

Diplomarbeit

**Das Karzinoid der Appendix im Kindes- und
Jugendalter – Eine single-center Studie**

eingereicht von

Maria Sinnitsch

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Georg Singer

Priv.-Doz. Dr. med. univ. Christoph Castellani

Graz, am 08.06.2016

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 08.06.2016

Maria Sinnitsch eh

Danksagungen

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Betreuer Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Georg Singer für die großartige Unterstützung und die optimale Betreuung beim Verfassen meiner Diplomarbeit bedanken.

Vielen Dank an Frau Sen. Scientist Dr. med. univ. Eva Karpf, Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz für die Bereitstellung der histologischen Schnittbilder.

Meiner gesamten Familie - speziell meinen Eltern - möchte ich ganz besonders Danke sagen. Sowohl dafür, dass sie mir ohne jegliche Einschränkung ermöglicht haben mein Studium zu absolvieren, als auch für die Kraft, die Motivation und die Unterstützung die sie mir all die Jahre gegeben haben.

Ebenfalls danke ich Peter, ohne seine Stütze wäre vieles sicher nicht so einfach gewesen.

Großes Danke gilt auch meinen FreundInnen. Ihr habt mir die Studienzeit versüßt!

Zusammenfassung

Karzinoidtumoren der Appendix stellen eine seltene Entität dar und werden meist als Zufallsbefund im Rahmen der histopathologischen Untersuchung nach Appendektomie diagnostiziert. Das Ziel dieser Studie war es, unsere Erfahrung mit Karzinoiden der Appendix zu präsentieren. Nach Genehmigung durch die Ethikkommission erfolgte die retrospektive Analyse aller Fälle von Karzinoidtumoren der Appendix im Zeitraum 1996 bis 2014. Im Studienzeitraum wurden an unserem Zentrum 7510 Appendektomien durchgeführt. Ein Karzinoid der Appendix wurde in 16 PatientInnen (0,2%) diagnostiziert. 13 Patientinnen waren weiblich, 3 Patienten männlich. Das mittlere Alter der PatientInnen bei Diagnosestellung betrug 13,3 Jahre (Spanne 9-19 Jahre). Klinisch wurden 15 PatientInnen mit Zeichen einer Appendizitis vorstellig. Ein Patient wurde aufgrund eines Hydrops der Appendix symptomatisch.

Der histopathologische Befund ergab eine akute Appendizitis in 7 PatientInnen, eine phlegmonöse Appendizitis in 5 PatientInnen und eine perforierte Appendizitis in 3 PatientInnen. Die Tumorgöße betrug im Mittel 0,9 cm (Spanne 0,4-2,7cm). In 13 PatientInnen mit Tumorgöße <1,5 cm wurde postoperativ eine „watchful waiting“ Strategie angewandt. In zwei PatientInnen mit einer Tumorgöße von 2,7 und 1,6 cm wurde als Sekundäreingriff eine rechtsseitige Hemikolektomie durchgeführt. Bei einer Patientin wurde eine ileozäkale Nachresektion durchgeführt. Alle PatientInnen blieben während der gesamten Studienzeit rezidivfrei und ohne Beschwerden. Die Daten der vorliegenden Studie bestätigen die gute Prognose von Karzinoiden der Appendix unter Einhaltung der von der GPOH publizierten Richtlinien (Boxberger et al, *Pediatr. Blood Cancer*, 2013).

Abstract

Carcinoid tumors of the appendix are rarely encountered in children and adolescents. In Most cases the tumors are detected in postoperative histopathological examination of the appendix following appendectomy The aim of this study was to present a series of children and adolescents with carcinoid tumors of the appendix. We conducted a retrospective analysis of patients with carcinoid tumors of the appendix treated between 1996 and 2014. During the study period 7510 appendectomies were performed at the Department of Pediatric and Adolescent Surgery of the Medical University of Graz. A carcinoid tumor was found in 16 children and adolescents undergoing appendectomy, 13 of the patients were female and 3 male. The mean age of our group of patients was 13,3 years (range 9-19 years). 15 patients presented with signs of acute appendicitis, whereas 1 patient had an hydrops of the appendix. The histopathological examination revealed an acute appendicitis in 7 patients, a phlegmonous appendicitis in 5 patients and a perforated appendicitis in 3 patients.

The mean tumor size was 0.9 cm (rage from 0.4 cm-2.7 cm). „Watchful waiting“ was the therapy of choice in 13 patients. In two patients a right hemicolectomy was performed as a secondary treatment. Lokal ileocaecal resection was carried out in one patient.

None of the patients had a recurrence during the whole study period and they had no further complications. The data of this study approves the excellent prognosis and outcome of carcinoid tumors of the appendix considering the Guidelines of the GPOH (Boxberger et al, *Pediatr. Blood Cancer*, 2013).

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis.....	v
Glossar und Abkürzungen.....	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis.....	ix
1 Einleitung.....	10
1.1 Appendix vermiformis.....	10
1.1.1 Anatomie	10
1.1.2 Lage der Appendix im Bauchraum	11
1.1.3 Projektion auf die Bauchwand.....	11
1.1.4 Funktion.....	12
1.2 Appendizitis	12
1.2.2 Klinik der Appendizitis	13
1.2.3 Physikalische Untersuchung	13
1.2.4 Diagnose	13
1.2.5 Differenzialdiagnosen.....	14
1.2.6 Therapie	15
1.2.7 Laparoskopie vs. Offen	15
1.3 Neuroendokrine Tumoren (NET)	16
1.3.1 Geschichte	16
1.3.2 NET Allgemein	16
1.3.3 Histologie.....	17
1.3.4 Lokalisation	22
1.3.5 Klinik.....	23
1.3.6 Karzinoid-Syndrom.....	23
1.3.7 Serotonin	24
1.3.8 Epidemiologie.....	25
1.3.9 Klassifikation	25
1.3.10 Ätiologie und Pathogenese.....	27
1.3.11 Diagnose.....	27
1.3.12 Therapie.....	28

1.3.13 Prognose	28
1.4 Appendix-Karzinoid im Kindes- und Jugendalter	29
1.4.1 Pathologie	29
1.4.2 Diagnose	29
1.4.3 Epidemiologie und Häufigkeitsverteilung	29
1.4.4 Untersuchung	29
1.4.5 Therapie	31
1.4.6 Klinik.....	31
1.4.7 Follow-up.....	31
1.4.8 Outcome.....	32
2 PatientInnen und Methoden.....	33
3 Resultate.....	35
4 Diskussion.....	46
4.1 Epidemiologie	46
4.2 Symptomatik	46
4.3 Lokalisation und Größe des Tumors	47
4.4 Therapie.....	47
4.5 Follow-up.....	49
4.6 Outcome	50
5 Literaturverzeichnis.....	51

Glossar und Abkürzungen

BB	Blutbild
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DNES	Diffuses neuroendokrines System
EC-Zellen	enterochromaffine Zellen
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
GEP-NET	Gastro-entero-pankreatischer Neuroendokriner Tumor
GI-Trakt	Gastro-Intestinal-Trakt
h	Stunde
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HPF	high power field
LK	Lymphknoten
MEN	Multiple Neuroendokrine Neoplasie
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
NANETS	The North American Neuroendocrine Tumor Society
NEC	Neuroendokrines Karzinom
NEN	Neuroendokrine Neoplasie
NET	Neuroendokriner Tumor
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
nl	Nanoliter
o.p.B.	ohne pathologischen Befund
St.p.	Status post
WHO	World Health Organisation
5-HIAA	5-Hydroxy-Indolessigsäure

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lagevarianten des Wurmfortsatzes (4).....	11
Abbildung 2: Projektion des Wurmfortsatzes auf die Bauchwand (4).....	11
Abbildung 3: Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung einer Appendix mit Karzinoid (eigenes Patientengut)	19
Abbildung 4: HE- Färbung, Schnittbild eines Karzinoids der Appendix (eigenes Patientengut)	20
Abbildung 5: Chromogranin-positive Zellen in der Immunhistochemie (eigenes Patientengut)	21
Abbildung 6: Chromogranin-positive Zellen in der Immunhistochemie (eigenes Patientengut)	22
Abbildung 7: Follow-up Empfehlung (31).....	32
Abbildung 8: Geschlechterverteilung Karzinoid der Appendix.....	36
Abbildung 9: Alter der PatientInnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.....	37
Abbildung 10: MRT - Hydrops der Appendix	38
Abbildung 11: Sonografie - Hydrops der Appendix.....	39
Abbildung 12: Operationsbild Hydrops der Appendix	39
Abbildung 13: Darstellung der Tumorgröße.....	41
Abbildung 14: HE Schnittbild eines Appendixkarzinoids	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: GEP-NET Grading Einteilung nach ENETS, WHO (16, 23)	25
Tabelle 2: ENETS TNM Klassifikation für NET der Appendix (16)	26
Tabelle 3: Anzahl der Appendektomien und der Karzinoide pro Jahr	35
Tabelle 4: Auflistung der Tumorgröße	40
Tabelle 5: Diagnose mit jeweiligen Entzündungswerten	43
Tabelle 6: Follow-up Zeit in Bezug zur Größe des Tumors	45

1 Einleitung

Neuroendokrine Tumoren (NET) der Appendix im Kindes- und Jugendalter sind selten. Meist werden NET erst in der histopathologischen Untersuchung nach Appendektomie aufgrund einer akuten Appendizitis entdeckt (1). Dadurch, dass der Tumor zwar maligne Charakteristika aufweist aber sehr selten metastasiert und eine sehr gute Prognose hat wird er auch als „Karzinoid“ bezeichnet (2). Mit 0,1% aller Malignitäten im Kindesalter sind Karzinoide allgemein zwar selten, sie sind aber die häufigsten Malignome bei Kindern. Die Inzidenz der neuroendokrinen Tumoren der Appendix liegt zwischen 1/100.000 und 1/1.000.000 pro Jahr. Trotz der guten Prognose besteht dennoch die Fähigkeit zur Metastasierung weshalb eine adäquate Therapie sehr wichtig ist. Die 5-Jahres Überlebensrate bei Kindern mit Karzinoid der Appendix liegt in den meisten Studien nahe an 100% (3).

1.1 Appendix vermiformis

1.1.1 Anatomie

Die Appendix vermiformis oder auch Wurmfortsatz genannt ist ein Teil des Dickdarms und geht aus dem posteromedialen Ende des Zäkums hervor. Grundsätzlich ist die Appendix anatomisch bzw. histologisch gleich aufgebaut wie der Rest des Dickdarmes, allerdings weist sie einige Besonderheiten auf. Die Tunica mucosa besitzt, wie auch im übrigen Dickdarm keine Zotten, die Krypten die im Rest des Dickdarmes sehr zahlreich vorhanden sind, sind in der Appendix allerdings weniger häufig vorhanden, zudem sind sie unregelmäßig und kürzer. Charakteristisch ist das Vorhandensein zahlreicher Lymphfollikel (Nodi lymphatici aggregati), die sich von der Lamina propria bis in die Tela submucosa ausbreiten können. Anders als beim Rest des Dickdarms besteht die Tunica muscularis aus einer geschlossenen Längsmuskelschicht. Die 3 Längsmuskelzüge (Taenien), welche entlang des Dickdarms laufen sind nicht mehr vorhanden. Die Appendix vermiformis ist intraperitoneal gelegen und besitzt ein eigenes Gekröse – das Mesoappendix (4, 5). Die Größe der Appendix ist sehr variabel, wobei sie im Mittel 7-8 cm beträgt und ca 2-3 cm unterhalb der Bauhin'schen Klappe (Valvula ileocaecalis) entspringt (6).

1.1.2 Lage der Appendix im Bauchraum

Die Lage der Appendix kann variieren. Die aufsteigend retrozäkale Lage oder auch Retrozäkalposition ist mit 65% die am häufigsten vorkommende Lage. Dabei liegt der Wurmfortsatz hinter dem Zäkum hochgeschlagen im Recessus retrocaecalis. Die zweithäufigste Lage (31%) ist die absteigende Lage oder Kaudalposition, hier reicht die Appendix über die Linea terminalis bis ins kleine Becken. Die weiteren, eher seltenen Positionen sind die transversal-retrozäkale Lage, die präzäkale oder präiliakale Lage (hochgeschlagen neben dem Ileum) und die retroiliakale oder parazäkale Lage (4).

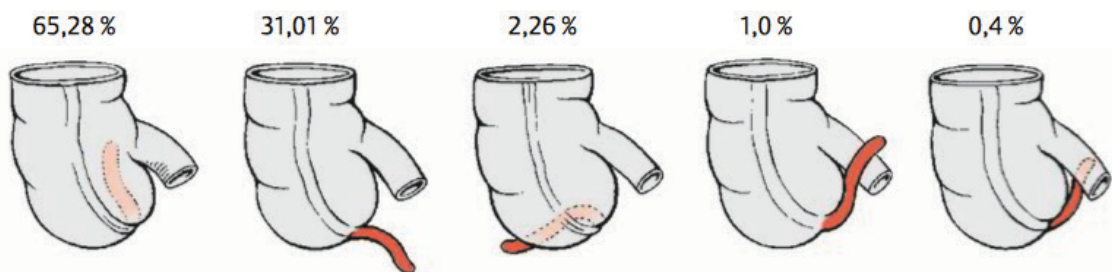


Abbildung 1: Lagevarianten des Wurmfortsatzes (4)

1.1.3 Projektion auf die Bauchwand

Ausgehend von der häufigsten Position der Appendix, der Retrozäkalposition lässt sich der McBurney-Punkt auf die vordere Bauchwand projizieren. Zieht man eine Linie von der Spina iliaca anterior superior rechts zum Nabel liegt der McBurney Punkt an der Grenze zwischen mittlerem und äußerem Drittel dieser Linie (4).

