

Universitätsklinikum Ulm  
Zentrum für Chirurgie  
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie  
Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. Doris Henne-Bruns

**Die klinische Prüfung von chirurgischen und therapeutischen Ansätzen  
unserer Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien (NEN)  
im Vergleich zur Weltliteratur und international anerkannten Standards  
(ENETS und WHO)**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Christine Bruder  
Offenburg

2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Doris Henne-Bruns

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Roland Schmidt

Tag der Promotion: 12.05.2016

## INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis.....	III
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1. Neuroendokrine Neoplasien (NEN) .....	1
1.2. Epidemiologie und Organverteilung.....	1
1.3. Hormonelle Aktivität, synchrone Metastasierung, Zweittumore .....	2
1.4. Historie und Nomenklatur .....	3
1.5. Diagnostik.....	5
1.6. Therapieprinzipien .....	7
1.6.1. Chemotherapie .....	8
1.6.2. Somatostatinanaloga (SSA) .....	9
1.6.3. Interferon $\alpha$ (IFN- $\alpha$ ) .....	9
1.6.4. Peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie (PRRT) .....	10
1.6.5. Systemische Therapie – Neue Ansätze.....	10
1.7. Prognose .....	10
1.8. Fragestellung.....	12
<b>2. Patienten und Methodik .....</b>	<b>13</b>
2.1. Erhebung der Patientendaten.....	13
2.2. Patientengruppen .....	15
2.3. Klassifikation der NEN.....	15
2.3.1. TNM-Klassifikation.....	15
2.3.2. Differenzierung .....	22
2.3.3. ASA-Klassifikation .....	22
2.4. Auswertung der Daten.....	23
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
3.1. Vorstellung des Patientenkollektivs .....	24
3.1.1. Zweitmalignom .....	24
3.1.2. Bildgebende Diagnostik.....	25
3.1.3. Primäre Tumorlokalisierung der NEN .....	26
3.1.4. Präoperativer Status.....	26
3.1.5. Histopathologische Beurteilung .....	27
3.1.5.1. TNM-Klassifikation .....	27
3.1.5.2. WHO-Klassifikation .....	27
3.1.5.3. Die neuroendokrinen Marker Chromogranin A und Synaptophysin ..	28

3.1.6. Therapieverlauf.....	28
3.2. Gruppenübersicht .....	34
3.2.1. Kurative Operation.....	34
3.2.1.1. Allgemeine Daten.....	34
3.2.1.2. Primäre Tumorlokalisation .....	34
3.2.1.3. Präoperativer Status .....	35
3.2.1.4 Primär kurative Operation .....	36
3.2.1.5 Histopathologische Beurteilung.....	37
3.2.1.6. Therapieverlauf .....	38
3.2.1.7. Übersicht der häufigsten NEN mit primär kurativer Operation .....	40
3.2.2. Primär palliative Therapie .....	44
3.2.2.1. Allgemeine Daten.....	44
3.2.2.2. Primäre Tumorlokalisation .....	44
3.2.2.3. Präoperativer Status .....	45
3.2.2.4. Primär palliative Operation.....	45
3.2.2.5. Primär palliative Chemotherapie .....	46
3.2.2.6. Histopathologische Beurteilung.....	46
3.2.2.7. Therapieverlauf .....	48
3.2.3. Sekundäre Therapie in der Universitätsklinik Ulm .....	50
3.2.3.1. Allgemeine Daten.....	50
3.2.3.2. Primäre Tumorlokalisation .....	50
3.2.3.3. Präoperativer Status .....	50
3.2.3.4. Primär externe Therapie und Folgetherapie im Universitätsklinikum Ulm .....	51
3.2.3.5. Histopathologische Beurteilung.....	51
3.2.3.6. Therapieverlauf .....	52
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>54</b>
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>66</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>68</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>74</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>75</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CgA	Chromogranin A, neurosekretorischer Marker
CT-KM	Computertomographie mit Kontrastmittel
CUP	Cancer of unknown primary
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
EUS	Endosonographie
5-FU	5-Fluorouracil
<sup>68</sup> Ga-DOTATOC	PET mit <sup>68</sup> Gallium-DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotid
GEP-NEN	Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien
IFN- $\alpha$	Interferon $\alpha$
JÜR	Jahresüberlebensrate
MIBG	Szintigraphie mit <sup>123</sup> J-MIBG (Metaiodbenzylguanidin)
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie, Kernspintomographie
mTOR-Inhibitor	Mammalian target of rapamycin-Inhibitor
NANETS	North American Neuroendocrine Society
( <sup>18</sup> F-FDG) - PET	Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit <sup>18</sup> F-2-Deoxy-2-Fluor-D-Glucose
pNEN	Pankreatische neuroendokrine Neoplasie
PRRT	Protein-Rezeptor-Radio-Therapie
SEER-Register	Surveillance, Epidemiology and End Results Register in den USA
SRS	Szintigraphie mit <sup>111</sup> Indium-markiertem Somatostatin

SSA	Somatostatinanaloga
SSTR	Somatostatinrezeptor
STZ	Streptozotocin
Syn	Synaptophysin, neurosekretorischer Marker
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organization
ZIK	Zentrum für Information und Kommunikation der Universitätsklinik Ulm

## **1. EINLEITUNG**

### **1.1. Neuroendokrine Neoplasien (NEN)**

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) können aus neuroendokrinen Zellen im ganzen Körper entstehen. Ihr Name leitet sich von ihrer Eigenschaft ab, wie Nervenzellen bestimmte Peptide zu exprimieren. Von ihrer Funktion her, Hormone zu sezernieren, zählen sie zu den endokrinen Drüsen. Daher werden sie als neuroendokrine Zellen bezeichnet. Je nach ihrer hormonellen Aktivität werden funktionell-aktive von funktionell-inaktiven NEN unterschieden [24].

Unabhängig von ihrer Lokalisation lassen sich die NEN in einen neuronalen und einen epithelialen Typ unterteilen. Zum neuronalen Typ zählen die Neuroblastome, Phäochromozytome und Paragangliome, während dem epithelialen Typ die NEN des gastroenteropankreatischen Systems, der Bronchien und der Lunge zugeordnet werden [19].

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) zeigen ein äußerst variables Verhalten. Dieses reicht von (gut differenzierten) NEN mit geringem Malignitätspotential bis zu (gering differenzierten) neuroendokrinen Karzinomen mit hoch aggressivem Verlauf und sehr ungünstiger Prognose [7]. Seit 2010 werden alle NEN von der World Health Organization (WHO) als potentiell maligne eingestuft [43].

### **1.2. Epidemiologie und Organverteilung**

Bei den NEN handelt es sich um eine sehr heterogene und seltene Gruppe von Tumoren [1]. Die jährliche Neuerkrankungsrate beträgt 1-2 pro 100.000 Einwohner [14, 24]. Laut den epidemiologischen Studien von Yao et al. (USA, 1973-2004) scheint es eine jährliche Zunahme der NEN zu geben. Der Anteil von Frauen (52%) und Männern (48%) war dabei in allen Alterstufen relativ gleich verteilt, bei einer zunehmenden Inzidenz in allen Tumorstadien. Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose lag in den USA bei 63 Jahren [32, 55], in Deutschland hingegen bei 56,4 Jahren [7]. Basierend auf dem SEER- Register (Surveillance, Epidemiology and End Results) in den USA, ließ sich vor allem ein Anstieg bei Tumoren des Mastdarms und des Magens (Faktor 10) erkennen. NEN des Dünndarms und Pankreas nahmen um den Faktor 5-7 zu [42].

Nach Angaben des deutschen NET-Registers ergab sich für die NEN (n= 2009) folgende Organverteilung: ca. 34% im Pankreas (n= 687), ca. 1% im Ösophagus

(n= 14), 6,5% im Magen (n= 130), ca. 5% im Duodenum, ca. 26% im Dünndarm (n= 519), ca. 4% im Appendix (n= 75) und ca. 7% im Rektum/ Kolon [7]. Publikationen aus dem „National Cancer Registry of Spain“ zeigten ähnliche Daten. Von 907 untersuchten NEN waren ca. 34% im Pankreas, 16% im Dünndarm, ca. 9% im Appendix, ca. 5% im Kolon und ca. 6% im Rektum lokalisiert [18].

In der „WHO classification of tumours of the digestive system“ von 2010 stellte sich für die NEN folgende Organverteilung im Gastrointestinaltrakt dar: ca. 7% im Magen, ca. 7% im Duodenum, ca. 17% im Appendix, ca. 11% im Kolon und ca. 20% im Rektum. Die meisten NEN traten mit ca. 50% im Dünndarm auf [9].

Als CUP- Syndrom (Cancer of unknown primary) werden Tumore zusammengefasst, deren Primärlokalisierung nicht auffindbar ist. Die Angaben reichen je nach Publikation von 13-20% [7, 9, 18].

### **1.3. Hormonelle Aktivität, synchrone Metastasierung, Zweittumore**

Das Verhalten von NEN ist sehr variabel und zeigt sowohl Tumore mit geringem Malignitätspotenzial als auch neuroendokrine Karzinome mit erheblich aggressivem Verlauf. Das klinische Bild wird unter anderem von der hormonellen Aktivität eines Tumors bestimmt [7]. Als so genannte endokrine Syndrome werden hierbei bezeichnet: Karzinoidsyndrom als seltene klinische Manifestation eines Serotoninproduzierenden Tumors mit Gesichtsrötung, Diarrhoe, krampfartigen Bauchschmerzen oder anderen Symptomen, persistierende hyperinsulinämische Hypoglycämie, Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom), Glukagonsyndrom, Verner-Morrison-Syndrom (VIPom mit wässrigen Durchfällen, Hypokaliämie, Hypo-/ Achlorhydrie) und Somatostatinsyndrom. Laut Angaben des deutschen NET-Registers handelt es sich bei ca. 43% der Tumore (n= 402) um funktionell aktive NEN. Bei ca. 60% liegen hormonell inaktive NEN vor. Die Tumore wachsen in dem Fall langsam und können über Jahre oder Jahrzehnte zu unspezifischen Symptomen führen [7, 26].

Eine weitere Besonderheit der NEN ist, dass viele NEN zum Zeitpunkt ihrer Diagnosestellung bereits metastasiert sind. In den Daten des deutschen NET-Registers zeigten ca. 50% der Patienten bereits eine synchrone Metastasierung [7]. Im „National Cancer Registry of Spain“ waren ca. 44% der Tumore zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits metastasiert [18]. Zweittumore lagen im NET-Register bei 12% (n= 241) der Erkrankten vor [7].



#### **1.4. Historie und Nomenklatur**

Fortschritte in der klinischen und morphologischen Diagnostik, sowie der molekularbiologischen Forschung haben in den letzten 20 Jahren dazu beigetragen, das Wissen über NEN stark zu erweitern [46].

Vor allem die Organsysteme von Lunge, Pankreas und des Gastrointestinaltraktes wurden weitgehend in Studien hinsichtlich ihrer neuroendokrinen Zellsysteme untersucht. Daraus resultierten zunächst verschiedenste Ansätze für eine Nomenklatur und Klassifikation von NEN ohne einheitliche Verwendung einer spezifischen Terminologie oder der Kriterien für ein geeignetes Staging und Grading in der Diagnostik der NEN [2].

Seit der Erstbeschreibung so genannter „multipler Tumoren“ im distalen Ileum 1888 von Lutenbarsch und der Begriffseinführung des „Karzinoids“ durch Oberndorfer im Jahre 1907, gelang es erstmals 1963 durch Williams und Sandler die Heterogenität dieser Tumore darzustellen. Sie unterteilten sie unter Berücksichtigung ihrer embryonalen Entwicklung in: Vorderdarmkarzinoide („foregut“: Lunge, Magen, Duodenum, oberes Jejunum und Pankreas), Mitteldarmkarzinoide („midgut“: Ileum, Appendix, Caecum, Colon ascendens und proximale 2/3 des Colon transversum) und Enddarmkarzinoide („hindgut“: distales Drittel des Colon transversum, Colon descendens, Sigma und Rektum) [24].

#### **WHO-Klassifikation 2000**

Die NEN konnten mit der Zeit aufgrund zunehmender Kenntnisse in eine Vielzahl von gut definierten Tumorentitäten eingeteilt werden. Für diese Differenzierung war der Begriff „Karzinoid“ nicht mehr ausreichend. Im Jahre 2000 bezeichnete die WHO-Klassifikation die Neoplasien erstmals als neuroendokrine Tumore (NET). Dabei unterschied sie zwischen hoch differenzierten NET mit benignem Verhalten und fraglicher Dignität, hoch differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (NEK) mit niedrigmalignem Verhalten und niedrig differenzierten NEK mit hoher Malignität (siehe Tabelle 1). Der Begriff „Karzinoid“ wurde weiterhin als Synonym für gut differenzierte neuroendokrine Tumore verwendet [24].

## **WHO-Klassifikation 2010**

Erst in den letzten Jahren wurden durch die European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) Leitlinien erarbeitet, um die Diagnostik und Klassifikation der GEP-NEN standardisieren zu können. 2009 wurde die TNM- Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) unter Beachtung dieser Leitlinien herausgegeben. Ende des Jahres 2010 folgte schließlich eine neue WHO-Klassifikation der NEN. Sie beinhaltet weiterhin grundlegende Kriterien der WHO-Klassifikation 2000 wie die Differenzierung und Proliferationsrate der neuroendokrinen Tumorzellen. Die Lokalisation, Tumorgroße, Tumorausbreitung und Angioinvasion wurden hierbei in die TNM- Stadieneinteilung überführt.

Zusätzliche Angaben über die funktionelle (hormonelle) Aktivität, den hereditären Hintergrund oder die Assoziation zu anderen Erkrankungen finden sich in der Bezeichnung der einzelnen Tumorentitäten wieder. Nach der WHO-Klassifikation 2010 - im Gegensatz zur alten WHO-Klassifikation 2000 - werden alle GEP-NEN als potenziell maligne eingestuft und unterscheiden sich lediglich in ihrer Wahrscheinlichkeit zur Metastasierung. Eine Unterscheidung zwischen einem (benignen) hoch differenzierten neuroendokrinen Tumor und einem (niedrig malignen) hoch differenzierten neuroendokrinen Karzinom existiert nicht mehr. Diese Tumore werden nun unter dem Begriff neuroendokriner Tumor (NET)- G1 oder -G2 zusammengefasst. Als NET-G1 kann er mit dem Karzinoid verglichen werden. Das neuroendokrine Karzinom (NEK) bezeichnet, im Gegensatz zum NET, alle schlecht differenzierten neuroendokrinen Neoplasien (NEN). Unter Berücksichtigung der Klassifikation von pulmonalen niedrig differenzierten NEN werden diese weiter in kleinzellige und großzellige NEK unterteilt. Aufgrund der Proliferation sind alle NEK proliferationsaktive G3- Tumore (NEK-G3).

Des Weiteren werden gemischte adeno-neuroendokrine Karzinome (MANEK) und die in den letzten Jahren als Vorläuferläsionen von NEN charakterisierten hyperplastischen und präneoplastischen Läsionen in die Klassifikationen aufgenommen (siehe Tabelle 1) [29, 46].

**Tabelle 1: Chronologie der WHO- Klassifikationen der neuroendokrinen Neoplasien [2].**

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
Karzinoid	Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom Gering differenziertes (kleinzelliges) neuroendokrines Karzinom	Neuroendokriner Tumor G1 (Karzinoid) G2  (Klein- oder großzelliges) neuroendokrines Karzinom G3
Mukokarzinoid gemischtes Karzinoid/ Adenokarzinom	Gemischtes endokrines/ exokrines Karzinom	Gemischtes Adeno-/ neuroendokrines Karzinom
Pseudotumoröse Läsion	Tumorähnliche Läsion	Hyperplastische und präneoplastische Läsion

WHO = World Health Organization

### 1.5. Diagnostik

Zur Diagnose einer NEN wird ein multimodales diagnostisches Konzept empfohlen, welches bildgebende Verfahren mit nuklearmedizinischen Untersuchungen kombiniert [2, 14, 46].

Zur Diagnostik stehen alle bekannten Verfahren zur Verfügung:

#### Diagnostische Verfahren

- Transabdominelle Sonographie (US)
- Endosonographie (EUS)
- Röntgen-Thorax
- Computertomographie mit Kontrastmittel (CT-KM)
- Magnetresonanztomographie (MRT)
- Ösophagogastroduodenoskopie
- Koloskopie
- Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)
- Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP)
- Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit <sup>18</sup>F-2-Deoxy-2-Fluor-D-Glucose (<sup>18</sup>F-FDG-PET)
- PET-CT

Aufgrund bestimmter Charakteristika von neuroendokrinen Tumoren wie der Expression von Somatostatin- Rezeptoren oder der vermehrten Aktivität der DOPA-Decarboxylase können folgende nuklearmedizinischen Verfahren zur weiteren Diagnostik eingesetzt werden [30, 50]:

### **Nuklearmedizinische Verfahren**

- Szintigraphie mit <sup>111</sup>Indium-markiertem Somatostatin (SRS)
- Szintigraphie mit <sup>123</sup>J-MIBG (Metaiodbenzylguanidin) (MIBG)
- PET mit <sup>68</sup>Gallium-DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotid (<sup>68</sup>Ga-DOTATOC)

Die CT stellt dabei das Standardverfahren in der Tumordiagnostik der NEN dar. In 22 bis 45% der Fälle kann hiermit der Primärtumor lokalisiert werden. Goldstandard beim Staging/ Restaging und beim Nachweis von Metastasen ist die <sup>68</sup>Gallium-DOTATOC- PET-CT mit einem 3-Phasen CT-KM [14].

Die Sensitivität der MRT für Lebermetastasen liegt mit leberspezifischem KM bei 95%, hingegen bei der CT bei 79%. Tumore mit einer Größe < 1 cm wie beispielsweise Insulinome oder Gastrinome werden durch die Endosonographie mit einer Sensitivität von 45 bis 60% (duodenale NEN) und 90 bis 100% (pankreatische NEN) erfasst. In 20 bis 50% der NEN bleibt die Primärlokalisierung unbekannt [46, 51].

### **Neurosekretorische Marker**

Zur feingeweblichen Aufarbeitung und Charakterisierung der NEN können die neurosekretorischen Marker Chromogranin A (CgA), Synaptophysin und neuronenspezifische Enolase (NSE) eingesetzt werden [2, 4, 12, 38].

CgA und Synaptophysin sind Bestandteile der meisten neurosekretorischen Granula in neuroendokrinen Zellen. CgA dient dabei unter anderem der Komplexierung von Peptidhormonen. Seine Expression ist stark abhängig vom Krankheitsausmaß und korreliert mit der Tumormasse [2, 8, 22].

Die Sensitivität und Spezifität von CgA variiert dabei von 10-100% je nach Tumortyp und Sekretionsfähigkeit des Tumors. Die meisten rektalen NEN beispielsweise exprimieren trotz elektronenmikroskopisch nachzuweisender Vesikel kein CgA. Zusätzlich ist zu beachten, dass es bei Niereninsuffizienz, Hypergastrinämie oder ausgeprägter Malabsorption zu falsch-positiven CgA Werten kommen kann [2, 23, 46].

Synaptophysin und NSE sind oftmals diffus im Plasma erhöht und bei den meisten NEN nachweisbar [4, 23, 38, 41]. Sie werden aufgrund ihrer mangelnden Spezifität nicht für die Routinediagnostik empfohlen [2].

### **Histologischer Nachweis der hormonellen Aktivität**

Zur orientierenden Subtypisierung der NEN können spezifische Marker der normalen neuroendokrinen Zellen eingesetzt werden. Diese sind die Hormone wie Gastrin, Insulin oder Serotonin, die biogenen Amine oder die Transkriptionsfaktoren, die im Gastrointestinaltrakt vorkommen. Die Bestimmung ist bei entsprechender klinischer Symptomatik von Bedeutung [14, 46].

### **1.6. Therapieprinzipien**

Die Wertigkeit des integralen Behandlungskonzeptes der NEN hängt sehr stark von der Tumorentität, der Lokalisation des Primärtumors und dessen Ausbreitung ab. Nach Diagnosestellung einer NEN wird zunächst über die Operabilität bzw. Resektabilität entschieden, da die operative Therapie bislang die einzig potentiell kurative Therapie bei Patienten mit hoch differenzierten NET-G1 ist und das Standardverfahren in der Tumorbehandlung darstellt. Operative Verfahren können zudem auch in einer Palliativsituation gute Effekte erzielen. Bei früh diagnostizierten NET-G1 des Magens, Duodenum und Rektums kann unter Umständen auch eine endoskopische Resektion erfolgen. Weitere Therapieoptionen sind lokoregionale/ablative Verfahren wie die Chemoembolisation, Radiofrequenzablation und die Strahlentherapie [11, 14, 46].

Erstlinientherapie bei metastastierten funktionellen NEN jeder Lokalisation sind nach ENETS- Leitlinie Somatostatin- Analoga (SSA) oder alternativ Interferon  $\alpha$  (IFN-  $\alpha$ ). Bei NEK-G3 jeder Lokalisation eine platinbasierte Chemotherapie.

