

Aus der Klinik für Visceral -, Thorax -, und Gefäßchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. D. K. Bartsch
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Prognostische Faktoren bei lokoregionalen (Stadium I-III)
neuroendokrinen Neoplasien des Dünndarms**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des
Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Maximilian Antonius Evers
aus Münster

Marburg, 2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
07.07.2022

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. Detlef K. Bartsch

1. Korreferent: Prof. Dr. Martin Wolf

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	8
1.1. Definition.....	8
1.2. Anatomie von Jejunum und Ileum.....	8
1.3. Epidemiologie.....	9
1.4. Symptomatik.....	10
1.5. Diagnostik.....	10
1.6. Therapieoptionen.....	14
1.6.1. Chirurgische Therapie.....	14
1.6.2. Weitere Therapieoptionen.....	15
1.6.3. Nachsorge.....	16
1.7. Prognose.....	16
1.7.1. Krankheitsrezidiv.....	19
2. Fragestellung der Untersuchung.....	20
3. Material und Methoden.....	20
3.1.1. Patienten.....	20
3.1.2. Endpunkte.....	21
3.2. Methoden.....	21
3.2.1. Statistische Verfahren.....	22
4. Ergebnisse.....	23
4.1. Patientenkollektiv.....	23
4.2. Patientenüberleben.....	27
4.3. Univariate und multivariate Analyse prognostischer Faktoren.....	30
4.3.1. Korrelationsmatrix.....	32
4.4. Kaplan-Meier Kurven prognostischer Faktoren.....	32
5. Diskussion.....	36
5.1. Patientenkollektiv.....	36
5.1.1. Überleben.....	36
5.2. Prognostische Faktoren.....	38
5.2.1. Alter bei Operation.....	38
5.2.2. Multifokalität bei SI-NEN.....	39
5.2.3. Größe des Primärtumors.....	39
5.2.4. Lymphknotenratio.....	40
5.2.5. Kurative Operation.....	42
5.3. Weitere prognostische Faktoren.....	43
5.3.1. Perineuralinvasion.....	43
5.3.2. Lymphovaskuläre Invasion.....	43
5.3.3. Grading.....	44
5.3.4. Chromogranin A.....	44
5.4. Limitationen.....	44
5.5. Schlussfolgerung.....	45
6. Zusammenfassung.....	47

6.1. Summary.....	48
7. Literatur.....	50
8. Anhang.....	57
8.1. Publikation der Arbeit.....	58
8.2. Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	58
8.3. Danksagung.....	59

Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnisse

Abkürzungsverzeichnis

A. - Arteria

AWD - Alive with Disease

CgA - Chromogranin A

bzw. - beziehungsweise

cm - Zentimeter

CT – Computertomographie

DNA - Desoxyribonukleinsäure

D-NEN – Duodenale neuroendokrine Neoplasie

DOD - Death of Disease

DURC - Death of unrelated Cause

ENETS - European Neuroendocrine Tumor Society

et al. - et alii

fernabd. - fernabdominal

GEP-NEN - Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasie

G1 - G3 - Grading der Neoplasie

HPF - High Power Field

HR - Hazard Ratio

intraop. - intraoperativ

IPMK - Inositol Polyphosphat Multikinase

KI - Konfidenzintervall

LK- Lymphknoten

LVI - Lymphovaskuläre Invasion

m- Meter

MEN1 – Multiple endokrine Neoplasie Typ 1

mesent. – mesenterial

mm - Millimeter

mm² - Quadratmillimeter

MRT - Magnetresonanztomographie

MUTYH - mutY-DNA Glycosylase

MX-M1c - Vorhandensein und Lokalisation von Fernmetastasen

NANETS - North American Neuroendocrine Tumor Society

nb - nicht berechnet

NEC - Neuroendokrines Karzinom

NED - No Evidence of Disease
NEN - Neuroendokrine Neoplasie
NET - Neuroendokriner Tumor
ns - nicht signifikant
NX - N2 - Vorhandensein und Anzahl regionaler Lymphknotenmetastasen
o.g. - oben genannt
OP - Operation
p - p-Wert
PET - Positronenemmissionstomographie
PNI - Perineuralinvasion
Postop. - postoperativ
Periop. - perioperativ
PRRT - Peptidrezeptor Radionukleotidtherapie
SI-NEC - Jejunioleales neuroendokrines Karzinom
SI-NEN - Jejunioleale neuroendokrine Neoplasie
SI-NET - Jejuniolealer neuroendokriner Tumor
SRS - Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie
SSA - Somatostatin-Analogon
SST - Somatostatin
TNM - Tumor Nodus Metastasen
TX - T4 - Infiltrationstiefe des Primärtumors
UICC - Union internationale contre le cancer
V. - Vena
R0 - Resektionsrand histopathologisch frei von Tumorgewebe
R1 - Resektionsrand histopathologisch nicht frei von Tumorgewebe
5-HIES - 5-Hydroxyindolessigsäure
⁶⁸Ga - Gallium-68
95%CI - 95% Confidence Interval
95%KI - 95%Konfidenzintervall

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Boxplot für das Alter bei Operation der 65 Patienten mit SI-NEN.....	26
Abbildung 2: Kreisdiagramm zur Stadienverteilung der 65 Patienten mit SI-NEN.....	26
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven des krankheitsspezifischen Überlebens und des Gesamtüberlebens jeweils aller Patienten.....	27
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven des krankheitsspezifischen Überlebens für Patienten in Krankheitsstadium I/II bzw. Krankheitsstadium III.....	28
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven des krankheitsspezifischen Überlebens für Patienten mit bzw. ohne Rezidiv.....	29
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven des prognostischen Faktors Alter für Rezidivfreiheit.....	34
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurven des prognostischen Faktors Operation für Rezidivfreiheit.....	34
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven des prognostischen Faktors Multifokalität für Rezidivfreiheit.....	35
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven des prognostischen Faktors SI-NEN Größe für Rezidivfreiheit.....	35
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven des prognostischen Faktors Lymphknotenratio für Rezidivfreiheit.....	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Achte Edition der UICC TNM-Klassifikation für SI-NET.....	13
Tabelle 2: Stadieneinteilung für SI-NET nach Achter Edition der UICC TNM-Klassifikation.....	13
Tabelle 3: Einteilung des Gradings von SI-NEN anhand der Mitosezahl und/ oder des Ki67 Index.....	14
Tabelle 4: Studien zum Gesamtüberleben/ krankheitsspezifisches Überleben von SI-NEN Patienten.....	18
Tabelle 5: Studien zum krankheitsfreien Überleben/Rezidivrisiko von SI-NEN Patienten.....	19
Tabelle 6: Klinische und demographische Daten der Studienpatienten.....	24
Tabelle 7: Ergebnisse der Nachsorge.....	30
Tabelle 8: Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse.....	32
Tabelle 9: Korrelationsmatrix der Faktoren der schrittweisen Regression.....	32

1. Einleitung

1.1) Definition

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) leiten sich von den disseminierten endokrinen Zellen (früher auch neuroendokrinen Zellen) des Körpers ab. Diese sind am häufigsten im Gastrointestinaltrakt vertreten, kommen aber auch in der Lunge und im Urogenitaltrakt vor [50]. Disseminierte endokrine Zellen sind Zellen, die aus dem Neuroektoderm hervorgehen und die Fähigkeit zur Produktion von verschiedenen Hormonen besitzen [50].

Gastroenteropankreatische NEN (GEP-NEN) stellen eine heterogene Gruppe an Neoplasien des Verdauungstraktes dar. Diese gliedern sich in NEN des Front-, Mittel- und Enddarms. Zu den NEN des Frontdarms zählen jene der Bronchien, des Magens, des Duodenums und des Pankreas [32]. Mitteldarm-NEN setzen sich aus NEN des Jejunums, des Ileums, der Appendix vermiformis und des Colon ascendens sowie transversums zusammen [32]. NEN des Colon descendens und des Rektums bilden die Gruppe der Enddarm-NEN [32].

Jejunoileale NEN werden auch als NEN des Dünndarms (engl. small bowel neuroendocrine neoplasia; SI-NEN) zusammengefasst [32,61]. Duodenale NEN (D-NEN) sind hiervon abzugrenzen. Im Vergleich sind SI-NEN deutlich häufiger bösartig und treten bis zu 20fach öfter auf [42,62]. Auch die Therapie dieser Entitäten unterscheidet sich [42]. SI-NEN entstehen aus enterochromaffinen Zellen des Darms und können Serotonin und verschiedene Peptidhormone produzieren [50].