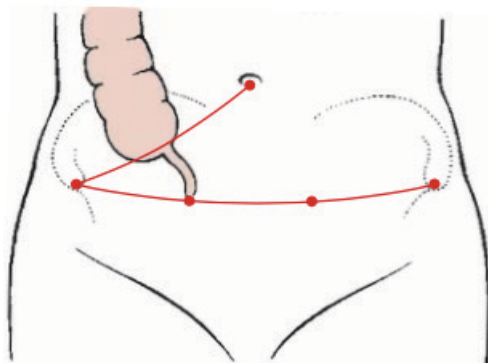


Abbildung 2: Projektion des Wurmfortsatzes auf die Bauchwand (4)

1.1.4 Funktion

Als lymphatisches Organ dient die Appendix vor allem der lokalen Abwehr von Infektionen und ist damit ein wesentlicher Teil des Immunsystems (4).

1.2 Appendizitis

Mit Appendizitis wird die Entzündung des Wurmfortsatzes bezeichnet. Sie ist eine der häufigsten Operationsindikationen bei Kindern und Erwachsenen (7). Pro Jahr erkranken 90-100 von 100.000 EinwohnerInnen in den Industrieländern an einer Appendizitis (8). Der Häufigkeitsgipfel liegt bei Frauen zwischen dem 15. und 19. Lebensjahr und bei Männern zwischen dem 10. und dem 14. Lebensjahr. Kleine Kinder und ältere Menschen sind sehr selten von Appendizitis betroffen. Das Risiko, im Laufe des Lebens an einer Appendizitis zu erkranken liegt bei Männern mit 9% höher als bei Frauen mit 7%. Die Wahrscheinlichkeit einer Appendektomie liegt deutlich höher, als das Risiko der Appendizitis. Durch die verbesserte klinische Diagnose und präzisere Indikationsstellungen zeigt sich in den letzten Jahren aber ein deutlicher Rückgang der Appendektomie Rate (6).

1.2.1.1 Ätiologie

Meist ist die Appendizitis durch Obstruktion des Lumens der Appendix bedingt. Wobei die Obstruktion durch viele verschiedene Ursachen wie zum Beispiel Kotsteine, Fremdkörper oder hyperplastische Lymphfollikel ausgelöst werden kann (9). Durch die Verlegung des Lumens wird die normale muköse Sekretion gestört. Dadurch kommt es zu einer Steigerung des Druckes im Lumen und damit im Endeffekt zu einer Ischämie der Schleimhaut. Durch Invasion von natürlich im Darm vorkommenden Bakterien (meistens E. coli-Bakterien) wird dann schlussendlich eine Entzündungsreaktion ausgelöst (7, 9). Neue Theorien führen die Ursachen auf den Einfluss von genetischen Faktoren, Umwelteinflüsse und verschiedene Infektionen zurück. Obwohl man noch kein genaues Gen als Ursachen identifizieren konnte, weiß man, dass das Risiko eine Infektion des Wurmfortsatzes zu bekommen bei Personen mit positiver Familienanamnese dreimal höher ist, als bei PatientInnen bei denen keine Fälle von Appendizitis in der Familie beschreiben sind (8).

1.2.2 Klinik der Appendizitis

Die Bauchschmerzen beginnen oft im Oberbauch oder periumbilikal, wandern aber innerhalb weniger Stunden in Richtung des rechten Unterbauches. Begleitsymptome der Entzündung des Wurmfortsatzes können Nausea, Emesis, Fieber und Diarrhö (vor allem bei jungen Kindern) sein. Je nach Lokalisation der Appendix zeigen sich auch typische Schmerzlokalisationen. In der Retrozäkalposition zum Beispiel kann der Schmerz in Richtung Rücken ausstrahlen. Eine inflammatorische Appendix, welche im Becken gelegen ist kann sich mit Diarrhö präsentieren. Das Loslass-Phänomen ist nur bei der Diagnostik im Erwachsenenalter brauchbar, im Kindesalter hat es keinen wesentlichen diagnostischen Wert. Vor allem bei sehr kleinen Kindern bzw. Babys bringt die Diagnose der Appendizitis oft Schwierigkeiten. Die Appendizitis wird in diesen PatientInnen häufig zu spät entdeckt und damit einhergehend ist eine Erhöhung der Perforationsrate sowie der Morbidität und Mortalität (7-9).

1.2.3 Physikalische Untersuchung

Bei Palpation des Abdomens kann man häufig eine abdominelle Abwehrspannung tasten, meist mit Punktum maximum am McBurney Punkt. Es gibt verschiedene Zeichen die auf eine Appendizitis hinweisen können:

- Das **Rovsing - Zeichen** ist positiv, wenn die Palpation des linken unteren Quadranten Schmerzen im rechten unteren Quadranten auslöst.
- Beim **Psoas - Zeichen** liegt der Patient/die Patientin auf der linken Seite, das Strecken der rechten Hüfte löst dabei Schmerzen aus.
- Das **Obturator - Zeichen** zeigt Schmerzen bei der Innenrotation des in der Hüfte gebeugten rechten Beines (7).

1.2.4 Diagnose

Es ist wichtig, die Diagnose so früh wie möglich zu stellen, um rasch handeln zu können. Die klinische Untersuchung des Patienten/der Patientin und die Anamnese sind die ersten und wichtigsten Schritte bei der Untersuchung und Diagnostizierung einer Appendizitis. Wenn sich Kinder mit typischem Erscheinungsbild zeigen, ist die Diagnose klar. Oft ist die Diagnostik nicht so einfach, da sich Kinder häufig atypisch präsentieren. In diesen Fällen spielt die Bildgebung eine entscheidende, zentrale Rolle. Auch eine Laboruntersuchung der

Entzündungsparameter (CRP und Leukozytenzahl) kann hilfreich bei Diagnosestellung sein. Das Ziel der Bildgebung ist es, die Ursachen für die Bauchschmerzen so schnell wie möglich zu identifizieren um die Rate an Perforationen und unnötigen Operationen zu minimieren. Obwohl Computertomographie (CT) eine signifikant höhere Sensitivität aufweist als Ultraschall (94% vs. 88%) bringt die Sonographie dennoch mehr Vorteile. Die Untersuchung ist schnell und kostengünstig, nicht invasiv und vor allem ohne Strahlenbelastung. Computertomographie wird als Zusatzdiagnostik eingesetzt und hat einen großen Einfluss auf die Rate der Negativ-Appendektomien. Die Vorteile der CT sind sowohl die hohe Sensitivität als auch die hohe Spezifität, allerdings ist die Strahlenbelastung ihr großer Nachteil. Im Risiko-Nutzen Verhältnis wiegt meist das zu hohe Risiko der Strahlenbelastung mehr als der Nutzen dieser Untersuchung. Daher wird die Magnetresonanztomographie (MRT) anstelle der Computertomographie immer mehr in die pädiatrische Diagnostik miteinbezogen (7, 10).

Urinproben sind hilfreich, um eine mögliche Infektion der Harnwege als Differentialdiagnose auszuschließen. Bakteriurie lässt eher auf eine Infektion der Harnwege als auf eine Appendizitis schließen. Bei Frauen sollte auch immer ein Schwangerschaftstest und ein transvaginaler Ultraschall durchgeführt werden um eine eventuelle Schwangerschaft oder ovarielle Pathologien auszuschließen (9-11).

1.2.5 Differenzialdiagnosen

Differentialdiagnosen sind vor allem bei sehr kleinen Kindern, kongenitale Malformation und bei Jugendlichen Mädchen bzw. Frauen Pathologien der Ovarien und Entzündungen im kleinen Becken (10).

Häufige Differentialdiagnosen sind unter anderem auch: akute Harnwegsinfektion oder akute Pneumonie, wobei es vor allem im rechten Unterlappen durch den sog. „Pneumoniebauch“ zur diffuser Empfindlichkeit und leichter Spannung der Bauchdecke kommen kann, außerdem „Pseudoperitonitis“ bei einem beginnenden Coma diabeticum. Auch eine Hepatitis muss als Differentialdiagnose ausgeschlossen werden (9).

1.2.6 Therapie

Zu den nicht-operativen Maßnahmen zählt die antibiotische Therapie. Diese kann bei einer einfachen Appendizitis erfolgreich sein. Das Risiko eines Wiederauftretens in einem Jahr und damit einer möglicherweise nötigen Operation beträgt allerdings rund 25-30% (8).

Dabei wird ein Antibiotikum verordnet, welches sowohl anaerobe als auch aerobe Bakterien des Darms angreift um eventuelle Resistenzen zu berücksichtigen.

In den bisherigen Studien wurden Antibiotika immer intravenös verabreicht. Eine intravenöse Therapie wird für mindestens einen Tag mit Spitalsaufenthalt empfohlen, da bei 5-23% der PatientInnen eine Appendektomie nötig sein kann. Anschließend wird eine 7-10 Tage lange orale Antibiotikatherapie empfohlen (8).

Die operative Therapie ist allerdings die Therapie der Wahl bei Appendizitis. Eine Appendektomie wird entweder laparoskopisch oder offen durchgeführt.

1.2.7 Laparoskopie vs. Offen

Die laparoskopische Operationstechnik nimmt immer mehr zu. Die Vorteile sind nicht nur ein geringeres Risiko einer postoperativen Wundinfektion und weniger Schmerzen nach der Operation sondern auch kürzere Spitalsaufenthalte, schnellere Integration und schnelleres Wiedererlangen der Fähigkeit, die gewohnten Aktivitäten wieder aufzunehmen (11).

1.3 Neuroendokrine Tumoren (NET)

1.3.1 Geschichte

Der Schweizer Pathologe Theodor Langerhans hat 1867 neuroendokrine Tumoren erstmals im Ileum beschrieben. Eine Lokalisation des neuroendokrinen Tumors in der Appendix wurde von Berger im Jahr 1882 erstmals beschrieben (12). Der Begriff Karzinoid wurde 1907 vom deutschen Pathologen Siegfried Oberndorfer geprägt, gekennzeichnet durch das langsame, zwar infiltrative, aber nicht destruierende Wachstum. Das langsame Wachstum und die gute Prognose unterscheiden den neuroendokrinen Tumor vom neuroendokrinen Karzinom (2).

1.3.2 NET Allgemein

Aus Zellen der Neuralleiste entstanden, ähneln neuroendokrine Zellen einerseits einem Neuron (Nervenzelle) und andererseits einer endokrinen (hormonproduzierenden) Zelle. Aus den neuroendokrinen Zellen können neuroendokrine Neoplasien entstehen. Vor allem in der Wand des Darmes vorhanden, kommen diese Zellen aber auch im Pankreas, in der Lunge und den Ovarien vor. Es gibt verschiedene Einteilungen der neuroendokrinen Tumoren. Eine Einteilung richtet sich nach Karzinoiden des Vorderdarms, des Mitteldarms und des Enddarms. Die des Vorderdarms inkludieren Tumoren der Lunge, des Magens, der Leber, der Gallenwege, des Pankreas und des ersten Teils des Duodenums. Zum Mitteldarm zählen das distale Duodenum, der restliche Dünndarm, die Appendix, das rechte Kolon und das proximale Kolon transversum. Der Enddarm schließt das distale Kolon transversum, das linke Kolon und das Rektum mit ein. Eine weitere Einteilung separiert NET in zwei Hauptgruppen: Einerseits den neuronale Typ, zu welchem das Neuroblastom, das Phäochromozytom und Paragangliome zählen und andererseits in den epithelialen Typ. Zu diesem gehören NET des Gastro-Entero-Pankreatischen Systems (GEP-NET = Gastro-Entero-Pankreatische Neuroendokrine Tumoren; dazu zählen der Magen-Darm-Trakt und das Pankreas), der Bronchien und der Lunge. Letztere werden wiederum, je nach hormoneller Aktivität in drei Untergruppen unterteilt:

- Funktionell aktive GEP-NET (mit Hormonfreisetzung)
- Funktionell inaktive GEP-NET (mit Hormongehalt aber ohne Hormonfreisetzung)
- GEP-NET im Rahmen von Multiplen Endokrinen Neoplasien (MEN) (funktionell aktiv oder inaktiv)

Die funktionell aktiven Tumoren sezernieren verschiedene Hormone bzw. Botenstoffe in den Körper und werden je nach Art des Hormons (z.B. Gastrin, Serotonin) wiederum unterteilt. Durch die verschiedenen Hormone können sich die Tumoren klinisch auch unterschiedlich präsentieren, zum Beispiel als Karzinoid-Syndrom oder Gastrin-Syndrom (13).