Nicht-funktionelle intestinale bzw. Midgut- NET- G1/ G2 können ebenfalls mit SSA primär behandelt werden. Eine weitere Option sei auch hier IFN-  $\alpha$ . Eine peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie (PRRT) kann nach Versagen einer medikamentösen Therapie erfolgen (siehe Tabelle 2).

Neue Ansätze in der Tumorbehandlung von NEN sind der Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib und der mTOR (mammalian target of rapamycin)- Inhibitor Everolimus. Sie werden als Therapieoption bei nach Chemotherapie progredienten pankreatischen NET-G1/ G2 empfohlen [5, 7, 14].

**Tabelle 2: Antiproliferative Therapie bei metastasierten nicht- funktionellen NET- G1/ G2 gemäß revidierter ENETS-Leitlinie [14].**

<b>Pankreas- NET- G1/ G2</b>	<b>Midgut- NET- G1/ G2</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chemotherapie – 1st line</li> <li>- Everolimus</li> <li>- Sunitinib</li> <li>- SSA</li> <li>- IFN- <math>\alpha</math></li> <li>- PRRT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SSA – 1st line</li> <li>- IFN- <math>\alpha</math></li> <li>- PRRT</li> </ul>

NET = neuroendokriner Tumor, ENETS = European Neuroendocrine Tumor Society, Midgut = Ileum, Appendix, Caecum, Colon ascendens und proximale 2/3 des Colon transversum, SSA = Somatostatinanaloga, IFN-  $\alpha$  = Interferon  $\alpha$ , PRRT = Peptidradiorrezeptorthherapie

### **1.6.1. Chemotherapie**

Die Indikation zur Chemotherapie fortgeschrittener NEN ergibt sich in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad, dem Tumorstadium und der Tumorlokalisation [16, 15, 25]. Gemäß der ENETS- Leitlinie wird die Chemotherapie nach wie vor bei pankreatischen NEN (pNEN), NEK-G3 und Becherzellkarzinoiden der Appendix empfohlen, nicht aber bei Midgut- und Hindgut- NET. Hierzu liegen keine Daten vor [14].

Aktuell kommen bei Indikation zur Chemotherapie folgende Schemata zum Einsatz:

#### **Streptozotocin (STZ), Doxorubicin oder 5-Fluorouracil (5-FU)**

- Standardchemotherapie bei NEN des Pankreas
- Objektive Responderate von 20 bis 40% der Patienten [5, 16]

#### **Dacarbazin-Monotherapie**

- Therapiealternative für STZ
- Objektive Responderate von etwa 35% [5]

#### **Temozolomid + Capecitabin**

- Zweitlinientherapie bei NEN des Pankreas
- Objektive Responderate von 70% [5, 14]

### **Capecitabin + Oxaliplatin**

- Therapiealternative für NEN verschiedenen Ursprungs
- Objektive Responderate von etwa 30% und zusätzliche Tumorstabilisierung in etwa 48% der Fälle [5]

### **Cisplatin + Etoposide**

- Standardchemotherapie für NEK-G3
- Objektive Responderate von >50% [5, 14, 16]

### **1.6.2. Somatostatinanaloga (SSA)**

SSA sind weit verbreitet in der Kontrolltherapie der hormonellen Syndrome der NEN. 80-95% der Tumore exprimieren auf ihrer Oberfläche Somatostatin-Rezeptoren. Das Bindungsphänomen der SSA an diese Oberflächenrezeptoren macht man sich sowohl bei der Therapie als auch bei der Diagnostik zunutze. Mit ihnen wird eine antiproliferative Wirkung erzielt. Eine Hemmung der Hormonsekretion und Symptomkontrolle bei funktionell aktiven NEN wird in etwa 65-75% der Fälle erreicht [5, 34, 37]. Die ENETS-Leitlinie von 2012 empfiehlt den Einsatz von SSA als Standard sowohl bei metastasierten funktionellen NEN unabhängig von der Lokalisation, als auch bei nicht-funktionellen, gut differenzierten NET-G1 [14].

Folgende Somatostatinanaloga sind zugelassen:

- Octreotid (kurzwirksam)
- Octreotid LAR (Depotpräparat)
- Lanreotid Autogel (Depotpräparat)

### **1.6.3. Interferon $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )**

IFN-  $\alpha$  zeigt eine ähnliche Wirkung wie die SSA. Aufgrund der schlechteren Verträglichkeit wird es als Zweitlinientherapie angesehen [14]. Die Kombination von SSA/ IFN-  $\alpha$  konnte bei 60 bis 90% der Patienten eine Symptomkontrolle und bei 50 bis 60% eine Stabilisierung der Erkrankung herbeiführen [14].

#### **1.6.4. Peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie (PRRT)**

Bei der PRRT werden SSA (z.B. DOTA-TOC, DOTA-TATE, DOTA-NOC) als kleine Peptide mit einem radioaktiven Strahler wie <sup>90</sup>Yttrium oder <sup>177</sup>Lutetium markiert und intravenös (oder intraarteriell) verabreicht. Nachdem diese gezielt an die Somatostatinrezeptoren der NEN gebunden haben, wird das Tumorgewebe durch direkte Anreicherung bestrahlt (interne Radionuklidtherapie) [6]. Für NEN liegen bislang keine randomisierten Studien vor. Die objektive Responderate für <sup>90</sup>Yttrium-DOTATOC hatte laut Pavel in retrospektiven Serien und Phase-II-Studien bei 0 bis 34% gelegen. Eine entsprechende Zulassung zur Therapie der NEN existiert derzeit nicht. Eine Indikation zur PRRT besteht laut Pavel erst nach Versagen anderer medikamentöser Verfahren. Auch aufgrund potentiell gravierender Nebenwirkungen (wie akute myeloische Leukämie (AML), Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und terminale Niereninsuffizienz), die zu berücksichtigen sind [14].

#### **1.6.5. Systemische Therapie – Neue Ansätze**

Der Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib und der mTOR (mammalian target of rapamycin)- Inhibitor Everolimus sind seit 2011 für die Behandlung von pNEN zugelassen [14]. In großen Phase-III-Studien zeigte sich eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 11,4 vs. 5,5 Monate bei Sunitinib vs. Placebo bzw. Median 11,0 vs. 4,6 Monate bei Everolimus vs. Placebo) [42, 54]. Sie werden als Therapieoption bei nach Chemotherapie progredienten pankreatischen NET-G1/G2 empfohlen [14].

#### **1.7. Prognose**

Tumorbezogene Prognosefaktoren gewinnen in der Onkologie zunehmend an Bedeutung. Ihre klinische Relevanz liegt darin, den individuellen Krankheitsverlauf eines Patienten vorauszusagen, die optimale Therapiestrategie auszuwählen, Unterschiede im Therapieverlauf zu erklären und spezifische therapeutische Interventionen zu planen [20, 53].

Die Prognose wird hierbei vor allem durch drei Faktoren beeinflusst: Den Patienten (z.B. Alter, Geschlecht), die Therapie (z.B. kurativ, palliativ) und den Tumor selbst (z.B. Tumorstadium, histologischer Differenzierungsgrad) [47, 48].

NEN können heutzutage bei eindeutiger Diagnose adäquat behandelt werden und haben bei frühzeitiger Entdeckung eine gute Prognose [46].



Die Prognose hängt dabei stark von der Angio- und Perineuralinvasion und von der Aussicht ab, potentiell lebensbedrohliche Symptome, z.B. durch die unkontrollierte Hormonproduktion funktioneller NEN zu kontrollieren. Als Parameter der Wachstumsgeschwindigkeit dient dabei der Proliferationsmarker Ki-67 bzw. der MIB-1-Index [24].

Unter den NEN haben die schlecht differenzierten Tumore die schlechteste Prognose. Es besteht bei diesen ein hohes aggressives Verhalten wie auch eine hochgradige Chemotherapiesensitivität mit einer mittleren Lebenserwartung von 6 Monaten ohne spezifische Therapie. Zudem handelt es sich in den meisten Fällen bereits zum Zeitpunkt ihrer Diagnosestellung um eine metastasierte Erkrankung.

Zudem ist die Diagnose eines solitären kleinen, kurativ operablen NET-G1 selten. Nach einer Resektion in kurativer Intention können Metastasen auch noch nach einer Latenz von bis zu 16 Jahren auftreten. Nach 35 Jahren sind weniger als 25% der Patienten tumorfrei. Auch hier gilt, dass die Überlebensrate mit dem Grad der Metastasierung sinkt. Für lokalisierte NET-G1 des Mitteldarms (Ausnahme: Appendix) liegt die 5-JÜR bei 65 bis 75%, für abdominell und hepatisch metastasierte NEN bei 30%. Bei klinisch manifestem Karzinoidsyndrom reduziert sich die 5- JÜR auf 20% [24].

## 1.8. Fragestellung

Wie das Statistische Bundesamt (Destatis) mitteilt, verstarben in Deutschland im Jahr 2013 insgesamt 893.825 Menschen. Die zwei häufigsten Todesursachen waren, wie schon in den Vorjahren, die Herz- und Kreislauferkrankungen mit ca. 40% (n= 354.493), gefolgt von den Krebserkrankungen mit ca. 25% (n= 223.842). Bei Männern waren die bösartigen Neubildungen der Verdauungsorgane beziehungsweise der Atmungsorgane die am häufigsten diagnostizierten Krebsarten. Frauen waren ebenfalls am häufigsten von einer bösartigen Neubildung der Verdauungsorgane betroffen. Häufigste Einzeldiagnose bei den Krebserkrankungen von Frauen war der Brustkrebs. Mit einer jährlichen Neuerkrankungsrate von 1-2 pro 100.000 Einwohner zählen hierbei die NEN zu den seltenen diagnostizierten Krebsarten [14, 24]. Da sie so selten sind und in den einzelnen klinischen Zentren nur wenige Erfahrungen aufgrund der geringen Fallzahlen vorliegen, war es das Ziel dieser Arbeit eine retrospektive Analyse des Krankheitsverlaufes bei Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien (NEN) oder Phäochromozytomen zu erstellen. Hierbei wurden die verschiedenen Therapiemodalitäten der chirurgischen Therapie und Palliativtherapie berücksichtigt. Von besonderem Interesse waren dabei folgende Fragestellungen:

1. Wie erfolgreich ist die kurative Therapie der NEN im Universitätsklinikum Ulm im Vergleich zu publizierten Daten?
2. Wie erfolgreich ist die palliative Therapie der NEN im fortgeschrittenen Stadium?
3. Lassen sich tumorbedingte Co-Faktoren (Marker) mit prognostischer Relevanz identifizieren?

## **2. PATIENTEN UND METHODIK**

### **2.1. Erhebung der Patientendaten**

Untersucht wurden die Krankheitsverläufe aller Patienten, die wegen der Diagnose einer NEN in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Ulm behandelt wurden. Einschlusskriterien waren hierbei die Tumorlokalisation im Magen-Darm-Trakt oder Phäochromozytome in der Nebenniere, der histopathologische Nachweis einer NEN und die Erstdiagnose einer NEN im Zeitraum vom 01. Januar 2000 bis Dezember 2011.

Über das Zentrum für Information und Kommunikation (ZIK) der Universitätsklinik Ulm erfolgte zunächst die Auflistung aller Patienten, welche im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2011 aufgrund folgender ICD-10 Codes in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie behandelt wurden:

- C15- C26 Bösartige Neubildung der Verdauungsorgane.
- D12 Gutartige Neubildung des Kolons, des Rektums, des Analkanals und des Anus.
- D13 Gutartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Teile des Verdauungssystems.
- C75 Bösartige Neubildung sonstiger endokriner Drüsen und verwandter Strukturen.
- D44 Neubildung unsicheren oder unbekanntem Verhalten der endokrinen Drüsen.
- D37 Neubildung unsicheren oder unbekanntem Verhalten der Mundhöhle und der Verdauungsorgane.
- C74 Bösartige Neubildung der Nebenniere.
- D35 Gutartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter endokriner Drüsen.

Die Identifikation der Patienten mit einer NEN erfolgte anhand der Durchsicht aller Tumordiagnosen und histopathologischen Befunde, welche in der Tumornachsorge-Datenbank der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie gelistet sind. Von 3261 Patienten wurden so insgesamt 99 Patienten mit einer NEN beziehungsweise einem Phäochromozytom ermittelt.

Die Daten bezüglich Staging, Differenzierung, diagnostischer Maßnahmen, Therapie und Krankheitsverläufe wurden aus den histopathologischen Befunden des Instituts für Pathologie der Universitätsklinik Ulm, den Berichten der interdisziplinären Tumorboardkonferenzen, Arztbriefen, Prämedikationsprotokollen, sowie der Dokumentation des pflegerischen und ärztlichen Personals entnommen. Todeszeitpunkte wurden durch das Programm CREDOS 2 (Cancer Retrieval Evaluation and Documentation System), einer Eigenentwicklung des Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU) abgeglichen und erfasst. CREDOS 2 beinhaltet dabei einen Basisdatensatz zu Diagnose, Verlauf und Therapie maligner Erkrankungen unter Berücksichtigung der Vorgaben des Landeskrebsregisters Baden Württembergs und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT). Fehlende Daten über den Therapieverlauf wurden durch hausärztliche Angaben vervollständigt. Nicht erhebende Daten wurden entsprechend als „unbekannt“ angegeben. Nach den in Tabelle 3 aufgeführten Kriterien wurden die Patientendaten ausgewertet.

**Tabelle 3: Erhobene Daten der neuroendokrinen Neoplasien.**

Alter bei Erstdiagnose
Geschlecht
Zeitpunkt der Erstdiagnose
Tumorlokalisation
Klassifikation:
TNM-Klassifikation erfasst aus dem histopathologischen Befund
Differenzierung erfasst aus dem histopathologischen Befund
ASA-Klassifikation erfasst aus dem Prämedikationsprotokoll
Diagnostik:
Bildgebende Diagnostik
Histopathologischer Befund
Neurosekretorische Marker Chromogranin A und Synaptophysin
Therapie:
Primär kurative Operation
Primär palliative Operation
Primär palliative Chemotherapie
Therapieverlauf/ Follow-up
Komplette Remission (CR)
Stabile Krankheit (SD)
Progression (PD)
Exitus letalis (EL)

ASA: American Society of Anesthesiologists

## 2.2. Patientengruppen

Die 99 Patienten wurden entsprechend ihrer Erst- bzw. Zweitversorgung in drei Gruppen eingeteilt.

Die erste Gruppe bildet sich aus allen Patienten, die primär kurativ in der Universitätsklinik Ulm operiert wurden.

Zur zweiten Gruppe gehören all diejenigen, die in der Universitätsklinik Ulm primär palliativ operiert oder mittels palliativer Chemotherapie versorgt wurden.

Die dritte Gruppe bilden alle Patienten, deren Primärtherapie extern und Sekundärtherapie in der Universitätsklinik Ulm erfolgte (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4: Gruppeneinteilung der Patienten anhand ihrer Erstversorgung in der Universitätsklinik Ulm.**

<b>I</b> Primär kurative Operation im Universitätsklinikum Ulm
<b>II</b> Primär palliative Therapie im Universitätsklinikum Ulm
<b>II a</b> Primär palliative OP <b>II b</b> Primär palliative Chemotherapie
<b>III</b> Sekundäre Therapie im Universitätsklinikum Ulm
<b>III a</b> Palliative Chemotherapie <b>III b</b> Palliative Hormontherapie <b>III c</b> Palliative Metastasen-OP

## 2.3. Klassifikation der NEN

### 2.3.1. TNM-Klassifikation

Bis vor einigen Jahren existierte keine allgemein akzeptierte TNM- basierende Stadieneinteilung der NEN. 2006 und 2007 veröffentlichte die European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) Richtlinien bezüglich der Diagnostik und Klassifikation der NEN (siehe Tabelle 5-8), an denen sich 2009 die TNM-Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) orientierte [2]. In den Klassifikationssystemen der ENETS und UICC wurden die Lokalisation, Tumorgröße, Tumorausbreitung und Angioinvasion der NEN anhand der bekannten TNM- Kriterien erfasst [29]. Für die Klassifikation der Pankreas- und Appendix NEN gilt, dass hier das System der ENETS und das der UICC einige Unterschiede aufweisen (siehe Tabelle 9, 10) [2, 29, 44, 45]. Zur Stadieneinteilung der NEN wurde für alle Patienten das TNM- Klassifikationssystem verwendet. Die Tumorstadien wurden den histopathologischen Befunden, Berichten der interdisziplinären Tumorboard-konferenzen und Ärztebriefen entnommen und ausgewertet.

**Tabelle 5: TNM-Klassifikation für NEN des Magens [29, 44].**

<b>T- Primärtumor</b>	
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>Tis</b>	Tumor in situ/ Dysplasie (< 0,5mm)
<b>T1</b>	Tumor ≤ 1 cm mit Invasion von Lamina propria oder Submukosa
<b>T2</b>	Tumor > 1 cm mit Invasion von Muscularis propria oder Subserosa
<b>T3</b>	Tumor perforiert Serosa
<b>T4</b>	Tumor perforiert Nachbarorgane/ -strukturen
Für jedes T: (m) zufügen bei multiplen Tumoren	
<b>N- Regionäre Lymphknoten</b>	
<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M- Fernmetastasen</b>	
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen
<b>Stadiengruppierung</b>	
<b>0</b>	Tis, N0, M0
<b>I</b>	T1, N0, M0
<b>II</b>	A T2, N0, M0
	B T3, N0, M0
<b>III</b>	A T4, N0, M0
	B Jedes T, N1, M0
<b>IV</b>	Jedes T, jedes N, M1

NEN = neuroendokrine Neoplasie, Tis = Carcinoma in situ

**Tabelle 6: TNM-Klassifikation für NEN von Duodenum/ proximalem Jejunum [29, 44].**

<b>T- Primärtumor</b>	
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>T1</b>	Tumor $\leq 1$ cm mit Invasion von Lamina propria oder Submukosa
<b>T2</b>	Tumor $> 1$ cm mit Invasion von Muscularis propria
<b>T3</b>	Tumor perforiert Pankreas oder Retroperitoneum
<b>T4</b>	Tumor perforiert Peritoneum oder Nachbarorgane/ -strukturen
Für jedes T: (m) zufügen bei multiplen Tumoren	
<b>N- Regionäre Lymphknoten</b>	
<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M- Fernmetastasen</b>	
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen
<b>Stadiengruppierung</b>	
<b>I</b>	T1, N0, M0
<b>II</b>	A T2, N0, M0
	B T3, N0, M0
<b>III</b>	A T4, N0, M0
	B Jedes T, N1, M0
<b>IV</b>	Jedes T, jedes N, M1

NEN = neuroendokrine Neoplasie

**Tabelle 7: TNM-Klassifikation für NEN von Jejunum und Ileum [29, 45].**

<b>T- Primärtumor</b>	
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>T1</b>	Tumor $\leq 1$ cm mit Invasion von Mukosa oder Submukosa
<b>T2</b>	Tumor $> 1$ cm mit Invasion von Muscularis propria
<b>T3</b>	Tumor mit Invasion der Subserosa
<b>T4</b>	Tumor perforiert Peritoneum oder Nachbarorgane/ -strukturen
<b>N- Regionäre Lymphknoten</b>	
<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M- Fernmetastasen</b>	
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen
<b>Stadiengruppierung</b>	
<b>I</b>	T1, N0, M0
<b>II</b>	A T2, N0, M0
	B T3, N0, M0
<b>III</b>	A T4, N0, M0
	B Jedes T, N1, M0
<b>IV</b>	Jedes T, jedes N, M1

NEN = neuroendokrine Neoplasie



**Tabelle 8: TNM-Klassifikation für NEN von Kolon und Rektum [29, 45].**

<b>T- Primärtumor</b>		
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor	
<b>T1</b>	Tumor mit Invasion von Mukosa oder Submukosa	
	<b>T1a</b>	< 1 cm
	<b>T1b</b>	1-2 cm
<b>T2</b>	Tumor > 2 cm mit Invasion von Muscularis propria	
	Tumor mit Invasion der Subserosa/ perikolisches/ perirektales	
<b>T3</b>	Fettgewebe	
<b>T4</b>	Tumor perforiert Peritoneum oder Nachbarorgane/ -strukturen	
Für jedes T: (m) zufügen bei multiplen Tumoren		
<b>N- Regionäre Lymphknoten</b>		
<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
<b>N1</b>	Regionäre Lymphknotenmetastasen	
<b>M- Fernmetastasen</b>		
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen	
<b>M1</b>	Fernmetastasen	
<b>Stadiengruppierung</b>		
<b>I</b>	A	T1a, N0, M0
	B	T1b, N0, M0
<b>II</b>	A	T2, N0, M0
	B	T3, N0, M0
<b>III</b>	A	T4, N0, M0
	B	Jedes T, N1, M0
<b>IV</b>	Jedes T, jedes N, M1	

