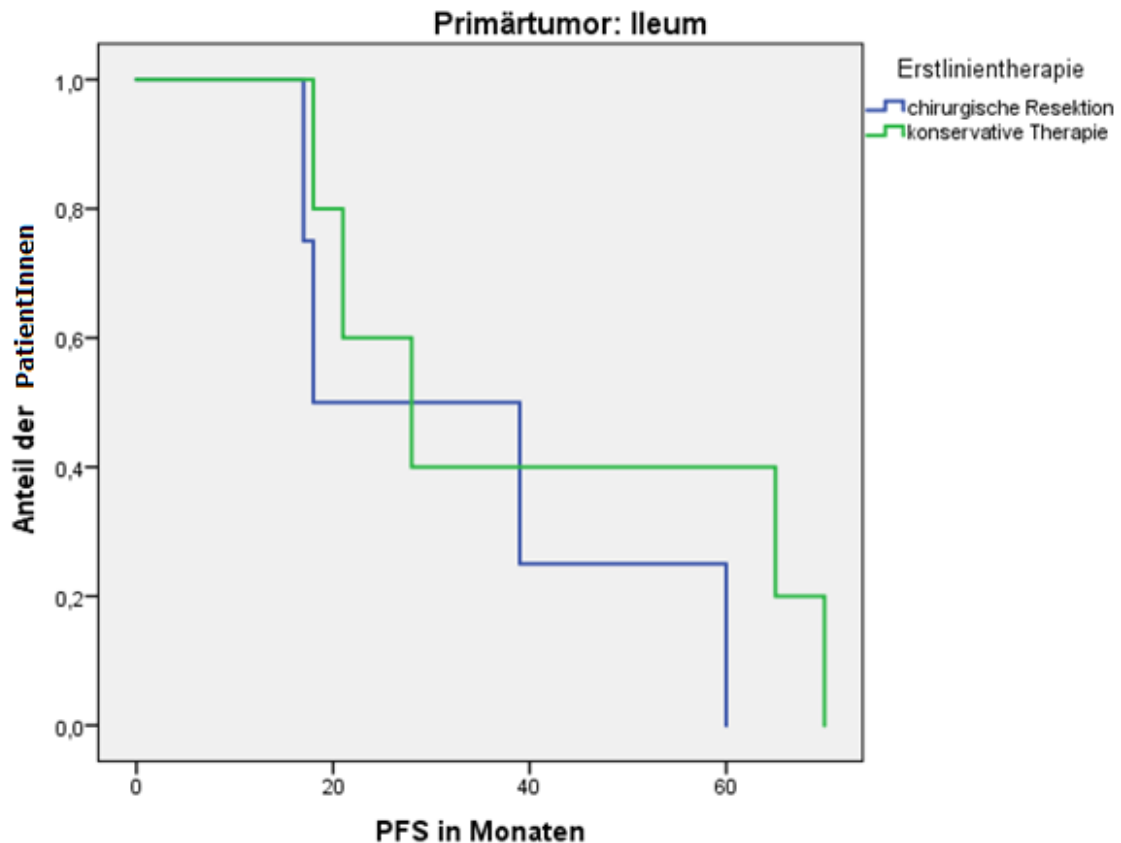


Abbildung 9 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach chirurgischer bzw. konservativer Erstlinientherapie.

Der Vergleich des PFS bei anderen Primärlokalisationen war aufgrund zu geringer Patientenzahlen nicht möglich.

3.4 Einfluss der Gratings auf das PFS unter chirurgischer oder konservativer Erstlinientherapie

Abbildung 10 zeigt die PatientInnen mit Tumoren mit dem Grading G1. Insgesamt hatten 13 PatientInnen einen NET mit dem Grading G1. 7 PatientInnen wurden chirurgisch behandelt, 6 PatientInnen wurden konservativ behandelt. Ein signifikant besseres Überleben wurde bei den PatientInnen beobachtet, die eine konservative Erstlinientherapie erhielten ($p=0,036$, PFS-Mittelwert: 21 Monate vs 42 Monate). Während die ersten 60% der PatientInnen beider Gruppen eine zeitlich nahe progrediente Symptomatik zeigten, ergab sich bei den letzten 40% ein deutlicherer Unterschied. PatientInnen, die eine konservative Therapie erhielten, hatten ab diesem Punkt eine deutlich verzögerte Progression.

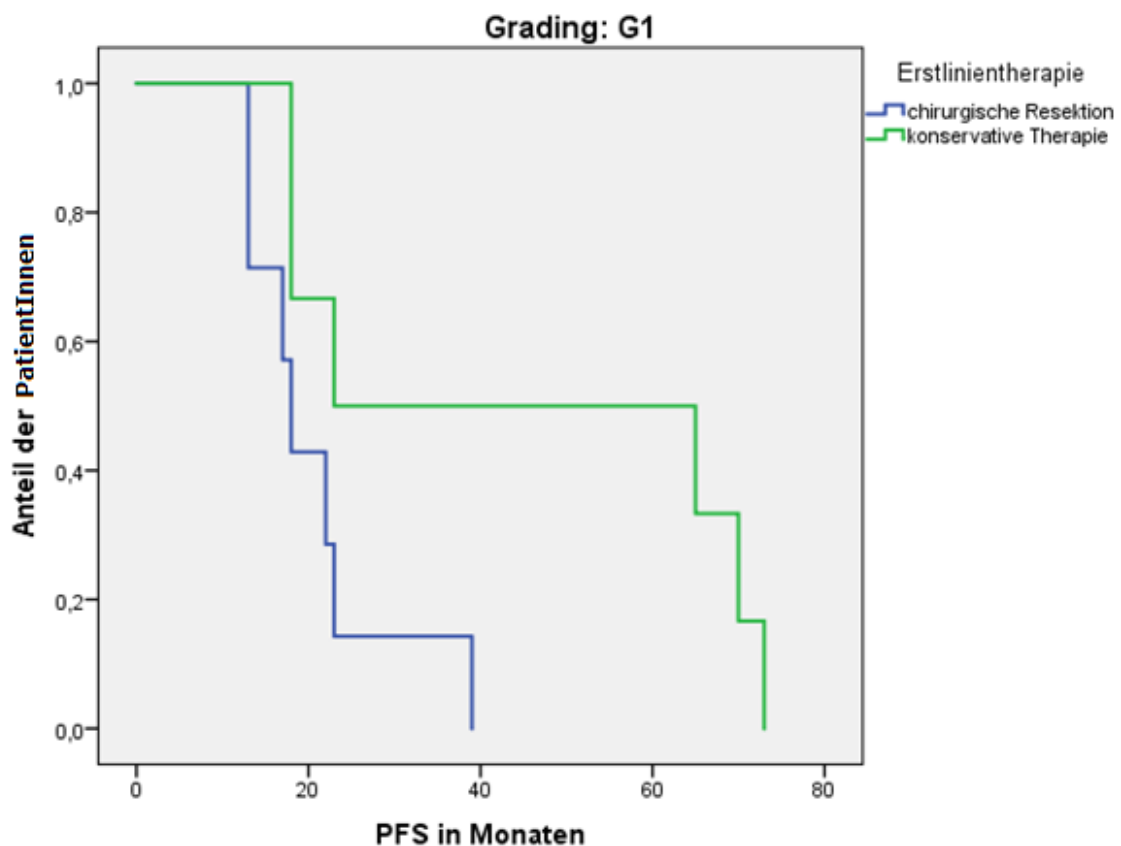


Abbildung 10 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach chirurgischer oder konservativer Erstlinientherapie.

Abbildung 11 zeigt die PatientInnen mit Tumoren mit dem Grading G2. Insgesamt hatten 11 PatientInnen einen NET mit dem Grading G2. 3 PatientInnen, die einen Tumor mit dem Grading G2 hatten, wurden chirurgisch therapiert und 8 PatientInnen mit Tumoren mit dem Grading G2 erhielten eine konservative Therapie. Es konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p=0,368$).

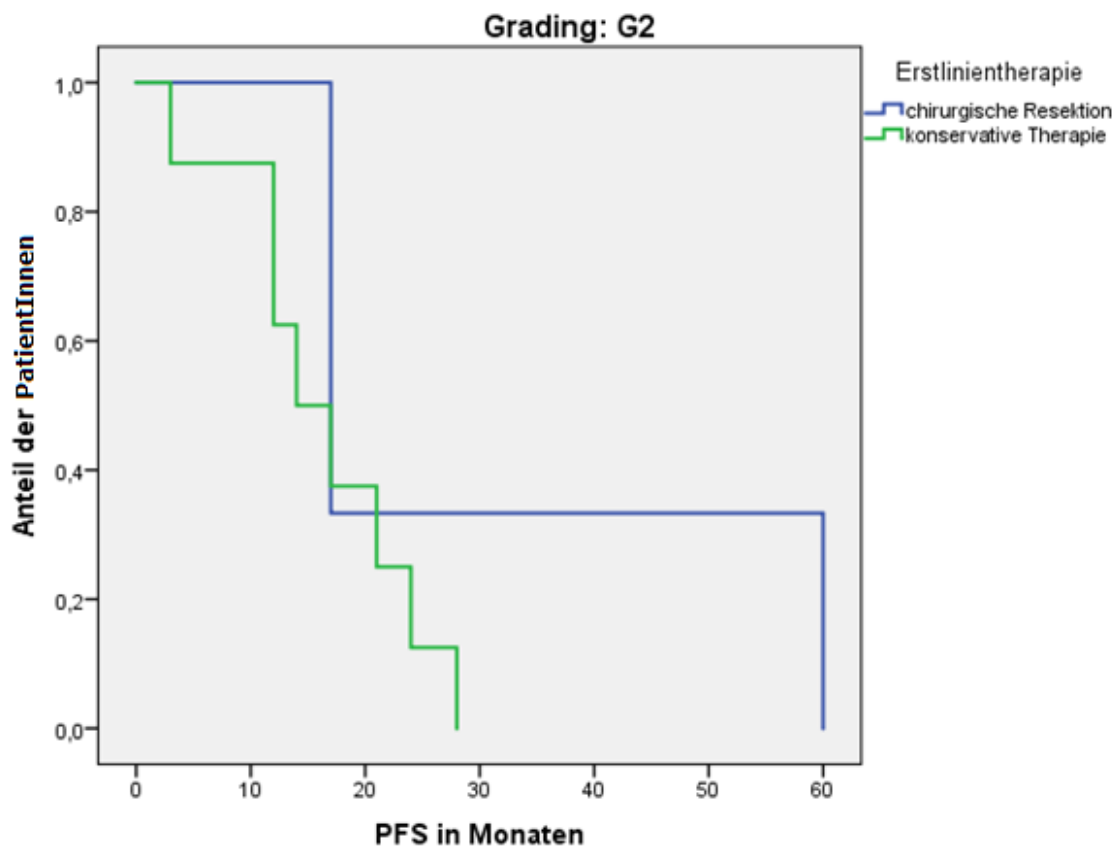


Abbildung 11 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach chirurgischer oder konservativer Erstlinientherapie.

Abbildung 12 zeigt das PFS bei PatientInnen mit einer chirurgischen Erstlinientherapie in Abhängigkeit des Gradings des Tumors. Insgesamt wurden 10 PatientInnen chirurgisch behandelt. 7 PatientInnen waren in der Gruppe mit Tumoren mit dem Grading G1. 3 PatientInnen waren in der Gruppe mit Tumoren mit dem Grading G2. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden ($p=0,298$). Innerhalb der ersten 20 Monate sind in beiden Gruppen bereits mehr als 50% der Patienten in ihrer Symptomatik fortgeschritten.