1.3.3 Histologie

Karzinoide bestehen aus neuroendokrinen Zellen. Das sind Zellen, die je nach Zelltyp biogene Amine oder Peptide sezernieren können. Zusätzlich zur endokrinen Funktion besitzen neuroendokrine Zellen auch bestimmte Merkmale von Neuronen (Nervenzellen). Manche Organe, wie die Adenohypophyse bestehen rein aus solchen Zellen. Viele dieser neuroendokrinen Zellen sind allerdings auch disseminiert im Epithel von Organen vorhanden. Sie kommen vor allem im Magen-Darm-Trakt (enterochromaffine Zellen = EC-Zellen), im Epithel der Atemwege und im Urogenitaltrakt vor. Diese disseminiert vorkommenden Zellen werden zusammengefasst als DNES (= diffuses neuroendokrines System) bezeichnet. Die Produktion und Sekretion von Aminen und/oder Peptiden sowie die Expression von Proteinen (wie Chromogranin A) sind kennzeichnende Merkmale dieser Zellen. Aus diesen Zellen können neuroendokrine, oftmals endokrin aktive Tumoren hervorgehen. Am häufigsten befinden sich neuroendokrine Tumoren im Darm, dabei vor allem in der Appendix. Das kleinzellige Bronchuskarzinom der Lunge ist ebenfalls ein Tumor der aus neuroendokrinen Zellen hervorgeht, allerdings ist dieser hochmaligne (14). Die Tumoren entstehen typischerweise submukös und dringen dann in die Muscularis propria ein. Sie metastasieren zuerst lymphogen, später auch hämatogen. Karzinoide haben eine feste Konsistenz, welche durch das fibröse, manchmal hyaline Stroma bedingt ist, das die Tumorzellkomplexe umgibt. Durch Versilberungsmethoden lassen sich Karzinoide näher differenzieren. Man unterscheidet „argentaaffine“ von „nichtargentaaffinen“ Karzinoiden. Die

Argentaffinität korreliert mit dem Nachweis von Serotonin in den Zellen. Je nachdem welche Hormone das Karzinoid produziert und von welchem Zelltyp sie stammen unterscheidet man enterochromaffine Karzinoide (= argentaffine Karzinoide die Serotonin produzieren), von G-Zell-Karzinoiden (Gastrinome), Mukokarzinoiden (mit Differenzierung im schleimbildenden Epithelien) und anderen. Auch histologisch lassen sich je nach Zellordnung Typen unterscheiden:

- Typ A: lobular-solides Wachstum (meist bei Appendix-Karzinoid)
- Typ B: trabekulär-rippenartiges Wachstumsmuster
- Typ C: tubuläres Wachstumsmuster
- Typ D: wenig-differenziertes Wachstumsmuster (15)

Eine histologische Analyse des Karzinoids ist unbedingt nötig um eine sichere Diagnose stellen zu können. Dazu gehören sowohl der immunhistochemische Beweis einer neuroendokrinen Tumor-Aktivität durch Antikörperfärbung für Synaptophysin und Chromogranin A als auch die Feststellung der Proliferationsrate durch den Ki-67 Index (16). Neuroendokrine Marker sind sehr wichtig für die Differenzierung des Tumortypen. Tumorzellen können argyrophil oder argentaffin sein und auf Synaptophysin und Chromogranin A reagieren. Die meisten Tumorzellen sind argyrophil und reagieren mit Chromogranin A Antikörpern.

Eine Identifizierung der EC-Zell- Tumoren ist mit einer Färbung mit Serotonin-Antikörpern möglich. Die meisten endokrinen Tumoren der Appendix sind Serotonin-positiv. Charakteristisch für EC-Zell Tumore bilden Tumorzellen runde Nester (=“nesting“). Die Tumorzellen sind dicht aneinander gepackt (17, 18).

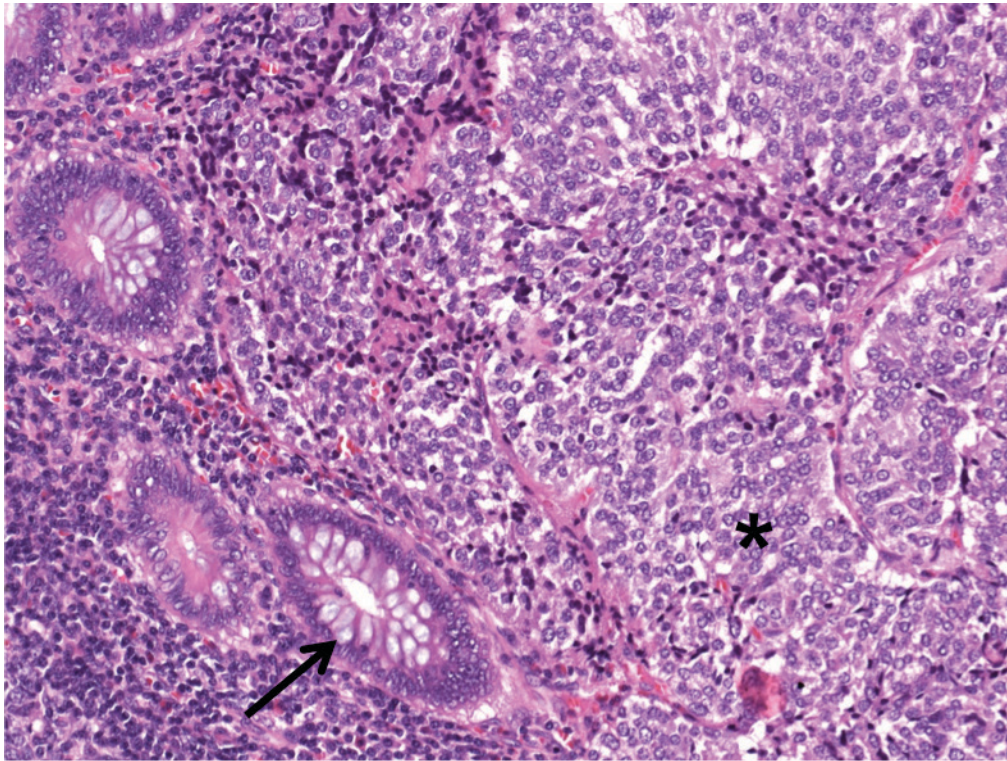


Abbildung 3: Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung einer Appendix mit Karzinoid (eigenes Patientengut)

Abbildung 3 zeigt ein histologisches Präparat der Appendix gefärbt mit HE in 200-facher Vergrößerung. Normale Krypten des Darmes sind erkennbar (Pfeil). Die Karzinoidzellen liegen dicht aneinander gepackt in Nestern (*).

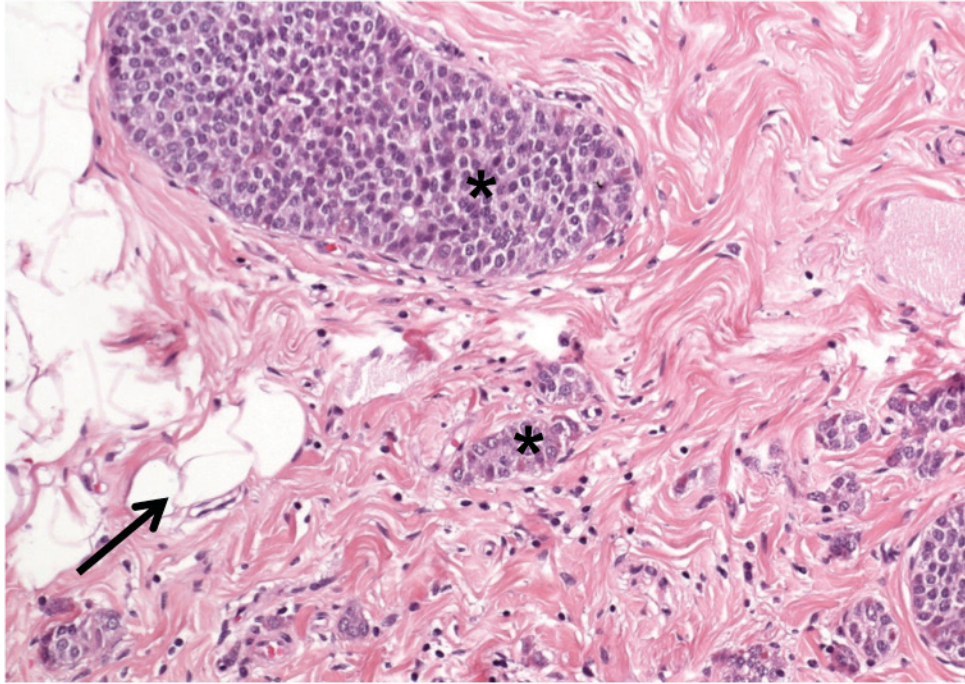


Abbildung 4: HE- Färbung, Schnittbild eines Karzinoids der Appendix (eigenes Patientengut)

Abbildung 4 zeigt ebenfalls ein histologisches Präparat in HE-Färbung eines neuroendokrinen Tumors der Appendix in 200-facher Vergrößerung. Sowohl submuköses Fettgewebe (Pfeil) als auch Karzinoidzellen mit dem typischen Nesting und infiltrativem Wachstum(*) sind am Präparat erkennbar.

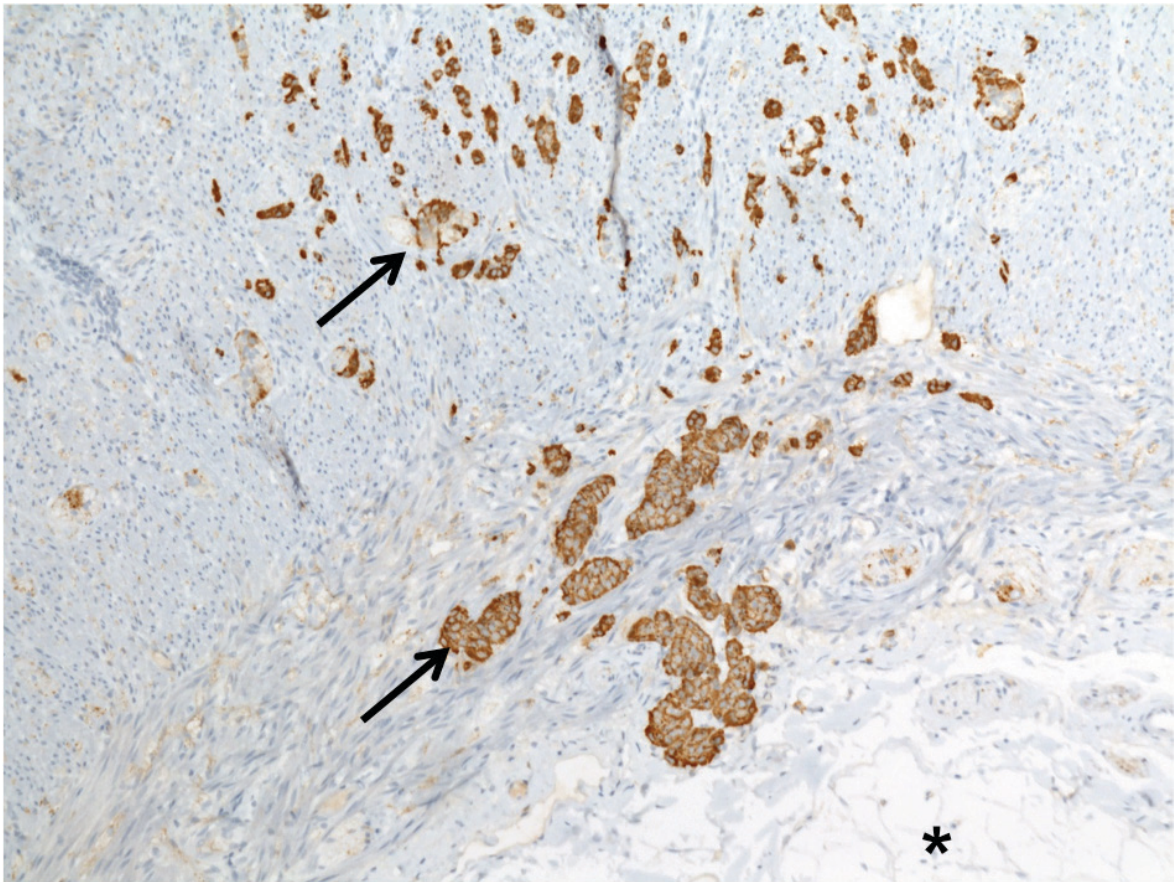


Abbildung 5: Chromogranin-positive Zellen in der Immunhistochemie (eigenes Patientengut)

Abbildung 5 zeigt eine immunhistochemische Darstellung von Chromogranin A in 100-facher Vergrößerung. Sowohl in der Tela submucosa, als auch in der Muskelschicht zeigen sich Chromogranin-positive Zellen (Pfeile). Auch das Lumen der Appendix ist zu erkennen (*).