NEN = neuroendokrine Neoplasie

**Tabelle 9: ENETS und UICC Staging für NEN der Appendix [2, 29, 45].**

ENETS (2006)	UICC (2009)
<b>T- Primärtumor</b>	
<b>TX</b> Primärtumor kann nicht beurteilt werden	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b> Kein Anhalt für Primärtumor	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>T1</b> Tumor <b>≤ 1 cm</b> mit Invasion von Submukosa und Muscularis propria	Tumor <b>2 cm</b> oder weniger in größter Ausdehnung
	T1a Tumor <b>1cm</b> oder weniger in größter Ausdehnung
	T1b Tumor <b>mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm</b> in größter Ausdehnung
<b>T2</b> Tumor <b>≤ 2 cm</b> mit Invasion von Submukosa, Muscularis propria und/oder minimaler Invasion (<3 mm) der Subserosa/ Mesoappendix	Tumor <b>mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm</b> oder mit Ausbreitung in das Coecum
<b>T3</b> Tumor <b>&gt; 2cm</b> und/oder tiefe Infiltration (>3 mm) der Subserosa/Mesoappendix	Tumor <b>mehr als 4 cm</b> oder Ausbreitung in das Ileum
<b>T4</b> Tumor perforiert Serosa oder infiltrierte Nachbarorgane/-strukturen	Tumor perforiert Peritoneum oder infiltrierte Nachbarorgane/-strukturen, z.B. Bauchwand oder Skelettmuskulatur
Für jedes T: (m) zufügen bei multiplen Tumoren	
<b>N- Regionale Lymphknoten</b>	
<b>NX</b> Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b> Keine regionären Lymphknotenmetastasen	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b> Regionale Lymphknotenmetastasen	Regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M- Fernmetastasen</b>	
<b>M0</b> Keine Fernmetastasen	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b> Fernmetastasen	Fernmetastasen
<b>Stadiengruppierung</b>	
<b>I</b> T1, N0, M0	T1, N0, M0
<b>II</b>	A T2, N0, M0
	B T3, N0, M0
<b>III</b>	A T4, N0, M0
	B Jedes T, N1, M0
<b>IV</b> Jedes T, jedes N, M1	Jedes T, jedes N, M1

ENETS = European Neuroendocrine Tumor Society, UICC = Union for International Cancer Control, NEN = neuroendokrine Neoplasie

**Tabelle 10: ENETS und UICC Staging für NEN des Pankreas [2, 29, 44].**

ENETS (2006)		UICC (2009)
<b>T- Primärtumor</b>		
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>Tis</b>		Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor auf das Pankreas begrenzt und <b>&lt; 2 cm</b>	Tumor auf das Pankreas begrenzt, <b>2 cm oder weniger</b> in größter Ausdehnung
<b>T2</b>	Tumor auf das Pankreas begrenzt und <b>2-4 cm</b>	Tumor auf das Pankreas begrenzt, <b>mehr als 2 cm</b> in größter Ausdehnung
<b>T3</b>	Tumor auf das Pankreas begrenzt und <b>&gt; 4 cm</b> oder Invasion des Duodenums oder des Gallengangs	Tumor <b>breitet sich jenseits des Pankreas aus</b> , jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A.mesenterica superior
<b>T4</b>	Tumor <b>infiltriert angrenzende Organe</b> (Magen, Milz, Dickdarm, Nebenniere) oder die Wand großer Blutgefäße (Truncus coeliacus Äste oder A.mesenterica superior)	Tumor <b>infiltriert Truncus coeliacus oder A.mesenterica superior</b>
Für jedes T: (m) zufügen bei multiplen Tumoren		
<b>N- Regionäre Lymphknoten</b>		
<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Regionäre Lymphknotenmetastasen	Regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M- Fernmetastasen</b>		
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen	Fernmetastasen
<b>Stadiengruppierung</b>		
<b>0</b>		Tis, N0, M0
<b>I</b>	T1, N0, M0	A T1, N0, M0
		B T2, N0, M0
<b>II</b>	A T2, N0, M0 B T3, N0, M0	A T3, N0, M0
		B T1, T2, T3, N1, M0
<b>III</b>	A T4, N0, M0 B Jedes T, N1, M0	T4, jedes N, M0
<b>IV</b>	Jedes T, jedes N, M1	Jedes T, jedes N, M1

ENETS = European Neuroendocrine Tumor Society, UICC = Union for International Cancer Control, NEN = neuroendokrine Neoplasie, Tis = Carcinoma in situ

### 2.3.2. Differenzierung

Ein entscheidender Faktor für die Klassifizierung der NEN ist ihre Differenzierung in niedrig-, mittel- und hochgradig differenzierte Tumore. Die Bestimmung der Differenzierung erfolgt anhand der Proliferationsrate, die für diese Tumore sehr unterschiedlich sein und sich im Verlauf auch ändern kann. Die ENETS stellte 2006 und 2007 ein proliferationsbasiertes Grading für NEN vor, welche 2010 von der WHO und der UICC übernommen wurde (siehe Tabelle 11). Hierbei wird die Proliferation einer NEN durch die Bestimmung des Ki-67/ MIB-1-Index im Schnittpräparat ermittelt [2, 27].

Die hier vorliegende Differenzierung der Tumore wurde durch das Institut für Pathologie der Universitätsklinik Ulm durchgeführt, dem histopathologischen Befund entnommen und ausgewertet.

**Tabelle 11: Proliferationsbasiertes Grading neuroendokriner Neoplasien [2].**

Grad	Mitosen (10 HPF)	Ki-67/MIB-1-Index (%)
G1	< 2	≥ 2
G2	2-20	3-20
G3	> 20	> 20

10 HPF high power field = 2mm<sup>2</sup>, mind. 40 Felder (Gebiete mit höchster mitotischer Dichte).  
Ki-67/MIB-1 Antikörper, in % von 500-1000 Tumorzellen in "Hot-spot- Arealen".

### 2.3.3. ASA-Klassifikation

Die ASA- Risikoklassifikation (ASA = American Society of Anesthesiologists) wurde dem Prämedikationsprotokoll der Patienten entnommen.

**Tabelle 12: ASA- Klassifikation [13].**

<b>I</b>	Normaler, gesunder Patient
<b>II</b>	Leichte Allgemeinerkrankung
<b>III</b>	Schwere Allgemeinerkrankung und Leistungsminderung
<b>IV</b>	Schwerste, inaktivierende Allgemeinerkrankung, ständige Lebensbedrohung
<b>V</b>	Moribund, mit oder ohne OP wenig Aussicht, die nächsten 24 Stunden zu überleben

ASA = American Society of Anesthesiologists

## 2.4. Auswertung der Daten

Beginn der Untersuchung war der 01.10.2011.

Bei allen Patienten wurde die Erstdiagnose einer NEN im Zeitraum 01.01.2000 bis 31.12.2011 gestellt.

Es erfolgte zunächst die Erfassung der klinischen Daten aller Patienten in eine Excel Datei (siehe Tabelle 3). Entsprechend ihrer Ersttherapie (primär kurativ/ primär palliativ) wurden die Patienten in Gruppen unterteilt. Um mindestens eine 2-jährige Nachbeobachtungszeit zu erhalten, wurde das Follow-up der Patienten bis zum 31.12.2013 untersucht. Der Todeszeitpunkt eines Patienten wurde als Exitus letalis bezeichnet.

Bis zum 31.12.2013 wurden folgende Kriterien zur Beurteilung des Therapieerfolgs miterfasst:

- Komplette Remission (complete response/ remission, CR): Alle Tumorerläsionen sind vollständig verschwunden.
- Partielle Remission (PR): Reduktion der Tumorerläsionen um mindestens 30 % verglichen mit dem Basiswert.
- Stable Disease (SD): Rückgang der Tumorherde um < 30 % und keine Zunahme > 20 %.
- Progression (progressive disease, PD): Zunahme der Tumorgröße um mindestens 20 % verglichen mit dem niedrigsten erreichten Wert oder Bildung neuer Erläsionen.

Aufgrund der Variabilität der NEN und der zu geringen Fallzahlen der einzelnen Tumorentitäten konnten weitere statistische Auswertungen wie eine univariante Analyse (z.B. mittels Kaplan-Meier-Methode oder dem Logrank- Test) oder multivariante Analysen nach Rücksprache mit dem Institut für Biometrie (Dr. Dreyhaupt) nicht durchgeführt werden.

Aus diesem Grund wurde eine allein deskriptive Auswertung der Daten vorgenommen.

### 3. ERGEBNISSE

Die Auswertung der Krankheitsverläufe bezieht sich auf 99 Patienten, die im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2011 in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie am Universitätsklinikum Ulm wegen einer NEN behandelt wurden.

#### 3.1. Vorstellung des Patientenkollektivs

Von den 99 Patienten wurden 69,7% der Patienten (n= 69) primär kurativ operiert = Gruppe 1.

Bei 23,2% der Patienten (n= 23) wurde eine primär palliative Therapie (primär palliative Operation oder palliative Chemotherapie) durchgeführt = Gruppe 2.

Bei 7% der Patienten (n= 7) erfolgte die Primärtherapie extern und Sekundärtherapie in der Universitätsklinik Ulm = Gruppe 3 (siehe Tabelle 13).

Von den 99 Patienten waren 49 weiblich (n= 49,5%) und 50 männlich (n= 50,5%). Das mittlere Alter betrug 56,8 Jahre (18- 83 Jahre), der Median lag bei 59,0 Jahren.

**Tabelle 13: Gruppeneinteilung der 99 Patienten.**

Gesamtkollektiv n = 99		
Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
n = 69 Primär kurative Therapie	n = 23 Primär palliative Therapie	n = 7 Sekundäre Therapie in Ulm
	Primär palliative OP (n = 17) Primär palliative Cx (n = 6)	Palliative Cx (n = 3) Palliative Hormontherapie (n = 2) Palliative Mx-OP (n = 2)

Cx = Chemotherapie, Mx-OP = Metastasen-Operation. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

#### 3.1.1. Zweitmalignom

Bei 15 Patienten lag ein Zweitmalignom vor bzw. wurde manifest diagnostiziert. Diese Zweitmalignome betrafen: 1x Hypophyse, 1x Mamma, 1x Lunge, 2x Magen, 1x Duodenum, 1x Appendix, 2x Kolon, 1x Rektum, 3x Pankreas und 2x Urothel. Tabelle 14 zeigt auf, um welche Tumorentitäten es sich handelt und ob diese bereits zuvor bekannt waren oder im Rahmen der Tumornachsorge des Ersttumors detektiert wurden.

**Tabelle 14: Zweitmalignome der Patienten mit primärer NEN (n = 15).**

Zweitmalignom		NEN	
<b>NEN</b>			
Lunge	ED: 1998	Pankreas	ED: 12/2005
Appendix	ED: 07/2011	Ileum	ED: 01/2002
<b>Adeno-CA</b>			
Magen	ED: 04/2008	Ileum	ED: 04/2008
Magen	ED: 03/2011	Ileum	ED: 11/2003
Pankreas	ED: 1998	Pankreas	ED: 06/2002
Pankreas	ED: 01/2011	Magen	ED: 10/2010
Kolon	ED: 04/2002	Duodenum	ED: 2000
Kolon	ED: 08/2009	Rektum	ED: 03/2009
Rektum	ED: 03/2006	Ileum	ED: 03/2006
<b>GIST</b>			
Pankreas	ED: 11/2002	Pankreas	ED: 11/2002
Duodenum	ED: 06/2008	Phäochromozytom	ED: 05/2008
<b>Hypophysenadenom</b>	ED: 10/2009	Rektum	ED: 02/2010
<b>Mamma-CA</b>	ED: 2005	Ileum	ED: 04/2002
<b>Urothel-CA</b>	ED: 04/2008	Ileum	ED: 02/2005
<b>Urothel-CA</b>	ED: 12/2008	Pankreas	ED: 11/2006

NEN = neuroendokrine Neoplasie, ED = Erstdiagnose, CA = Karzinom, GIST = gastrointestinaler Stromatumor. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

### 3.1.2. Bildgebende Diagnostik

Das klinische Bild der NEN ist aufgrund ihrer Primärlokalisierung und möglichen hormonproduzierender Eigenschaften sehr variabel. Demzufolge wurden die Tumore gelegentlich als Zufallsbefund oder erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Tabelle 15 zeigt die Methoden, die in der Diagnostik einer NEN zur Anwendung kamen.

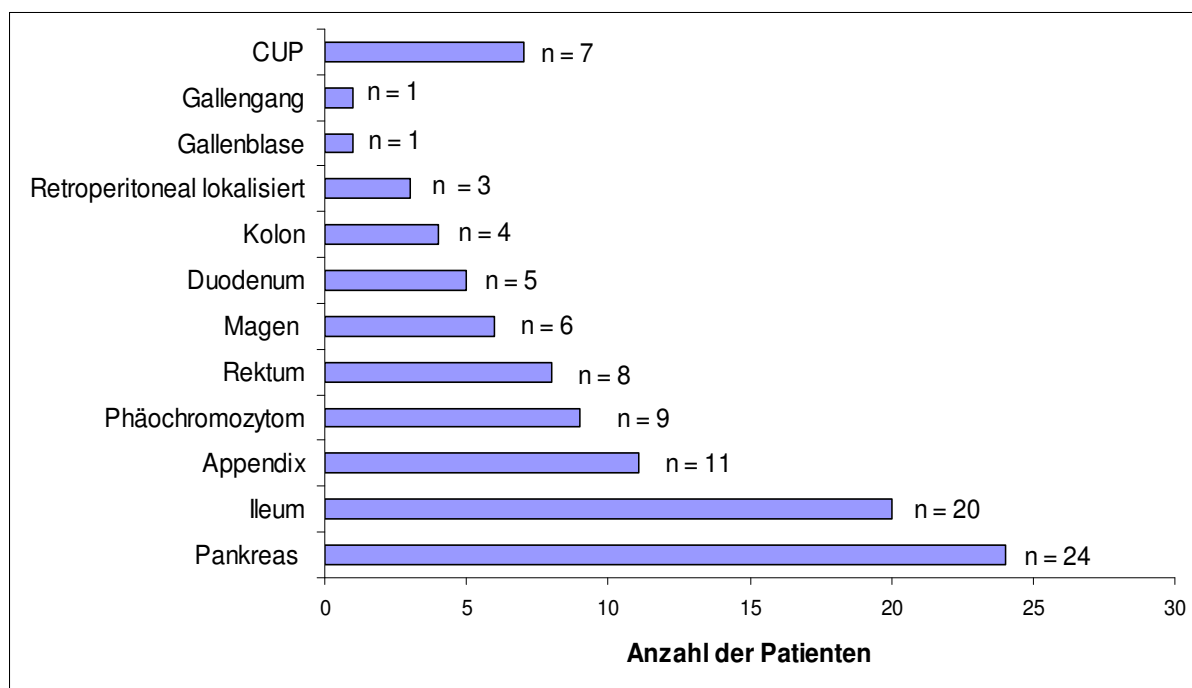
**Tabelle 15: Bildgebende Diagnostik der NEN, unterteilt nach der TNM-Klassifikation (n = 84).**

	CT-KM	MRT	US	EUS	ÖGD	Koloskopie	ERCP	PET (Ga)	Zufallsbefund
<b>St. I</b>	10	2	3	3	1	2	-	1	3
<b>St. II</b>	2	-	2	-	-	-	-	-	3
<b>St. III</b>	10	-	3	1	-	2	3	2	9
<b>St. IV</b>	5	3	2	-	2	2	-	3	3
<b>CUP</b>	4	-	2	-	-	-	-	-	-

NEN = neuroendokrine Neoplasie, CT-KM = Kontrastmittel-CT, US = Ultraschall, EUS = Endosonographie, ÖGD = Oesophago-Gastro-Duodenoskopie, ERCP = endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie, PET (Ga) = Positronen- Emissions-Tomographie mit <sup>68</sup>Gallium-DOTATOC, CUP = Cancer of unknown primary. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

### 3.1.3. Primäre Tumorlokalisation der NEN

Die primäre Tumorlokalisation wurde mittels der diagnostischen Verfahren bzw. als intraoperativer Zufallsbefund gestellt.



**Abbildung 1: Primäre Tumorlokalisation der NEN (n = 99).** CUP = Cancer of unknown primary, NEN = neuroendokrine Neoplasie. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

### 3.1.4. Präoperativer Status

Anhand der präoperativen Einschätzung und Klinik wurden die Patienten nach der ASA- Klassifikation eingestuft. Bei 19 Patienten konnten keine Angaben zur ASA- Klassifikation eruiert werden.

**Tabelle 16: ASA-Klassifikation der NEN unterteilt nach der TNM-Klassifikation (n = 80).**

	St. I	St. II	St. III	St. IV	CUP	Gesamt
<b>ASA-Klassifikation</b>						
<b>I</b>	2	1	-	-	-	3
<b>II</b>	11	3	5	3	2	24
<b>III</b>	15	-	17	14	4	51
<b>IV</b>	-	-	1	-	1	2

NEN = neuroendokrine Neoplasie, ASA = American Society of Anesthesiologists, CUP = Cancer of unknown primary. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)



### 3.1.5. Histopathologische Beurteilung

#### 3.1.5.1. TNM-Klassifikation

Die NEN der 99 operierten Patienten konnten anhand ihrer Größe und Tumorausdehnung entsprechend der TNM-Klassifikation in folgende Stadien eingeteilt werden (siehe Tabelle 16). Die Angaben für T, N und M wurden anhand des histopathologischen Befundes erhoben. Bei 7 Patienten fand sich ein CUP.

Bei 56 Patienten lag entweder ein T4- oder M1- Situation vor. Des Weiteren wurde die Organverteilung in den einzelnen Tumorstadien untersucht und in Tabelle 18 aufgelistet.

**Tabelle 17: TNM-Klassifikation der NEN (n = 99).**

Stadium		Gesamt
I	T1, N0, M0	29
II	T2/T3, N0, M0	7
III	T4, N0, M0 bzw. T, N1, M0	30
IV	jedes T, jedes N, M1	26
CUP	-	7

NEN = neuroendokrine Neoplasie. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

CUP = Cancer of unknown primary

**Tabelle 18: Organverteilung in den Tumorstadien.**

Organ	St. I (n = 29)	St. II (n = 7)	St. III (n = 30)	St. IV (n = 26)
Magen	n = 3	-	n = 1	n = 2
Duodenum	n = 1	-	n = 3	n = 1
Ileum	n = 1	n = 3	n = 6	n = 10
Appendix	n = 4	n = 2	n = 4	n = 1
Kolon	-	-	n = 1	n = 3
Rektum	n = 2	-	n = 2	n = 4
Pankreas	n = 8	n = 2	n = 9	n = 5
Gallenblase	-	-	n = 1	-
Gallengang	-	-	n = 1	-
Retroperitoneal lokalisiert	n = 2	-	n = 1	-
Nebenniere	n = 8	-	n = 1	-

(Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

#### 3.1.5.2. WHO-Klassifikation

Die Differenzierung in gut, mittel und schlecht differenzierte NEN erfolgte anhand der Proliferationsrate durch die Bestimmung des Ki-67/ MIB-1-Index im Schnittpräparat mittels Resektion oder Biopsie.

Anhand der WHO-Klassifikation von 2010 ließen sich die Patienten in folgende Gruppen einteilen.

**Tabelle 19: WHO-Klassifikation (2010) der NEN unterteilt nach der TNM-Klassifikation (n = 99).**

	St. I	St. II	St. III	St. IV	CUP	Gesamt
<b>WHO-Klassifikation</b>						
<b>G1/ Karzinoid</b>	23	2	13	11	-	49
<b>G2</b>	2	2	9	5	1	19
<b>G3</b>	-	3	7	9	5	24
<b>Gemischtes Adeno-/ NEK</b>	3	-	2	1	1	7

WHO = World Health Organization, NEN = neuroendokrine Neoplasie, NEK = neuroendokrines Karzinom, CUP = Cancer of unknown primary. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

### 3.1.5.3. Die neuroendokrinen Marker Chromogranin A und Synaptophysin

Der immunhistochemische Nachweis der neuroendokrinen Differenzierung zeigte bei 45,5% (n= 45) der NEN eine Expression beider neuroendokrinen Marker Chromogranin A und Synaptophysin. Hingegen konnte bei 24,2% (n= 24) der Tumore nur ein neuroendokriner Marker nachgewiesen werden. Bei 23,2% (n= 23) der Tumore konnten keine Angaben eruiert werden.

**Tabelle 20: Daten der Immunhistochemie (n = 76).**

<b>CgA Status</b>	positiv	56
	negativ	20
<b>Syn Status</b>	positiv	58
	negativ	18
<b>CgA, Syn Status</b>	1 mal positiv	24
	2 mal positiv	45

CgA = Chromogranin A, Syn = Synaptophysin (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

### 3.1.6. Therapieverlauf

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer NEN lagen bereits bei 31 Patienten Fernmetastasen vor. Dabei handelte es sich bei 27 Patienten um Lebermetastasen, bei 8 Patienten um eine Peritonealkarzinose und bei einem Patienten um Metastasen in der Lunge. Bei 25 Patienten fanden sich bereits Zellabsiedlungen in regionalen Lymphknoten. 5 NEN (in Appendix = 2, Ileum = 1, Gallengang = 1, Nebenniere = 1) waren bei Diagnosestellung bereits in Nachbarstrukturen perforiert.