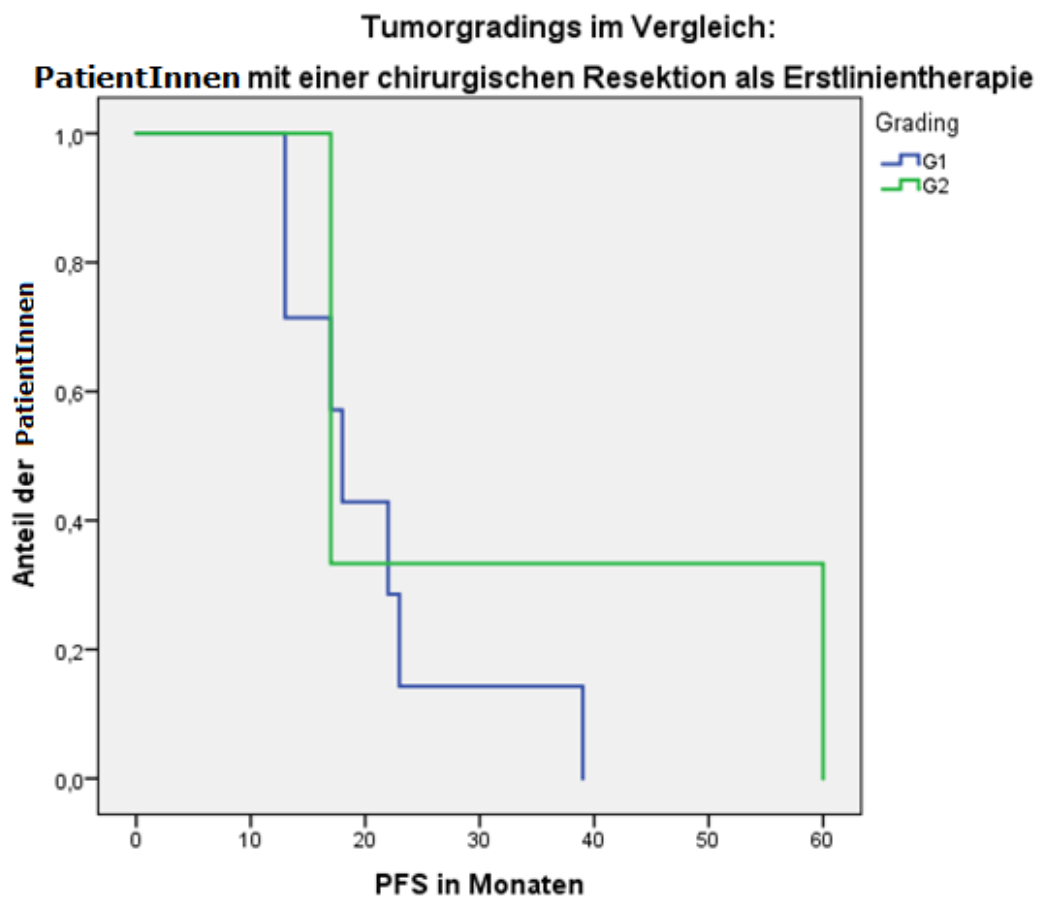


Abbildung 12 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei chirurgischer Resektion oder TACE als Erstlinientherapie bei verschiedenen Tumorgradings.

Abbildung 13 zeigt das PFS bei den 14 PatientInnen, die konservativ behandelt wurden, bei denen ein Tumorgrading bestimmt wurde. 6 PatientInnen waren in der Gruppe mit Tumoren mit dem Grading G1. 8 PatientInnen waren in der Gruppe mit Tumoren mit dem Grading G2. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden ($p=0,083$).

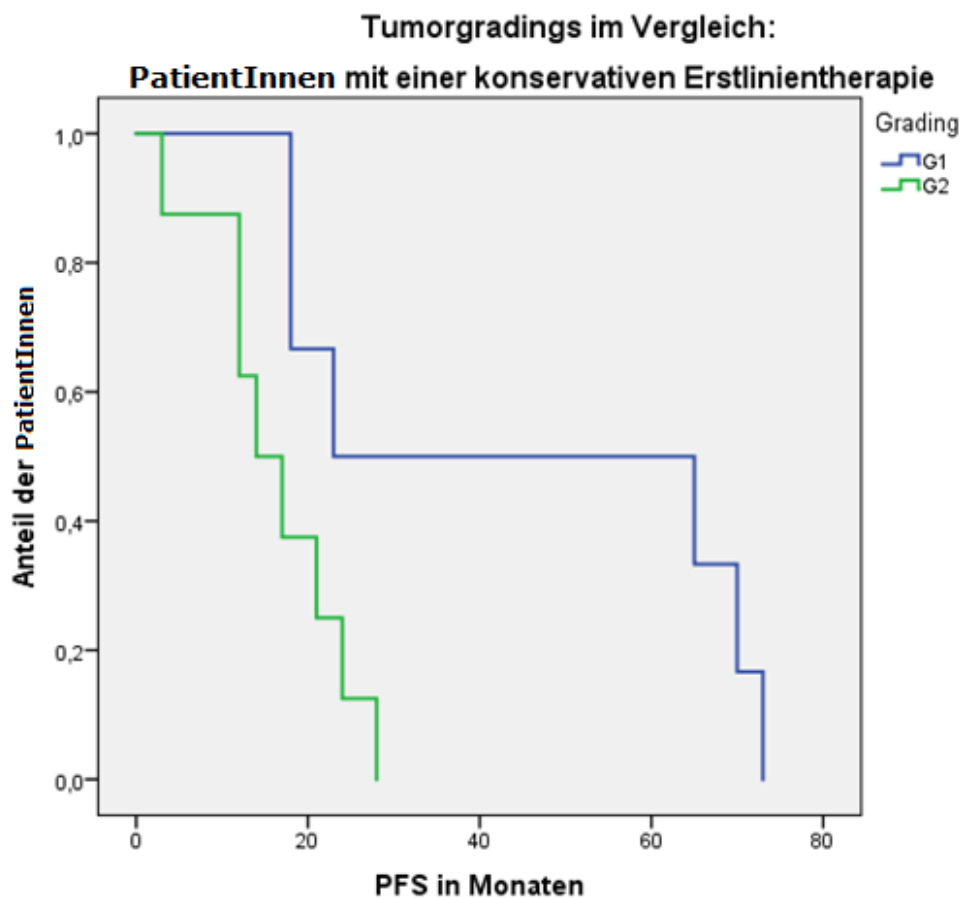


Abbildung 13 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei konservativer Therapie als Erstlinientherapie bei verschiedenen Tumorgradings.

3.5 Einfluss des Ki-67-Index auf das PFS unter chirurgischer und konservativer Erstlinientherapie

Der Einfluss chirurgischer und konservativer Therapien auf das PFS wurde bei PatientInnen mit einem Ki67-Index $\leq 10\%$ und $>10\%$ untersucht. (Abbildungen 14,15,16)

Abbildung 14 zeigt das PFS bei den 10 PatientInnen, die chirurgisch behandelt wurden: 8 hatten einen NET mit einem Ki-67-Index $\leq 10\%$, und 2 einen NET mit einem Ki-67-Index $>10\%$. Da es nur 2 PatientInnen gab, die einen Ki-67-Index über 10% hatten und chirurgisch therapiert wurden, konnte keine statistische Signifikanz berechnet werden.

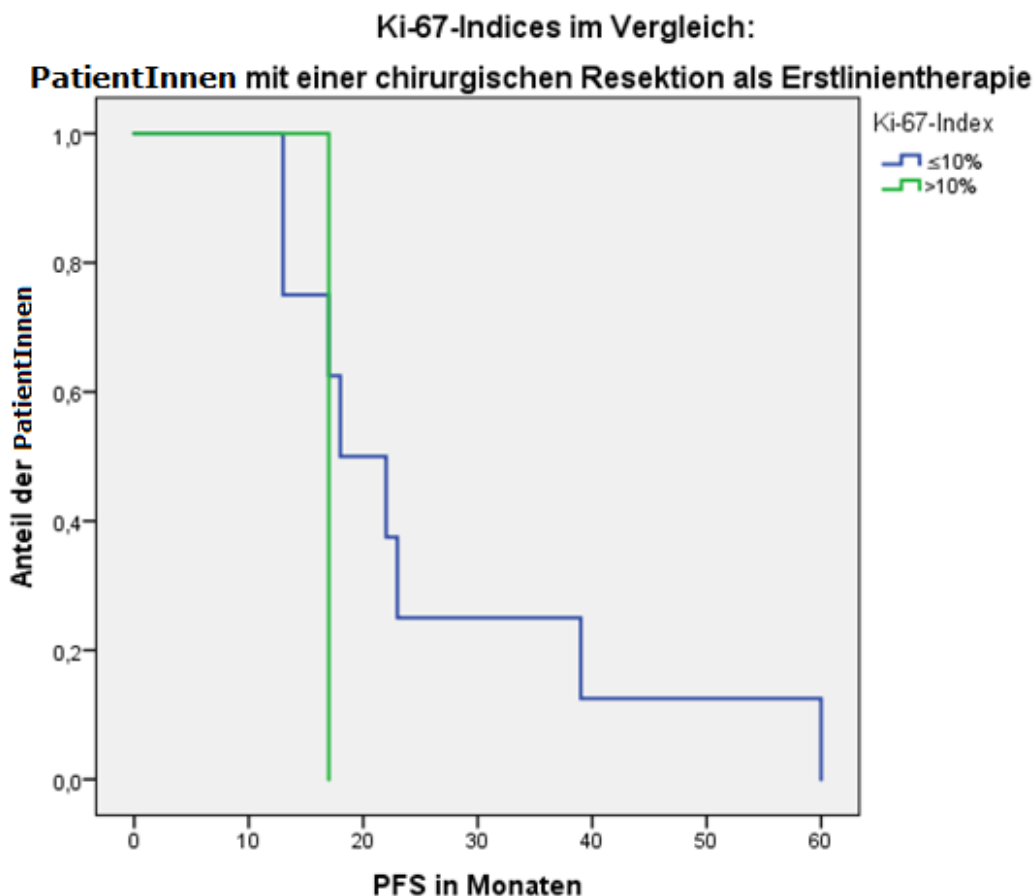


Abbildung 14 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei chirurgischer Resektion oder TACE als Erstlinientherapie bei Tumoren mit unterschiedlichen Ki-67-Indices.

Abbildung 15 zeigt das PFS bei 13 PatientInnen, bei denen ein Ki-67-Index bestimmt wurde, und die konservativ behandelt wurden. Davon waren 11 PatientInnen mit einem Ki-67-Index $\leq 10\%$ und 2 PatientInnen mit einem Ki-67-Index $> 10\%$. Da es nur 2 PatientInnen gab, die einen Ki-67-Index über 10% hatten und konservativ behandelt wurden, konnte keine statistische Signifikanz berechnet werden.

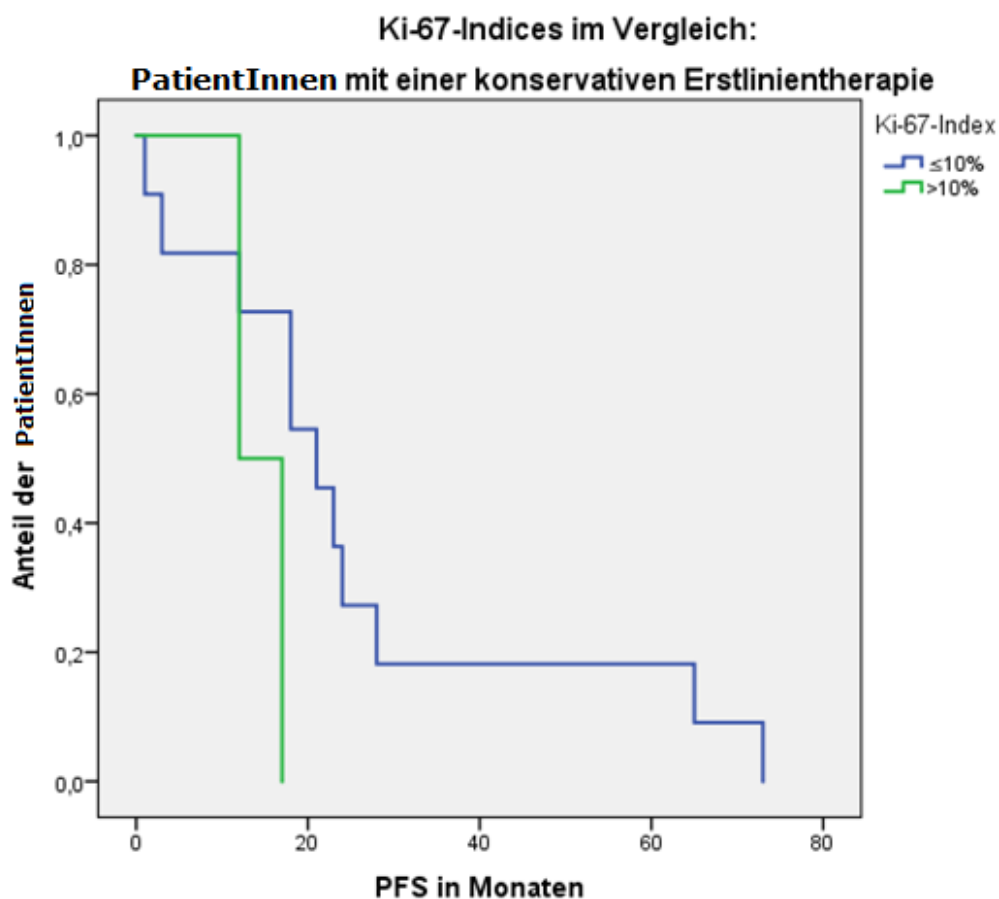


Abbildung 15 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei konservativer Erstlinientherapie bei Tumoren mit unterschiedlichen Ki-67-Indices.