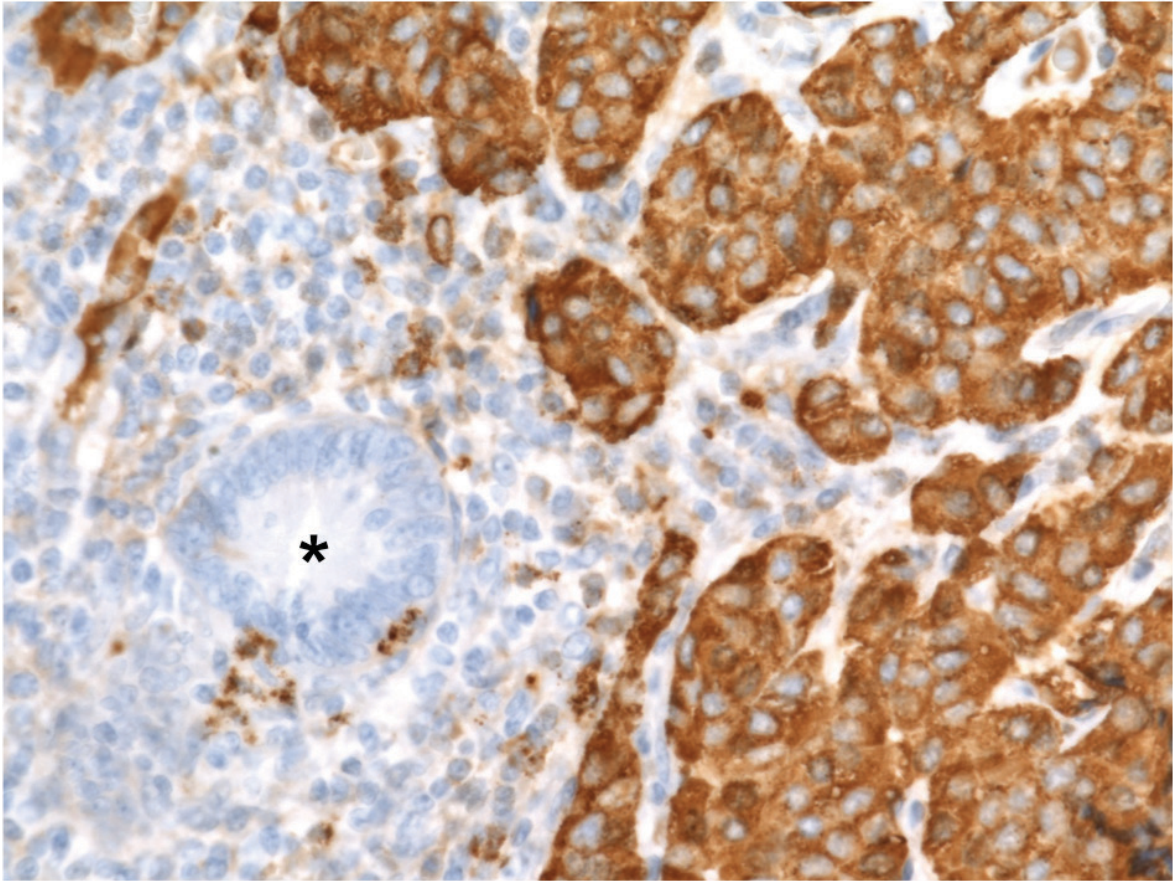


Abbildung 6: Chromogranin-positive Zellen in der Immunhistochemie (eigenes Patientengut)

Abbildung 6 zeigt in 400-fache Vergrößerung der Immunhistochemie Chromogranin - positive Zellen neben einer normalen Krypte (*).

1.3.4 Lokalisation

Neuroendokrine Tumoren des Magen-Darm-Trakts kommen am häufigsten (45%) in der Appendix vermiformis vor. Im Dünndarm, vor allem im Ileum, kommen sie häufiger (28%) vor als im Rektum (16%). Magen (2%), Duodenum (5%) und Kolon (2%) sind selten Sitz von Karzinoiden (2).

Die häufigste Lokalisation des Karzinoids der Appendix ist deren Spitze (Apex) mit 75%. 20% betreffen den Körper des Wurmfortsatzes und an dessen Basis befinden sich nur 5% der Karzinoide (19).

1.3.5 Klinik

Karzinoid sind sehr langsam wachsende Tumoren. Je nachdem ob der Tumor metastasiert und/oder Hormone produziert zeigen sich klinische Symptome. Größe, destruierendes Wachstum und Lokalisation des Tumors sind mitbestimmend für die klinische Manifestation des Tumors. Ein Drittel der PatientInnen mit Karzinoid präsentiert sich mit intermittierenden Bauchschmerzen. Blutungen durch Ulzerationen, Obstruktion und Auswirkungen der Metastasierung können ebenfalls klinisch in Erscheinung treten. Die Sekretion verschiedener Hormone kann zu verschiedenen klinischen Erscheinungsbildern führen. Durch Hypersekretion von vasoaktiven Substanzen wie Serotonin kommt zum Beispiel das Karzinoid-Syndrom zustande. Beim Karzinoid der Appendix verläuft die Erkrankung meist asymptomatisch und wird als Zufallsbefund bei Appendektomie aufgrund einer Appendizitis entdeckt (2).

1.3.6 Karzinoid-Syndrom

Weniger als 10% der PatientInnen mit Karzinoid entwickeln ein Karzinoid-Syndrom. Eine gesunde Leber wirkt einem Karzinoid-Syndrom entgegen. Durch die Inaktivierung der vom Tumor sezernierten Gewebshormone kommt es nicht zur Ausbildung des Syndroms. Lebermetastasen können die Abbau-Funktion der Leber beeinträchtigen und dadurch ein Karzinoid-Syndrom verursachen. Die Überproduktion von Serotonin zeigt sich in den Kardinalsymptomen Flush, Diarrhö, Asthma bronchiale und kardialen Pathologien. Es kommen allerdings nicht immer alle Symptome vor. Mit 75-90% ist der Flush das häufigste und auffallendste Symptom. Es treten anfallsartig hellrote bis zyanotische Verfärbungen von Gesicht, Nacken und Oberkörper auf, die unter anderem mit Hitzegefühl, Tachykardie, Blutdruckabfall vermehrtem Speichel- und Tränenfluss, Periorbital- und Gesichtsoedemen einhergehen können. Allerdings sind die Ausprägungen der Flush-Symptomatik sehr variabel. Oft tritt auch nur ein Hitzegefühl auf. Persistierender Flush kann bei längerer Krankheitsdauer auftreten und eine dauerhafte rötlichviolette Verfärbung des Gesichts erzeugen. Asthmatoide Anfällen, Tachypnoe und Hyperpnoe oder abdominellen Symptomen wie Diarrhö und Bauchkrämpfe können ebenfalls Symptome des Karzinoid-Syndroms sein. Wässrige Diarrhöen kommen bei 75% der PatientInnen mit

Karzinoid-Syndrom durch die aufgrund des Serotonins gesteigerte intestinale Motilität vor (2).

Da die von Tumor produzierten Substanzen von einer gesunden Leber metabolisiert werden, tritt das Karzinoid-Syndrom meist erst auf, wenn der Tumor metastasiert hat (Leber- und/oder retroperitoneale Metastasen). In der Literatur wurde dies bei Kindern bisher jedoch noch nicht beschrieben (12, 20).

1.3.7 Serotonin

Serotonin ist ein biogenes Amin. Es kommt als Neurotransmitter im ZNS (Zentralnervensystem) und im PNS (peripheren Nervensystem) vor. Auch in den Thrombozyten (Blutplättchen) ist Serotonin enthalten. 90% des Serotonins im Körper kommt aber in den enterochromaffinen Zellen (den neuroendokrinen Zellen des Magen-Darm-Trakts) vor. Über die Vorstufe L-Tryptophan findet in den Neuronen die Biosynthese des Serotonins statt. Serotonin oder auch 5-Hydroxytryptamin nimmt unter anderem an der Regulation der Körpertemperatur, sowie an Wahrnehmung und Empfindungen im ZNS teil. Die wichtigsten Effekte außerhalb des ZNS sind unter anderem eine Vasokonstriktion kranialer Gefäße, Beteiligung an der Hämostase und die Förderung der Darmmotilität. Inaktiviert wird Serotonin durch Wiederaufnahme in das präsynaptische Nervenende, wo es dann entweder erneut in Vesikel gepackt und gespeichert oder abgebaut wird. 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIAA) kann dann als Abbauprodukt des Serotonins im Urin nachgewiesen werden (21). Die Untersuchung des Harns auf 5-HIAA ist eine sehr bedeutende Untersuchung um auf die Aktivität des Tumors Rückschlüsse ziehen zu können (12). Der Wert einer 24h-Urinmessung über 9mg/24h ist sehr suspekt, über 30mg/24h sicher pathologisch. Es ist wichtig, dass 3-4 Tage vor der Harnuntersuchung bestimmte Medikamente nicht eingenommen werden und auf serotoninreiche Nahrungsmittel (Avocado, Ananas, Nüsse, Bananen) verzichtet wird um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden (2).

1.3.8 Epidemiologie

Die Inzidenz der Appendix NEN liegt bei 0,15-0,6/100.000/Jahr. Der Häufigkeitsgipfel liegt bei PatientInnen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männern. Neuroendokrine Neoplasien sind mit 30-80% die häufigsten Neoplasien der Appendix (16).

1.3.9 Klassifikation

Die World Health Organisation oder Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifiziert neuroendokrine Neoplasien in hoch differenzierte neuroendokrine Tumoren welche auch als Karzinoide bezeichnet und in Grad 1 (G1) und Grad 2 (G2) eingeteilt werden und in gering differenzierte neuroendokrine Karzinome mit einem Differenzierungsgrad 3 (G3). Zusätzlich werden auch noch gemischte adeno-neuroendokrine Neoplasien von den oben genannten unterschieden.

Das Proliferationsverhalten der Zellen ist ausschlaggebend für das Grading. Mit der Bestimmung des KI-67-Index kann eine Aussage über die Proliferation des jeweiligen Gewebes getroffen werden. Je niedriger der KI-67-Index, desto niedriger die Proliferationsrate. Die Proliferationsrate von gut differenzierten G1-Tumoren ist mit einem KI-67-Index von $\leq 2\%$ sehr niedrig.

G2-Tumoren weisen eine etwas höhere Proliferation auf, der KI-67-Index liegt bei 2 bis 20%. Sie sind gut differenziert. G3-Tumoren sind hoch proliferativ mit einem KI-67-Index von $> 20\%$. G3-Tumoren können sowohl gut differenziert (NET) als auch schlecht differenziert (NEC = neuroendokrines Karzinom) sein (22, 23).

Grad	Mitose-Zahl (10 HPF =2mm²)	MIB-1-Index in % (KI-67-Index)
G1	<2	≤ 2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

Tabelle 1: GEP-NET Grading Einteilung nach ENETS, WHO (16, 23)

Tabelle 1 zeigt die Einteilung des Grading nach ENETS. Wichtig ist die Anzahl der Mitoseraten im HPF (high power field) oder Hauptgesichtsfeld. HPF ist der sichtbare Ausschnitt auf einem Präparat durch ein Mikroskop mit 400facher Vergrößerung betrachtet. MIB-1 (Molecular Immunology Borstel) ist ein

monoklonaler Antikörper, der das Antigen KI-67 markieren kann. Somit kann eine Aussage über die Proliferation und Anzahl der Mitosen gemacht werden (13, 23). Die folgende Tabelle 2 zeigt das Staging der neuroendokrinen Tumore der Appendix.

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor ≤ 1 cm in größter Ausdehnung mit Invasion der Submukosa und der Muscularis propria
T2	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung mit Invasion der Submukosa und der Muscularis propria und/oder minimaler Invasion der Subserosa bzw. des Mesoappendix (≤ 3 mm)
T3	Tumor > 2 cm in größter Ausdehnung und/oder Invasion der Subserosa bzw. des Mesoappendix (> 3 mm)
T4	Tumor infiltriert Peritoneum oder andere Organe

N0	Kein LK-Befall
N1	Befall regionärer LK

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: ENETS TNM Klassifikation für NET der Appendix (16)

T beschreibt den Primärtumor und dessen Tumorgröße und Ausdehnung. N das Vorhandensein von Lymphknoten-Metastasen (LK-Metastasen) und M das Vorhandensein von Fernmetastasen.

Sowohl das Tumor-Staging als auch das Grading sind von erheblicher prognostischer Bedeutung. Sie beeinflussen die Wahl einer geplanten Therapie und somit die Überlebenschancen. Die neuesten Leitlinien berücksichtigen auch die Biologie der NEN. Je nach Herkunftsort, Grading und Staging des Tumors wird eine spezielle Therapie empfohlen (22).

Die Analyse der Proliferation ist für Risikostratifizierung und Therapie der GEP-NEN ein entscheidender Faktor. Durch die Bestimmung des KI-67/MIB-1 Index im Schnittpräparat wird die proliferative Aktivität ermittelt.

1.3.10 Ätiologie und Pathogenese

Abhängig vom Typ des Tumors und der Lokalisation der neuroendokrinen Neoplasie spielen unterschiedliche Faktoren eine Rolle. Exogene Kanzerogene wie zum Beispiel Zigarettenrauch können zur Entstehung des kleinzelligen neuroendokrinen Lungenkarzinoms beitragen. Auch genetische Faktoren spielen vor allem bei der Entstehung von neuroendokrinen Tumoren des Pankreas und bei Gastrinomen eine Rolle.

Für die meisten Neoplasien allerdings ist die Ätiologie und Pathogenese unbekannt (6).

1.3.11 Diagnose

Da Appendix NEN meist als Zufallsbefund postoperativ in der histopathologischen Untersuchung entdeckt werden, beziehen sich die diagnostischen Maßnahmen häufig auf postoperatives Staging, Follow-up und Nachsorge.

1.3.11.1 Bildgebung

Die meisten gut differenzierten NEN der Appendix mit einer Größe unter 1 cm und R0-Resektion benötigen keine weiteren diagnostischen Maßnahmen. Für gut differenzierte Tumore mit einer Größe zwischen 1 und 2 cm und R0-Resektion gibt es keine genauen Daten. Um Lymphknotenmetastasen oder andere maligne Begleiterkrankungen auszuschließen, ist eine CT oder MRT des Abdomens gerechtfertigt. Wenn der Tumor die Mesoappendix, Gefäße oder Lymphgefäße infiltriert und/oder größer als 2 cm ist, sollte eine CT oder MRT des Abdomens sowie eine Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie durchgeführt werden (16).