Im Verlauf kam es bei 24 Patienten zu einer Progression der Metastasen, im Detail bei den Lebermetastasen von 21 Patienten (Beobachtungszeit 2-50 Monate), der Lungenmetastasen eines Patienten (Beobachtungszeit 6 Monate), der Peritonealkarzinose eines Patienten (Beobachtungszeit 3 Monate) und zu einem Tumorrezidiv der Appendix bei einem Patienten (Beobachtungszeit 108 Monate).

Bei 22 Patienten bildeten sich im Verlauf (Beobachtungszeit bis zum 31.12.2013) neue Metastasen aus. Davon bei 11 Patienten Lebermetastasen (Beobachtungszeit 3-84 Monate), bei 6 Patienten Lungenmetastasen (Beobachtungszeit 2-36 Monate), bei 3 Patienten Knochenmetastasen (Beobachtungszeit 9-132 Monate), bei 2 Patienten Hirnmetastasen (Beobachtungszeit 1-14 Monate), bei 2 Patienten eine Peritonealkarzinose (Beobachtungszeit 30-87 Monate), bei 2 Patienten regionale Lymphknotenabsiedlungen (Beobachtungszeit 3-104 Monate) und bei einem Patienten Metastasen ins Mediastinum (Beobachtungszeit 10 Monate).

Bis zum Ende der Beobachtungszeit (31.12.2013) verstarben 39 Patienten (Tabelle 20).

Der Verlauf von 2 Patienten konnte nicht bis zum 31.12.2013 verfolgt werden. Die Patienten galten sowohl in den Daten der internen Tumornachsorge des Universitätsklinikums Ulm als auch bei den zuständigen Hausärzten als „verzogen“.

**Tabelle 21: Erstversorgung, Verlauf und Einteilung bei Patienten mit Exitus letalis bis zum 31.12.13 (n = 39).**

Pat.	Zufallsbefund	Tumorlokalisation	ASA	TNM-Stadium	Differenzierung	Erstversorgung	Primärtherapie	PD	PD [Mon.]	Überlebenszeit [Mon.]
1	ja	Kolon	IV	III	G3	Ulm	kurative OP	nein	-	2
2	nein	Rektum	II	IV	Gem.	Ulm	kurative OP	nein	-	12
3	nein	CUP	III	?	G3	Ulm	palliative Cx	nein	-	5
4	ja	Rektum	III	IV	G3	Ulm	palliative OP	Peritoneum	3	17
5	nein	Appendix	III	I	Gem.	Ulm	kurative OP	nein	-	40
6	nein	CUP	III	?	G3	Ulm	palliative OP	Leber	4	4
7	nein	Pankreas	III	IV	G3	Ulm	palliative Cx	Leber	7	7
8	nein	CUP	IV	?	?	Ulm	palliative OP	Leber, Lunge	6	6
9	nein	Appendix	II	III	G1	Ulm	palliative OP	Peritoneum	30	36
10	nein	Nebenniere	III	I	G1	Ulm	kurative OP	nein	-	18
11	nein	Rektum	III	IV	G1	Ulm	palliative OP	Leber	29	38
12	nein	Pankreas	III	IV	G3	Ulm	palliative Cx	Leber, Lunge	2	5
13	nein	CUP	II		G3	Ulm	palliative Cx	Leber	12	12
14	nein	Gallengang	III	III	G3	Ulm	kurative OP	Leber	16	19
15	ja	CUP	III	?	G3	Ulm	palliative Cx	nein	-	1
16	nein	Ileum	III	III	G1	Ulm	kurative OP	nein	-	20
17	nein	Kolon	III	IV	G1	Ulm	palliative OP	nein	-	21
18	nein	Rektum	III	III	G2	Ulm	palliative OP	Leber	122	127
19	nein	Pankreas	?	IV	G2	extern	palliative OP	Leber, Lunge	5, 9	36
20	nein	CUP	III	?	G3	Ulm	kurative OP	Leber	27	52
21	ja	Pankreas	III	III	G1	Ulm	kurative OP	nein	-	40
22	nein	Magen	III	IV	G3	Ulm	palliative OP	nein	-	2

23	nein	Pankreas	II	II	G3	Ulm	kurative OP	Leber, Gehirn	3, 20	22
24	nein	Ileum	II	IV	G2	Ulm	palliative OP	Leber	7	22
25	nein	Rektum	III	IV	G2	Ulm	palliative OP	Leber	7	7
26	ja	Kolon	III	IV	G3	extern	palliative OP	nein	-	6
27	ja	Ileum	III	IV	G1	Ulm	palliative OP	Leber	8	60
28	nein	Ileum	?	III	G2	Ulm	kurative OP	nein	-	70
29	nein	Pankreas	III	III	G3	Ulm	kurative OP	Gehirn	1	2
30	nein	Ileum	?	IV	G1	extern	kurative OP	Leber, Lunge	1	109
31	ja	Appendix	?	?	G2	Ulm	kurative OP	nein	-	93
32	nein	Ileum	III	IV	G3	Ulm	kurative OP	Leber	50	50
33	ja	Pankreas	III	III	G2	Ulm	palliative Cx	nein	-	3
34	nein	Ileum	?	IV	G3	Ulm	palliative OP	Leber	26	28
35	nein	Rektum	II	III	G2	Ulm	kurative OP	Leber	84	142
36	ja	Ileum	?	II	G3	Ulm	kurative OP	Leber, Lunge	7	30
37	nein	Pankreas	?	II	G3	Ulm	palliative OP	Leber	2	42
38	nein	Pankreas	?	III	G3	Ulm	kurative OP	Leber	35, 113	145
39	nein	Ileum	?	IV	G1	Ulm	kurative OP	Leber	7	57

ASA = American Society of Anesthesiologists, PD = Progression, Mon. = Monate, Gem. = Gemischtes Adeno-/ neuroendokrines Karzinom, CUP = Cancer of unknown primary, Cx = Chemotherapie, ? = unbekannt. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

Im vorliegenden Patientenkollektiv traten NEN in Pankreas, Ileum und Appendix am häufigsten auf. Tabellen 22-24 geben einen Überblick über die Primärversorgung, den Therapieverlauf und darüber, ob die Patienten noch leben oder bereits verstorben sind. Bei Patient 5 der Palliativgruppe waren aufgrund der Annahme, der Patient sei verzogen, keine weiteren Angaben zum Therapieverlauf möglich.

**Tabelle 22: Erstversorgung, Verlauf und Einteilung bei Patienten mit pNEN bis zum 31.12.13 (n = 24).**

Pat.	TNM	Differenzierung	Kurative OP	Therapieverlauf	Lebend	Exitus [in Mon nach ED]
1	I	G1	Whipple-OP	CR	ja	-
2	I	G1	Whipple-OP	CR	ja	-
3	I	G1	Whipple-OP	CR	ja	-
4	III	G2	Whipple-OP	Mx Mediastinum 10 Mon	ja	-
5	I	G2	Pankreaslinksresektion	CR	ja	-
6	I	G1	Whipple-OP	CR	ja	-
7	I	G1	Pankreaslinksresektion	CR	ja	-
8	I	G1	Pankreaslinksresektion	CR	ja	-
9	III	G1	Pankreaslinksresektion	CR	nein	40
10	II	G3	Pankreaslinksresektion	Mx Leber 3 Mon, Mx Gehirn 20 Mon	nein	22
11	I	G1	Whipple-OP	CR	ja	-
12	III	G1	Pankreaslinksresektion	CR	ja	-
13	III	?	Whipple-OP	Mx Leber 54 Mon	ja	-
14	III	G3	Totale Pankreatektomie	Mx Gehirn 1 Mon	nein	2
15	III	G2	Whipple-OP	Mx Leber 41 Mon	ja	-
16	III	G3	Pankreaslinksresektion	Mx Leber 35 Mon, PD Leber 113 Mon	nein	145
17	IV	G3	Whipple-OP (extern)	PD Leber 33 Mon	ja	-

Pat.	TNM	Differenzierung	Palliative Therapie	Therapieverlauf	Lebend	Exitus [in Mon nach ED]
1	IV	G1	Pankreaslinksresektion	PD Leber 10 Mon	ja	-
2	IV	G3	Chemotherapie XELOX	PD Leber 3 Mon	nein	7
3	IV	G3	Chemotherapie Carboplatin/ Etoposid	PD Leber 1 Mon, Mx Lunge 2 Mon	nein	5
4	IV	G2	Pankreaslinksresektion (extern)	PD Leber 5 Mon, Mx Lunge 9 Mon	nein	36
5	III	G3	Biopsie ohne Exstirpation	?	Zuletzt 25.02.2003	?
6	III	G2	Chemotherapie Cisplatin	SD	nein	3
7	II	G3	Whipple-OP	Mx Leber 2 Mon	nein	42

pNEN = Neuroendokrine Neoplasie des Pankreas, Mx = Auftreten von Metastasen, Exitus [in Mon nach ED] = Exitus in Monaten nach der Erstdiagnose, CR = komplette Remission, PD = Progression bestehender Metastasen, ? = unbekannt, SD = Stable disease/ Stabile Krankheit. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

**Tabelle 23: Erstversorgung, Verlauf und Einteilung bei Patienten mit NEN im Ileum bis zum 31.12.13 (n = 20).**

Pat.	TNM	Differenzierung	Kurative OP	Therapieverlauf	Lebend	Exitus [in Mon nach ED]
1	III	G1	Ileumteilresektion	SD	nein	20
2	II	G2	Ileumteilresektion	Mx LK 48 Mon	ja	-
3	III	G1	Ileumteilresektion	CR	ja	-
4	III	G1	Hemikolektomie rechts	CR	ja	-
5	II	G1	Ileumteilresektion	CR	ja	-
6	III	G2	Hemikolektomie rechts	?	nein	70
7	IV	G1	<b>extern:</b> Hemikolektomie rechts	PD Leber + Ovar, Mx Lunge neu 1 Mon	nein	109
8	IV	G1	<b>extern:</b> Hemikolektomie rechts	PD Leber 93 Mon	ja	-
9	IV	G2	Hemikolektomie rechts	PD Leber 16 Mon	ja	-
10	IV	G3	Hemikolektomie rechts	PD Leber 50 Mon	nein	50
11	I	G1	Ileumteilresektion	CR	ja	-
12	IV	G1	Ileumteilresektion	Rezidiv in Appendix 114 Mon	ja	-
13	II	G3	Hemikolektomie rechts	Mx Leber, Lunge 7 Mon	nein	30
14	III	G1	Hemikolektomie rechts	Mx Oss 167 Mon	ja	-
15	IV	G1	Ileumteilresektion	Mx Leber 7 Mon	nein	57
16	IV	G1	<b>extern:</b> Ileumteilresektion	PD Leber, Mx Oss neu 132 Mon	ja	-

Pat.	TNM	Differenzierung	Palliative Therapie	Therapieverlauf	Lebend	Exitus [in Mon nach ED]
1	III	G1	Ileumteilresektion	SD	07.03.2014	-
2	IV	G2	Ileozökalresektion	PD Leber 8 Mon	nein	22
3	IV	G1	Ileumteilresektion	PD Leber 8 Mon	nein	60
4	IV	G3	Biopsie ohne Exstirpation	PD Leber 26 Mon	nein	28

NEN = neuroendokrine Neoplasie, Mx = Auftreten von Metastasen, Exitus [in Mon nach ED] = Exitus in Monaten nach Erstdiagnose, LK = Lymphknoten, CR = komplette Remission, PD = Progression bestehender Metastasen, ? = unbekannt, SD = Stable disease/ stabile Krankheit. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

**Tabelle 24: Erstversorgung, Verlauf und Einteilung bei Patienten mit NEN im Appendix bis zum 31.12.13 (n = 11).**

Pat.	TNM	Differenzierung	Kurative OP	Therapieverlauf	Lebend	Exitus [in Mon nach ED]
1	III	G1	Laparoskopische AE	CR	ja	-
2	III	G3	Ileozökale Resektion	CR	ja	-
3	I	G1	AE	CR	nein	40
4	II	G1	Ileozökale Resektion	CR	ja	-
5	III	G2	Hemikolektomie rechts	CR	ja	-
6	II	G2	Hemikolektomie rechts	CR	ja	-
7	III	G1	Hemikolektomie rechts	CR	ja	-
8	I	G1	Ileozökale Resektion	CR	ja	-
9	I	G2	AE	CR	nein	96
10	I	G1	Ileozökale Resektion	CR	ja	-

Pat.	TNM	Differenzierung	Palliative Therapie	Therapieverlauf	Lebend	Exitus [in Mon nach ED]
1	III	?	Transversum-Coecalresektion mit AE + Hysterektomie, Adnexektomie rechts	Mx Peritoneum 30 Mon	nein	36

NEN = neuroendokrine Neoplasie, Mx = Auftreten von Metastasen, Exitus [in Mon nach ED] = Exitus in Monaten nach Erstdiagnose, AE = Appendektomie, CR = komplette Remission, ? = unbekannt. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

## 3.2. Gruppenübersicht

### 3.2.1. Kurative Operation

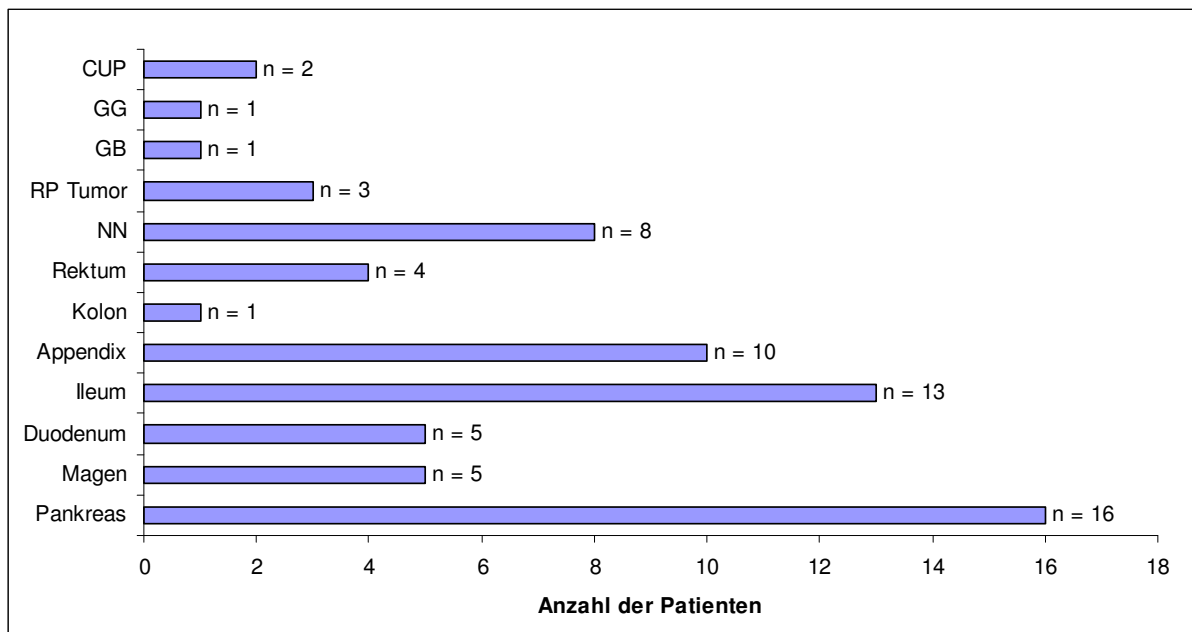
#### 3.2.1.1. Allgemeine Daten

Von Januar 2000 bis Dezember 2011 wurde bei 69 Patienten mit der Diagnose einer NEN eine primär kurative Operation in der Universitätsklinik Ulm, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie durchgeführt. Das mittlere Alter der Patienten betrug 56,5 Jahre (18–83 Jahre), der Median lag bei 59 Jahren. Von allen 69 Patienten waren 38 Frauen (n= 55,1%) und 31 Männer (n= 44,9%).

#### 3.2.1.2. Primäre Tumorlokalisation

Bei 61 Patienten fanden sich die NEN im Verdauungstrakt. Davon 16 im Pankreas (n= 23,2%), 5 im Magen (n= 7,2%), 5 im Duodenum (n= 7,2%), 13 im Ileum (n= 18,8%), 10 im Appendix (n= 14,5%), 4 im Rektum (n= 5,8%), 3 als retroperitonealer Tumor (n= 4,3%) und jeweils eine NEN in der Gallenblase (n= 1,5%), im Bereich der Gallengänge (n= 1,5%) und im Kolon (n= 1,5%). Bei 2 Tumoren handelte es sich um ein CUP (n= 2,9%).

Bei 8 Patienten handelte es sich um ein Phäochromozytom der Nebenniere (n= 11,6%).



**Abbildung 2: Tumorlokalisation der NEN mit primär kurativer Operation in der Universitätsklinik Ulm (n= 69).** NEN = neuroendokrine Neoplasie, CUP = Cancer of unknown primary, GG = Gallengang, GB = Gallenblase, RP Tumor = retroperitoneal liegender Tumor, NN = Nebenniere (= Phäochromozytom). (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)



### 3.2.1.3. Präoperativer Status

58 Patienten konnten anhand einer präoperativen Einschätzung und Klinik in folgende ASA- Klassen eingestuft werden. Bei 11 Patienten waren die Angaben nicht zu eruieren.

**Tabelle 25: ASA Klassifikation der NEN mit primär kurativer Operation in der Universitätsklinik Ulm, unterteilt nach der TNM-Klassifikation (n= 58).**

	St. I	St. II	St. III	St. IV	CUP	Gesamt
<b>ASA-Klassifikation</b>						
<b>I</b>	2	1	-	-	-	3
<b>II</b>	11	3	4	1	1	20
<b>III</b>	15	-	13	5	1	34
<b>IV</b>	-	-	1	-	-	1

ASA = American Society of Anesthesiologists, NEN = neuroendokrine Neoplasie, CUP = Cancer of unknown primary. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

### 3.2.1.4 Primär kurative Operation

**Tabelle 26: Zusammenfassung der Therapie der NEN mit primär kurativer Operation in der Universitätsklinik Ulm, unterteilt nach der TNM-Klassifikation (n= 69).**

	St. I	St. II	St. III	St. IV	CUP	Gesamt
<b>Pankreas (n= 16)</b>						
Whipple-OP	5	-	3	-	-	8
Pankreaslinksresektion	3	1	3	-	-	7
Totale Pankreatektomie	-	-	1	-	-	1
<b>Duodenum (n= 5)</b>						
Whipple-OP	1	-	1	-	-	2
Duodenalwandresektion	-	-	1	-	-	1
Gastrektomie	-	-	-	1	-	1
Pankreaskopfresektion	-	-	1	-	-	1
<b>Ileum (n= 13)</b>						
Ileumteilresektion	1	2	2	2	-	7
Hemikolektomie rechts	-	1	3	2	-	6
<b>Rektum (n= 4)</b>						
Anteriore Rektum-Sigmaresektion	1	-	1	1	-	3
Transanale Vollwandresektion	1	-	-	-	-	1
<b>Kolon (n= 1)</b>						
Transversumresektion	-	-	1	-	-	1
<b>Appendix (n= 10)</b>						
Appendektomie	2	-	1	-	-	3
Ileozökalresektion	2	1	1	-	-	4
Hemikolektomie rechts	-	1	2	-	-	3
<b>Magen (n= 5)</b>						
Magen-Wedge-Resektion	2	-	-	1	-	3
Exzision und Übernähung	1	-	-	-	-	1
Gastrektomie	-	-	1	-	-	1
<b>Nebenniere (n= 8)</b>						
Adrenalektomie	7	-	1	-	-	8
<b>Gallenblase/ Gallengang (n= 2)</b>						
Cholezystektomie	-	-	1	-	-	1
Cholezystektomie, Whipple-OP	-	-	1	-	-	1
<b>Retroperitonealer Tumor (n= 3)</b>						
Tumorexstirpation in toto	3	-	-	-	-	3
<b>CUP (n= 2)</b>						
Tumorexstirpation in toto	-	-	-	-	2	2

NEN = neuroendokrine Neoplasie, CUP = Cancer of unknown primary.  
(Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

### 3.2.1.5 Histopathologische Beurteilung

#### TNM-Klassifikation

Die NEN der 69 Patienten konnten entsprechend ihrer Größe und Tumorausdehnung nach der TNM-Klassifikation eingeteilt werden. Die Angaben für T, N und M wurden hierfür histopathologischen Befunden entnommen. Bei 2 Patienten handelte es sich um ein CUP. Bei 33 Patienten lag entweder eine T4 oder M1-Situation vor.