In weiterer Folge wurde der Einfluss der Erstlinientherapie auf das PFS bei PatientInnen mit einem Ki-67-Index $\leq 10\%$ untersucht.

Abbildung 16 zeigt die PatientInnen, deren Primärtumor bei Diagnose einen Ki-67-Index von bis zu 10% aufwies. Dies waren insgesamt 19 PatientInnen. 8 PatientInnen erhielten eine chirurgische Erstlinientherapie, 11 PatientInnen erhielten eine konservative Erstlinientherapie. Es konnte kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie beobachtet werden ($p=0,336$). Die ersten 50% der PatientInnen beider Gruppen hatten eine progrediente Symptomatik innerhalb der ersten 20 Monate.

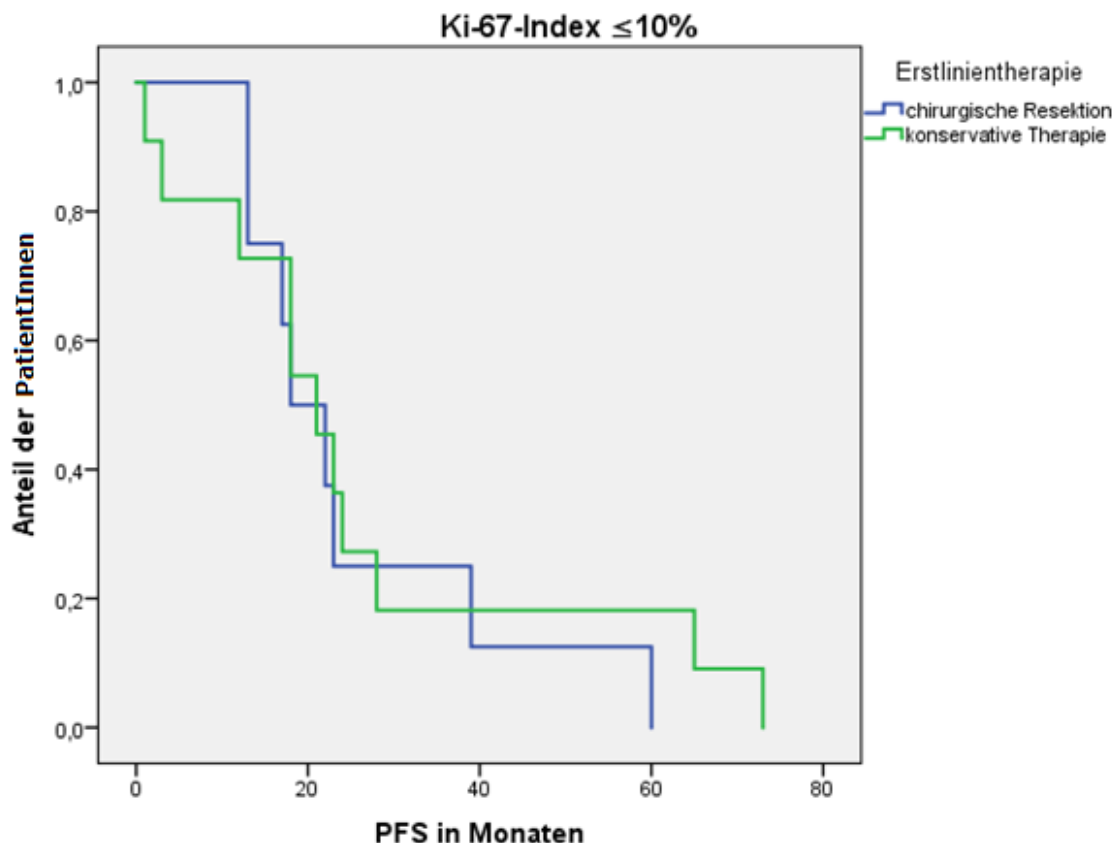


Abbildung 16 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) in Abhängigkeit von der erfolgten Erstlinientherapie.

3.6 Einfluss des Geschlechts auf das PFS unter chirurgischer und konservativer Erstlinientherapie

5 Frauen und 5 Männer wurden chirurgisch therapiert. Es konnte kein signifikanter Unterschied des PFS zwischen den Geschlechtern beobachtet werden. ($p=0,190$, Abbildung 17)

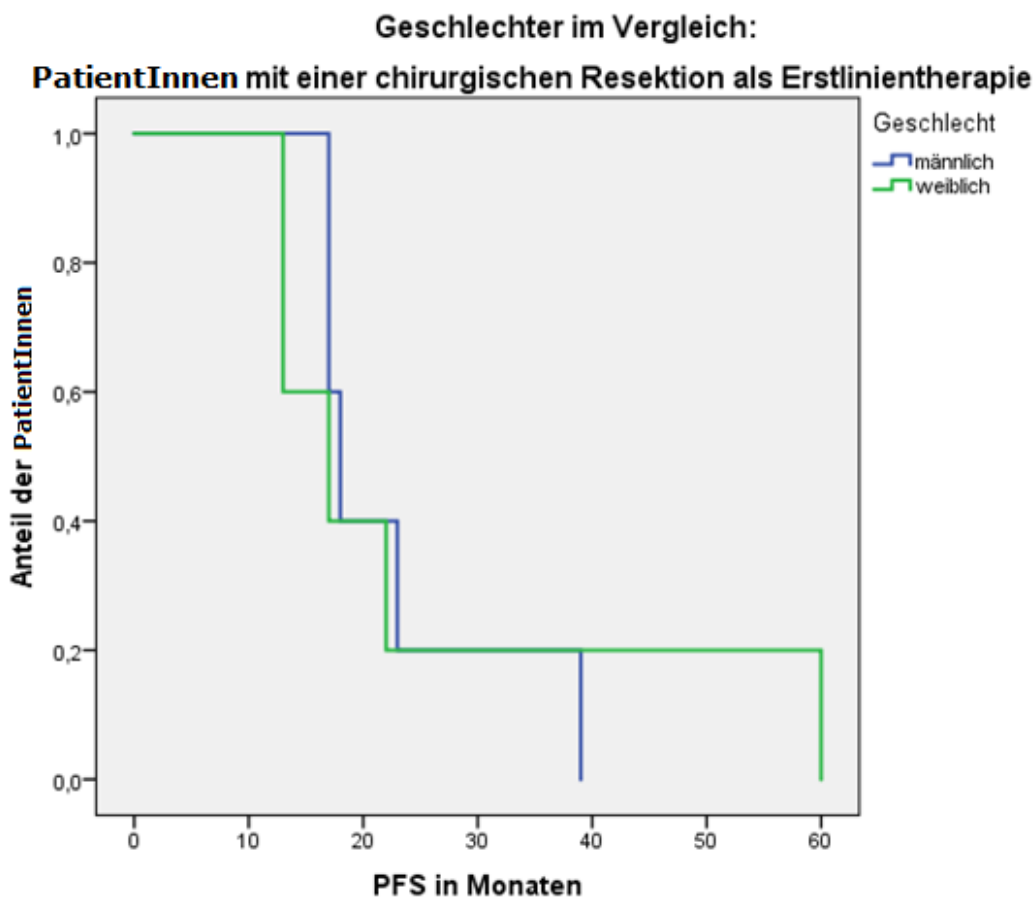


Abbildung 17 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei chirurgischer Resektion oder TACE als Erstlinientherapie im Geschlechtervergleich.

9 Männer und 6 Frauen wurden konservativ therapiert. Es konnte kein signifikanter Unterschied des PFS zwischen den Geschlechtern beobachtet werden. ($p=0,730$, Abbildung 18)

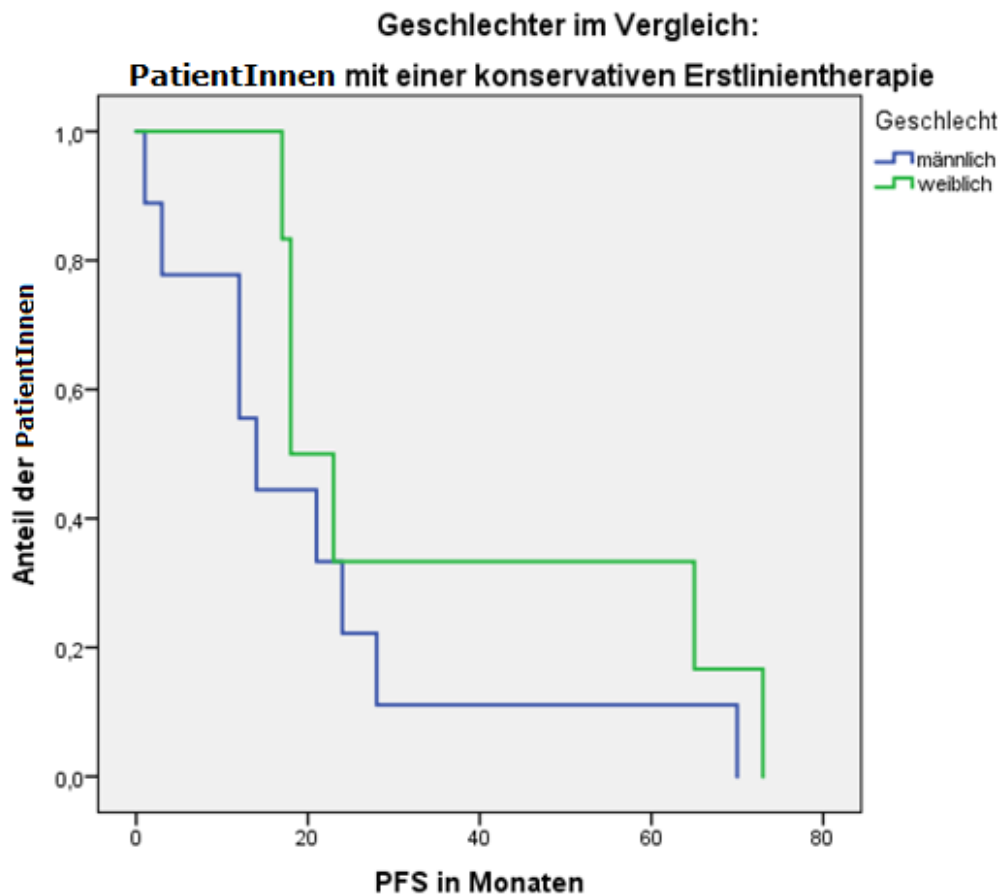


Abbildung 18 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei chirurgischer Resektion oder TACE als Erstlinientherapie im Geschlechtervergleich.

Von den 14 Männern wurden 9 konservativ therapiert und 5 wurden chirurgisch therapiert. Es konnte kein signifikanter Unterschied im PFS zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet werden ($p=0,102$, Abbildung 19).

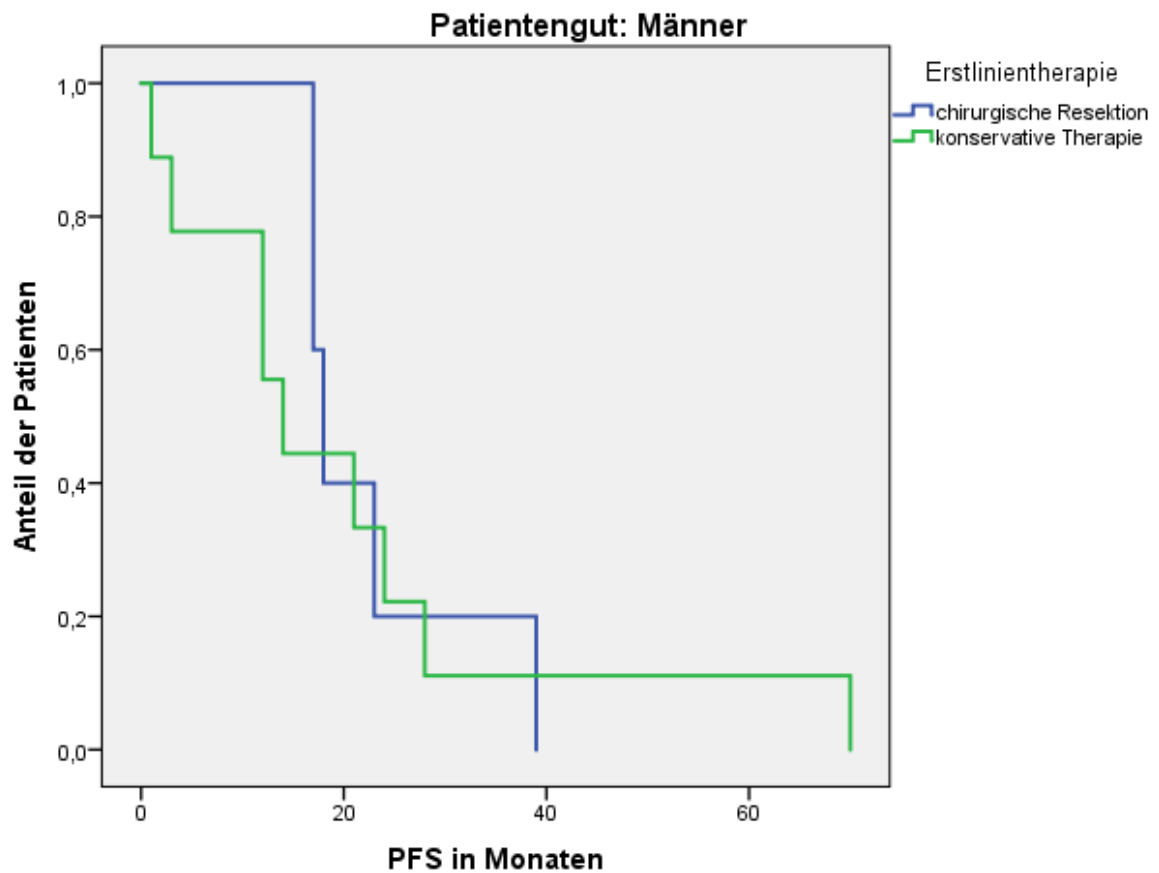


Abbildung 19 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) männlicher Patienten unter chirurgischer und konservativer Erstlinientherapie.