1.3.11.2 Labor

1.3.11.2.1 Tumormarker Chromogranin A

Chromogranin A kann als Tumormarker auch bei NEN der Appendix eingesetzt werden und ist vor allem zur Differenzierung des Karzinoids von anderen Tumoren wie Becherzellkarzinoiden (= gemischte adenoneuroendokrine Karzinome(6)) sinnvoll (16).

1.3.11.2.2 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) im 24h- Urin

Bei PatientInnen mit Karzinoid-Syndrom (vermehrte Expression von Serotonin) ist die Untersuchung von 5-HIAA (Abbauprodukt des Serotonins) im 24h-Urin nützlich. Wichtig ist, dass serotoninreiche Nahrungsmittel wie Avocado, Ananas, Nüsse oder Bananen) einige Tage vor und während der Urinsammlung nicht zugeführt werden, da diese die Messung verfälschen würden (2, 16).

1.3.11.3 Histologie

Um die Diagnose eines neuroendokriner Tumor zu sichern ist eine histologische Analyse des Tumors nötig. Dazu zählt der immunhistochemische Beweis einer neuroendokrinen Aktivität des Tumors sowie eine Analyse des Proliferationsmarkers Ki-67 (16).

1.3.12 Therapie

Die Therapie der Wahl bei einem Karzinoid der Appendix ist die Operation. Es gibt grundsätzlich 2 Möglichkeiten – einerseits die Appendektomie und andererseits eine radikalere chirurgische Resektion (rechte Hemikolektomie-RHC). Die Meinungen wann welche chirurgische Maßnahme in Betracht gezogen wird sind allerdings kontrovers. Die Mehrheit der Studien beschreibt, dass eine Appendektomie bei Tumoren kleiner als 1 cm ausreicht ist. Ist der Tumor größer als 2 cm wird eine Hemikolektomie rechts in Betracht gezogen um das Risiko einer Metastasierung zu minimieren. Bei der Therapie der Karzinoide mit einer Größe zwischen 1 und 2 cm gehen die Meinungen auseinander, wobei aber großteils eine Appendektomie bei Karzinoiden kleiner als 2 cm befürwortet wird (24).

1.3.13 Prognose

Die Prognose von NET der Appendix ist gut, aufgrund des langsamen Wachstums und der frühen Entdeckung durch Symptome einer Appendizitis oder chronischer Bauchschmerzen. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Erwachsenen mit einem lokalisierten, gut differenzierten Karzinoid der Appendix liegt zwischen 95 und 100%. Bei regionaler Infiltration des neuroendokrinen Tumors bzw. bei schlechterer Differenzierung des Tumors liegt die Rate zwischen 70 und 85%. Metastasiert der Tumor allerdings, sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf <25% (16, 25).

1.4 Appendix-Karzinoid im Kindes- und Jugendalter

Karzinoide sind die häufigsten Tumoren der Appendix und Appendix-Karzinoide wiederum die häufigsten malignen Tumoren des GI-Traktes bei Kindern (26).

1.4.1 Pathologie

Die Tumorgöße korreliert mit dem Potential der Metastasierung des Tumors. Tumoren die einen Durchmesser kleiner als 1 cm haben, weisen ein sehr geringes Risiko auf Metastasen zu bilden, wobei Tumoren mit einem Durchmesser von über 2 cm wiederum das höchste Risiko besitzen. Die Mehrheit der Kinder (72%-95%) haben allerdings einen Tumor der kleiner als 1 cm ist (27).

1.4.2 Diagnose

Da sich die präoperative Diagnostik aufgrund der mangelnden Klinik sehr schwer gestaltet wird die Diagnose mehrheitlich erst postoperativ in einer histopathologischen Untersuchung gestellt. Die Diagnose ist meist eine Zufallsdiagnose bei Appendektomie aufgrund einer Appendizitis (vor allem bei Tumoren, die am Apex gelegen sind und eine Durchmesser kleiner als 1 cm haben). Die Karzinoide die an der Basis lokalisiert sind und womöglich größer als 2 cm im Durchmesser sind (bei Kindern selten) präsentieren sich meist mit Peritonitis (12).

1.4.3 Epidemiologie und Häufigkeitsverteilung

Studien zur Folge sind Mädchen vor allem im Alter zwischen 12 und 13 Jahren häufiger betroffen als Jungen (19). Im Allgemeinen sind Karzinoide der Appendix im Kindesalter mit einer Inzidenz von 0,08% selten (12).

1.4.4 Untersuchung

Da sich Kinder mit Karzinoid der Appendix meist mit akuter Appendizitis präsentieren und die Diagnose selbst erst histopathologisch gestellt werden kann sind die Untersuchungsmethoden gleich wie bei Verdacht auf Appendizitis.

Besonders bei Kindern ist die klinische Untersuchung von großer Bedeutung. Das Verhalten des Kindes, der Gesichtsausdruck und die Körperhaltung sind bereits wichtige Hinweise für das Befinden des Kindes. Perkussion und Palpation des Abdomens sind wichtig. Eine Klopfdolenz ist meist im rechten Unterbauch zu

finden. Druckdolenz ist vor allem in der Gegend des McBurney Punktes im rechten Unterbauch festzustellen. Dies ist zwar eine typische Stelle für den Druckschmerz, die Lokalisation kann aber variieren, je nach Lage der Appendix. Ist die Appendix hochgeschlagen befindet sich das Punctum maximum des Druckschmerzes in der rechten Flanke. Ist das Psoas-Zeichen positiv weist das auf eine nach hinten verlagerte Appendix hin. Atypische Druckpunkte weisen auf Sonderformen der Appendizitis hin. Bei Kleinkindern befindet sich der Druckschmerz eher in der Gegend der Fossa iliaca. Mit einer rektalen Untersuchung kann man den Douglas-Schmerz auslösen, allerdings ist das bei Kindern diagnostisch nicht ganz sicher, da die rektale Untersuchung per se oft schon Schmerzen bereitet. Wenn Kinder eine lange Appendix haben, deren Spitze bis ins kleine Becken reicht oder Komplikationen wie ein perityphlitischer Abszess (abgekapselter Abszess der Appendix) oder ein Douglasabszess auftreten kann eine rektale Untersuchung von Nutzen sein. Von sekundärer Bedeutung ist die Labordiagnostik. Dennoch ist sie wichtig zum Ausschluss von Differentialdiagnose. Meist ist die Leukozyten-Zahl bei Appendizitis mäßig erhöht. CRP (=C-reaktives Protein) kann ebenfalls erhöht sein, ist aber in diesem Fall sehr unspezifisch. Auch eine Urinuntersuchung wird angefordert um eventuelle Nierenerkrankungen auszuschließen. Leukozyturie kann bei akuter Appendizitis auch vorkommen. Auch Bildgebung wird zur Diagnosesicherung und Ausschluss von Differentialdiagnosen eingesetzt. Die Abdomen Sonographie wird als unterstützende Untersuchungsmethode angewandt und ist mittlerweile in der Diagnostik der Appendizitis weit verbreitet und beliebt. Ist die Appendix nicht komprimierbar und ihr Lumen echoarm oder der Durchmesser über 8 mm spricht das für einen entzündlichen Prozess. Kann die Appendix nicht dargestellt werden, beweist das nicht, dass sie gesund ist. Die großen Vorteile der Sonographie sind die Nichtinvasivität, die fehlende Strahlenbelastung, geringe Kosten und die schnelle Verfügbarkeit. In unklaren Fällen stellt die Computertomographie mit ihrer sehr hohen Spezifität und Sensitivität eine Hilfe zur Diagnosestellung dar. Allerdings zählt sie nicht zu den Routineuntersuchungen. Magnetresonanztomographie wird nur in einzelnen Fällen benötigt (9, 28). Wichtig ist es, postoperativ in jedem Fall eine histopathologische Untersuchung der Appendix zu machen, auch wenn diese bei der Operation völlig normal erscheint (12).

1.4.5 Therapie

Ist der Tumor kleiner als 1 cm reicht eine Appendektomie aus und eine weitere Behandlung ist nicht nötig. Bei einer Tumorgöße zwischen 1 und 2 cm gibt es keine klar definierten Maßnahmen für die Therapie, die Meinungen gehen auseinander. Grundsätzlich ist die Therapie abhängig von den spezifischen Risikofaktoren des Patienten/der Patientin (29). Laut Boxberger et al wird eine rechte Hemikolektomie bei Tumoren ab einer Größe von 1,5 cm aufgrund des höheren Risikos der Lymphknotenmetastasierung empfohlen. Tumoren die nicht komplett entfernt werden konnten und kleiner als 1,5 cm sind werden mit einer sekundären ileozäkalen Resektion und Lymphknoten-Sampling behandelt (30).

Ist der Tumor allerdings größer als 2 cm empfehlen die meisten Guidelines eine radikale Therapie (RHC). Ebenso Indikation für eine sekundäre Hemikolektomie sind ein nicht im Gesunden entfernter Tumor (R1), eine gemischte Klassifikation, eine Lokalisation an der Basis der Appendix sowie eine Invasion der Lymphgefäße, Gefäße und der Mesoappendix (19, 27). Wichtig ist, in jedem Fall eine histopathologische Untersuchung der Appendix zu machen, auch wenn diese bei der Operation völlig normal erscheint (12). Die Guidelines für radikale Operation werden aber in der Therapie der Kinder und Jugendlichen aufgrund der Seltenheit der Metastasierung in Frage gestellt (16).

1.4.6 Klinik

Im Kindesalter sind Karzinoide der Appendix asymptomatisch und haben eine sehr gute Prognose. Sie werden meist als Zufallsbefund bei akuter Appendizitis entdeckt. Die Metastasierung ist abhängig von der Größe und der Infiltrationstiefe des Tumors. Da der Tumor bei Kindern im Durchmesser meist kleiner als 1 cm ist, sind Metastasen sehr selten (19).

1.4.7 Follow-up

„The National Comprehensive Cancer Network’s 2013 guidelines“ (NANETS) und European Neuroendocrine Tumor Society definieren Guidelines für das postoperative Monitoring von neuroendokrinen Tumoren der Appendix, basierend auf Daten von Studien mit Erwachsenen. Tumoren kleiner als 1 cm benötigen kein weiteres Monitoring nach der Appendektomie. Bei der Tumorgöße von 1 bis 2 cm gehen die Meinungen auseinander – NANETS Guidelines empfehlen ein Follow-

up nur dann, wenn prognostisch schlechte Faktoren vorhanden sind, ENETS empfiehlt kein Follow-up für Tumoren mit R0 Resektion (Resektion des Tumors im Gesunden).

Eine klinische Untersuchung und das Messen des 5-HIAA Wertes sowie Chromogranin A Wertes sind im ersten Jahr alle 3 - 6 Monate, in den kommenden 7-10 Jahren halbjährlich bis jährlich für Tumoren über 2 cm empfohlen. In bestimmten Fällen, wenn indiziert wird eine CT oder MRT und eine Szintigraphie empfohlen(19, 27, 31).

Size (cm)	Recommendation
≤1	No follow-up
1-2	Follow-up ^a
≥2	Follow-up 3-6 m postoperatively, then every 6-12 m for 7 years a. History and physical examination b. Chromogranin A c. 5-HIAA d. ± Multiphasic CT or MRI e. ± Octreotide scintigraphy

^a If poor prognostic factors present: nodal metastasis, lymphovascular invasion, mesoappendiceal invasion, intermediate or high grade, or mixture of mixed histology (GCC, adenocarcinoid)

Abbildung 7: Follow-up Empfehlung (31)

1.4.8 Outcome

Die 5-Jahres Überlebensrate bei Kindern mit Karzinoid der Appendix liegt in den meisten Studien nahe an 100% (3).

2 PatientInnen und Methoden

Die retrospektive Studie zur Erstellung dieser Diplomarbeit wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK 28-039 ex 15/16).

Für diese Arbeit wurden Patientinnen und Patienten mit Karzinoidtumoren der Appendix, die im Zeitraum 1996 bis 2014 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie, behandelt wurden eingeschlossen. Das PatientInnenkollektiv umfasst sowohl weibliche als auch männliche Kinder und Jugendliche mit einem Alter von bis zu 19 Jahren.

Folgende patientenbezogene Parameter wurden aus den Dokumentationssystemen Medocs, einem auf SAP basierendem Krankenhausinformationssystem (System Applications and Products in Data Processing, Walldorf, Germany) und KIS entnommen:

- Diagnose
- Geschlecht
- Alter
- Datum der Operation
- Alter bei der Operation
- Symptome
- Laborparameter (Entzündungswerte, Tumormarker)
- Größe und Infiltrationstiefe des Tumors
- Rezidive
- Follow-up-Zeit
- Outcome

Medocs ist ein Medizinisches Informations- und Dokumentationssystem welches als Klinisches Arbeitsplatzsystem (KAS) einen wesentlichen Beitrag für die Elektronische Patientenakte (EPA) leistet. Das Ziel ist es, den an der Behandlung eines Patienten/einer Patientin beteiligten Personen eine optimale Versorgung mit Informationen zu gewährleisten und bei Dokumentationsaufgaben zu unterstützen.

Die Anzahl der im Studienzeitraum an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie durchgeführten Appendektomien wurde in die Auswertung der Ergebnisse miteinbezogen, um eine Aussage über die Inzidenz der Karzinoide der Appendix treffen zu können.