**Tabelle 27: TNM- Klassifikation der NEN mit primär kurativer Operation in der Universitätsklinik Ulm (n= 69).**

Stadium		Gesamt
I	T1, N0, M0	28
II	T2/T3, N0, M0	6
III	T4, N0, M0 bzw. T, N1, M0	26
IV	jedes T, jedes N, M1	7
<b>CUP</b>		2

NEN = neuroendokrine Neoplasie, CUP = Cancer of unknown primary. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

#### Primäre Tumorlokalisation und Einteilung der TNM-Klassifikation

Die folgenden Tabellen liefern eine Übersicht der einzelnen Tumorentitäten und ihrer TNM-Klassifikation.

**Tabelle 28: Primäre Tumorlokalisation der NEN mit primär kurativer Operation und ihre TNM-Klassifikation (n= 69).**

St.	Primärtumor											
	Pankreas	Ileum	App.	Magen	Duo.	Kolon	Rektum	NN	RPT	GB	GG	CUP
I	8	1	4	2	1	1	2	8	2	-	-	-
II	1	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
III	7	5	4	2	3	-	1	-	1	1	1	-
IV	-	4	-	1	1	-	1	-	-	-	-	-
<b>Σ</b>	n = 16	n = 13	n = 10	n = 5	n = 5	n = 1	n = 4	n = 8	n = 3	n = 1	n = 1	n = 2

NEN = neuroendokrine Neoplasie, App = Appendix, Duo. = Duodenum, NN = Nebenniere, RPT = Retroperitonealliegender Tumor, GB = Gallenblase, GG = Gallengang, CUP = Cancer of unknown primary. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

## WHO-Klassifikation

Anhand der Proliferationsrate durch die Bestimmung des Ki-67/ MIB-1-Index im Schnittpräparat mittels Resektion oder Biopsie erfolgte die Differenzierung in gut, mittel und schlecht differenzierte Tumore. Anhand der WHO-Klassifikation 2010 ließen sich die Patienten in folgende Gruppen einteilen.

**Tabelle 29: WHO-Klassifikation (2010) der NEN mit primär kurativer Operation in der Universitätsklinik Ulm, unterteilt nach der TNM-Klassifikation (n= 69).**

	St. I	St. II	St. III	St. IV	CUP	Gesamt
<b>WHO-Klassifikation</b>						
<b>G1/ Karzinoid</b>	23	2	12	3	-	40
<b>G2</b>	2	2	7	2	1	14
<b>G3</b>	-	2	6	1	-	9
<b>Gemischtes Adeno-/ NEK</b>	3	-	1	1	1	6

WHO = World Health Organization, NEN = neuroendokrine Neoplasie, NEK = Neuroendokrines Karzinom, CUP = Cancer of unknown primary. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

## Die neuroendokrinen Marker Chromogranin A und Synaptophysin

Der immunhistochemische Nachweis der neuroendokrinen Differenzierung zeigte bei 52,2% (36/69) der NEN eine Expression beider neuroendokrinen Marker Chromogranin A und Synaptophysin. Hingegen konnte bei 20,3% (14/69) der Tumore nur ein neuroendokriner Marker nachgewiesen werden. Bei 21,7% (15/69) der Tumore konnten keine Angaben eruiert werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 30 zusammengefasst.

**Tabelle 30: Daten der Immunhistochemie der NEN mit Erstdiagnose und primär kurativer Operation in der Universitätsklinik Ulm (n= 54).**

<b>CgA Status</b>	Positiv	43
	Negativ	11
<b>Syn Status</b>	Positiv	43
	Negativ	11
<b>CgA, Syn Status</b>	1 mal positiv	14
	2 mal positiv	36

NEN = neuroendokrine Neoplasie, CgA = Chromogranin A, Syn = Synaptophysin. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

### 3.2.1.6. Therapieverlauf

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer NEN lagen bereits bei 6 Patienten Lebermetastasen vor. Bei 25 Patienten fanden sich bereits Zellabsiedlungen in

regionale Lymphknoten. 2 NEN in Appendix und Ileum perforierten bereits ins Peritoneum.

Im Verlauf kam es bei 9 weiteren Patienten zu Lebermetastasen (Beobachtungsdauer 3-84 Monate), sowie bei 2 Patienten zu einer Zellabsiedlung in die Lunge (Beobachtungszeit 7-36 Monate), bei einem Patienten in das Gehirn (Beobachtungszeit 1 Monat) und bei einem Patienten ins Mediastinum. Bei einem Patienten kam es nach 13 Jahren zu Knochenmetastasen bei Primärtumor im Ileum. Bei 4 Patienten kam es im Verlauf zur Progression ihrer Lebermetastasen (Beobachtungszeit 16-50 Monate). Bei einem Patienten entwickelte sich nach 8 ½ Jahren ein Rezidiv der Appendix bei Ersttumor im Ileum.

17 Patienten starben im Verlauf (Beobachtungszeit bis zum 31.12.2013). Über den Verlauf eines Patienten lagen nur bis zum 07.05.2010 Daten vor, welche nicht weiter gewertet wurden.

**Tabelle 31: Überlebenszeit der verstorbenen Patienten bei primär kurativer Operation in der Universitätsklinik Ulm bis zum 31.12.13 (n= 17).**

Pat.	Zufallsbefund	Tumorlokalisation	ASA	TNM-Stadium	Differenzierung	Primär kurative OP	PD	PD [Mon.]	Überlebenszeit [Mon.]
1	ja	Kolon	IV	III	G3	Transversumresektion	nein	-	2
2	nein	Rektum	II	IV	Gem.	Anteriore Rektum-Sigmaresektion	nein	-	12
3	ja	Appendix	III	I	Gem.	Appendektomie	nein	-	40
4	nein	Nebenniere	III	I	G1	Adrenalektomie	nein	-	18
5	nein	Gallengang	III	III	G3	Cholezystektomie	Leber	16	19
6	ja	Ileum	III	III	G1	Ileumresektion	nein	-	20
7	nein	CUP	III	CUP	Gem.	Tumorexstirpation in toto	Leber	27	52
8	ja	Pankreas	III	III	G1	Pankreaslinksresektion	nein	-	40
9	nein	Pankreas	II	II	G3	Pankreaslinksresektion	Leber, Gehirn	3, 20	22
10	nein	Ileum	?	III	G2	Hemikolektomie rechts	nein	-	70
11	nein	Pankreas	III	III	G3	Totale Pankreatektomie	Gehirn	1	2
12	ja	Appendix	?	?	Gem.	Appendektomie	nein	-	93
13	nein	Ileum	III	IV	G3	Hemikolektomie rechts	Leber	50	50
14	nein	Rektum	II	III	G2	Anteriore Rektum-Sigmaresektion	Leber	84	142
15	ja	Ileum	?	II	G3	Hemikolektomie rechts	Leber, Lunge	7	30
16	nein	Pankreas	?	III	G3	Pankreaslinksresektion	Leber	35, 113	145
17	nein	Ileum	?	IV	G1	Ileumteilresektion	Leber	7	57

ASA = American Society of Anesthesiologists, PD = Progression, Mon. = Monate, Gem. = Gemischtes Adeno-/ neuroendokrines Karzinom, CUP = Cancer of unknown primary. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

### 3.2.1.7. Übersicht der häufigsten NEN mit primär kurativer Operation

In Gruppe 1 waren die NEN am häufigsten in Pankreas, Dünndarm und Appendix lokalisiert. Es folgt eine detaillierte Übersicht der Stadieneinteilung und des Therapieverlaufs dieser Tumore.

#### NEN im Pankreas mit primär kurativer Operation (n= 16)

**Tabelle 32: Stadieneinteilung der pNEN mit primär kurativer Operation (n= 16).**

Stadium		Gesamt
I	T1, N0, M0	8
II	T2/T3, N0, M0	1
III	T4, N0, M0 bzw. T, N1, M0	7
IV	jedes T, jedes N, M1	-

pNEN = NEN = neuroendokrine Neoplasie im Pankreas. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

**Tabelle 33: Zufallsbefunde der pNEN mit primär kurativer Operation (n= 1).**

Stadium		Gesamt
I	T1, N0, M0	-
II	T2/T3, N0, M0	-
III	T4, N0, M0 bzw. T, N1, M0	1
IV	jedes T, jedes N, M1	-

pNEN = NEN = neuroendokrine Neoplasie im Pankreas. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

**Tabelle 34: Exitus letalis bei Patienten mit pNEN und primär kurativer Operation (n= 4).**

Stadium		Exitus	Überlebenszeit [in Mon. nach ED]
I	T1, N0, M0	-	-
II	T2/T3, N0, M0	1	22
III	T4, N0, M0 bzw. T, N1, M0	3	2, 40, 145
IV	jedes T, jedes N, M1	-	-

pNEN = NEN = neuroendokrine Neoplasie im Pankreas. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

**Tabelle 35: Therapieverlauf bei Patienten mit pNEN und primär kurativer Operation bis zum 31.12.13 (n= 16).**

Pat.	TNM	Kurative OP	Therapieverlauf	Lebend	Exitus [in Mon nach ED]
1	I	Whipple-OP	CR	ja	-
2	I	Whipple-OP	CR	ja	-
3	I	Whipple-OP	CR	ja	-
4	III	Whipple-OP	Mx Mediastinum 10 Mon	ja	-
5	I	Pankreaslinksresektion	CR	ja	-
6	I	Whipple-OP	CR	ja	-
7	I	Pankreaslinksresektion	CR	ja	-
8	I	Pankreaslinksresektion	CR	ja	-
9	III	Pankreaslinksresektion	CR	nein	40
10	II	Pankreaslinksresektion	Mx Leber 3 Mon, Mx Gehirn 20 Mon	nein	22
11	I	Whipple-OP	CR	ja	-
12	III	Pankreaslinksresektion	CR	ja	-
13	III	Whipple-OP	Mx Leber 54 Mon	ja	-
14	III	Totale Pankreatektomie	Mx Gehirn 1 Mon	nein	2
15	III	Whipple-OP	Mx Leber 41 Mon	05.03.2014	-
16	III	Pankreaslinksresektion	Mx Leber 35 Mon, PD Leber 113 Mon	nein	145

pNEN = NEN = neuroendokrine Neoplasie im Pankreas, Mx = Auftreten von Metastasen, Exitus [in Mon nach ED] = Exitus in Monaten nach Erstdiagnose, CR = komplette Remission, PD = Progression. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

### NEN im Ileum mit primär kurativer Operation (n= 13)

**Tabelle 36: Stadieneinteilung der NEN im Ileum mit primär kurativer Operation (n= 13).**

Stadium	Gesamt	
I	T1, N0, M0	1
II	T2/T3, N0, M0	3
III	T4, N0, M0 bzw. T, N1, M0	5
IV	jedes T, jedes N, M1	4

NEN = neuroendokrine Neoplasie. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

**Tabelle 37: Zufallsbefunde der NEN im Ileum mit primär kurativer Operation (n= 4).**

Stadium	Gesamt	
I	T1, N0, M0	-
II	T2/T3, N0, M0	2
III	T4, N0, M0 bzw. T, N1, M0	2
IV	jedes T, jedes N, M1	-

NEN = neuroendokrine Neoplasie. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

**Tabelle 38: Exitus letalis bei Patienten mit NEN im Ileum und primär kurativer Operation (n= 5).**

Stadium	Exitus	Überlebenszeit [in Mon. nach ED]
I	T1, N0, M0	-
II	T2/T3, N0, M0	30
III	T4, N0, M0 bzw. T, N1, M0	20, 70
IV	jedes T, jedes N, M1	50, 57

NEN = neuroendokrine Neoplasie, Mon nach ED = Überlebenszeit in Monaten nach Erstdiagnose. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

**Tabelle 39: Therapieverlauf bei Patienten mit NEN im Ileum und primär kurativer Operation bis zum 31.12.13 (n= 13).**

Pat.	TNM	Kurative OP	Therapieverlauf	Lebend	Exitus [in Mon nach ED]
1	III	Ileumteilresektion	SD	nein	20
2	II	Ileumteilresektion	Mx LK 48 Mon	ja	-
3	III	Ileumteilresektion	CR	ja	-
4	III	Hemikolektomie re	CR	ja	-
5	II	Ileumteilresektion	CR	ja	-
6	III	Hemikolektomie re	?	nein	70
7	IV	Hemikolektomie re	PD Leber 16 Mon	ja	-
8	IV	Hemikolektomie re	PD Leber 50 Mon	nein	50
9	I	Ileumteilresektion	CR	ja	-
10	IV	Ileumteilresektion	Rezidiv in Appendix 114 Mon	ja	-
11	II	Hemikolektomie re	Mx Leber + Lunge 7 Mon	nein	30
12	III	Hemikolektomie re	Mx Oss 167 Mon	ja	-
13	IV	Ileumteilresektion	Mx Leber 7 Mon	nein	57

NEN = neuroendokrine Neoplasie, Mx = Auftreten von Metastasen, Exitus [in Mon nach ED] = Exitus in Monaten nach Erstdiagnose, LK = Lymphknoten, CR = komplette Remission, PD = Progression, ? = unbekannt, SD = Stable disease/ Stabile Krankheit. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

### NEN im Appendix mit primär kurativer Operation (n= 10)

**Tabelle 40: Stadieneinteilung der NEN im Appendix mit primär kurativer Operation (n= 10).**

Stadium	Gesamt	
I	T1, N0, M0	4
II	T2/T3, N0, M0	2
III	T4, N0, M0 bzw. T, N1, M0	4
IV	jedes T, jedes N, M1	-

NEN = neuroendokrine Neoplasie. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

**Tabelle 41: Zufallsbefunde der NEN im Appendix mit primär kurativer Operation (n= 7).**

Stadium	Gesamt	
I	T1, N0, M0	3
II	T2/T3, N0, M0	1
III	T4, N0, M0 bzw. T, N1, M0	3
IV	jedes T, jedes N, M1	-

NEN = neuroendokrine Neoplasie. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

**Tabelle 42: Exitus letalis bei Patienten mit NEN im Appendix und primär kurativer Operation (n= 2).**

Stadium	Exitus	Überlebenszeit [in Mon. nach ED]
I	2	40, 93
II	-	-
III	-	-
IV	-	-

NEN = neuroendokrine Neoplasie. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)



**Tabelle 43: Therapieverlauf bei Patienten mit NEN im Appendix und primär kurativer Operation bis zum 31.12.13 (n= 10)**

Pat.	TNM	Kurative OP	Therapieverlauf	Lebend	Exitus [in Mon. nach ED]
1	III	AE	CR	ja	-
2	III	Ileozökale Resektion	CR	ja	-
3	I	AE	CR	nein	40
4	II	Ileozökale Resektion	CR	ja	-
5	III	Hemikolektomie rechts	CR	ja	-
6	II	Hemikolektomie rechts	CR	ja	-
7	III	Hemikolektomie rechts	CR	ja	-
8	I	Ileozökale Resektion	CR	ja	-
9	I	AE	CR	nein	96
10	I	Ileozökale Resektion	CR	ja	-

NEN = neuroendokrine Neoplasie, Exitus [in Mon nach ED] = Exitus in Monaten nach Erstdiagnose.  
 CR = komplette Remission, AE = Appendektomie. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

### 3.2.2. Primär palliative Therapie

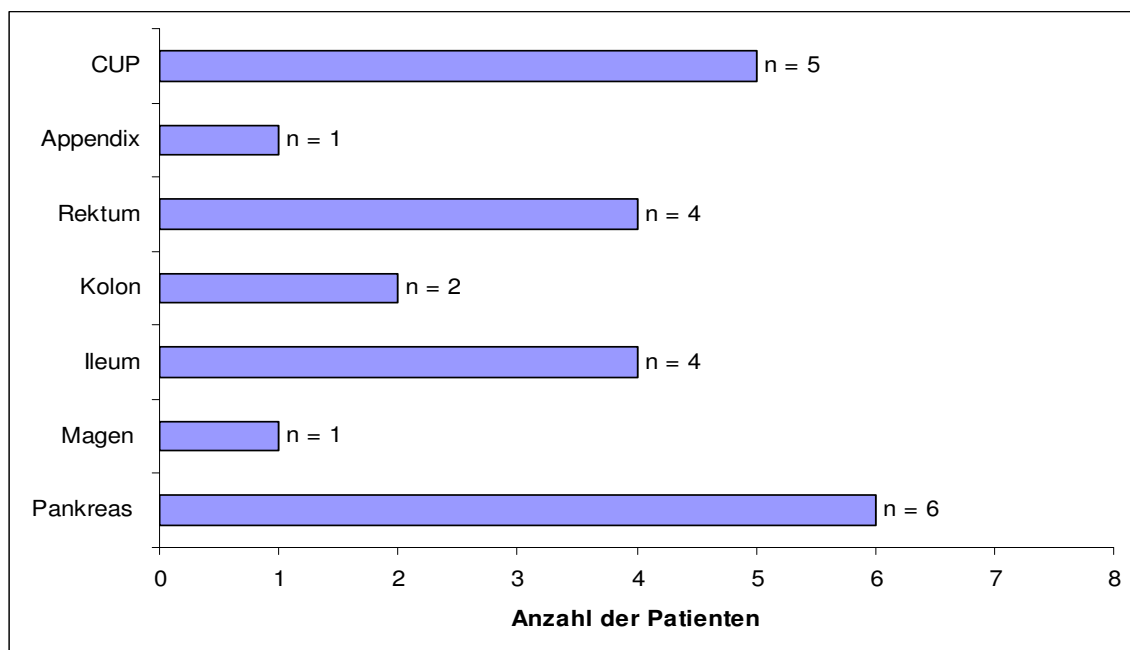
#### 3.2.2.1. Allgemeine Daten

Bei 23 Patienten wurde im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2011 die Diagnose einer NEN in der Universitätsklinik Ulm, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie gestellt, bei denen eine primär palliative Therapie durchgeführt wurde. Im Einzelnen waren dies 17 primär palliative Operationen und 6 primär palliative Chemotherapien.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 59,9 Jahre (29–82 Jahre), der Median lag bei 63 Jahren. Von den 23 Patienten waren 14 weiblich (n= 60,9%) und 9 männlich (n= 39,1%).

#### 3.2.2.2. Primäre Tumorlokalisation

Bei den 23 Tumoren handelte es sich nur um gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien (GEP-NEN). Davon befanden sich 6 im Pankreas (n= 26,1%), 1 im Magen (n= 4,3%), 4 im Ileum (n= 17,4%), 2 im Kolon (n= 8,7%), 4 im Rektum (n= 17,4%) und 1 im Appendix (n= 4,3%). Bei 5 Tumoren handelte es sich um CUP (n= 21,7%).



**Abbildung 3: Tumorlokalisation der GEP-NEN mit primär palliativer Therapie in der Universitätsklinik Ulm (n= 23).** GEP-NEN = gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasie, CUP = Cancer of unknown primary. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

### 3.2.2.3. Präoperativer Status

Nach präoperativer Einschätzung und Klinik wurden 21 Patienten in folgende ASA-Klassen eingestuft. Bei 17 der 21 Patienten (n= 80,9%) handelte es sich dabei um die ASA-Klassen III oder IV. Bei 2 Patienten waren die Angaben nicht zu eruieren.

**Tabelle 44: ASA-Klassifikation der GEP-NEN mit primär palliativer Therapie in der Universitätsklinik Ulm, unterteilt nach der TNM-Klassifikation (n= 21).**

	St. I	St. II	St. III	St. IV	CUP	Gesamt
<b>ASA-Klassifikation</b>						
II	-	-	1	2	1	4
III	-	-	4	9	3	16
IV	-	-	-	-	1	1

ASA = American Society of Anesthesiologists, GEP-NEN = gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasie, CUP = Cancer of unknown primary. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

### 3.2.2.4. Primär palliative Operation

**Tabelle 45: Zusammenfassung der Therapie der GEP-NEN mit primär palliativer Operation in der Universitätsklinik Ulm, eingeteilt nach der Tumorlokalisation (n= 17).**

	St. II	St. III	St. IV	CUP	Gesamt
<b>Pankreas (n= 3)</b>					
Whipple-OP	1	-	-	-	1
Pankreaslinksresektion mit Splenektomie und Magen-Wedge-Resektion	-	-	1	-	1
Biopsie ohne Exstirpation	-	1	-	-	1
<b>Ileum (n= 4)</b>					
Ileumteilresektion	-	1	1	-	2
Ileumzökalresektion	-	-	1	-	1
Biopsie ohne Exstirpation	-	-	1	-	1
<b>Kolon (n= 2)</b>					
Hemikolektomie rechts	-	-	2	-	2
<b>Rektum (n= 4)</b>					
Tiefe anteriore Rektum-Sigmaresektion	-	1	1	-	2
Sigmaresektion	-	-	1	-	1
Hartmann-OP	-	-	1	-	1
<b>Appendix (n= 1)</b>					
Transversum-Zökalresektion mit Appendektomie	-	1	-	-	1
<b>Magen (n= 1)</b>					
Gastrektomie (R2)	-	-	1	-	1
<b>CUP (n= 2)</b>					
Tumorexstirpation in toto	-	-	-	2	2

GEP-NEN = gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasie, CUP = Cancer of unknown primary. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

### 3.2.2.5. Primär palliative Chemotherapie

Tabelle 46: Zusammenfassung der Therapie der GEP-NEN mit primär palliativer Chemotherapie in der Universitätsklinik Ulm (n= 6).