Von den 11 Frauen wurden 5 chirurgisch therapiert und 6 wurden konservativ therapiert. Es konnte kein signifikanter Unterschied im PFS zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden. ($p=0,295$, Abbildung 20)

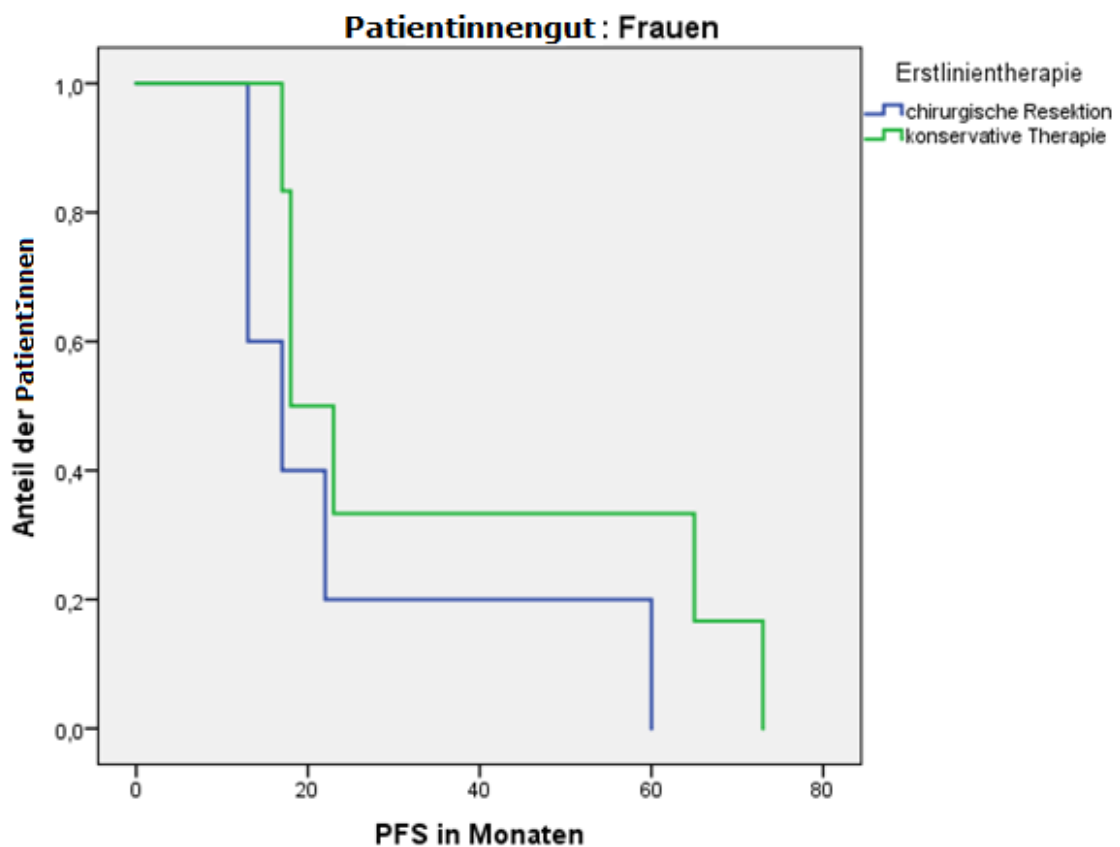


Abbildung 20 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) weiblicher PatientInnen unter chirurgischer und konservativer Erstlinientherapie.

3.7 Einfluss des Metastasierungsmusters auf das PFS unter chirurgischer und konservativer Erstlinientherapie

Acht PatientInnen mit bilobärer hepatischer Metastasierung erhielten eine chirurgische Erstlinientherapie ihres Primärtumors, 1 Patient mit unilobärer hepatischer Metastasierung wurde chirurgisch behandelt und 1 Patientin mit rein extrahepatischer Metastasierung wurde chirurgisch behandelt. Aufgrund der niedrigen PatientInnenzahlen konnte keine statistische Signifikanz berechnet werden. (Abbildung 21)

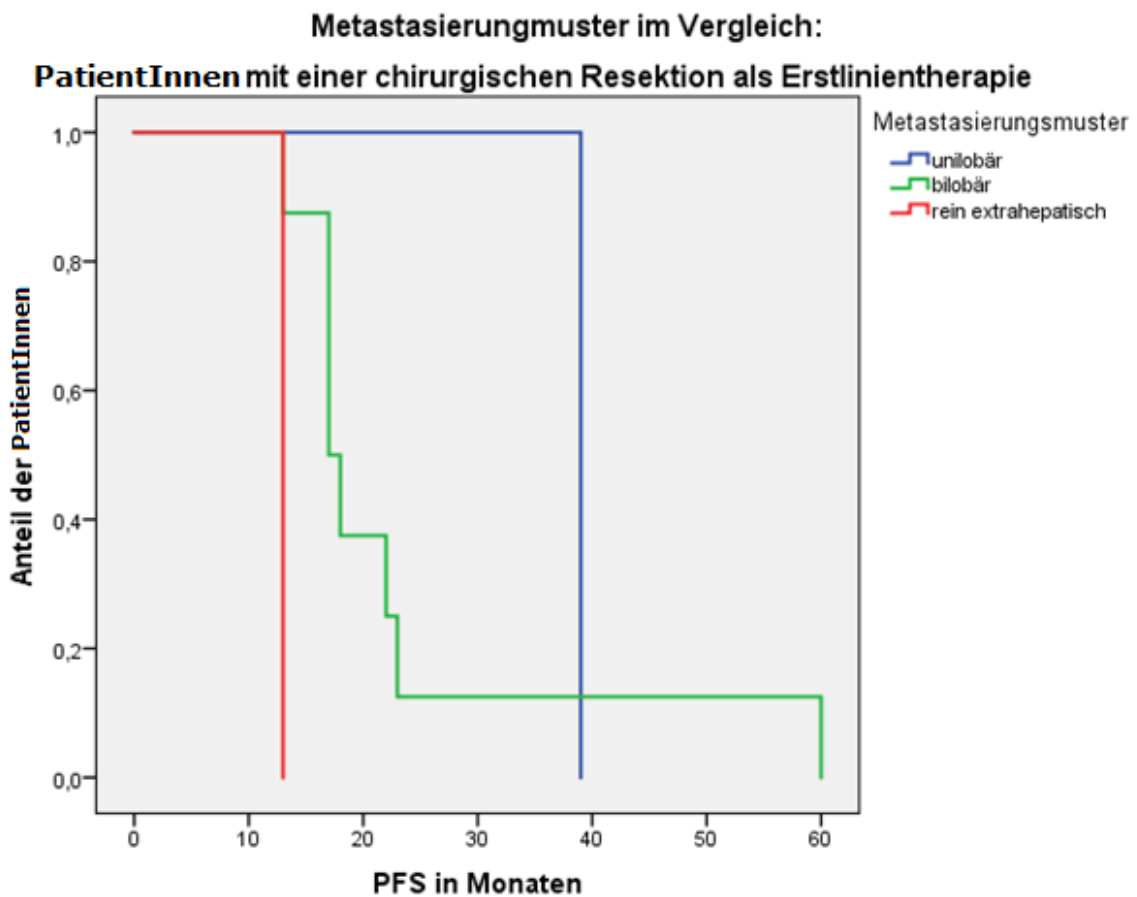


Abbildung 21 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei chirurgischer Resektion oder TACE als Erstlinientherapie bei unterschiedlichen Metastasierungsmustern (hepatisch und extrahepatisch).

11 PatientInnen mit einer bilobären hepatischen Metastasierung erhielten eine konservative Erstlinientherapie, 3 PatientInnen mit einer unilobären hepatischen Metastasierung wurden konservativ erstlinientherapiert und 1 Patientin mit einer rein extrahepatischen Metastasierung wurde konservativ erstlinientherapiert. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden. (p=0,467, Abbildung 22)

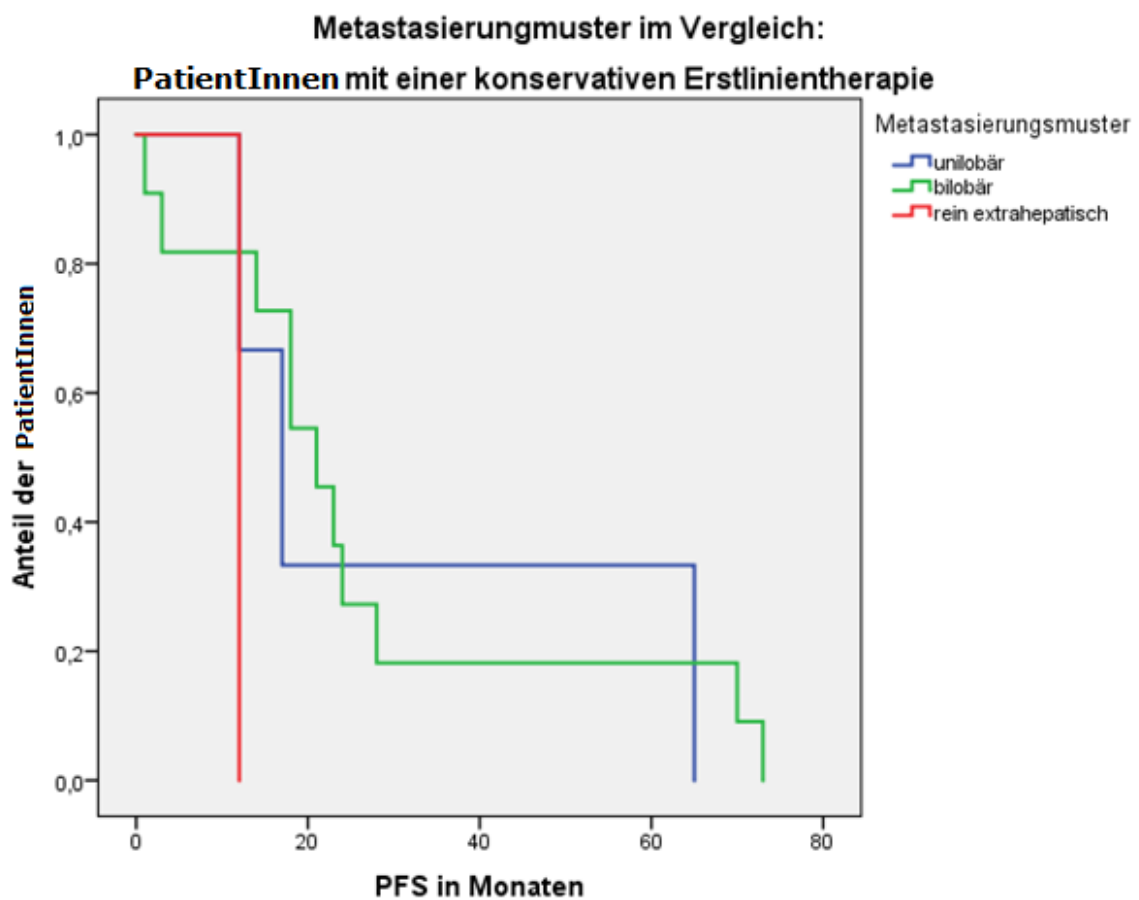


Abbildung 22 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei konservativer Erstlinientherapie bei unterschiedlichen Metastasierungsmustern (hepatisch und extrahepatisch).