Da es sich um ein kleines PatientInnenkollektiv handelt, wurden die statistischen Auswertungen im Sinne einer deskriptiven Statistik mithilfe des Programms Excel durchgeführt. Dabei wurden alle PatientInnen mit einer fortlaufenden Nummer codiert und die oben angeführten Parameter eingetragen.

3 Resultate

In den 18 Jahren von 1996 bis 2014 der Studie wurden an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie der Medizinischen Universität Graz 7510 Appendektomien an Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Der Großteil der Karzinoide wurde im Rahmen von Appendektomien auf Grund einer suspizierten Appendizitis in der histopathologischen Begutachtung diagnostiziert. Ein Karzinoid der Appendix wurde bei insgesamt 16 PatientInnen diagnostiziert. Dies ergibt eine Inzidenz von 0,2%.

Jahr der OP	Anzahl Appendektomien	Anzahl Karzinoide
1996	622	2
1997	619	2
1998	654	1
1999	543	1
2004	404	2
2009	310	1
2010	287	1
2011	298	1
2012	292	1
2013	278	2
2014	257	2

Tabelle 3: Anzahl der Appendektomien und der Karzinoide pro Jahr

Von den 16 PatientInnen waren 13 (81,25%) weiblich und 3 (18,75%) männlich. Abbildung 1 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Geschlechter und verdeutlichen, dass wesentlich mehr Mädchen als Jungen an einem Karzinoid der Appendix erkrankt waren.

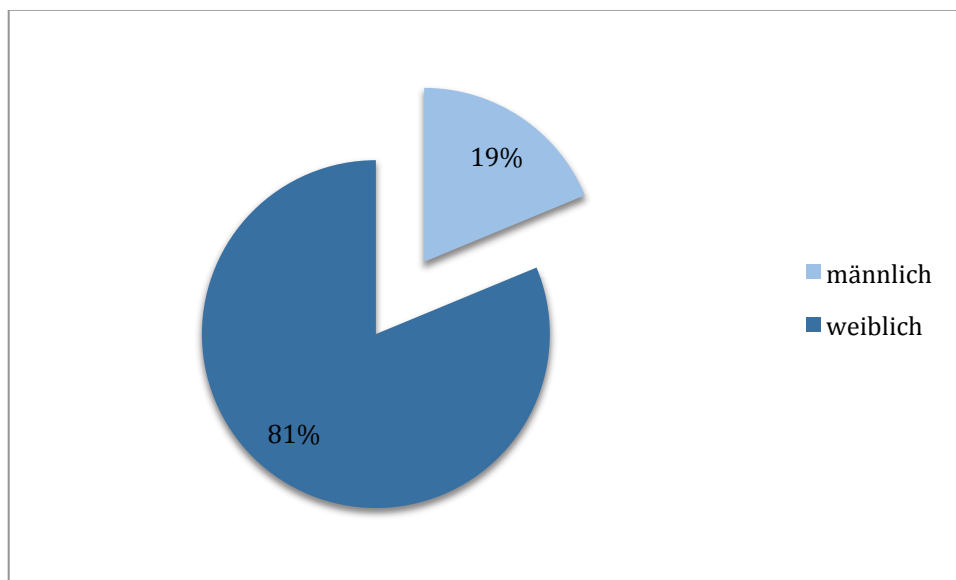


Abbildung 8: Geschlechterverteilung Karzinoid der Appendix

Das Alter der PatientInnen mit Karzinoid zum Zeitpunkt der Appendektomie lag zwischen 9 und 19 Jahren. Das mittlere Alter betrug 13,3 Jahre.

In Abbildung 5 ist die Altersverteilung der PatientInnen zum Zeitpunkt der Diagnose des Karzinoids dargestellt.

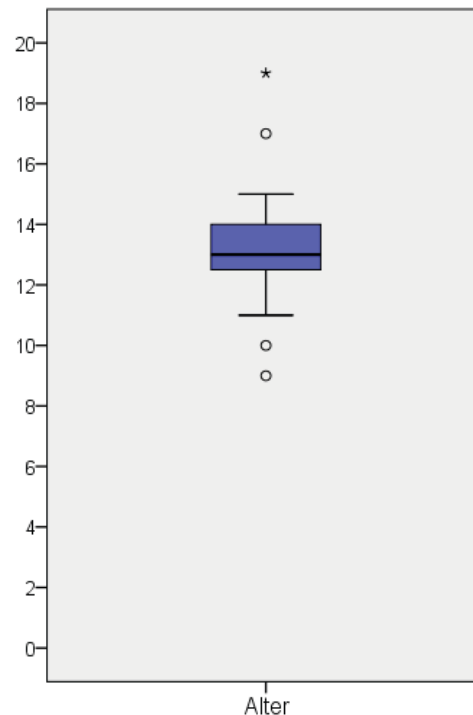


Abbildung 9: Alter der PatientInnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Bei 14 PatientInnen traten Bauchschmerzen als vorrangiges Symptom auf. Diese 14 PatientInnen präsentierten sich auch mit einer Appendizitis. Die Bauchschmerzen sind bei den meisten PatientInnen akut aufgetreten bzw. dauerten nicht länger als eine Woche.

Ein Patient wurde aufgrund eines Hydrops der Appendix appendektomiert und hatte keine Bauchschmerzen im Vorfeld. Von einer Patientin fehlen die Daten bezüglich des Vorliegens von Bauchschmerzen.

Fieber trat bei 3 von 16 PatientInnen im Vorfeld auf. Zusätzlich zu den Bauchschmerzen beschrieben 3 PatientInnen Diarrhoe als Symptom. 7 PatientInnen klagten über Nausea wobei 6 dieser PatientInnen auch Emesis als Symptom beschrieben haben.

Flush, das Symptom des Karzinoid-Syndroms welches durch erhöhtes Serotonin im Körper ausgelöst werden kann wurde bei keinem der PatientInnen dieser Studie diagnostiziert.

Das Karzinoid wurde bei allen PatientInnen als Zufallsbefund bei einer Appendektomie entdeckt. Wobei bei 15 PatientInnen die Appendektomie aufgrund einer Appendizitis durchgeführt wurde, bei einem Patienten aufgrund eines Hydrops der Appendix. Der genaue histopathologische Befund ergab eine akute Appendizitis bei 7 PatientInnen, eine phlegmonöse Appendizitis bei 5 PatientInnen und bei 3 der PatientInnen lag eine perforierte Appendizitis vor.

Die folgenden Abbildungen zeigen den Hydrops der Appendix vor bzw. während der Operation an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie. Sowohl in der MRT-Untersuchung als auch in der sonographischen Untersuchung ist die aufgetriebene, mit Flüssigkeit gefüllte Appendix sehr gut zu erkennen.

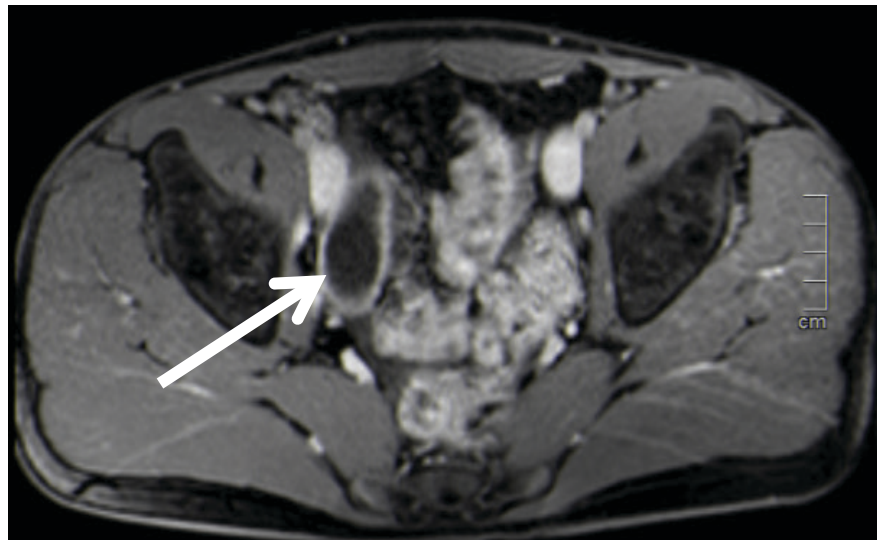


Abbildung 10: MRT - Hydrops der Appendix

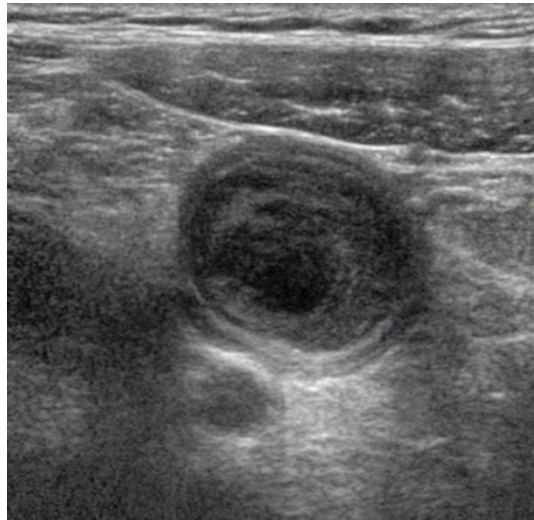


Abbildung 11: Sonografie - Hydrops der Appendix

Die sehr stark aufgetriebene Appendix wurde in einer offenen Operation reseziert. Erst in der darauffolgenden histopathologischen Untersuchung konnte das Karzinoid an der Appendix-Spitze mit einer Größe von 1 cm als Zufallsbefund diagnostiziert werden.

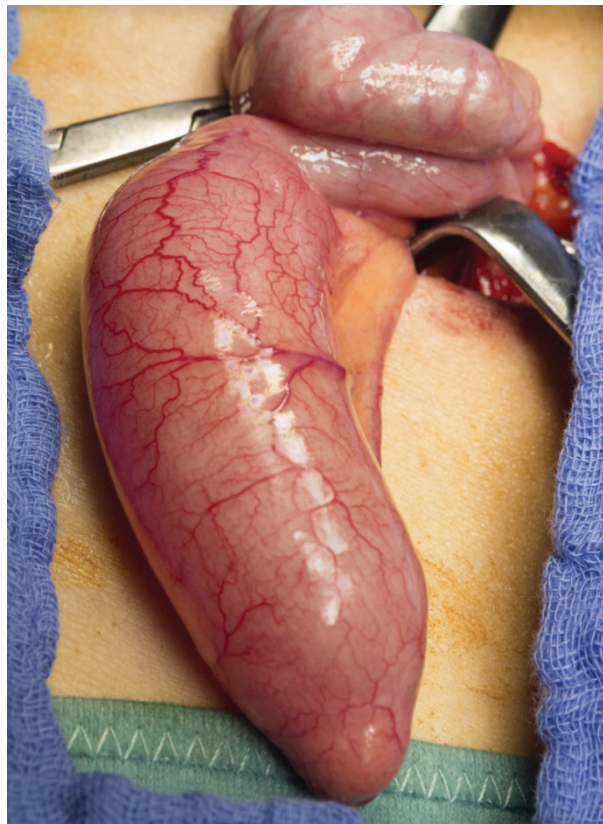


Abbildung 12: Operationsbild Hydrops der Appendix

Alle der 16 PatientInnen hatten ein Grad 1 Karzinoid – einen hochdifferenzierten Tumor mit sehr guter Prognose.

Nicht bei allen PatientInnen war die genaue Lokalisation des Karzinoids der Appendix beschrieben. Bei 11 von 16 PatientInnen war das Karzinoid in der Spitze (Apex) der Appendix lokalisiert.

Die Größe der neuroendokrinen Tumoren lag im Mittel bei 0,95 cm (Spanne von 0,2 - 2,7). Tabelle 2 zeigt die jeweilige Größe des Karzinoids der 16 PatientInnen. 9 (56,25%) PatientInnen hatten einen Tumor < 1 cm, 3 PatientInnen (18,75%) einen Tumor < 1,5 cm. Tumoren zwischen 1,5 cm und 2 cm wurden bei 3 PatientInnen (18,75%) gefunden und eine Patientin (6,25%) hatte einen Tumor größer als 2 cm.

PatientInnen	Größe des Tumors
1	0,6 cm
2	0,4 cm
3	0,4 cm
4	0,6 cm
5	0,4 cm
6	1,7 cm
7	2,7 cm
8	1,0 cm
9	0,9 cm
10	1,6 cm
11	0,7 cm
12	0,2 cm
13	1,0 cm
14	1,0 cm
15	0,4 cm
16	1,7 cm

Tabelle 4: Auflistung der Tumorgöße

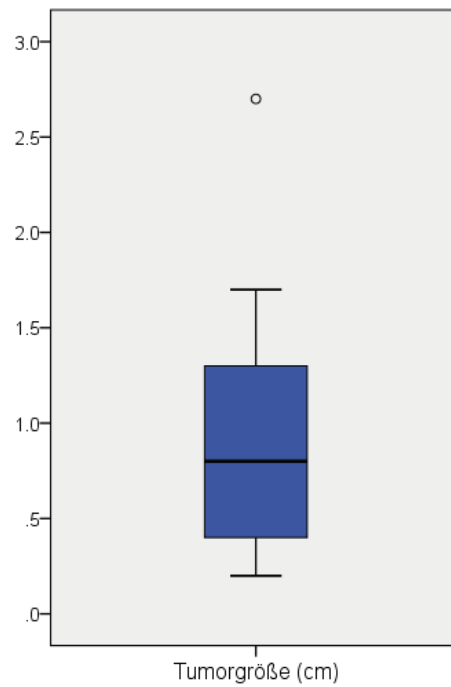


Abbildung 13: Darstellung der Tumorgröße

Bei 13 PatientInnen war die Invasionstiefe des Tumors im histopathologischen Befund beschrieben. Ein Tumor reichte bis in die Tela submucosa, einer in die Muscularis propria und 10 Karzinoide in die Tela subserosa. Ein Tumor entwickelte sich transmural (durch alle Schichten des Organs) bis in die Tunica serosa. Keiner der Tumoren infiltrierte die Mesoappendix. Eine Invasion der Lymphgefäße wurde bei 2 PatientInnen diagnostiziert.