	Pankreas		CUP	Gesamt
	St. III	St. IV		
<b>Primär palliative Chemotherapie</b>				
Carboplatin/ Etoposid	-	1	2	3
Cisplatin	1	-	-	1
Taxotere	-	-	1	1
XELOX	-	1	-	1

GEP-NEN = gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasie, CUP = Cancer of unknown primary. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

### 3.2.2.6. Histopathologische Beurteilung

#### TNM- Klassifikationen

Entsprechend ihrer Größe und Ausdehnung konnten die GEP-NEN der 23 Patienten nach der TNM-Klassifikation eingeteilt werden. Die Daten für T, N und M wurden anhand des histopathologischen Befundes erhoben.

Tabelle 47: TNM-Klassifikation der GEP-NEN mit primär palliativer Therapie in der Universitätsklinik Ulm (n= 23).

Stadium	Gesamt	
I	T1, N0, M0	-
II	T2/T3, N0, M0	1
III	T4, N0, M0 bzw. T, N1, M0	5
IV	jedes T, jedes N, M1	12
<b>CUP</b>		5

GEP-NEN = gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasie. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

#### Primäre Tumorlokalisierung und Einteilung der TNM-Klassifikation

Die folgende Tabelle liefert eine Übersicht der einzelnen Tumorentitäten und ihrer TNM-Klassifikation.

Tabelle 48: Primäre Tumorlokalisierung der GEP-NEN mit primär palliativer Therapie und ihre TNM-Klassifikation (n= 69).

St.	Primärtumor						
	Pankreas	Ileum	Appendix	Rektum	Kolon	Magen	CUP
I	-	-	-	-	-	-	-
II	1	-	-	-	-	-	-
III	2	1	1	1	-	-	-
IV	3	3	-	3	2	1	-
<b>Σ</b>	n = 6	n = 4	n = 1	n = 4	n = 2	n = 1	n = 5

GEP-NEN = gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasie, CUP = Cancer of unknown primary. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

## WHO-Klassifikation

Je nach Differenzierung in gut, mittel und schlecht differenzierte Tumore erfolgte die Einteilung nach der WHO-Klassifikation 2010. Diese wurde anhand der Proliferationsrate durch die Bestimmung des Ki-67/ MIB-1-Index im Schnittpräparat nach Resektion oder Biopsie bestimmt.

**Tabelle 49: WHO-Klassifikation (2010) der GEP-NEN mit primär palliativer Therapie in der Universitätsklinik Ulm, unterteilt nach der TNM-Klassifikation (n= 23).**

	St. I	St. II	St. III	St. IV	CUP	Gesamt
<b>WHO-Klassifikation</b>						
<b>G1/ Karzinoid</b>	-	-	1	4	-	5
<b>G2</b>	-	-	2	2	-	4
<b>G3</b>	-	1	1	6	5	13
<b>Gemischtes Adeno-/ NEK</b>	-	-	1	-	-	1

WHO = World Health Organization, GEP-NEN = gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasie, NEK = Neuroendokrines Karzinom, CUP = Cancer of unknown primary. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

## Die neuroendokrinen Marker Chromogranin A und Synaptophysin

Der immunhistochemische Nachweis der neuroendokrinen Differenzierung zeigte bei 39,1% (9/23) der GEP-NEN eine Expression beider neuroendokrinen Marker Chromogranin A und Synaptophysin. Bei 34,8% (8/23) der Tumore konnte mindestens ein neuroendokriner Marker nachgewiesen werden. Bei 17,4% (4/23) der Tumore konnten keine Angaben eruiert werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 50 zusammengefasst.

**Tabelle 50: Daten der Immunhistochemie der GEP-NEN mit Erstdiagnose und primär palliativer Therapie in der Universitätsklinik Ulm (n= 23).**

<b>CgA Status</b>	Positiv	11
	Negativ	8
<b>Syn Status</b>	Positiv	15
	Negativ	4
<b>CgA, Syn Status</b>	1 mal positiv	8
	2 mal positiv	9

GEP-NEN = gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasie, CgA = Chromogranin A., Syn = Synaptophysin. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

### 3.2.2.7. Therapieverlauf

#### Patienten mit primär palliativer Operation

Bei 2 Patienten lagen bei der Diagnose ihrer GEP-NEN keine Fernmetastasen vor. Auch im Verlauf (Beobachtungszeit bis zum 31.12.2013) wurden keine weiteren Raumforderungen diagnostiziert.

Hingegen lagen bereits bei 14 Patienten zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose Fernmetastasen vor. Bei 10 Patienten fanden sich Lebermetastasen, bei 8 Patienten bereits Zellabsiedlungen in regionale Lymphknoten. Ein Patient wies bereits Lungenmetastasen auf und 4 weitere eine Peritonealkarzinose.

Bei 8 Patienten kam es zur Progression ihrer Lebermetastasen (Beobachtungszeit 3-26 Monate). Bei einem Patienten entwickelten sich 2 Monate nach Erstdiagnose Lebermetastasen. Bei einem weiteren Patienten bildeten sich 8 Jahre und 10 Jahre nach Erstdiagnose Leber- beziehungsweise Lungenmetastasen aus.

13 Patienten mit primär palliativer Operation verstarben im Verlauf ihrer Therapie (Beobachtungszeit bis zum 31.12.2013). Ein Patient konnte seit dem 25.02.2003 nicht weiter aufgefunden werden. Er gilt als "verzogen".

**Tabelle 51: Überlebenszeit der verstorbenen Patienten mit GEP-NEN bei Erstdiagnose und primär palliativer Operation in der Universitätsklinik Ulm bis zum 31.12.13 (n= 13).**

Pat.	Zufallsbefund	Tumorlokalisation	ASA	TNM-Stadium	Differenzierung	Erstversorgung	Palliative Operation	PD	PD [Mon.]	Überlebenszeit [Mon.]
1	ja	Rektum	III	IV	G3	Ulm	Sigmaresektion	-	-	17
2	nein	CUP	III	?	G3	Ulm	Tumorexstirpation in toto	Leber	4	4
3	nein	CUP	IV	?	?	Ulm	Tumorexstirpation in toto	Leber, Lunge	6	6
4	nein	Appendix	II	III	G1	Ulm	Transversum-Zökalresektion mit Appendektomie	Peritoneum	30	36
5	nein	Rektum	III	IV	G1	Ulm	Ant. Rektum-Sigmaresektion	Leber	29	38
6	nein	Kolon	III	IV	G1	Ulm	Hemikolektomie rechts	nein	-	21
7	nein	Rektum	III	III	G2	Ulm	Ant. Rektum-Sigmaresektion	Leber, Lunge	122	127
8	nein	Magen	III	IV	G3	Ulm	Gastrektomie	nein	-	2
9	nein	Ileum	III	IV	G2	Ulm	Ileozökalresektion	Leber	8	22
10	ja	Rektum	III	IV	G2	Ulm	Hartmann-OP	Leber	7	7
11	ja	Ileum	III	IV	G1	Ulm	Ileumteilresektion	Leber	8	60
12	nein	Ileum	?	IV	G3	Ulm	Biopsie ohne Exstirpation	Leber	26	28
13	nein	Pankreas	?	III	G3	Ulm	Pankreaslinksresektion	Leber	35, 113	145

GEP-NEN = gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasie, ASA = American Society of Anesthesiologists, PD = Progression, Mon. = Monate, CUP = Cancer of unknown primary, ? = unbekannt. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

## Patienten mit primär palliativer Chemotherapie

6 Patienten wurden primär palliativ chemotherapeutisch behandelt.

Bei 5 Patienten lagen bereits zum Zeitpunkt ihrer Diagnose Lebermetastasen vor. Bei 3 Patienten kam es nach 1-9 Monaten zur Progression dieser Metastasen.

Ein Patient mit hepatisch metastasierendem NEK-G3 im Pankreas entwickelte nach 2 Monaten Lungenmetastasen. Alle Patienten verstarben im Verlauf.

**Tabelle 52: Überlebenszeit der verstorbenen Patienten mit GEP-NEN bei Erstdiagnose und primär palliativer Chemotherapie in der Universitätsklinik Ulm (n= 6).**

Pat.	Zufallsbefund	Tumorlokalisation	ASA	TNM-Stadium	Differenzierung	Erstversorgung	Palliative Chemotherapie	PD	PD [Mon.]	Überlebenszeit [Mon.]
1	nein	CUP	III	?	G3	Ulm	Carboplatin/ Etoposid	nein	-	5
2	nein	Pankreas	III	IV	G3	Ulm	Xelox	Leber	3	7
3	nein	Pankreas	III	IV	G3	Ulm	Carboplatin/ Etoposid	Leber, Lunge	1, 2	5
4	nein	CUP	II	?	G3	Ulm	Carboplatin/ Etoposid	Leber	9	12
5	nein	CUP	III	?	G3	Ulm	Taxotere	nein	-	1
6	ja	Pankreas	III	III	G2	Ulm	Cisplatin	nein	-	3

GEP-NEN = gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasie, ASA = American Society of Anesthesiologists, PD = Progression, Mon. = Monate, CUP = Cancer of unknown primary, ? = unbekannt. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

### 3.2.3. Sekundäre Therapie in der Universitätsklinik Ulm

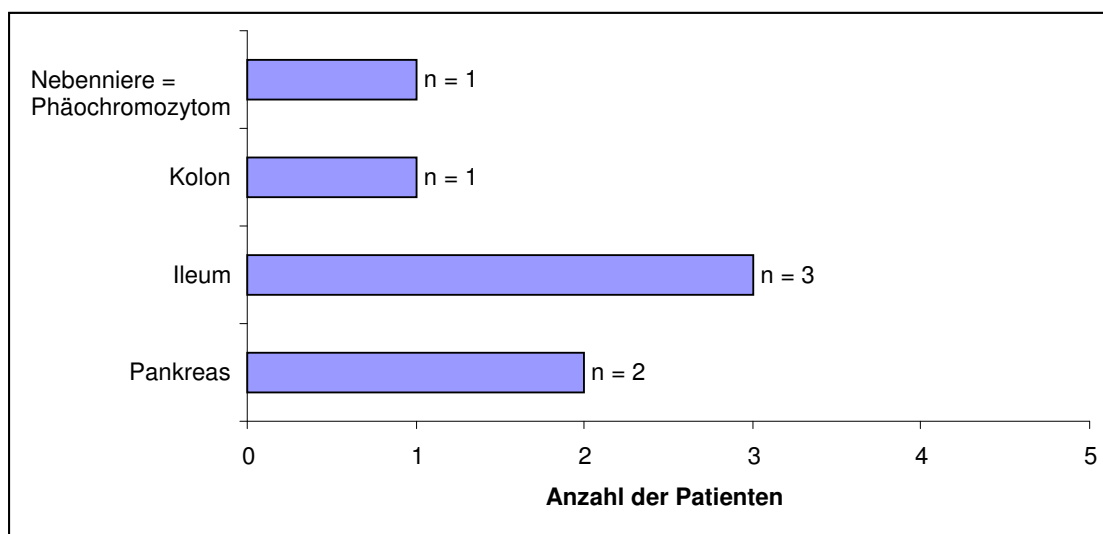
#### 3.2.3.1. Allgemeine Daten

Bei 7 Patienten wurde im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2011 die Diagnose einer NEN extern gestellt, sowie extern die primäre Behandlung durchgeführt. Bei 5 Patienten erfolgte die primär kurative Operation, bei 2 Patienten die primär palliative Operation. Das mittlere Alter der Patienten betrug 49,6 Jahre (37- 59 Jahre), der Median lag bei 48 Jahren. Von den 7 Patienten waren 2 weiblich (n= 28,6%) und 5 männlich (n= 71,4%).

#### 3.2.3.2. Primäre Tumorlokalisation

Die Tumore der 7 Patienten waren in folgenden Organen lokalisiert:

2 im Pankreas (n= 28,6%), 3 im Ileum (n= 42,9%), 1 im Kolon (n= 14,3%) und 1 in der Nebenniere (= Phäochromozytom) (n= 14,3%).



**Abbildung 4: Tumorlokalisation der NEN mit primär externer Therapie (n= 7).**

NEN = neuroendokrine Neoplasie. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

#### 3.2.3.3. Präoperativer Status

Die Daten aller Patienten konnten hinsichtlich der ASA-Klassifizierung nicht eruiert werden.



### 3.2.3.4. Primär externe Therapie und Folgetherapie im Universitätsklinikum Ulm

**Tabelle 53: Übersicht der externen Primärtherapie, sowie der Sekundärtherapie im Universitätsklinikum Ulm, eingeteilt nach der Tumorlokalisation (n= 7).**

Primär externe Therapie	St. II	St. III	St. IV	Sekundärtherapie Universitätsklinik Ulm
<b>Pankreas (n= 2)</b>				
Primär palliative OP: Pankreaslinksresektion	-	-	1	Sekundär palliative Sandostatintherapie
Primär kurative OP: Whipple-Op	-	-	1	Primär palliative Cx
<b>Ileum (n= 3)</b>				
Primär kurative OP: Ileumteilresektion	-	-	1	Primär palliative Mx-OP
Primär kurative OP: Hemikolektomie rechts	-	-	1	Sek. kurative Sandostatintherapie
Primär kurative OP: Hemikolektomie rechts	-	-	1	Primär palliative Cx
<b>Kolon (n= 1)</b>				
Primär palliative OP: Hemikolektomie rechts, Dünndarmteilresektion	-	-	1	Sekundär palliative Cx
<b>Nebenniere = Phäochromozytom (n= 1)</b>				
Primär kurative OP: Adrenalektomie	1	-	-	Sekundär kurative Mx-OP

Cx = Chemotherapie, Mx-OP = Metastasen-Operation. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

### 3.2.3.5. Histopathologische Beurteilung

#### TNM- Klassifikationen

Die NEN der 7 Patienten wurden in folgende TNM-Klassifikation eingeteilt. Bei 6 Patienten (n= 85,7%) lag eine M1-Situation vor.

**Tabelle 54: TNM-Klassifikation der NEN mit primär externer Therapie (n= 7).**

Stadium	Gesamt
I T1, N0, M0	1
II T2/T3, N0, M0	-
III T4, N0, M0 bzw. T, N1, M0	-
IV jedes T, jedes N, M1	6

NEN = neuroendokrine Neoplasie. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

## WHO-Klassifikation

**Tabelle 55: WHO-Klassifikation (2010) der NEN mit primär externer Therapie, unterteilt nach der TNM-Klassifikation (n= 7).**

	St. I	St. II	St. III	St. IV	Gesamt
<b>WHO-Klassifikation</b>					
<b>G1/ Karzinoid</b>	1	-	-	3	4
<b>G2</b>	-	-	-	1	1
<b>G3</b>	-	-	-	2	2

WHO = World Health Organization, NEN = neuroendokrine Neoplasie. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

## Die neuroendokrinen Marker Chromogranin A und Synaptophysin

Der immunhistochemische Nachweis der neuroendokrinen Differenzierung zeigte bei keiner der NEN eine Expression beider neuroendokrinen Marker Chromogranin A und Synaptophysin. 2 Tumore waren positiv für Chromogranin A und negativ für Synaptophysin. Bei 57,1% (4/7) der Tumore konnten keine Angaben eruiert werden.

**Tabelle 56: Daten der Immunhistochemie der NEN mit primär externer Therapie (n= 3).**

<b>CgA Status</b>	Positiv	2
	Negativ	1
<b>Syn Status</b>	Positiv	-
	Negativ	3
<b>CgA, Syn Status</b>	1 mal positiv	2
	2 mal positiv	-

NEN = neuroendokrine Neoplasie, CgA = Chromogranin A, Syn = Synaptophysin. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

### 3.2.3.6. Therapieverlauf

#### Patienten mit primär kurativer Operation (extern)

5 Patienten wurden primär kurativ extern operiert. Bei 4 Patienten lag zum Zeitpunkt ihrer Folgetherapie im Universitätsklinikum Ulm eine hepatische Metastasierung mit progredientem Verlauf vor. Ein Patient verstarb im Verlauf bei neu aufgetretenen Lungenmetastasen nach einer Überlebenszeit von 10 Jahren.

### Patienten mit primär palliativer Operation (extern)

2 Patienten wurden primär palliativ extern operiert. Bei beiden Patienten lagen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine lymphogene und hepatische Metastasierung vor. Beide Patienten sind im Verlauf verstorben. Tabelle 57 gibt eine Zusammenfassung über den Therapieverlauf.

**Tabelle 57: Überlebenszeit der verstorbenen Patienten mit NEN und primär palliativer Operation extern (n= 2).**

Pat.	Zufallsbefund	Tumorlokalisation	TNM-Stadium	Differenzierung	Erstversorgung	Folgetherapie	PD	PD [Mon.]	Überlebenszeit [Mon.]
1	nein	Pankreas	IV	G2	Primär palliative OP: Pankreaslinksresektion	Sek. palliative Sandostatintherapie	ja	5	36
2	nein	Kolon	IV	G3	Primär palliative OP: Hemikolektomie rechts, Dünndarmteilresektion	Sek. palliative Cx	nein	-	6

NEN = neuroendokrine Neoplasie, PD = Progression, Mon. = Monate, Sek. = Sekundär, Cx = Chemotherapie. (Universitätsklinikum Ulm 2000-2011)

## **4. DISKUSSION**

Ziel dieser Arbeit war die Erfassung und retrospektive Untersuchung von 99 Fällen mit neuroendokrinen Neoplasien (NEN), welche sich in den Jahren 2000-2011 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie vorstellten. Die Auswertung erfolgte nach folgenden Zielsetzungen: Epidemiologie; Diagnostik; primär kurative/ palliative Therapie; Pathologie und Klassifikation; Identifikation von tumorbedingten Co-Faktoren mit prognostischer Relevanz. Hierbei wurden besonders die Daten der Tumorentitäten von Pankreas, Dünndarm und Appendix analysiert, da diese Tumore im vorliegenden Kollektiv am häufigsten auftraten.

### **Epidemiologie**

Im Zeitraum Januar 2000 bis Dezember 2011 wurden in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie am Universitätsklinikum Ulm 99 Patienten mit einer NEN behandelt. Die Geschlechterverteilung war mit 50,5 : 49,5% (m : w) ausgewogen. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose einer NEN lag bei 56,8 (18 – 83) Jahren.

Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen des deutschen NET- Registers. Hierbei wurden in den Jahren 1999-2010 aus 35 Zentren 2009 Patienten erfasst. Die Geschlechterverteilung lag bei 52 : 48% (m : w). Das mittlere Alter betrug bei Erstdiagnose 56,4 (14 - 93) Jahre.

Vergleiche der Epidemiologie mit anderen internationalen Publikationen sind laut Angaben des deutschen NET- Registers nur eingeschränkt möglich, da diese auf nationalen Tumorbanks basieren oder sich auf spezifische Tumorentitäten wie pankreatische NEN konzentrieren. Oftmals werden Daten über 3-5 Jahrzehnte erfasst, was möglicherweise das hohe mittlere Alter bei Erstdiagnose mit 61,4 und 60,9 Jahren (Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER-Daten in den USA) und 64,8 Jahren in französischen Registern erklären könnte [7]. Aufgrund der sensitiveren und spezifischeren diagnostischen Verfahren werden NEN heutzutage aber immer häufiger und in früheren Lebensaltern entdeckt [55].

### **Diagnostik und Organlokalisierung**

Standard in der bildgebenden Diagnostik der NEN ist die CT [46]. Die Sensitivität für die CT-KM (Abdomen) lag für alle Tumorentitäten und Tumorstadien bei 31,3%. Insgesamt konnte bei 48,5% der Patienten mit CT, MRT und US der Primärtumor lokalisiert und durch weitere Verfahren (EUS, ÖGD, ERCP, PET) bestätigt werden.

Zufallsbefunde wie unter anderem Tumore der Appendix wurden in 18,2% der Fälle weiter als NEN diagnostiziert.

Die Diagnostik ist entscheidend für die Therapieplanung. Die Wertigkeit der Verfahren hängt hierbei stark vom Typ und der Lokalisation des Primärtumors ab. Zu sagen ist, dass kein Verfahren allein ausreichend sensitiv ist, so dass ein multimodales diagnostisches Konzept empfohlen wird [46, 51].

Bei der Lokalisationsdiagnostik spielen laut Prof. Dr. W. Brenner, Berlin, neben der Ösophagogastroduodenoskopie und Koloskopie vor allem die Ga-68-DOTATOC-PET/CT inklusive Kontrastmittel (KM) eine entscheidende Rolle. Bei fehlender Verfügbarkeit verweist er auf die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie (SRS) sowie ergänzend auf die MRT-Abdomen mit KM und ggf. Thorax- und Abdomen-CT mit KM. Bei metastasierten NEN sei nach Prof. Brenner die Ga-68-DOTATOC-PET/CT mit einem 3-Phasen-KM-CT Goldstandard für den Nachweis von Metastasen und entsprechend bei Lebermetastasen ein Abdomen-MRT mit leberspezifischem KM [14, 35].