19 PatientInnen hatten eine bilobäre hepatische Metastasierung. 8 PatientInnen wurden chirurgisch und 11 PatientInnen wurden konservativ erstlinientherapiert. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden. ($p=0,298$, Abbildung 23)

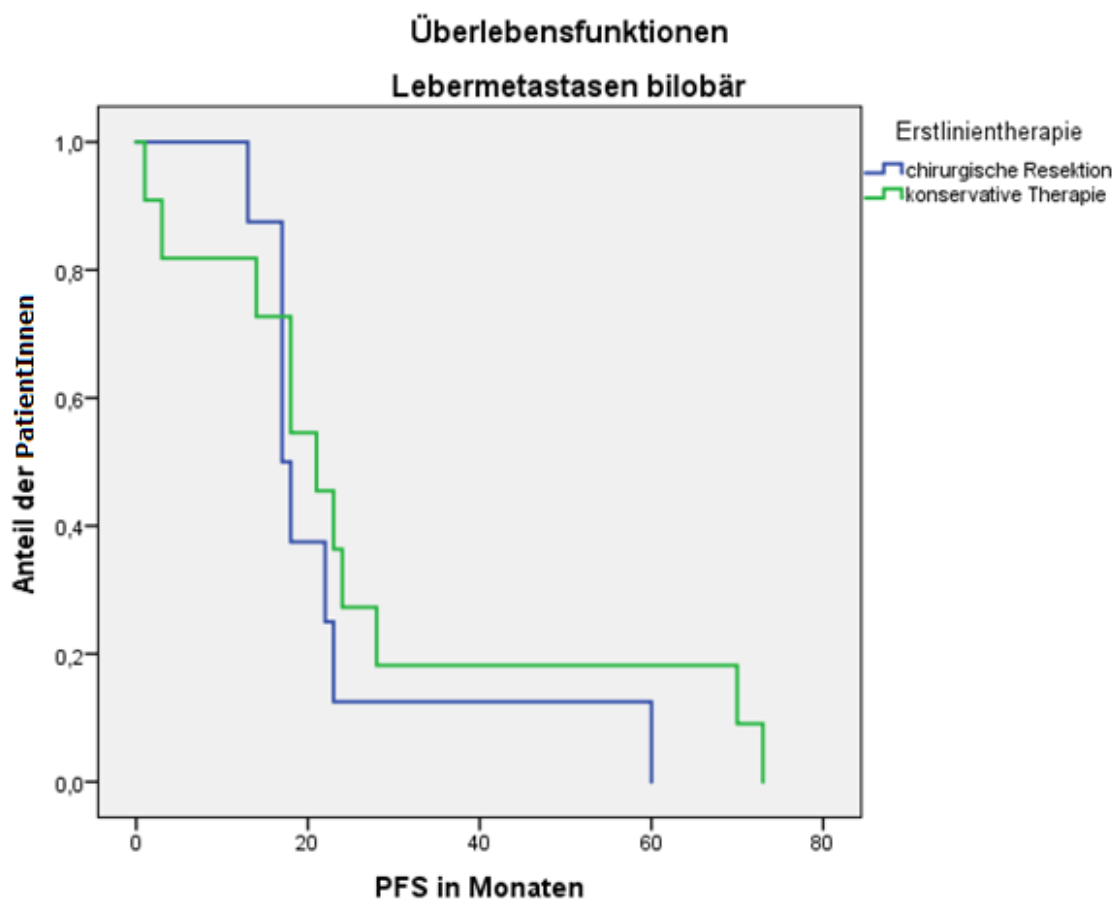


Abbildung 23 Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei PatientInnen mit bilobären Lebermetastasen unter chirurgischer und konservativer Erstlinientherapie.

Da die Zahlen der PatientInnen mit unilobären Lebermetastasen und mit extrahepatischen Metastasen sehr gering ist, konnte keine Signifikanz errechnet werden.

4. Diskussion

Neuroendokrine Tumore sind sehr seltene Erkrankungen, die in verschiedenen gastrointestinalen und extragastrointestinalen Organen ihren Ursprung haben können und sich klinisch sehr unterschiedlich manifestieren können.^{7-10,12,19}

Studien zu diesen Tumoren sind oft von eingeschränkter Aussagekraft und erlauben oft keine eindeutigen Aussagen zum therapeutischen Vorgehen bei individuellen PatientInnen. Dieses Problem schlägt sich auch in den ENETS-Guidelines nieder.^{40,41,44,45,46}

Meine Analyse basierte auf der Hypothese, dass eine radikale chirurgische Therapie auch bei PatientInnen mit fortgeschrittener Tumorerkrankung noch im Sinne einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens hilfreich sein kann, obwohl eine Heilung nicht mehr möglich ist. Mehrere Publikationen weisen darauf hin, dass unter Berücksichtigung der mit der Operation einhergehenden Komplikationen das langzeitige Überleben bei PatientInnen mit chirurgisch reduzierter Tumorlast dennoch begünstigt ist.^{44,115-128}

In der Analyse wurde bei PatientInnen mit metastasierten NET das PFS unter chirurgischer und unter medikamentöser Erstlinientherapie verglichen, und mögliche Einflussfaktoren wie Tumorgrading, Alter, Geschlecht, Ki-67-Index, Metastasierungsmuster und Grading untersucht.

Vergleich des aktuellen Grazer PatientInnengutes mit veröffentlichten Daten:

Bevor die Diskussion der Ergebnisse zum Therapieerfolg durchgeführt wird, wird das Grazer PatientInnengut mit veröffentlichten Daten verglichen.

Die 2010 veröffentlichten österreichischen Daten von Niederle zeigen, dass NET des Magens und der Appendix die häufigsten NET waren.¹⁰ NET des Pankreas

und des Ileums waren dagegen die häufigsten NET der aktuellen Grazer PatientInnen. Im medianen Alter waren die Grazer PatientInnen mit 64 Jahren vergleichbar mit den von Niederle erhobenen Daten. Niederle nannte ein medianes Alter von 60 Jahren bei benignen und 65 Jahren bei malignen NET. (Für die Einteilung in maligne und benigne NET siehe in der Einleitung und Referenz 11)

Die Verteilung der Tumorgradings G1-G3 bei den Grazer PatientInnen war der Verteilung bei den PatientInnen aus Niederles Studie sehr ähnlich. Sowohl bei Niederle, als auch in dieser Studie erhielten 77 untersuchte PatientInnen ein Tumorgrading. Von diesen PatientInnen hatten 46 bei Niederle und 42 in Graz einen G1-Tumor. 24 PatientInnen bei Niederle und 29 PatientInnen in Graz hatten einen G2-Tumor. 7 PatientInnen bei Niederle und 6 PatientInnen in Graz hatten einen G3-Tumor.

Metastasen waren in Niederles Studie mit 79% der Tumore häufiger zu finden als bei den Grazer PatientInnen mit 68%. Allerdings teilte Niederle die Tumore in benigne und maligne Tumore. Diese Einteilung wurde im Rahmen der aktuellen Studie, sowie des aktuellen österreichischen Tumorregisters nicht mehr verwendet. Die oben genannten 79% beobachtete Niederle bei PatientInnen mit von ihm als „maligne Tumore“ bezeichneten NET, während die 68% der Grazer PatientInnen zusammenfassend für alle unserer konsekutiven PatientInnen errechnet wurden.

Die koreanische Studie war in ihrem Umfang wesentlich größer als die Grazer Studie und umfasste GEP-NET-Berichte von 29 Krankenhäusern und 4951 pathologischen Berichten.⁷

In dieser Studie aus Korea wurde der rektale NET mit 48% aller Fälle als häufigster GEP-NET beschrieben. In der Verteilung der Tumorgradings zeigte sich auch ein beträchtlicher Unterschied. So waren die G1-Tumore mit 92% der Fälle in dieser Studie wesentlich häufiger als bei den Grazer PatientInnen (55%). Dementsprechend waren die Anteile der Tumore mit anderen Gradings sehr gering (G2: 5%, G3: 3%).

Vom Jahr 2000 bis 2009 zeigte diese Studie außerdem einen Anstieg der NET-Inzidenz auf das etwa Neunfache.

Dieser extreme Anstieg der Häufigkeit war in einer Studie aus den Niederlanden nicht so stark ausgeprägt.¹² In der niederländischen Studie wurden PatientInnen Daten im Zeitraum von 1990 bis 2010 erhoben und ausgewertet. Die Inzidenz der NET im Jahr 1990 belief sich hierbei auf 2,1/100.000 und steigerte sich auf eine Inzidenz von 4,9/100.000 im Jahr 2010. In der niederländischen Studie wurden außerdem NET der Lunge in die Auswertungen miteinbezogen.

Die niederländische Studie umfasste 47.800 PatientInnen. 62% dieser PatientInnen waren männlich, 38% waren weiblich. Bei den Grazer PatientInnen war das Geschlechterverhältnis ausgeglichen mit 51% männlichen und 49% weiblichen PatientInnen.

Auch bei den Tumorgradings zeigten sich Unterschiede von den Niederlanden zu den anderen Studien. Lediglich 17% der beobachteten Tumore waren G1-Tumore. 1% waren G2-Tumore und 82% waren G3-Tumore. Hierbei muss man anmerken, dass die in dieser Studie untersuchten Lungen-NET mit einer Inzidenz von 50/100.00 im Jahre 1990 auf 52/100.000 im Jahre 2010 die häufigsten NET waren. Diese NET erkannten sie außerdem als prädominante Lokalisation der G2- und G3-Tumore.

Die Unterschiede der Verteilung der Tumorgradings in den verschiedenen Ländern geben Anstoß zur Fragestellung, ob es generell regionale Unterschiede in der Verteilung der Tumorgradings gibt. Während die niederländische Studie die einzige der besprochenen Studien ist, die auch die Lungen-NET in ihren Auswertungen miteinbezieht, und deswegen ein Vergleich zu den anderen Studien schwieriger wird, ist der Unterschied in den Tumorgradings dennoch sehr hoch.¹² Die koreanische Studie unterscheidet sich von den europäischen Daten durch einen deutlich höheren Anteil an G1-Tumoren.⁷ Die unterschiedliche Verteilung der Gradings in den verglichenen Studien liegt vermutlich an den unterschiedlichen Verteilungen der Primärlokalisationen in den verschiedenen Studien. In der koreanischen Studie waren rektale NET die häufigsten Tumore.⁷ Rektale NET haben meist ein Grading von G1.¹²⁹ Pulmonale NET, die in der niederländischen Studie ebenfalls eingeschlossen wurden, machten den größten Anteil an Tumoren mit G3-Grading aus.¹² Niederles Studie mit österreichischen

PatientInnen zeigte allerdings eine sehr ähnliche Verteilung der Tumorgradings wie sie auch meine Studie zeigt.¹⁰

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sich das österreichische PatientInnengut seit der Publikation von Niederle nicht wesentlich verändert hat. Die unterschiedliche Verteilung des Gradings der NET ist abhängig von der Primärlokalisation.

Vergleich des für die Therapiestudie selektionierten PatientInnenguts mit dem gesamten Grazer PatientInnengut:

Im Rahmen der Selektion der 88 konsekutiven Grazer PatientInnen sind 25 PatientInnen für die statistischen Auswertungen herangezogen worden. Ausgesucht wurden die PatientInnen, die eine metastasierten NET hatten, eine Form von Therapie erhielten und deren Therapiebeginn zumindest 6 Monate zurücklag. Wenn wir nun diese 25 PatientInnen mit den anfangs 88 PatientInnen vergleichen, zeigen sich folgende Vergleiche:

Der Anteil der männlichen Patienten verlagerte sich mit 56% (vorher 51%) gering auf die Seite der Männer. Der Altersdurchschnitt (vorher 61 Jahre) erhöhte sich auf 65 Jahre, der Altersmedian (vorher 64 Jahre) erhöhte sich auf 66 Jahre. Die operative Erstlinientherapie verringerte sich im Rahmen der Selektion von 55% der PatientInnen auf 40% der PatientInnen. Dies ist vermutlich der Tatsache Rechnung zu tragen, dass PatientInnen mit fortgeschrittener Tumorerkrankung tendenziell eher eine medikamentöse Therapie erhalten, und keine chirurgische Therapie. 15 der 88 PatientInnen erhielten eine Therapie mit Somatostatinanaloga oder eine targeted therapy. Sämtliche 15 PatientInnen entsprachen den Kriterien für die Selektion für die weiteren Auswertungen. Somit erhöhte sich der Anteil der PatientInnen mit diesen Formen der Therapie von 17% aller PatientInnen auf 60% der selektionierten PatientInnen. 23 PatientInnen mit anderen Formen der Therapie (lokal-ablative Verfahren, endoskopische Abtragung, Chemotherapie, Radiotherapie) wurden aufgrund nicht erfüllter Einschlusskriterien im Rahmen der Selektion nicht für die Auswertungen übernommen.