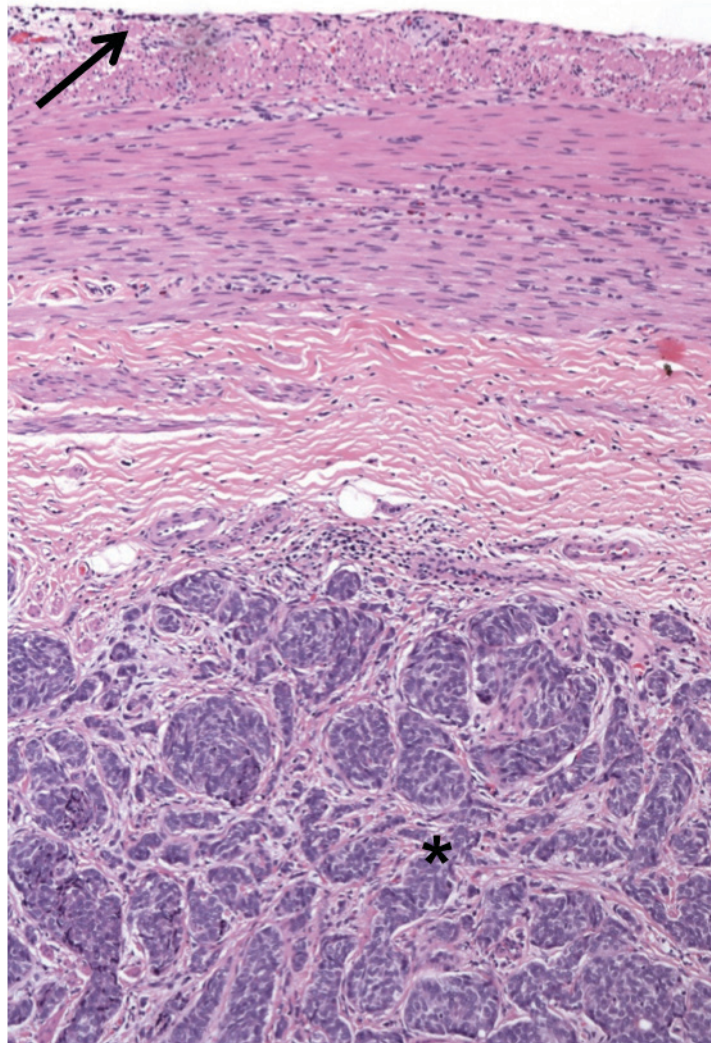


Abbildung 14: HE Schnittbild eines Appendixkarzinoids

Abbildung 14 zeigt ein histologisches Schnittbild einer Appendix in 100-facher Vergrößerung. Die Schichten der Darmwand sind sehr deutlich dargestellt. Von außen nach innen sind die Tunica serosa (siehe Pfeil gekennzeichnet), eine dreilagige Muskelschicht (Tunica muscularis) und die Tela submucosa mit Karzinoidzellen (*) erkennbar.

Die Appendektomie wurde bei 13 der PatientInnen offen durchgeführt, 3 Operationen wurden laparoskopisch durchgeführt. Bei keiner/keinem der PatientInnen war vorauszusehen, dass ein Karzinoid der Appendix vorliegt.

Den Therapiemaßnahmen entsprechend wurde bei den PatientInnen mit einem Tumor < 1,5 cm nach der Appendektomie „Watchful Waiting“ in Betracht gezogen. Bei 2 der PatientInnen, mit einer Tumorgöße von 2,7cm bzw. 1,6 cm wurde sekundär eine Hemikolektomie mit ileokolischer Anastomose durchgeführt.

Eine der beiden sekundären Hemikolektomien wurde laparoskopisch durchgeführt. Die offene Hemikolektomie wurde ein Monat nach der offenen Appendektomie bei einer Tumorgröße von 2,7 cm durchgeführt. Die laparoskopische Hemikolektomie wurde drei Monate nach der laparoskopischen Appendektomie bei einer Tumorgröße von 1,6 cm durchgeführt.

Bei einer Patientin mit einer Tumorgröße von 1,7 cm wurde am 9. postoperativen Tag sekundär eine ileozäkale Nachresektion durchgeführt, da der Tumor primär nicht sicher im Gesunden entfernt werden konnte. Bei keinem der Nachresektate wurde pathologisches Material gefunden. Die Operations-Wunden heilten bei allen PatientInnen ohne Komplikationen.

Leukozyten und CRP (C-Reaktives Protein) sind wichtige Parameter zur Diagnosestellung einer Entzündung, in diesem Fall einer Appendizitis.

Die Normwerte der Leukozyten, dem Alter der Kindern und Jugendlichen entsprechend liegen zwischen 4.500 – 13.000 Leukozyten/ml. 6 der PatientInnen überschritten den Wert der 13.000 Leukozyten/ml. CRP (Normwert: 0-8 mg/dl) war bei 10 PatientInnen erhöht. Vor allem PatientInnen mit phlegmonöser Appendizitis und einer Perforation der Appendix hatten zum Teil sehr hohe Entzündungswerte.

PatientIn	Diagnose	Leukozyten/ml		CRP	
1	Appendicitis acuta	o.p.B.		o.p.B.	
2	Appendicitis phlegmonosa	-		35	↑
3	Appendicitis acuta	12.600		16,6	↑
4	Appendicitis acuta	5.500		8,2	↑
5	Appendicitis acuta	o.p.B.		o.p.B.	
6	Appendicitis perforata	16.700	↑	445	↑
7	St.p. Appendicitis perforata auswärts	15.000	↑	61	↑
8	Appendicitis phlegmonosa	o.p.B.		52,1	↑
9	Appendicitis phlegmonosa	o.p.B.		13,9	↑
10	Appendicitis perforata	16.590	↑	133,2	↑
11	Appendicitis phlegmonosa	18.000	↑	1,3	
12	Appendicitis acuta	14.380	↑	o.p.B.	
13	Appendicitis phlegmonosa	14.950	↑	94,1	↑
14	Hydrops der Appendix	5.700		0,6	
15	Appendicitis acuta	o.p.B.		o.p.B.	
16	St.p. Appendicitis acuta auswärts	-		26,2	↑

Tabelle 5: Diagnose mit jeweiligen Entzündungswerten

Serotonin, 5-HIAA und Chromogranin A wurden sowohl kurz nach der Operation als auch in deren Verlauf kontrolliert. Für die Auswertung dieser Arbeit wurden jeweils der erste Wert nach der Operation und der letzte Wert der Verlaufskontrolle herangezogen.

Serotonin im Blut (Normwert: 80,0-450,0 ng/ml) bzw. 5-HIAA im 24h Urin (Normwert: 6,0-10,0 mg/24h) wurde nach der Operation bei 2 PatientInnen mit leicht erhöhten Werten gemessen. Erhöhtes Serotonin mit 480 ng/ml Blut wurde nach der Operation bei einer Patientin gemessen, welche sekundär hemikolektomiert wurde. Bei einem zweiten Patienten wurde ein 5-HIAA Wert von 19,5mg/24h Urin gemessen. Jedoch zeigte sich in der Verlaufskontrolle rasch eine Normalisierung dieser Werte. Bei 8 der PatientInnen konnte kein erhöhter Wert gemessen werden. Bei 6 der PatientInnen fehlen die Labordaten für Serotonin und 5-HIAA nach der Operation.

Bei keinem Patienten/keiner Patientin wurde zum Zeitpunkt der letzten Kontrollmessung erhöhte Werte von Serotonin im Blut bzw. 5-HIAA im Urin gemessen.

Chromogranin A ist ein Tumormarker der im Serum gemessen wird. Die Normwerte liegen bei 0-99 ng/ml. Bei 9 der 16 PatientInnen wurden keine erhöhten Werte des Parameters gefunden. Weder kurz nach der Operation noch in der Verlaufskontrolle. Von den restlichen 7 PatientInnen fehlen die Werte gänzlich.

Die Verlaufskontrolle des Urins auf 5-HIAA und Chromogranin A im Serum wurde bei 8 von 16 PatientInnen regelmäßig durchgeführt und wird teilweise auch in Zukunft noch weitergeführt. Bei einer Tumorgöße zwischen 1 und 2 cm gehen die Meinungen auseinander. Je nach Risikofaktoren der PatientInnen wird die oben genannte Kontrolle durchgeführt oder nicht. Die Mehrheit der Meinungen sieht jedoch keine weitere Verlaufskontrolle vor. Bei Tumoren die größer als 2 cm sind wird die Kontrolle des 24h Sammelharns und des Chromogranin A –Wertes wird im ersten Jahr alle 3 bis 6 Monate, im zweiten Jahr halbjährlich bis jährlich für 7 bis 10 Jahre empfohlen. Ebenfalls werden die Blutwerte regelmäßig kontrolliert und gegebenenfalls eine Sonografie des Abdomens durchgeführt. Eine CT bzw. eine MRT ist bei den PatientInnen dieser Studie nicht indiziert (19, 31).

Tumorgröße	Follow-up Zeit
0,6 cm	3 Wochen
0,4 cm	3 Wochen
0,4 cm	3 Wochen
0,6 cm	1 Monat
0,4 cm	1 Monat
1,7 cm	1 Monat
2,7 cm	6 Jahre 1 Monat
1,0 cm	7 Monate
0,9 cm	3 Jahre 9 Monate
1,6 cm	3 Jahre 2 Monate
0,7 cm	2 Jahre
0,2 cm	2 Jahre
1,0 cm	1 Jahr 6 Monate
1,0 cm	1 Jahr
0,4 cm	-
1,7 cm	1 Monat

Tabelle 6: Follow-up Zeit in Bezug zur Größe des Tumors

Die mittlere Follow-up-Zeit betrug 14,5 Monate. Wobei die Spanne zwischen weniger als einem Monat und mehr als 6 Jahren liegt. Die PatientInnen mit sekundärer Behandlung haben einen längeren Kontrollverlauf als die, die mit einer Appendektomie ausreichend behandelt worden sind. Für einige der PatientInnen läuft die Kontrolle auch in den nächsten Jahren weiterhin.

In keinem der Fälle wurden Rezidive, Lymphknoten-Metastasen oder Fernmetastasen beschrieben. Karzinoide der Appendix im Kindes- und Jugendalter haben ein hervorragendes Outcome.

4 Diskussion

4.1 Epidemiologie

Neuroendokrine Tumoren sind die häufigsten Neoplasien des GI-Trakts bei Kindern. Dennoch sind sie mit 0,1% aller pädiatrischen Malignome sehr selten. Die Rate der Karzinoide bei Kindern und Jugendlichen die appendektomiert wurden liegt bei 0,3%-0,9% (3).

In dieser retrospektiven Studie liegt die Inzidenz von neuroendokrinen Tumoren der Appendix bei Kindern bei 0,2%. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigt die in der Literatur beschriebene Seltenheit des neuroendokrinen Tumors der Appendix bei Kindern.

Ähnlich wie auch in anderen Studien konnte eine Dominanz der Mädchen – in der vorliegenden Studie sind es 81% - unter den an einem Karzinoid erkrankten Kindern und Jugendlichen festgestellt werden (19, 29, 30, 32).

Das mittlere Alter der PatientInnen in dieser vorliegenden Studie lag bei 13,3 Jahren. Wie in unserer Studie lässt sich auch in anderen Studien ein Zusammenhang mit dem Alter und dem Auftreten eines Karzinoids feststellen (20, 30, 32). Einige Studien publizieren einen Wert des mittleren Alters der leicht unter dem Ergebnis dieser Studie liegt (19, 25).

4.2 Symptomatik

Die präoperative Diagnostik ist, aufgrund der nicht-spezifischen Symptomatik sehr schwer und daher auch sehr selten möglich (25). In dieser Studie wurden alle 16 Karzinoide als Zufallsbefund bei einer Appendektomie in der postoperativen histopathologischen Untersuchung entdeckt. Wie auch in anderen vergleichbaren Studien wurde die Mehrheit der Kinder und Jugendlichen (15 PatientInnen) aufgrund einer Appendizitis operiert (1, 30, 32). Ein Patient dieser Studie wurde aufgrund eines Hydrops der Appendix symptomatisch. Karzinoide der Appendix können sich, zwar sehr selten, mit neuroendokrinen Symptomen - einem Karzinoid-Syndrom präsentieren. Dieses ist mit Metastasierung assoziiert und wurde bei Kindern bisher in der Literatur sehr selten beschrieben (1, 25, 32).

Der Großteil der Appendix-Karzinoide im Kindesalter sind benigne und klinisch unauffällig (19).