Im Ulmer Kollektiv waren die Tumore am häufigsten in Pankreas, Dünndarm und Appendix lokalisiert. Die Organverteilung betrafen insgesamt: Pankreas (24,2%), Dünndarm (20,2%), Appendix (11,1%), Rektum (8,1%), Magen (6,1%), Duodenum (5,1%), Kolon (4%), retroperitoneal lokalisierte Tumore (3%), Gallenblase (1%), Gallengang (1%), CUP (7,1%) und Nebenniere (= Phäochromozytom) (9,1%).

Der Vergleich der Erhebung von Niederle et al. [36], einer prospektiven Untersuchung aller NEN, die innerhalb eines Jahres in Österreich über die pathologischen Institute bestimmt wurden, zeigt eine völlig andere Häufigkeitsverteilung. Hier waren die Tumore in Magen (22,8%), Appendix (20,7%) und Rektum (15,4%) am häufigsten lokalisiert und mit 15,4% in Pankreas und 11,6% im Dünndarm deutlich weniger vertreten als im Ulmer Kollektiv. Daten aus Taiwan (n= 2,187) zeigen hingegen die häufigsten Tumore in Rektum (25,4%), Lunge und Bronchialsystem (20%) und Magen (7,4%) [52].

Vergleicht man die Daten des deutschen NET- Registers, so fällt auf, dass die Lokalisationen in Pankreas (34,2%) und Dünndarm (25,8%) die häufigsten Entitäten sind, die NEN im Appendix mit 3,7% allerdings im Vergleich zum Ulmer Kollektiv deutlich unterrepräsentiert sind [7].

In der Universitätsklinik Ulm werden vor allem Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien behandelt. Die Klinik stellt einen Schwerpunkt für Tumore und

Operationen des Pankreas dar, so dass es hier zu einer „Zentralisierung“ dieser Fälle kommt. Dies könnte die überproportionale Häufigkeit von pankreatischen NEN im Ulmer Kollektiv erklären. Bei NEN im Appendix oder kleinen NEN des Magens und Rektums handelt es sich oftmals um Zufallsbefunde, deren operative Therapie beziehungsweise endoskopische Abtragung zur Heilung führt. Tumore in solch frühen Stadien mit meist benignem Verhalten werden selten an größere Zentren wie die Universitätsklinik überwiesen, wodurch sich die Abweichungen in den Lokalisationen erklären könnten.

### **Gruppenvergleich**

Im vorliegenden Kollektiv wurden 99 Patienten hinsichtlich ihrer vorliegenden neuroendokrinen Erkrankung untersucht.

Von 99 Patienten wurden 69,7% der Patienten (n= 69) primär kurativ operiert (= Gruppe 1).

Bei 23,2% der Patienten (n= 23) wurde eine primär palliative Therapie durchgeführt (= Gruppe 2).

Bei 7% der Patienten (n= 7) erfolgte die Primärtherapie extern und Sekundärtherapie in der Universitätsklinik Ulm (= Gruppe 3).

Im Vergleich zeigten die drei Gruppen folgende Geschlechterverteilung. In den Gruppen 1 und 2 überwiegte der Frauenanteil mit 55,1 : 44,9% (w : m) bzw. mit 60,9 : 39,1% (w : m), wohingegen in Gruppe 3 der Männeranteil mit 71,4 : 28,6% (m : w) am größten war.

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose war in den Gruppen 1 und 2 mit 56,5 Jahren (18 - 83 Jahre) und mit 59,9 Jahren (29 - 82 Jahre) annähernd gleich, während die Patienten in der dritten Gruppe mit einem mittleren Alter von 49,2 Jahren (37 - 59 Jahre) bei Erstdiagnose ca. 7 bis 10 Jahre jünger waren.

Im vorliegenden Kollektiv waren die Tumore am häufigsten in Pankreas, Ileum und Appendix lokalisiert. Die Verteilung zeigte sich auch in den einzelnen Gruppen wieder. In Gruppe 1 waren Pankreas (n= 16), Ileum (n= 13) und Appendix (n= 10) die häufigsten Tumorlokalisationen. In Gruppe 2 fanden sich die meisten NEN als CUP (n= 5), im Pankreas (n= 6) und im Ileum (n= 4) und in Gruppe 3 waren die Tumore am häufigsten im Ileum (n= 3) und im Pankreas (n= 2) lokalisiert.

Eine kurative Resektion erhielten in der Gruppe 1 NEN der Stadien I und II, sowie NET-G1/G2 Tumore.

Primär palliativ therapiert wurden die Patienten der Gruppe 2 vor allem bei Tumoren in fortgeschrittenen Stadien, sowie bei NEK-G3 Tumoren.

Die Einteilung in NET-G1/G2 und NEK-G3 ist für die Klinik von großer Bedeutung. Laut Prof. Dr. Klöppel korreliert das Gesamtüberleben hochsignifikant mit dieser Unterscheidung. Der Unterschied zwischen G2 und G3 in Bezug auf das Gesamtüberleben sei so groß, dass zukünftig eine feinere Stratifizierung mit Untergruppen erfolgen werde, so Klöppel [28].

In Anbetracht der Sterbefälle im Ulmer Kollektiv, war ebenfalls eine Korrelation mit der Einteilung in NET-G1/G2 und NEK-G3 zu erkennen.

Insgesamt starben 24,6% der Patienten der Gruppe 1 trotz primär kurativer Operation, 82,6% der Patienten der Gruppe 2 bei primär palliativer Therapie und 28,6% der Patienten der Gruppe 3 innerhalb der Beobachtungszeit. Die Überlebenszeiten variierten zwischen den einzelnen Gruppen. So zeigte sich, dass Patienten mit primär kurativer Operation im Durchschnitt 47,9 Monate nach Primärtherapie verstarben. Patienten der Gruppe 2 mit primär palliativer Therapie starben hingegen im Durchschnitt nach 28,7 Monaten (bei primär palliativer Operation nach 39,5 Monaten, bei primär palliativer Chemotherapie nach 5,5 Monaten).

Eine chirurgische Therapie erhielten 93,9%, eine Chemotherapie 6,1% der Patienten. Ausschließlich operativ behandelt wurden 61,6% der Patienten, 32,3% der Patienten erhielten mindestens eine zweite Therapieform.

Vergleiche mit dem Deutschen NET- Register zeigen, dass 73% der Patienten eine primäre Operation, 6% eine primäre Chemotherapie erhielten. Weitere Therapieverfahren waren mit 11,2% eine Therapie mit Somatostatinrezeptoranaloga (SSA), mit 68% eine Peptidradiorrezeptortherapie (PRRT) und mit 0,6% eine Interferontherapie. In der Folge Therapieformen, welche im vorliegenden Kollektiv nicht in der Primärtherapie angewandt wurden. Dies könnte den hohen Anteil an chirurgischen Einriffen im Vergleich erklären.

## **NEN und Metastasierung**

Eine T4- oder M1-Situation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer NEN fand sich bei 55,4% der Erkrankten. Bei 27,3% (n= 27) der Patienten lag eine synchrone Leber-, bei 1,01% (n= 1) eine Knochen- und bei 1,01% (n= 1) eine Lungenmetastasierung vor.

Vergleichbare Ergebnisse von 46,7% der Patienten mit synchroner Metastasierung wurden dem NET- Register entnommen [7].

In einer Studie von Steinmüller et al lag bereits bei 3/4 der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer NEN eine hepatische Metastasierung vor. In diesem Stadium war eine kurative Resektion nur in 10-20% der Fälle möglich [49].

Im Ulmer Kollektiv konnte bei 25,9% (7/27) der Patienten mit metastasierter NEN der Leber eine kurative Resektion durchgeführt werden.

In einer Studie mit 668 NEN Patienten in Frankreich, wurden in 6,4% Fällen Knochenmetastasen gefunden. In der M.D. Anderson Cancer Center Datenbank mit 1.633 NEN Patienten waren 18% der Patienten bereits durch Knochenmetastasen befallen. Allgemein ist zu sagen, dass Knochenmetastasen bei NEN selten sind und 7-15% aller Metastasen ausmachen. Sie treten oft zusammen mit extraossären Metastasen auf und finden sich vor allem bei Patienten mit Lebermetastasen. Lungenmetastasen bei Patienten mit NEN kommen ebenfalls selten vor. Basierend auf die US National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Datenbank treten diese in 13,6% der Fälle auf [31, 33, 56].

Im Ulmer Kollektiv traten Knochen- und Lungenmetastasen mit jeweils 1,01% noch seltener auf. Eine synchrone Lebermetastasierung lag in beiden Fällen vor.

## **NEN und Zweitmalignome**

Bei Patienten mit NEN werden gehäuft Zweittumoren, vor allem im Bereich des Gastrointestinaltrakts, aber auch solche der Lunge oder der weiblichen Geschlechtsorgane gefunden. Deshalb sollte nach Diagnosestellung einer NEN gezielt nach solchen Zweittumoren gesucht und auch in der Verlaufsbeobachtung daran gedacht werden [3].

Im Ulmer Kollektiv traten Zweitmalignome bei 15,2% der Patienten auf. Vergleichbare Ergebnisse von 12% mit Zweitmalignomen wurden dem NET- Register entnommen [7].



## **Untersuchung der häufigsten Tumorentitäten im Ulmer Kollektiv**

### **NEN im Pankreas (n= 24)**

Bei 24 der diagnostizierten NEN handelte es sich um pankreatische NEN (pNEN). Je nach Tumorstadium resultierte die stadienspezifische Therapie.

17 der 24 pNEN wurden primär kurativ operiert. Die Ergebnisse der primär kurativen Operation zeigten, dass es sich bei 8 pNEN um Tumore im Stadium I, bei 1 pNEN im Stadium II, bei 7 pNEN im Stadium III und bei einer pNEN im Stadium IV handelte. Bei 12 Patienten handelte es sich hierbei um NET-G1/G2.

Bei den pNEN im Stadium I erfolgte bei 5 die partielle Duodenopankreatektomie nach Whipple, bei 3 eine Pankreaslinksresektion mit kurativer Resektion. Im Therapieverlauf zeigte sich keine weitere Progression.

Beim Patienten mit pNEN im Stadium II wurde eine Pankreaslinksresektion durchgeführt. 3 Monaten nach Erstdiagnose wurden erstmals Metastasen der Leber und nach 28 Monaten Metastasen im Gehirn nachgewiesen. 30 Monate nach Erstdiagnose verstarb der Patient.

Bei den pNEN im Stadium III wurde bei 3 Patienten eine Duodenopankreatektomie nach Whipple, bei 3 Patienten eine Pankreaslinksresektion und bei einem Patienten eine totale Pankreatektomie durchgeführt. Bei 2 Patienten mit Pankreaslinksresektion wurde die kurative Resektion erreicht. Die anderen Patienten entwickelten im Verlauf Metastasen. Nach erfolgter Whipple-Operation bildeten die Patienten nach 10 Monaten Metastasen im Mediastinum, nach 41 und 54 Monaten Metastasen in der Leber aus.

Ein Patient mit Pankreaslinksresektion entwickelte 35 Monate nach Erstdiagnose erstmals Metastasen der Leber. Es folgte die sekundär kurative Metastasen-Operation. Der Patient verstarb 12 Jahre nach Erstdiagnose.

Der Patient mit erfolgter totaler Pankreatektomie entwickelte nach einem Monat Hirnmetastasen und verstarb einen Monat später.

Beim Patienten mit pNEN im Stadium IV wurde extern die primär kurative Duodenopankreatektomie nach Whipple durchgeführt. Nach 33 Monaten entwickelte der Patient Metastasen der Leber mit der Einleitung einer sekundär palliativen Chemotherapie in der Universitätsklinik Ulm. Im Verlauf kam es immer wieder zur Progression der Metastasen. Der Patient lebt (Beobachtungszeit bis zum 31.12.2013).

Eine primär palliative Therapie wurde bei 7 Patienten mit pNEN durchgeführt. Dabei handelte es sich um einen Tumor im Stadium II, um 2 pNEN im Stadium III und um 4 pNEN im Stadium IV, darunter 4 NEK-G3.

Beim Patienten mit pNEN im Stadium II erfolgte die partielle Duodenopankreatektomie nach Whipple. 2 Monaten nach Erstdiagnose entwickelte der Patient Metastasen der Leber. Es folgte die palliative Chemotherapie. Drei Jahre nach Erstdiagnose verstarb der Patient.

Ein Patient mit pNEN im Stadium III wurde primär palliativ mit Cisplatin chemotherapeutisch behandelt. 3 Monate nach Erstdiagnose verstarb der Patient. Eine primär palliative Operation mit retropankreatischer Lymphadenektomie und Stanzbiopsie und adjuvanter Chemotherapie mit Cisplatin erfolgte bei einem weiteren Patienten mit pNEN im Stadium III. Der Therapieverlauf konnte nicht eruiert werden, da der Patient als "verzogen" gilt.

Bei einem Patienten mit pNEN und hepatischer Metastasierung wurde primär palliativ eine Pankreaslinksresektion durchgeführt. 10 Monate nach Erstdiagnose kam es zum progressiven Wachstum der Lebermetastasen mit nachfolgender palliativer Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid). Extern erfolgte eine primär palliative Pankreaslinksresektion bei ebenfalls hepatischer Metastasierung eines pNEN. 36 Monate nach Erstdiagnose verstarb der Patient bei progressivem Wachstum der Lebermetastasen und Neubildung von Metastasen in der Lunge. Zwei Patienten mit hepatischer Metastasierung erhielten eine primär palliative Chemotherapie (XELOX bzw. Carboplatin/ Etoposid). Beide Patienten verstarben nach 7 bzw. 5 Monaten nach Diagnose der pNEN.

Im Gegensatz zu anderen NEN sind alle pNEN als Tumore mit hoch malignem Potential zu betrachten. Laut WHO liegt die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit pNEN bei 65%, die 10-Jahres-Überlebensrate nur noch bei 45% [10]. In einer populationsbasierenden Studie lag die durchschnittliche Überlebensrate bei Patienten mit nicht-funktionellen pNEN bei 38 Monaten und einer 5-JÜR von 43%. Aufgrund des hochaggressiven Verhalten der pNEK und des bereits fortgeschrittenen Stadiums bei Erstdiagnose liegt die Sterbewahrscheinlichkeit dieser Tumore nahezu bei 100% [10]. Zum Zeitpunkt der Diagnose liegen bereits bei 32-73% der Tumore Fernmetastasen vor. Patienten mit bereits metastasierten Tumoren haben eine durchschnittliche Überlebensrate von 23 Monaten, Patienten mit lokalisierten pNEN hingegen von 70 bis 124 Monaten [21].

Laut WHO können viele Prognosefaktoren zur Stratifizierung der pNEN herangezogen werden, doch die Stadieneinteilung sowie die Differenzierung (basierend auf der Proliferationsrate) der Tumore zählen zu den Wichtigsten. In vielen Studien erwies sich die Proliferationsrate als prognostisch relevant [10]. Es konnte gezeigt werden, dass die Differenzierung der einzelnen Tumore einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten ausübte. Patienten mit G2- und G3-Tumoren zeigten eine signifikant kürzere 5- und 10-JÜR und ein 2- 10-fach höheres Sterberisiko. Schlechte Prognosekriterien wurden für das Alter > 40 Jahre bei Erstdiagnose, R1- Resektion und rapide Progression von Lebermetastasen innerhalb von 6-12 Monaten beschrieben [21].

Laut ENETS Consensus Guidelines (2012) ist die chirurgische Resektion die Methode der Wahl bei allen pNEN. Sie umfasst dabei sowohl die typische als auch die atypische Resektion [17].

NEN des Pankreaskopfes sollen entsprechend durch eine Pankreatikoduodenektomie, NEN des Pankreaskörper oder –schwanzes durch eine Pankreaslinksresektion mit oder ohne Splenektomie behandelt werden. In der Behandlung von nicht-funktionellen NEN des Pankreas befürwortet die ENETS die atypischen Resektion, insbesondere wenn es sich um gut differenzierte, kleinzellige Tumore handelt. Vorteile liegen in der verminderten exokrinen/ endokrinen Beeinträchtigung im Vergleich zur Standardresektion, Nachteile in häufig auftretenden Fistelbildungen, die meist transient und klinisch unauffällig bleiben.

17 Patienten wurden in Ulm primär kurativ operiert. Entsprechend der Leitlinien wurde eine primär kurative Duodenopankreatektomie nach Whipple oder Pankreaslinksresektion durchgeführt. In der Mehrheit handelte es sich hierbei um NET-G1/G2. Es zeigte sich wie auch in den internationalen Daten, dass diese Patienten seltener Fernmetastasen entwickelten und innerhalb der beobachteten Zeit (bis zum 31.12.2013) noch lebten. Im Vergleich hierzu kam es bei Patienten mit NEK-G3 im Verlauf früher zu Fernmetastasen bzw. zur Progression bereits bestehender Metastasen und zum Exitus letalis. Bei Patienten mit primär palliativer Therapie handelte es sich fast ausschließlich um NET-G2 und NEK-G3. Die Überlebenszeit dieser Patienten lag bei 3-42 Monaten. Somit kann auch in Ulm die Differenzierung der Tumore als wichtiges Prognosekriterium gewertet werden.

## **NEN im Ileum (n= 20)**

Insgesamt wurden 20 NEN im Ileum gefunden. Eine kurative Resektion erfolgte bei 13 Patienten, eine primär palliative Therapie bei 4 Patienten, sowie eine Sekundärtherapie in der Universitätsklinik Ulm bei 3 Patienten.

Unter den in der Universitätsklinik Ulm primär kurativ operierten NEN fanden sich eine NEN im Stadium I, drei NEN im Stadium II, 5 NEN im Stadium III und 4 NEN im Stadium IV.

Die NEN im Stadium I wurden mittels Ileumteilresektion R0 reseziert. Im Follow-up wurden keine Neumetastasen nachgewiesen.

Bei 2 Patienten mit NEN im Stadium II wurde eine primär kurative Ileumteilresektion durchgeführt. Einer der Patienten entwickelte nach 48 Monaten Lymphknotenmetastasen. Es handelte sich hierbei um einen NET-G2. Beim dritten Patienten wurde eine Hemikolektomie rechts durchgeführt. 7 Monate nach Erstdiagnose entwickelten sich Neumetastasen in Leber und Lunge. Es handelte sich primär um ein NEK-G3. Der Patient verstarb zwei Jahre später. Eine adjuvante Therapie wurde nicht begonnen.

Patienten mit Tumoren im Stadium III (n= 5) und NET-G1 erhielten eine Ileumteilresektion in kompletter Remission. Ein Patient verstarb 20 Monaten später an einer Sepsis. Bei zwei Patienten mit NET-G1 und einem Patienten mit NET-G2 wurde eine Hemikolektomie rechts durchgeführt. Der Patient mit NET-G2 verstarb 70 Monate später an unbekannter Ursache. Ein Patient mit NET-G1 entwickelte nach 13 Jahren ossäre Metastasen.

Bei den im Stadium IV befindlichen NEN (n = 4) wurde als operatives Verfahren die Hemikolektomie rechts (n = 2) und Ileumteilresektion (n = 2) durchgeführt. Im Verlauf kam es in allen Fällen zu einer Progression der Lebermetastasen (7- 50 Monate) bzw. zur weiteren Ausbreitung des Primärtumors. Zwei Patienten verstarben innerhalb der Beobachtungszeit (bis zum 31.12.2013).

Eine primär palliative Operation erfolgte bei 4 NEN im Ileum (Stadium III-IV). Ein Patient mit T3-Tumor erhielt eine Ileumteilresektion mit zentraler Lymphknoten-Dissektion im Bereich der A. mesenterica superior. Im Follow-up wurden keine Neumetastasen nachgewiesen.

Zwei der T4-Tumore wurden mit einer Ileumteilresektion chirurgisch versorgt. Bei beiden Patienten kam es im Verlauf von 8 Monaten zur Progression der Lebermetastasen, nach je 2 und 5 Jahren zum Exitus letalis. Beim dritten Patienten

mit T4- Tumor im Ileum im Bereich des Processus uncinatus erfolgte lediglich eine Probelaparotomie mit Stanzbiopsie bei hoch einzustufender palliativer Ausgangssituation. Es wurden keine weiteren Therapien durchgeführt. Zwei Jahre und vier Monate nach Erstdiagnose kam es zur Progression der Lebermetastasen und zeitnahen Exitus letalis. Es handelte sich bei den Tumoren sowohl um NET-G1/G2 als auch um NEK-G3. Der Patient mit NET-G1 überlebte innerhalb der Beobachtungszeit.