In der Verteilung der Primärlokalisationen der Tumore zeigten sich folgende Unterschiede: Das Pankreas hatte als Primärlokalisation zunächst einen Anteil von 26% aller NET. Im Rahmen der Selektion erhöhte sich dieser Anteil allerdings auf 40% der NET. Das Ileum hatte zunächst einen Anteil von 24%, dieser stieg an auf 36%. Diese Beobachtung legt nahe, dass metastasierte GEP-NET häufiger bei pankreatischen und ilealen NET zu finden sind. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen von Ilett et al.¹⁷ Im Rahmen des Selektionsprozesses sind alle 11 Fälle mit NET im Magen ausgeschieden. Von den anfangs 11 PatientInnen mit rektalem NET blieb nach der Selektion nur noch 1 Patient übrig. Dies legt nahe, dass NET im Magen und im Rektum selten Metastasen aufweisen. Dies ist eine Beobachtung, die in der Literatur teilweise geteilt wird und der teilweise widersprochen wird.^{10,17,40,129}

In der Verteilung der Tumorgradings zeigte sich ein Anstieg der G1-Tumore nach der Selektion von 48% auf 52%. Bei den G2-Tumoren zeigte sich ebenfalls ein Anstieg von 33% auf 44%. Der restliche Anteil der selektionierten PatientInnen fiel auf PatientInnen, bei denen kein Grading durchgeführt wurde. Im Rahmen der Selektion wurden alle 6 PatientInnen mit einem G3-Tumor herausgefiltert und somit nicht in die Analysen miteinbezogen.

60 der 88 PatientInnen wiesen Metastasen auf. In der Verteilung der Metastasierungsmuster zeigten sich nach der Selektion für die Therapiestudie folgende Unterschiede im Vergleich dieser 60 PatientInnen vor der Selektion mit den 25 Patienten nach der Selektion: Der Anteil an PatientInnen mit hepatisch unilobären Metastasen erhöhte sich von 10% auf 16%. Der Anteil an PatientInnen mit hepatisch bilobären Metastasen erhöhte sich von 57% auf 76%. Der Anteil an rein extrahepatischen Metastasen verringerte sich von 33% auf 8% der PatientInnen.

In der Verteilung der Ki-67-Indices zeigten sich folgende Unterschiede: Der Anteil der Tumore mit einem Ki-67-Index von $\leq 10\%$ mit 64% der Fälle stieg nach der Selektion auf 76% der Fälle an. Der Anteil der Tumore mit einem Ki-67-Index $> 10\%$ blieb mit 16% vor und 16% nach der Selektion gleich. Der Anteil der Tumore, bei denen kein Ki-67-Index bestimmt wurde, sank von 20% vor der Selektion auf 8% nach der Selektion.

Eine tumorbedingte Symptomatik zeigte sich vor der Selektion bei 57% der PatientInnen und nach der Selektion bei 84% der PatientInnen.

Zusammenfassend wirkte sich die Selektion für die Therapiestudie im Vergleich zu allen Grazer NET Patienten folgendermaßen aus: Das PatientInnengut hatte einen geringeren Anteil an PatientInnen mit chirurgischer Therapie. Die Verteilung der Primärlokalisationen änderte sich. Das Pankreas und das Ileum nahmen als Lokalisationen zu, der Magen und das Rektum nahmen ab. KeinE PatientIn mit einem G3-NET entsprach den Selektionskriterien. Der Anteil an hepatischen Metastasen erhöhte sich. Der Anteil an extrahepatischen Metastasen verringerte sich. Der Anteil an PatientInnen mit einem Ki-67-Index $\leq 10\%$ stieg an.

Signifikante Ergebnisse der Therapiestudie:

In unserem PatientInnengut der Therapiestudie haben ileale GEP-NET bei chirurgischer Therapie ein signifikant längeres PFS als pankreatische NET. Extrapankreatische GEP-NET (das heißt sowohl das Ileum, als auch die anderen extrapancreatischen Lokalisationen) haben bei konservativer Erstlinientherapie ein signifikant längeres PFS als pankreatische GEP-NET. Dass ileale NET grundsätzlich ein längeres PFS haben, als andere NET, ist auch aus anderen Studien ersichtlich. So beschrieben Ilett et al in ihrem Review das mediane Überleben der verschiedenen Primärlokalisationen von NET.¹⁷ Das Ileum wies hierbei im medianen Überleben einen längeren Zeitraum auf als die meisten anderen NET. Unter diesen anderen NET sind auch die NET des Pankreas angeführt, was sich mit den Ergebnissen meiner Studie deckt.

Bei PatientInnen mit G1-Tumoren hatten jene PatientInnen ein signifikant längeres PFS, die eine konservative Erstlinientherapie erhalten hatten, im Vergleich zu einer chirurgischen Erstlinientherapie. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Studie von Caplin et al, die das Somatostatinanalogon Lanreotid bei PatientInnen mit G1- und G2-NET als PFS-steigernd beschreiben haben.¹¹²

Watzka et al beschrieben die chirurgische Therapie von metastasierten NET als Vorteil gegenüber dem Erhalt keiner Therapie.¹¹⁵ In ihrer Konklusion erwähnten sie außerdem, dass ein Vergleich der chirurgischen Therapie von metastasierten NET mit anderen Formen der Therapie von metastasierten NET noch aufgestellt werden muss. Meine Analyse stellt ebendiesen Vergleich auf und zeigt, dass die konservative Therapie von NET der chirurgischen Therapie bei G1-NET überlegen ist, während sie bei Tumoren mit G2-Grading keinen signifikanten Unterschied zur chirurgischen Therapie zeigt.

Deutsch et al beschreiben in ihrer Studie den signifikanten Vorteil der kombinierten chirurgischen und konservativen Therapie mit Somatostatinanaloga gegenüber den jeweiligen Verfahren in Monotherapie.⁵ Diese Fragestellung war nicht Ziel meiner Studie, gibt aber Anstoß für eine neue Fragestellung, die in Österreich untersucht werden sollte. Kann man den signifikanten Vorteil einer kombinierten Therapie auch bei österreichischen PatientInnen erkennen?

Zusammenfassend haben PatientInnen mit ilealen NET ein längeres PFS bei chirurgischer Erstlinientherapie als PatientInnen mit pankreatischen Tumoren. Diese Beobachtung wurde auch in anderen Studien bestätigt. PatientInnen mit extrapancreatischen Tumoren haben bei konservativer Therapie ein längeres PFS als PatientInnen mit pankreatischen Tumoren. G1-Tumore haben ein längeres PFS bei konservativer Erstlinientherapie als bei chirurgischer Erstlinientherapie.

Nicht signifikante Ergebnisse:

Im allgemeinen Vergleich aller 25 PatientInnen in Hinsicht auf die durchgeführte Erstlinientherapie, sowie im Vergleich der Geschlechter, der verschiedenen Metastasierungsmuster und der Ki-67-Indices wurde kein signifikanter Unterschied im PFS in Abhängigkeit von der durchgeführten Erstlinientherapie beobachtet.

Wie in den Abbildungen 6-9 dargestellt, wurde unser PatientInnengut anhand der Primärlokalisierung des NET in Subgruppen untergeteilt. Die Gruppe mit ilealen NET und die Gruppe mit pankreatischen NET enthielten genügend PatientInnen für eine statistische Auswertung. Für keine der beiden Gruppen zeigte sich ein

signifikanter Unterschied des PFS im Vergleich der beiden möglichen Erstlinientherapien.

Als Parameter für die Beurteilung des Differenzierungsgrades der metastasierten NET war für den Zweck meiner Auswertung die Verwendung des Tumorgradings besser geeignet als die Verwendung des Ki-67-Index. Im Rahmen der Selektion der PatientInnen ergaben sich hinsichtlich des Gradings eine Gruppe mit G2-Tumoren und eine Gruppe mit G1-Tumoren. Beide Gruppen hatten eine adäquate Größe, um statistische Vergleiche aufzustellen. Im Vergleich der Ki-67-Indices wurden die Gruppen in eine Gruppe mit Ki-67-Indices $\leq 10\%$ und in eine Gruppe $>10\%$ eingeteilt. Die Gruppe mit Tumoren mit einem Ki-67-Index $>10\%$ bestand nach der Selektion allerdings nur noch aus 4 Patienten. Damit konnte diese Gruppe nur noch sehr eingeschränkt für statistische Vergleiche herangezogen werden.

Zusammenfassend ist eine wichtige Konklusion meiner Studie, dass monozentrische Studien, besonders, wenn man den kurzen Beobachtungszeitraum miteinbezieht, kaum signifikante Ergebnisse zu spezifischen Fragestellungen erlauben, welche eine Differenzierung des PatientInnengutes anhand routinemäßig verwendeter Parameter wie Alter, Ki-67-Index und Metastasierungsmuster erlauben. Das PatientInnengut ist dafür zu klein und zu inhomogen. Außerdem war der gegebene Beobachtungszeitraum (2 Jahre) kurz. Einige Studien zeigten, dass die chirurgische Therapie von NET in der Frühphase der medikamentösen Therapie durchaus unterlegen sein kann.^{5,115,130} Wenn man allerdings längere Beobachtungszeiträume betrachtet, so stellt sich die chirurgische Therapie meist als günstiger heraus. Die anfängliche Unterlegenheit ist wahrscheinlich auf die Komplikationen, die mit der chirurgischen Therapie einhergehen, zurückzuführen.^{5,115,130}

Im Rahmen der Ausarbeitung der Daten wurde ersichtlich, dass bei dem verwendeten PatientInnengut eine Auswahl stattfand, die dazu führte, dass die Ergebnisse dieser Studie nicht für alle PatientInnen mit NET verallgemeinert werden darf, um einen Bias zu verhindern. Dies ist auf den Umstand zurückzuführen, dass es sich bei den GEP-NET um ein sehr heterogenes

Krankheitsbild handelt. So hatten die PatientInnen, die die medikamentöse Erstlinientherapie erhielten, in den meisten Fällen bereits bekannte Metastasen, während die PatientInnen in der Gruppe der chirurgischen Erstlinientherapie zumeist noch keine Metastasen hatten. Dieser Unterschied im Fortschritt der Erkrankung macht einen Vergleich der zwei Gruppen umso schwerer.

Interessant wäre es nun also, diese Fragestellung prospektiv in einem größeren Rahmen österreichweit oder durch internationale Kooperation zu bearbeiten. Von Bedeutung wäre auch ein längerer Beobachtungszeitraum, um die Vorteile und Nachteile der chirurgischen und konservativen Therapie besser beurteilen zu können.

5. Konklusion

- Das österreichische NET-PatientInnengut hat sich in den letzten Jahren nicht verändert.
- Das Grading der NET ist abhängig von der Primärlokalisierung.
- Die Selektion anhand der vorgegebenen Kriterien verringerte den Anteil an PatientInnen mit chirurgischer Erstlinientherapie und PatientInnen mit NET aus dem Magen und aus dem Rektum.
- Die Selektion anhand der vorgegebenen Kriterien erhöhte den Anteil an PatientInnen mit NET im Pankreas und im Ileum und PatientInnen mit hepatischen Metastasen.
- KeinE PatientIn mit einem G3-NET entsprach den Selektionskriterien.
- Der Anteil an extrahepatischen Metastasen verringerte sich.
- Der Anteil an PatientInnen mit einem Ki-67-Index $\leq 10\%$ stieg an.
- Zusammenfassend haben PatientInnen mit ilealen NET ein längeres PFS bei chirurgischer Erstlinientherapie als PatientInnen mit pankreatischen Tumoren.
- PatientInnen mit extrapancreatischen Tumoren haben bei konservativer Therapie ein längeres PFS als PatientInnen mit pankreatischen Tumoren.
- PatientInnen mit G1-Tumoren haben ein längeres PFS bei konservativer Erstlinientherapie als bei chirurgischer Erstlinientherapie.
- Monozentrische Studien verfügen über ein zu kleines PatientInnengut, um signifikante Ergebnisse zu spezifischen Fragestellungen zu erzielen.
- Ein Beobachtungszeitraum von 2 Jahren ist zu kurz für die Beurteilung von PatientInnen mit NET.

6. Ausblick

Nach meiner Ausarbeitung der Grazer Daten wurden diese in eine retrospektive Multicenterstudie mit 283 PatientInnen mit metastasierten GEP-NET eingebracht.¹³¹ In dieser Studie wurde unter Einbeziehung des Ki-67-Index sowie des Metastasierungsmusters (Ausmaß der hepatischen Metastasierung und Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen) ein Prognoseindex errechnet.