4.3 Lokalisation und Größe des Tumors

75% der Tumoren befinden sich im distalen Drittel der Appendix (Nahe der Spitze bzw. an der Spitze). Tumoren welche dort lokalisiert sind machen sehr selten klinische Symptome wie zum Beispiel Obstruktion (31).

In dieser Studie war der Großteil der Karzinoide an der Spitze der Appendix lokalisiert. Mit 56,25% war die Mehrheit der Tumoren kleiner als 1 cm. Mit einer Größe zwischen 1 cm und 2 cm wurden 37,5% der Tumoren reseziert. Mit 6,25% sehr selten aufgetreten sind Tumoren mit mehr als 2 cm Durchmesser.

In vergleichbaren Studien wurde die Tumorgöße ebenfalls mehrheitlich unter 1 cm beschrieben (25, 30).

4.4 Therapie

Die Therapie der NET der Appendix bei Kindern ist ein kontroverses Thema. Grundsätzlich gilt: Tumoren die kleiner als 1 cm sind, sind mit einer Appendektomie ausreichend behandelt und damit geheilt. Diese Aussage kann mit einer Langzeitüberlebensrate von fast 100% bei Erwachsenen und Kindern bestätigt werden (16). Bei einer Tumorgöße zwischen 1 und 2 cm gehen gibt es kontroverse Meinungen, vor allem bei der Therapie von Kindern und Jugendlichen. Das Risiko einer Metastasierung eines Tumors dieser Größe ist zwar gegeben, allerdings nur sehr minimal. Indikationen für eine weitere Behandlung, also eine rechte Hemikolektomie basieren auf dem Risiko eines stärker invasiven Tumors und damit der Gefahr einer Metastasierung.

Eine rechte Hemikolektomie wird bei folgenden Faktoren empfohlen:

- Größe >2cm
- Mitbeteiligung der Basis
- Inkomplette Resektion (R1)
- Lymphgefäß-, Gefäß- oder Mesoappendixinvasion(>3mm)
- High Grade Läsionen

(16, 29, 31)

Tumoren größer als 2 cm und/oder Tumoren mit Mesoappendix- oder Lymphgefäßinvasion stehen mit vermehrter Lymphknoten-Metastasierung in Verbindung. Da die Größe der wichtigste prognostische Faktor in Bezug auf Metastasierung des Tumor ist, wird in der Literatur ein radikales Vorgehen - eine rechtsseitige Hemikolektomie empfohlen. Lymphknotenmetastasen sind allerdings

bei pädiatrischen PatientInnen mit NET der Appendix sehr selten. Aufgrund dessen, des hervorragenden Outcomes und der Seltenheit der Metastasierung, wird eine rechte Hemikolektomie bei Kindern trotz ihrer minimalen Morbidität in Frage gestellt (29). Diese oben genannten Guidelines beziehen sich grundsätzlich auf die Behandlung der Erwachsenen, bei pädiatrischen PatientInnen ist das Outcome von NET der Appendix mit einer Größe von 1-2 cm und sowohl mit einer Größe >2 cm so hervorragend, dass die Guidelines für diese spezielle PatientInnenpopulation nicht vollständig empfohlen werden (16).

Obwohl der neuroendokrine Tumor der Appendix die häufigste GI-Trakt Neoplasien bei Kindern und Jugendlichen ist, gibt es wenig gut definierte Guidelines für deren Management bei Kindern.

Boxberger et al haben mit ihrer Studie das Ziel einer Minimierung von unnötigen radikalen Resektionen bei Kindern und Jugendlichen verfolgt. Die Studie wurde mit 237 Kindern und Jugendlichen mit NET der Appendix aus Deutschland, Österreich und der Schweiz durchgeführt. Tumorgröße, R0-Resektion und Lokalisation des Tumors an der Basis der Appendix sind die Faktoren, die eine Lymphknotenmetastasierung beeinflussen. Die Autoren dieser Studie haben aus ihrer Erfahrung zusammengefasst, dass die Grenze zwischen einer radikalen Operation und einer simplen Appendektomie eine Tumorgröße von 1,5 cm ist (Sensitivität von 77,8%, Spezifität von 66,7%). Ab 1,5 cm ist eine rechte Hemikolektomie indiziert. Somit könne sowohl die Anzahl an unnötigen radikalen Resektionen (rechte Hemikolektomie) als auch das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung minimiert werden. Tumoren die nicht komplett entfernt werden konnten und kleiner als 1,5 cm sind werden mit einer sekundären ileozäkalen Resektion und Lymphknoten-Sampling behandelt (30).

Henderson et al zweifeln an dem radikalen Therapiemanagement und beschreiben einige Fälle publizierter Studien, in denen auch pädiatrische PatientInnen mit einem Tumor größer als 2 cm oder Invasion der Mesoappendix nicht weiter chirurgisch behandelt wurden und ebenfalls ein hervorragendes Outcome haben, sie sind in der Follow-up Zeit nicht an einem Rezidiv erkrankt (1).

Lambert et al, Autoren einer französischen retrospektiven multizentrischen Studie, mit 144 PatientInnen unter 18 Jahren (von 1988-2012) glauben, dass sich NET der Appendix bei Kindern nicht aggressiv verhalten und daher sowohl Tumoren

kleiner als auch größer 2 cm und/oder mit lokaler Invasion mit einer Appendektomie ausreichend behandelt sind (32).

In der vorliegenden Studie waren zusätzliche zur Appendektomie chirurgische Interventionen in 18,75% der PatientInnen nötig. Von den 16 PatientInnen wurden 3 PatientInnen mit einer sekundären Therapie behandelt. Bei 2 PatientInnen wurde eine rechte Hemikolektomie mit einer ileokolischen Anastomose durchgeführt. Die Tumoren hatten eine Größe von 1,6 cm und 2,7 cm und wurden aufgrund ihrer Größe gemäß den Richtlinien von Boxberger et al (GPOH-MET – Guidelines) sekundär mit einer radikalen Therapie (rechte Hemikolektomie) behandelt. Bei einer Patientin wurde eine ileozäkale Nachresektion durchgeführt, da der Tumor mit 1,7 cm bei der ersten Operation nicht sicher im Gesunden (R1) entfernt werden konnte. Eine Patientin unserer Studie allerdings ist trotz einer Tumorgöße von 1,7 cm nicht sekundär behandelt worden, hat aber verglichen mit den anderen PatientInnen dasselbe hervorragende Outcome.

4.5 Follow-up

In Bezug auf die Verlaufskontrolle gehen die Meinungen auseinander.

Boxberger et al empfehlen ein Langzeit-Follow-up sowohl mit Messung von Chromogranin A im Serum und 5-HIAA im 24h-Urin als auch die Abdomen Sonographie um Rezidive frühzeitig diagnostizieren zu können (30).

De Lambert et al sind anderer Meinung und sehen keine Relevanz an einem Langzeit-Follow-up bei Kindern und Jugendlichen mit einem Karzinoid der Appendix. Man könnte damit sowohl Stress für die PatientInnen als auch Kosten minimieren (32). Henderson et al sehen das Follow-up ebenfalls als fragwürdig an, da NET der Appendix zum großen Teil keine neuroendokrine Aktivität aufweisen und daher eine Bestimmung von Chromogranin A und 5-HIAA nicht nötig sei (1). Auch in den meisten anderen Studien verlief die Verlaufskontrolle sehr gut – es wurde keine Erhöhung der Tumormarker beschrieben.

Bei keinem Patienten/keiner Patientin dieser Studie konnten in der Verlaufskontrolle erhöhte Werte von 5-HIAA im Urin bzw. Chromogranin A und Serotonin im Serum gemessen werden.

4.6 Outcome

Die sehr gute Prognose des Karzinoids der Appendix im Kindes- und Jugendalter bestätigt sich auch in dieser retrospektiven Studie. Kein Patient/keine Patientin ist in der Follow-up Zeit an einem Rezidiv erkrankt. Die 5-Jahres-Überlebensrate der PatientInnen dieser Studie beträgt 100%.

5 Literaturverzeichnis

1. Henderson L, Fehily C, Folaranmi S, Kelsey A, McPartland J, Jawaid WB, et al. Management and outcome of neuroendocrine tumours of the appendix-a two centre UK experience. *Journal of pediatric surgery*. 2014;49(10):1513-7.
2. Gross R., Adler R. *Klinische Onkologie*: Thieme Stuttgart; New York; 1985.
3. Vandavelde A, Gera P. Carcinoid tumours of the appendix in children having appendicectomies at Princess Margaret Hospital since 1995. *Journal of pediatric surgery*. 2015;50(9):1595-9.
4. Fritsch H, Kühnel W. *Taschenatlas der Anatomie, Band 2: Innere Organe*: Thieme; 2013.
5. Hartmann M., Pabst M.A., Dohr G. *Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie*. 5. ed. Wien: Facultas Verlags- und Buchhandels AG; 2011. 123-4 p.
6. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. *Lehrbuch Pathologie*: Elsevier Health Sciences Germany; 2012.
7. Wyllie R, Hyams JS, Kay M. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*: Elsevier Science Publishing Company Incorporated; 2015.
8. Bhangu A, Soreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet (London, England)*. 2015;386(10000):1278-87.
9. Braun O., Grüttner R., Lassrich M. *Pädiatrische Gastroenterologie*. Hamburg, Pforzheim: Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1983. 293-9 p.
10. Puri P., Höllwarth M.E. *Pediatric Surgery: Diagnosis and Management*: Springer Berlin Heidelberg; 2009.

11. Davenport E, Courtney ED, Benson-Cooper S, Bissett IP. Appendiceal neuroendocrine neoplasms in the era of laparoscopic appendectomy. ANZ journal of surgery. 2014;84(5):337-40.
12. Vani BR, Thejaswini MU, Kumar BD, Murthy VS, Geethamala K. Carcinoid tumour of appendix in a child: a rare case at an uncommon site. African journal of paediatric surgery : AJPS. 2014;11(1):71-3.
13. Gump V. Neuroendokriner Tumor (NET) des Gastrointestinaltraktes [cited 2014]. Available from: http://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/09_zentren/cccf/pdf/cccf_kkr_kodierhilfe_net_git.pdf.
14. Lüllmann-Rauch R. Histologie: Thieme; 2009.
15. Riede U.N., Schäfer H.E., Werner M. Allgemeine und spezielle Pathologie: Thieme; 2004.
16. Pape UF, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). Neuroendocrinology. 2016;103(2):144-52.
17. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumours. Neuroendocrinology. 2004;80(6):394-424.
18. Kulkarni KP, Sergi C. Appendix carcinoids in childhood: long-term experience at a single institution in Western Canada and systematic review. Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society. 2013;55(2):157-62.
19. Anastasiadis K, Kepertis C, Lampropoulos V, Tsioulas P, Spyridakis I. Carcinoid tumors of the appendix - last decade experience. Journal of clinical and diagnostic research : JCDR. 2014;8(11):Nc01-2.

20. Dall'Igna P, Ferrari A, Luzzatto C, Bisogno G, Casanova M, Alaggio R, et al. Carcinoid tumor of the appendix in childhood: the experience of two Italian institutions. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;40(2):216-9.
21. Horn F. *Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium*: Thieme; 2009.
22. Rinke A., Arnold R. Aktuelle Therapie neuroendokriner Tumoren [cited 2014]. Available from: <http://www.aerztekammer-bw.de/10aerzte/20fortbildung/20praxis/88arzneimitteltherapie/1401.pdf>.
23. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010;39(6):707-12.
24. Amr B, Froghi F, Edmond M, Haq K, Thengungal Kochupapy R. Management and outcomes of appendicular neuroendocrine tumours: Retrospective review with 5-year follow-up. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015;41(9):1243-6.
25. Hatzipantelis E, Panagopoulou P, Sidi-Fragandrea V, Fragandrea I, Kolioukas DE. Carcinoid tumors of the appendix in children: experience from a tertiary center in northern Greece. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;51(5):622-5.
26. Alemayehu H, Snyder CL, St Peter SD, Ostlie DJ. Incidence and outcomes of unexpected pathology findings after appendectomy. *Journal of pediatric surgery*. 2014;49(9):1390-3.
27. Kim SS, Kays DW, Larson SD, Islam S. Appendiceal carcinoids in children--management and outcomes. *The Journal of surgical research*. 2014;192(2):250-3.
28. von Schweinitz D., Ure B. *Kinderchirurgie: Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters*: Springer Berlin Heidelberg; 2013.

29. Fallon SC, Hicks MJ, Carpenter JL, Vasudevan SA, Nuchtern JG, Cass DL. Management of appendiceal carcinoid tumors in children. *The Journal of surgical research*. 2015;198(2):384-7.
30. Boxberger N, Redlich A, Boger C, Leuschner I, von Schweinitz D, Dralle H, et al. Neuroendocrine tumors of the appendix in children and adolescents. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(1):65-70.
31. Malkan AD, Wahid FN, Fernandez-Pineda I, Sandoval JA. Appendiceal carcinoid tumor in children: implications for less radical surgery? *Clinical and Translational Oncology*. 2015;17(3):197-200.
32. de Lambert G, Lardy H, Martelli H, Orbach D, Gauthier F, Guerin F. Surgical Management of Neuroendocrine Tumors of the Appendix in Children and Adolescents: A Retrospective French Multicenter Study of 114 Cases. *Pediatric blood & cancer*. 2016;63(4):598-603.