Laut NANETS- Leitlinien von 2010 besitzen NEN von Jejunum und Ileum ein größeres Malignitätspotential als NEN der Appendix. Entsprechend der Angaben der WHO besitzen 89% der NEN des distalen Jejunums und Ileums eine hohe Malignität. Die Diagnose einer solitären kleinen, kurativ operablen NEN des Mitteldarms ist demnach selten. 30 bis 40% der Tumoren sind bei Diagnose bereits metastasiert, wobei extra-abdominelle Metastasen selten vorkommen. Nach Resektion in kurativer Intention können Metastasen nach einer Latenz von bis zu 16 Jahren noch auftreten. Nach 35 Jahren sind weniger als 25% der Patienten tumorfrei. Für lokalisierte NEN des Mitteldarms (Ausnahme: Appendix) liegt die 5-JÜR je nach Literaturangabe bei 60 bis 75% und die 10-JÜR bei 43%. Für abdominell und hepatisch metastasierte NEN liegt die 5-JÜR bei 30-35% und die 10-JÜR bei 15% [10, 11].

Laut WHO gilt das Tumorstadium sowie die Differenzierung als wichtigste Prognosefaktoren. Patienten mit NEN und einem niedrigen Ki-67-Index lebten länger als diese mit einem hohen Ki-67-Index [10].

Die Ergebnisse des Ulmer Kollektivs lassen sich mit denen der NANETS- Leitlinien vergleichen. 83,3% der Patienten mit NEN im Ileum konnten primär kurativ operiert werden. 33,3% der Tumore waren bei Diagnose bereits metastasiert, was in etwa den Daten der NANETS entspricht. Nach kurativer Resektion traten Metastasen nach einer Latenz von bis zu 13 Jahren noch auf. Vor allem Patienten mit NET-G1/G2 profitierten von einer längeren Überlebenszeit.

### **NEN im Appendix (n= 11)**

Insgesamt wurden 11 Tumore im Appendix (Stadium I-IV) diagnostiziert, 8 davon zufällig. 10 von ihnen wurden in kurativer Resektion unter kompletter Remission operiert, darunter 9 NET-G1/G2. Beim 11. Tumor handelte es sich um ein gemischtes Adeno-NEK mit zum Zeitpunkt der Diagnose bereits bestehender Perforation und Infiltration in Uterus und Ovar. Die primär palliative Operation umfasste hierbei eine Transversum-Zökalresektion mit Appendektomie, Rektosigmoidresektion, sowie Hysterektomie und Adnexektomie. 2 ½ Jahre nach Erstdiagnose verstarb der Patient bei weiterer Ausbreitung des Tumors (Peritonealkarzinose).

Bei den 10 primär kurativ operierten NEN wurden folgende Methoden gemäß den Leitlinien eingesetzt: offene Appendektomie (n= 2) bei NEN im Stadium I, laparoskopische Appendektomie (n= 1) bei NEN im Stadium III, Ileozökalresektion (n= 4) bei NEN im Stadium I-III, Hemikolektomie rechts (n= 3) bei NEN im Stadium II-III. Bei allen Tumoren konnte eine komplette Remission nachgewiesen werden. Zwei Patienten verstarben im Verlauf (3-8 Jahre) an den Folgen pulmonaler Begleiterkrankungen.

NEN der Appendix machen mit etwa 80% die größte Untergruppe von Neoplasien der Appendix aus. Laut NANETS- Leitlinien werden die meisten NEN der Appendix retrospektiv und postoperativ zufällig entdeckt. Das Alter bei Erstdiagnose liegt dabei zwischen 38 und 51 Jahren, was diese Tumore zu den am frühzeitig diagnostizierten aller NEN macht. Die 5-JÜR liegt je nach Literaturangaben zwischen 70 und 94% [10, 39, 40].

Kleine ( $\leq 1$  cm) hoch differenzierte NET-G1, die auf die Spitze der Appendix begrenzt und komplett reseziert sind (R0), können als kurativ angesehen werden, wenn keine Infiltrationen der Lymphgefäße oder der Mesoappendix vorliegen. Zudem können sie oft als benigne betrachtet werden. Hingegen wurde für größere (1-2 cm) NEN eine Ausbreitung oder Metastasierung nachgewiesen.

Die Leitlinien empfehlen bei NEN der Appendix eine Hemikolektomie rechts, wenn folgende Tumoreigenschaften vorliegen: Nachweis einer Tumordinvasion der Appendixbasis oder der Mesoappendix, Tumorgöße  $> 2$ cm, ungesicherte Tumorausbreitung, unkomplette Tumorresektion (R1), Lymphknoteninvasion, G2/ G3-NEN oder gemischte histologische Differenzierung [10, 11, 39].

Mit 10,1% (n= 11) zählten die NEN im Appendix, neben den Tumoren in Pankreas und Ileum, zu den meist diagnostizierten Tumoren im Ulmer Kollektiv. Das Alter bei Erstdiagnose lag zwischen 23 und 83 Jahren (Durchschnittsalter 51,9 Jahre) und zeigte somit eine größere Varianz als in den internationalen Daten beschrieben. 10 Patienten konnten primär kurativ, ein Patient primär palliativ operiert werden.

Die NEN wurden, vergleichbar mit der Empfehlung der NANETS- Leitlinien, entsprechend ihres Tumorstadiums operiert. NEN im Stadium I konnten per Appenektomie kurativ operiert werden. Bei Tumoren im Stadium II und III wurde eine Ileozökalresektion oder Hemikolektomie rechts durchgeführt. Ein Einzelfall blieb die laparoskopische Appendektomie eines NET-G1 im Stadium III. Es handelte sich hierbei um einen intraoperativen Zufallsbefund.

Bei einem Patienten mit gemischtem Adeno- NEK musste aufgrund der bereits bestehenden Organinfiltration und Ausbreitung des Primärtumors palliativ per Transversum-Coecalresektion mit Appendektomie und simultaner Hysterektomie und Adnexektomie rechts operiert werden. Der Patient verstarb nach 36 Monaten.

Ein Vergleich der 10 primär kurativ operierten Tumore zeigte, dass es sich um NEN der Stadien I bis III und bei 9 Tumoren um NET-G1/G2 handelte. Alle Tumore zeigten innerhalb der Beobachtungszeit einen regressionslosen Verlauf. Zwei Patienten verstarben innerhalb der Beobachtungszeit nach 40 bzw. 96 Monaten nach Erstdiagnose ihrer NEN an den Folgen einer progredienten Dyspnoe bzw. einer Stauungspneumonie.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund dieser Arbeit ist eine seltene Gruppe von Tumoren, die eine hohe Anzahl an heterogenen Erkrankungen verursachen und dadurch zunehmend im Mittelpunkt des Interesses stehen - neuroendokrine Neoplasien (NEN). Inzwischen existieren neue Therapieoptionen, deren Prognose erheblich vom Tumorstadium sowie der Differenzierung der Tumore abhängig ist. Grundlage hierfür ist eine weitgehende Standardisierung der Diagnostik und Klassifikation. 2009 wurde unter Beachtung der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) Leitlinien die TNM- Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) herausgegeben. 2010 folgte eine neue WHO-Klassifikation.

In der nun vorliegenden retrospektiven Analyse wurden aus 3261 Patienten 99 Patienten ermittelt, welche im Zeitraum von 2000 bis 2011 in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinikum Ulm aufgrund einer NEN behandelt wurden. Dabei handelte es sich um 90 Patienten mit einer gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasie (GEP-NEN) und 9 Patienten mit einem Phäochromozytom. Die 99 Patienten wurden bezüglich ihrer klinischen Verläufe, primär kurativen/ palliativen Therapie, histopathologischen Befunde und ihres Therapieverlaufes analysiert. Um mindestens eine 2-jährige Nachbeobachtungszeit zu erhalten, wurde das Follow-up der Patienten bis zum 31.12.2013 untersucht.

49 Patienten der untersuchten Patienten waren weiblich (n= 49,5%) und 50 männlich (n= 50,5%). Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose einer NEN betrug 56,8 Jahre (18- 83 Jahre), vergleichbar mit den Daten des deutschen NET- Registers.

Standard in der bildgebenden Diagnostik der NEN ist die CT. Die Sensitivität für die CT-KM (Abdomen) lag für die vorliegenden Tumorentitäten bei 31,3%. 18,2% der Fälle, darunter vor allem NEN der Appendix, wurden zufällig entdeckt. Häufigste Primärlokalisationen waren Pankreas (24,2%), Ileum (20,2%), Appendix (11,1%), gefolgt von Nebenniere (= Phäochromozytom) (9,1%), Rektum (8,1%), Magen (6,1%), Duodenum (5,1%), Kolon (4%), retroperitoneal lokalisierte Tumore (3%), Gallenblase (1%) und Gallengang (1%). Ein neuroendokrines CUP lag bei 7,1% der Patienten vor. Die Organverteilung weicht hierbei von Studien aus Österreich oder Deutschland ab.

Eine T4- oder M1-Situation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines NEN fand sich bei 55,4% der Erkrankten. Zweitumore fanden sich bei 15,1% der Patienten. Insgesamt



erhielten 93,9% eine chirurgische Therapie und 6,1% der Patienten eine Chemotherapie. Ausschließlich operativ behandelt wurden 61,6% der Patienten, 32,3% der Patienten erhielten mindestens eine zweite Therapieform.

Von 99 Patienten wurden 69 (69,7%) primär kurativ operiert (= Gruppe 1). Bei 23 Patienten (23,%) wurde eine primär palliative Therapie (17 operative Eingriffe, 6 Chemotherapien) durchgeführt (Gruppe 2). Bei 7 Patienten (7,1%) erfolgte die Primärtherapie extern und Sekundärtherapie in der Universitätsklinik Ulm (Gruppe 3). Laut WHO zählen das Tumorstadium sowie der auf dem Proliferationsindex Ki-67 basierte Differenzierungsgrad zu den wichtigsten Prognosefaktoren. Patienten mit einer NEN und einem niedrigen Ki-67-Index lebten länger als diese mit einem hohen Ki-67-Index. Ein Vergleich der Gruppen zeigte, dass vor allem NET-G1/G2 und Tumore im Stadium I primär kurativ operiert werden konnten. In der Palliativgruppe befanden sich hauptsächlich NEK-G3, Tumore in den Stadien III, IV und CUP. Während des Beobachtungszeitraums verstarben 39,4% der Patienten, davon 17 Patienten der Gruppe 1 (24,6%) und 19 Patienten der Gruppe 2 (82,6%).

Aufgrund der Heterogenität der Tumore wurden nur die häufigsten NEN von Pankreas, Ileum und Appendix detaillierter analysiert und die Ergebnisse mit publizierten Daten weiter verglichen. Des Weiteren konnte aufgrund der geringen Fallzahl keine Aussage über Überlebensunterschiede zwischen den einzelnen Tumorentitäten getroffen werden. Dennoch konnte gezeigt werden, dass die Prognose bei Patienten mit hoch differenzierten Tumoren (NET-G1/G2) im frühen Entwicklungsstadium besser war, als bei Patienten mit NEK-G3 im fortgeschrittenen Stadium. Auch zeigte sich, dass die Sterberate mit der Therapieform Operation versus Chemotherapie korrelierte, bei der im Verlauf alle Patienten verstarben. Somit stellte auch im Ulmer Kollektiv die Operation die häufigste und wichtigste Therapieform bei NEN dar.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Anlauf M, Gerlach P, Raffel A, Schott M, Baum R, Pavel M, Klöppel G. Chirurgische Therapie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Neoplasien. *Der Onkologe* 2011; 7: 609-620
2. Anlauf M, Gerlach P, Schott M, Raffel A, Krausch M, Knoefel WT, Pavel M, Klöppel G. Pathologie neuroendokriner Neoplasien. *Der Chirurg* 2011; 7: 567-573
3. Anlauf M, Rinke A, Pöpperl G. Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V. [http://www.glandula-net-online.de/cms/front\\_content.php?idcat=75](http://www.glandula-net-online.de/cms/front_content.php?idcat=75) (12.09.2012)
4. Arnold R, Badihian T, Krusche S, Brabant G. Neuroendokrine Tumoren, Klinik, biochemische Diagnostik und natürlicher Verlauf. *Der Onkologe* 2004; 10: 560-569
5. Auernhammer CJ, Spitzweg C, Heinemann V, Göke B. Medikamentöse Therapie bei metastasierten neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems. *Der Internist* 2012; 53: 167-176
6. Baum RP, Söldner J, Schmücking M, Noesen A. Peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie (PRRT) neuroendokriner Tumore. *Der Onkologe* 2004; 10: 1098-1110
7. Begum N, Maasberg S, Plöckinger U, Anlauf M, Rinke A, Pöpperl G, Lehnert H, Izbicki JR, Krausch M, Raffel A, Bürk CG, Hoffmann J, Goretzki PE, Pape UF. Daten des deutschen NET-Registers. [http://www.net-register.org/NET\\_of\\_the\\_GI\\_Tract\\_NET\\_Registry\\_20121005.pdf](http://www.net-register.org/NET_of_the_GI_Tract_NET_Registry_20121005.pdf) (5.9.2012)
8. Belli SH, Oneto A, Aranda C, O'Connor JM, Domenichini E, Roca E, Mendez G, Bestani MC, Parma P, Giacomi N, Marmissolle F. Chromogranin A as a biochemical marker for the management of neuroendocrine tumors: a multicenter study developed in Argentina. *Acta Gastroenterologica Latinoamericana* 2009; 39: 184-189
9. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. WHO classification of tumours of digestive system. *International Agency of Research on Cancer (IARC)* 2010; 4: 95-327
10. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. WHO classification of tumours of digestive system. *WHO* 2010; 102-326

11. Boudreaux J, Klimstra D, Hassan M, Woltering E, Jensen R, Goldsmith S, Nutting C, Bushnell D, Caplin M, Yao J. The Nanets Consensus Guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors. *The Nanets Consensus Guideline* 2010; 39: 754-757
12. Chou WC, Hung YS, Hsu JT, Chen JS, Lu CH, Hwang TL, Rau KM, Yeh KY, Chen TC, Sun CF. Chromogranin A is a reliable biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in an Asian population of patients. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 344-350
13. Dripps RD: ASA Classification. *The Journal of the American Medical Association* 1961; 178-261
14. Eiden P. Neue Entwicklungen bei GEP-NEN und Stellenwert der Somatostatinanaloga im metastasierten Stadium. *Deutsche Krebsgesellschaft* 2012; 3
15. Eriksson B. New drugs in neuroendocrine tumors. Rising of new therapeutic philosophies. *Current Opinion in Oncology* 2010; 22: 381-386
16. Eriksson B, Annibale B, Bajetta E, Mitry E, Pavel M, Platania M, Salazar R, Plockinger U. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors. Chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 214-219
17. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM, O'Connor JM, Salazar R, Taal BG, Vullierme MP, O'Toole D. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system. Well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 120-134
18. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Diaz-Perez JA, Martinez Del Prado MP, Alonso Orduna V, Sevilla-García I, Villabona-Artero C, Beguiristain-Gómez A, Llanos-Muñoz M. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs). Results from the national cancer registry of Spain (RGETNE). *Annals of Oncology* 2010; 21: 1794-1803
19. Gump V, Henß H. Neuroendokriner Tumor des Gastrointestinaltraktes. *Comprehensive Cancer Center Freiburg*. [http://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/09\\_zentren/cccf/pdf/cccf\\_kkr\\_kodierhilfe\\_net\\_git.pdf](http://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/09_zentren/cccf/pdf/cccf_kkr_kodierhilfe_net_git.pdf) (06.10.2014)

20. Hermanek P. Prognostic factor research in oncology. *Journal of Clinic Epidemiology* 1999; 52: 371-374
21. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, Scoazec JY, Salazar R, Sauvanet A, Kianmanesh R. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms. Functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 98-119
22. Jensen KH, Hilsted L, Jensen C, Mynster T, Rehfeld JF, Knigge U. Chromogranin A is a sensitive marker of progression or regression in ileo-coecal neuroendocrine tumors. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2013; 48: 70-77
23. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 458-511
24. Kegel T, Dralle H, Schmoll H. *Kompodium internistischer Onkologie* 2005, 4101-4108
25. Kegel T, Schmoll HJ. Systemische Chemotherapie neuroendokriner Tumoren. *Der Onkologe* 2004, 10: 621-633
26. Klimstra DS, Boudreaux JP, Hassan MM, Woltering EA, Jensen RT, Goldsmith SJ, Nutting C, Bushnell DL, Caplin ME, Yao JC. 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; 6: 753-766.
27. Klimstra DS, Modlin I, Coppola D, Lloyd R, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. NANETS Guidelines. *Pancreas Journal* 2010; 6: 707-712
28. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine-Related Cancer* 2011; 18: 1-16
29. Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. The ENETS and UICC TNM classification of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas. *Pathologie* 2010; 31: 353-354
30. Kohlfürst S, Malle P, Lind P. Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore. Möglichkeiten der nuklearmedizinischen Diagnostik. *Wiener Klinisches Magazin* 2009; 3: 18-19

31. Kos-Kudla B, O'Toole D, Falconi M, Gross D, Klöppel G. ENETS Consensus Guidelines for the management of bone and lung metastases from neuroendocrine tumors. *ENETS Consensus Guidelines* 2010; 91: 341-350
32. Lepage C, Bouvier AM, Faivre J. Endocrine tumours, epidemiology of malignant digestive neuroendocrine tumours. *European Journal of Endocrinology* 2013; 168: 77-83
33. Lombard-Bohas C, Mitry E, O'Toole D, Louvet C, Pilon D, Cadiot G, Borson-Chazot F, Aparicio T, Ducreux M, Lecomte T, Etienne PL, Cacheux W, Legoux JL, Seitz JF, Ruzniewski P, Chayvialle JA, Rougier P. Thirteen-month registration of patients with gastroentero-pancreatic endocrine tumours in France. *Neuroendocrinology* 2009; 89: 217-222
34. Modlin I, Kidd M, Latich I, Zikusoka M, Shapiro M. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-1751
35. Naswa N, Sharma P, Kumar R, Malhotra A, Bal C. Usual and unusual neuroendocrine tumor metastases on (68)Ga-DOTANOC PET/CT. A pictorial review. *Clinical Nuclear Medicine* 2013; 38: e239-45
36. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. The current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification. An analysis based on prospectively collected parameters. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 17: 909-918
37. Oberg K, Ferone D, Kaltsas G, Knigge UP, Taal B, Plockinger U. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors. *Biotherapy*. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 209-213
38. Pape UF, Böhmig M, Wiedenmann B. Diagnostik und Therapie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumore aus internistischer Sicht. *Onkologie* 2000; 6: 624-633
39. Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, Arnold R, Denecke T, Plöckinger U, Salazar R, Grossman A. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 135-156
40. Plöckinger U, Couvelard A, Falconi M, Sundin A, Salazar R, Christ E, de Herder W, Gross D, Knapp WH, Knigge UP, Kulke MH. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms. *Well-*

- differentiated tumour/ carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 20-30
41. Plöckinger U. *Neuroendokrine gastrointestinale Tumoren*. Unimed Science Verlag, 1. Auflage 2007
  42. Raymond E. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364: 501-513
  43. Reznik RH. CT/MRI of neuroendocrine tumours. *Cancer Imaging* 2006; 6: 163-177
  44. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder W, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors. A consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv* 2006, 449: 395-401
  45. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors. A consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv* 2007, 451: 757-762
  46. Schott M, Klöppel G, Raffel A, Saleh A, Knoefel WT, Scherbaum W. Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien. *Deutsches Ärzteblatt* 2011, 18: 305-312
  47. Schwandner O, Bruch HP, Broll R. p21, p27, cyclin D1 and p53 in rectal cancer. Immunohistology with prognostic significance. *International Journal of Colorectal Disease* 2002; 17: 11-19
  48. Schwandner O, Schiedeck T, Bruch HP, Duchrow M, Windhoevel U, Broll R. Apoptosis in rectal cancer. Prognostic significance in comparison with clinical, histopathologic and immunohistochemical variables. *Diseases of the Colon and Rectum* 2000; 43: 1227-1236
  49. Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom DJ. Consensus Guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors. Foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 47-62
  50. Stokkel MP, Rietbergen D, Korse CM, Taal BG. Somatostatin receptor scintigraphy and chromogranin A assay in staging and follow-up of patients with

- well-differentiated neuroendocrine tumors. *Nuclear Medicine Communications* 2011; 32: 731-737
51. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors. Radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 167-183
  52. Tsai HJ, Wu CC, Tsai CR, Lin SF, Chen LT, Chang JS. The epidemiology of neuroendocrine tumors in Taiwan. A nation-wide cancer registry-based study. *Public Library of Science* 2013; 8: e62487
  53. Weitz J, Herfarth C. Tumorbezogene Prognosefaktoren. Belegtes und Hypothetisches. *Der Chirurg* 2001, 72: 481-488
  54. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Öberg K. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364: 514-523
  55. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid". Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 3063-3072
  56. Zuetenhorst JM, Hoefnageli CA, Boot H, Valdés Olmos RA, Taal BG. Evaluation of (111)In-pentetreotide, (131)I-MIBG and bone scintigraphy in the detection and clinical management of bone metastases in carcinoid disease. *Nuclear Medicine Communications* 2002; 23: 735-741

## **DANKSAGUNG**

Inhalte der Seite wurden aus Gründen des Datenschutzes entfernt.



## **LEBENS LAUF**

Inhalte der Seite wurden aus Gründen des Datenschutzes entfernt.