Folgende Faktoren sollten für eine zukünftige prospektive Studie berücksichtigt werden:

- Der Beobachtungszeitraum muss länger als 2 Jahre andauern.
- Für die Studie muss eine multizentrische Datensammlung durchgeführt werden.
- Alte PatientInnenakten beinhalten nicht den Ki-67-Index des diagnostizierten NET. Diese Patienten sollten im Rahmen der Selektion ausscheiden.

Literaturverzeichnis

1. Pearse AG. *The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept.* J Histochem Cytochem. 1969 May;17(5):303-13.
2. Caravan P, Ellison JJ, McMurry TJ, Lauffer RB. *Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications.* Chem Rev. 1999 Sep 8;99(9):2293-352.
3. Kumar R, Jindal T, Kumar A, Dutta R. *(68)Ga-DOTA-TOC/NOC in bronchial carcinoids.* Nucl Med Commun. 2009 Oct;30(10):822; author reply 822-3.
4. Sandeck HP, Røe OD, Kjærheim K, Willén H, Larsson E. *Re-evaluation of histological diagnoses of malignant mesothelioma by immunohistochemistry.* Diagn Pathol. 2010 Jul 6;5:47.
5. Deutsch GB, Lee JH, Bilchik AJ. *Long-Term Survival with Long-Acting Somatostatin Analogues Plus Aggressive Cytoreductive Surgery in Patients with Metastatic Neuroendocrine Carcinoma.* J Am Coll Surg. 2015 Jul;221(1):26-36.
6. Eriksson B, Oberg K. *Peptide hormones as tumor markers in neuroendocrine gastrointestinal tumors.* Acta Oncol. 1991;30(4):477-83.
7. Cho MY, Kim JM, Sohn JH, Kim MJ, Kim KM et al. *Current Trends of the Incidence and Pathological Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: Multicenter Study.* Cancer Res Treat. 2012 Sep;44(3):157-65. Epub 2012 Sep 30.

8. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB et al. *Harrisons Innere Medizin*. Deutsche Übersetzung der 14. Auflage. London: McGraw-Hill; 1999. p. 696-705.
9. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C. *One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States*. J Clin Oncol. 2008 Jun 20;26(18):3063–72.
10. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. *Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters*. Endocr Relat Cancer. 2010 Oct 5;17(4):909-18.
11. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. *The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification*. Ann N Y Acad Sci. 2004 Apr;1014:13-27.
12. Korse CM, Taal BG, van Velthuisen ML, Visser O. *Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry*. Eur J Cancer. 2013 May;49(8):1975-83. Epub 2013 Jan 23.
13. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A et al. *TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system*. Virchows Arch. 2006 Oct;449(4):395-401. Epub 2006 Sep 12.
14. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M et al. *TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system*. Virchows Arch. 2007 Oct;451(4):757-62. Epub 2007 Aug 3.

15. Janson ET, Sorbye H, Welin S, Federspiel B, Grønbæk H et al. *Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms*. Acta Oncolog. 2014 Oct;53(10):1284-1297.
16. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2010.
17. Ilett EE, Langer SW, Olsen IH, Federspiel B, Kjær A et al. *Neuroendocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic system: A comprehensive review*. Diagnostics (Basel). 2015 Apr 8;5(2):119-76.
18. Özaslan E, Demir S, Karaca H, Güven K. *Evaluation of the concordance between the stage of the disease and Ki-67 proliferation index in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016 Jul;28(7):836-41.
19. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Herold G; 2016. p. 514-9.
20. Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimur F et al. *ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum*. Neuroendocrinology. 2016;103(2):125-38.
21. Yalow RS, Berson SA. *Immunoassay of endogenous plasma insulin in man*. J Clin Invest. 1960 Jul;39:1157-75.
22. Norheim I, Oberg K, Theodorsson-Norheim E, Lindgren PG, Lundqvist G et al. *Malignant carcinoid tumors: An analysis of 103 patients with regard to tumour production and survival*. Ann Surg. 1987 Aug;206:115-25.

23. Wiedenmann B, Huttner WB. *Synaptophysin and chromogranins/secretogranins - widespread constituents of distinct types of neuroendocrine vesicles and new tools in tumor diagnosis*. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol. 1989;58(2):95-121.
24. O'Connor DT, Deftos LJ. *Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms*. N Engl J Med. 1986 May 1;314(18):1145-51.
25. Eriksson B, Arnberg H, Oberg K, Hellman U, Lundqvist G et al. *A polyclonal antiserum against chromogranin A and B - a new sensitive marker for neuroendocrine tumours*. Acta Endocrinol (Copenh). 1990 Feb;122(2):145-55.
26. Kanakis G, Kaltsas G. *Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs)*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012 Dec;26(6):791–802.
27. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E et al. *Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center*. Ann Oncol. 1997 Jul;8(7):685–90.
28. Arnold R, Wilke A, Rinke A, Mayer C, Kann PH et al. *Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Jul;6(7):820-7.
29. Welin S, Stridsberg M, Cunningham J, Granberg D, Skogseid B et al. *Elevated plasma chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors*. Neuroendocrinology. 2009;89(3):302–7.

30. Jensen KH, Hilsted L, Jensen C, Mynster T, Rehfeld JF et al. *Chromogranin A is a sensitive marker of progression or regression in ileo-cecal neuroendocrine tumors*. Scand J Gastroenterol. 2013 Jan;48(1):70-7.
31. Tropea F, Baldari S, Restifo G, Fiorillo MT, Surace P et al. *Evaluation of chromogranin A expression in patients with non-neuroendocrine tumours*. Clin Drug Investig. 2006;26(12):715–22.
32. Go VLW, DiMugno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA et al. *The pancreas: Biology, pathobiology and disease*. 2nd ed. New York: Raven Press New York; 1993. p. 931-978.
33. Eriksson B, Arnberg H, Lindgren PG, Lörelius LE, Magnusson A et al. *Neuroendocrine pancreatic tumours: clinical presentation, biochemical and histopathological findings in 84 patients*. J Int Med. 1990 Aug;228(2):103-13.
34. Oberg K, Lundqvist G. *Meal-stimulated and atropine-inhibited secretion of pancreatic polypeptide in healthy subjects, members of MEA I families and patients with malignant endocrine tumours of the gastrointestinal tract*. Regul Pept. 1983 Feb;5(3):273-82.
35. Skogseid B, Oberg K, Benson L, Lindgren PG, Lörelius LE et al. *A standardized meal stimulation test of the endocrine pancreas for early detection of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: five years experience*. J Clin Endocrinol Metab. 1987 Jun;64(6):1233-40.
36. McGuigan JE, Wolfe MM. *Secretin injection test in the diagnosis of gastrinoma*. Gastroenterology. 1980 Dec;79(6):1324-31.
37. Marks V. *The investigation of hypoglycemia*. Br J Hosp Med. 1974;2:731-8.

38. Service FJ, Horwitz DL, Rubenstein AH, Kuzuya H, Mako ME et al. *C-peptide suppression test for insulinoma*. J Lab Clin Med. 1977 Jul;90(1):180-6.
39. Ganeshan D, Bhosale P, Yang T, Kundra V. *Imaging features of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract*. AJR Am J Roentgenol. 2013 Oct;201(4):773-86.
40. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P et al. *ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms*. Neuroendocrinology. 2016;103(2):119-24.
41. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J et al. *ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors*. Neuroendocrinology. 2016;103(2):153-71.
42. Pape UF, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimur F et al. *ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas)*. Neuroendocrinology. 2016;103(2):144-52.
43. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B et al. *ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms*. Neuroendocrinology. 2012;95(2):74-87.
44. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D et al. *ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site*. Neuroendocrinology. 2016;103(2):172-85.

45. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B et al. *ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas*. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):186-94.
46. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D et al. *ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms*. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):139-43.
47. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, Woltering EA, Jensen RT et al. *The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum*. *Pancreas*. 2010 Aug;39(6):753–66.
48. Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB, Venook AP, Bergsland EK et al. *Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases*. *Arch Surg*. 2010 Mar;145(3):276–80.
49. Massimino KP, Han E, Pommier SJ, Pommier RF. *Laparoscopic surgical exploration is an effective strategy for locating occult primary neuroendocrine tumors*. *Am J Surg*. 2012 May;203(5):628–31.
50. Sugimoto E, Löreljus LE, Eriksson B, Oberg K. *Midgut carcinoid tumours. CT appearance*. *Acta Radiol*. 1995 Jul;36(4):367–371.
51. Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB, Venook AP, Bergsland EK et al. *Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases*. *Arch Surg*. 2010 Mar;145(3):276–80.
52. Woodard PK, Feldman JM, Paine SS, Baker ME. *Midgut carcinoid tumors: CT findings and biochemical profiles*. *J Comput Assist Tomogr*. 1995 May-Jun;19(3):400–5.

53. Paulsen SR, Huprich JE, Fletcher JG, Booya F, Young BM et al. *CT enterography as a diagnostic tool in evaluating small bowel disorders: review of clinical experience with over 700 cases*. Radiographics. 2006 May-Jun;26(3):641–57; discussion 657–62.
54. Hakim FA, Alexander JA, Huprich JE, Grover M, Enders FT. *CT-enterography may identify small bowel tumors not detected by capsule endoscopy: eight years experience at Mayo Clinic Rochester*. Dig Dis Sci. 2011 Oct;56(10):2914–9.
55. Huprich JE, Fletcher JG, Fidler JL, Alexander JA, Guimarães LS et al. *Prospective blinded comparison of wireless capsule endoscopy and multiphase CT enterography in obscure gastrointestinal bleeding*. Radiology. 2011 Sep;260(3):744–51.
56. Hicks RJ. *Use of molecular targeted agents for the diagnosis, staging and therapy of neuroendocrine malignancy*. Cancer Imaging. 2010 Oct 4;10 Spec no A:S83-91.
57. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Reubi JC, van Hagen PM, van Eijck CH et al. *¹¹¹In-octreotide scintigraphy in oncology*. Metabolism. 1992;41:83-6.
58. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY, de Jong RJ, Dop FJ et al. *Somatostatin receptor scintigraphy in carcinoids, gastrinomas and Cushing's syndrome*. Digestion. 1994;55 Suppl 3: 54-9.
59. Soga J. *Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases*. Cancer. 2005 Apr 15;103(8):1587–95.
60. Lindberg GM, Molberg KH, Vuitch MF, Albores-Saavedra J. *Atypical carcinoid of the esophagus: a case report and review of the literature*. Cancer. 1997 Apr 15;79(8):1476–81.

61. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, et al. *Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type*. *Ann Surg*. 2005 Jul;242(1):64–73.
62. Scherübl H, Cadiot G, Jensen RT, Rösch T, Stölzel U et al. *Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems?* *Endoscopy*. 2010 Aug;42(8):664–71.
63. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. *Hypervascular gastric masses: CT findings and clinical correlates*. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Dec;195(6):W415-20.
64. Levy AD, Sobin LH. *From the archives of the AFIP: Gastrointestinal carcinoids: imaging features with clinicopathologic comparison*. *Radiographics*. 2007 Jan-Feb;27(1):237–57.
65. He G, Wang J, Chen B, Xing X, Wang J et al. *Feasibility of endoscopic submucosal dissection for upper gastrointestinal submucosal tumors treatment and value of endoscopic ultrasonography in pre-operation assess and post-operation follow-up: a prospective study of 224 cases in a single medical center*. *Surg Endosc*. 2016 Oct;30(10):4206-13.
66. Levy AD, Taylor LD, Abbott RM, Sobin LH. *Duodenal carcinoids: imaging features with clinical-pathologic comparison*. *Radiology*. 2005 Dec;237(3):967–72.
67. Dayal Y, Tallberg KA, Nunnemacher G, DeLellis RA, Wolfe HJ.: *Duodenal carcinoids in patients with and without neurofibromatosis. A comparative study*. *Am J Surg Pathol*. 1986 May;10(5):348–57.
68. Fitzgerald TL, Dennis SO, Kachare SD, Vohra NA, Zervos EE et al. *Increasing incidence of duodenal neuroendocrine tumors: Incidental discovery of indolent disease?* *Surgery*. 2015 Aug;158(2):466-71.

69. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. *Updated population-based review of carcinoid tumors*. *Ann Surg*. 2004 Jul;240(1):117–22.
70. Vinik AI, McLeod MK, Fig LM, Shapiro B, Lloyd RV et al. *Clinical features, diagnosis, and localization of carcinoid tumors and their management*. *Gastroenterol Clin North Am*. 1989 Dec;18(4):865–96.
71. Kamaoui I, De-Luca V, Ficarelli S, Mennesson N, Lombard-Bohas C et al. *Value of CT enteroclysis in suspected small-bowel carcinoid tumors*. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Mar;194(3):629–33.
72. Horton KM, Kamel I, Hofmann L, Fishman EK. *Carcinoid tumors of the small bowel: a multitechnique imaging approach*. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Mar;182(3):559–67.
73. Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D, Reznek R, Grossmann AB. *Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours*. *Eur J Endocrinol*. 2004 Jul;151(1):15-27.
74. Ricke J, Klose KJ, Mignon M, Oberg K, Wiedenmann B. *Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European Delphi process*. *Eur J Radiol*. 2001 Jan;37(1):8-17.
75. Schreiter NF, Bartels AM, Froeling V, Steffen I, Pape UF et al. *Searching for primaries in patients with neuroendocrine tumors (NET) of unknown primary and clinically suspected NET: Evaluation of Ga-68-DOTATOC PET/CT and In-111 DTPA octreotide SPECT/CT*. *Radiol Oncol*. 2014 Nov 5;48(4):339-47.
76. Mårtensson H, Nobin A, Sundler F. *Carcinoid tumors in the gastrointestinal tract: an analysis of 156 cases*. *Acta Chir Scand*. 1983;149(6):607–16.

77. Amin S, Warner RR, Itzkowitz SH, Kim MK. *The risk of metachronous cancers in patients with small-intestinal carcinoid tumors: a US population-based study.* *Endocr Relat Cancer.* 2012 May 24;19(3):381–7.
78. Raut CP, Kulke MH, Glickman JN, Swanson RS, Ashley SW. *Carcinoid tumors.* *Curr Probl Surg.* 2006 Jun;43(6):383–450.
79. In't Hof KH, van der Wal HC, Kazemier G, Lange JF. *Carcinoid tumour of the appendix: an analysis of 1,485 consecutive emergency appendectomies.* *J Gastrointest Surg.* 2008 Aug;12(8):1436–8.
80. Shapiro R, Eldar S, Sadot E, Papa MZ, Zippel DB. *Appendiceal carcinoid at a large tertiary center: pathologic findings and long-term follow-up evaluation.* *Am J Surg.* 2011 Jun;201(6):805–8.
81. Ballantyne GH, Savoca PE, Flannery JT, Ahlman MH, Modlin IM. *Incidence and mortality of carcinoids of the colon: data from the Connecticut Tumor Registry.* *Cancer.* 1992 May;69(10):2400–5.
82. Pickhardt PJ, Kim DH, Menias CO, Gopal DV, Arluk GM et al. *Evaluation of submucosal lesions of the large intestine: part 1. Neoplasms.* *RadioGraphics* 2007 Nov-Dec;27(6):1681–92.
83. Kölby L, Bernhardt P, Swärd C, Johanson V, Ahlman H et al. *Chromogranin A as a determinant of midgut carcinoid tumour volume.* *Regul Pept.* 2004 Aug 15;120(1-3):269-73.
84. Ardill JE, Erikkson B. *The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut.* *Endocr Relat Cancer.* 2003 Dec;10(4):459-62.

85. Pirker RA, Pont J, Pöhl R, Schütz W, Griesmacher A et al. *Usefulness of chromogranin A as a marker for detection of relapses of carcinoid tumours.* Clin Chem Lab Med. 1998 Nov;36(11):837-40.
86. Norheim I, Oberg K, Theodorsson-Norheim E, Lindgren PG, Lundqvist G et al. *Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival.* Ann Surg. 1987 Aug;206(2):115-25.
87. Karahan OI, Kahriman G, Yikilmaz A, Ozkan M, Bayram F. *Gastrointestinal carcinoid tumors in rare locations: imaging findings.* Clin Imaging 2006 Jul-Aug;30(4):278–82.
88. Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ et al. *ENETS Consensus Guidelines for the management of Patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms.* Neuroendocrinology. 2012;95(2):88-97.
89. Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A, Eng J, Fishman EK, et al. *Imaging of neuroendocrine tumors: accuracy of helical CT versus SRS.* Abdom Imaging. 2004 Nov-Dec;29(6):696–702. Epub 2004 May 27.
90. Rösch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV Jr et al. *Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography.* N Engl J Med. 1992 Jun 25;326(26):1721-6.
91. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH et al. *Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas.* Am J Gastroenterol. 2000 Sep;95(9):2271-7.

92. Dietrich CF, Sahai AV, D'Onofrio M, Will U, Arcidiacono PG et al. *Differential diagnosis of small solid pancreatic lesions*. *Gastrointest Endosc*. 2016 Dec;84(6):933-40. Epub 2016 May 4.
93. Sharma P, Arora S, Karunanithi S, Khadgawat R, Durgapal P et al. *Somatostatin receptor based PET/CT imaging with 68Ga-DOTA-Nal3-Octreotide for localisation of clinically and biochemically suspected insulinoma*. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Mar;60(1):69-76. Epub 2014 Apr 17.
94. Shah P, Singh MH, Yang YX, Metz DC. *Hypochlorhydria and achlorhydria are associated with false-positive secretin stimulation testing for Zollinger-Ellison syndrome*. *Pancreas*. 2013 Aug;42(6):932–6.
95. Rehfeld JF, Bardram L, Hilsted L, Goetze JP. *An evaluation of chromogranin A versus gastrin and progastrin in gastrinoma diagnosis and control*. *Biomark Med*. 2014;8(4):571-80.
96. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. *Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Dec;26(6):737-53.
97. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. *Zollinger-Ellison syndrome: recent advances and controversies*. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013 Nov;29(6):650-61.
98. Ito T, Cadiot G, Jensen RT. *Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult*. *World J Gastroenterol*. 2012 Oct 21;18(39):5495-503.
99. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV et al. *Chromogranin A - biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease*. *Ann Surg Oncol*. 2010 Sep;17(9):2427-43.

100. Zuetenhorst JM, Taal BG. *Metastatic carcinoid tumors: a clinical review*. *Oncologist*. 2005 Feb;10(2):123–31.
101. Bhosale P, Shah A, Wei W, Varadhachary G, Johnson V et al. *Carcinoid tumours: predicting the location of the primary neoplasm based on the sites of metastases*. *Eur Radiol*. 2013 Feb;23(2):400–7. Epub 2012 Aug 30.
102. Godwin JD 2nd. *Carcinoid tumors: an analysis of 2,837 cases*. *Cancer*. 1975 Aug;36(2):560–9.
103. Bader TR, Semelka RC, Chiu VC, Armao DM, Woosley JT. *MRI of carcinoid tumors: spectrum of appearances in the gastrointestinal tract and liver*. *J Magn Reson Imaging*. 2001 Sep;14(3):261–9.
104. Hlatky R, Suki D, Sawaya R.: *Carcinoid metastasis to the brain*. *Cancer*. 2004 Dec 1;101(11):2605–13.
105. Dromain C, de Baere T, Baudin E, Galline J, Ducreux M et al. *MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques*. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Jan;180(1):121–8.
106. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A et al. *Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging*. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 1;23(1):70–8.
107. Bhosale P, Kwek JW, Iyer R, Wei W, Bassett R et al. *Follow-up of known carcinoid liver metastases: is respiratory-gated t(2) fast spin-echo enough?* *Neuroendocrinology*. 2011;93(4):241–8. Epub 2011 Apr 7.
108. Jann H, Wertenbruch T, Pape U, Ozcelik C, Denecke T et al. *A matter of the heart: myocardial metastases in neuroendocrine tumors*. *Horm Metab Res*. 2010 Dec;42(13):967–76. Epub 2010 Oct 22.

109. Tal R, Lask DM, Livne PM. *Metastatic renal carcinoid: case report and review of the literature*. Urology. 2003 Apr;61(4):838.
110. Yalchin M, Oliveira A, Theocharidou E, Pencharz D, Navalkisoor S et al. *The Impact of Radiological Response to Peptide Receptor Radionuclide Therapy on Overall Survival in Patients With Metastatic Midgut Neuroendocrine Tumors*. Clin Nucl Med. 2017 Mar;42(3):e135-e141.
111. Thamtorawat S, Rojwatcharapibarn S, Tongdee T, Siriapisith T. *The Outcome of Radiofrequency Ablation of Metastatic Liver Tumors*. J Med Assoc Thai. 2016 Apr;99(4):424-32.
112. Caplin ME, Pavel M, Ruszniewski P. *Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors*. N Engl J Med. 2014 Oct 16;371(16):1556-7.
113. Chan J, Kulke M. *Targeting the mTOR signaling pathway in neuroendocrine tumors*. Curr Treat Options Oncol. 2014 Sep;15(3):365-79.
114. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I et al. *Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors*. N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):501-13.
115. Watzka FM, Fottner C, Miederer M, Schad A, Weber MM et al. *Surgical therapy of neuroendocrine neoplasm with hepatic metastasis: patient selection and prognosis*. Langenbecks Arch Surg. 2015 Apr;400(3):349-58. Epub 2015 Feb 15.
116. Schurr PG, Strate T, Rese K, Kaifi JT, Reichelt U et al. *Aggressive surgery improves long-term survival in neuroendocrine pancreatic tumors: an institutional experience*. Ann Surg. 2007 Feb;245(2):273-81.

117. Birnbaum DJ, Turrini O, Vigano L, Russolillo N, Autret A et al. *Surgical management of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: short-term and long-term results from an international multi-institutional study*. Ann Surg Oncol. 2015 Mar;22(3):1000-7. Epub 2014 Sep 5.
118. Glazer ES, Tseng JF, Al-Refaie W, Solorzano CC, Liu P et al. *Long-term survival after surgical management of neuroendocrine hepatic metastases*. HPB (Oxford). 2010 Aug;12(6):427-33.
119. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK et al. *Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis*. Ann Surg Oncol. 2010 Dec;17(12):3129-36. Epub 2010 Jun 29.
120. Taner T, Atwell TD, Zhang L, Oberg TN, Harmsen WS et al. *Adjunctive radiofrequency ablation of metastatic neuroendocrine cancer to the liver complements surgical resection*. HPB (Oxford). 2013 Mar;15(3):190-5. Epub 2012 Jul 26.
121. Yuan CH, Wang J, Xiu DR, Tao M, Ma ZL et al. *Meta-analysis of Liver Resection Versus Nonsurgical Treatments for Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Liver Metastases*. Ann Surg Oncol. 2016 Jan;23(1):244-9. Epub 2015 Jun 26.
122. Zerbi A, Capitanio V, Boninsegna L, Delle Fave G, Pasquali C et al. *Treatment of malignant pancreatic neuroendocrine neoplasms: middle-term (2-year) outcomes of a prospective observational multicentre study*. HPB (Oxford). 2013 Dec;15(12):935-43. Epub 2013 Mar 8.
123. Mayo SC, de Jong MC, Bloomston M, Pulitano C, Clary BM et al. *Surgery versus intra-arterial therapy for neuroendocrine liver metastasis: a multicenter international analysis*. Ann Surg Oncol. 2011 Dec;18(13):3657-65. Epub 2011 Jun 17.

124. Musunuru S, Chen H, Rajpal S, Stephani N, McDermott JC et al. *Metastatic neuroendocrine hepatic tumors: resection improves survival*. Arch Surg. 2006 Oct;141(10):1000–4; discussion 1005.
125. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, Rilling WS, Quebbeman EJ et al. *Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival?* Ann Surg. 2005 May;241(5):776–83; discussion 783-5.
126. Yao KA, Talamonti MS, Nemcek A, Angelos P, Chrisman H et al. *Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors*. Surgery. 2001 Oct;130(4): 677–82; discussion 682–685.
127. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L, Jarnagin W et al. *Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes?* J Am Coll Surg. 2000 Apr;190(4):432–45.
128. Chen H, Hardacre JM, Uzar A, Cameron JL, Choti MA. *Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival?* J Am Coll Surg. 1998 Jul;187(1):88–92; discussion 92–93.
129. Sugimoto S, Hotta K, Shimoda T, Imai K, Ito S et al. *Can the Ki-67 Labeling Index in Biopsy Specimens Predict the World Health Organization Grade of Rectal Neuroendocrine Tumors?* Dig Dis. 2018;36(2):118-22. Epub 2017 Oct 31.
130. Mayo SC, Herman JM, Cosgrove D et al. *Emerging approaches in the management of patients with neuroendocrine liver metastasis: role of liver-directed and systemic therapies*. J Am Coll Surg. 2013 Jan;216(1):123-34. Epub 2012 Oct 11.
131. Panzuto F, Merola E, Pavel ME, Rinke A, Kump P et al. *Stage IV Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Risk Score to Predict Clinical Outcome*. Oncologist. 2017 Apr;22(4):409-415. Epub 2017 Feb 23.