Erstmals wurde eine SI-NEN 1867 von Langerhans beschrieben [45,58]. Die Beschreibung als eigenständige Erkrankung erfolgte jedoch erst 1907 durch Oberndorfer, welcher diese als „Karzinoid“ bezeichnete [65]. Dieser Name sollte die Erkrankung als karzinom-ähnlich und gutartig beschreiben, da Oberndorfer fälschlicherweise annahm, SI-NEN seien harmlos und könnten nicht metastasieren [58].

Die Fähigkeit dieser Zellen zur Produktion und Sekretion von Serotonin wurde erst 1953 von Lembeck nachgewiesen [47].

Des Weiteren können NEN anhand ihrer Differenzierung untergliedert werden. Gut-differenzierte NEN werden auch als neuroendokrine Tumoren (NET) und schlecht-differenzierte NEN als neuroendokrine Karzinome (NEC) bezeichnet [74].

1.2) Anatomie von Jejunum und Ileum

Zum Verständnis der SI-NEN sind Kenntnisse der Anatomie von Jejunum und Ileum notwendig. Duodenum, Jejunum und Ileum bilden gemeinsam den Dünndarm. Das

Jejunum geht an der Flexura duodenojejunalis aus dem Duodenum hervor. An dieser Stelle ist der Dünndarm am Treitzband befestigt. Das Jejunum geht wiederum unscharf begrenzt in das Ileum über, welches an der Ileocoecalklappe ins Coecum mündet [5]. Jejunum und Ileum messen gemeinsam etwa 3 - 5 m. Die arterielle Versorgung erfolgt über Gefäße aus der A. mesenterica superior und der venöse Abfluss mündet in die V. portae [5].

Im Querschnitt grenzt an das Lumen des Darmes die Mukosa, bestehend aus Lamina epithelialis, Lamina propria und Lamina muscularis mucosae. Auf diese folgt die bindegewebige Tela submucosa, der sich wiederum die Muskularis propria aus 2 Muskelschichten anlagert. Weiter außen folgen Subserosa und Serosa, die den äußersten Teil der Wand von Jejunum und Ileum bilden [5].

1.3) Epidemiologie

SI-NEN sind relativ selten bei Inzidenzen zwischen 0,39/100.000 Einwohner in England und 1,12/100.000 Einwohner in Schweden [20,41]. Die Inzidenzen von SI-NEN steigen jedoch kontinuierlich an [57,89]. In einer Autopsiestudie wurde eine Inzidenz von 5,3/100.000 Individuen/Jahr für den Zeitraum von 1970-1982 in Schweden [21] ermittelt und in den USA vervierfachte sich die Inzidenz innerhalb von 30 Jahren [98]. Mittlerweile stellt die SI-NEN somit vor dem Adenokarzinom den häufigsten Dünndarmtumor dar [8,42]. Der Inzidenzanstieg wird unter anderem durch heutzutage verbesserte Untersuchungsmethoden und resultierend häufigere Diagnosestellung begründet [31,38].

In Studien wird oftmals ein leichter Überhang an erkrankten Männern beobachtet [8,20,41,98]. Vor allem Patienten ab dem 50. Lebensjahr sind von SI-NEN betroffen. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt in großen Inzidenzstudien bei 65 Jahren [8,20,41,98].

Afroamerikaner scheinen im Vergleich zu weißen Menschen häufiger betroffen zu sein, wohingegen Asiaten seltener betroffen sind [98].

Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer SI-NEN sind weitgehend unerforscht. Eine Metaanalyse mehrerer Studien ergab allerdings, dass das SI-NEN Risiko durch eine familiäre Karzinomgeschichte 1,34fach, durch kolorektale Karzinome in der Familiengeschichte 1,43fach und durch Rauchen 1,4fach erhöht ist [30].

Während hereditäre Syndrome, wie beispielsweise das MEN1-Syndrom für viele andere NEN einen Risikofaktor darstellt, spielen diese für die Entstehung von SI-NEN keine wesentliche Rolle [39]. Hereditäre Formen von SI-NEN sind jedoch beschrieben und

werden durch Keimbahnmutationen des Inositol Polyphosphat Multikinase (IPMK) Gens oder des mutY-DNA Glycosylase (MUTYH) Gens verursacht [19,80]. Die IPMK ist an der Aktivierung des Tumorsuppressors p53 beteiligt und die MUTYH dient dem Schutz der DNA vor oxidativem Stress [19,80].

1.4) Symptomatik

Die Symptome bei Vorliegen einer SI-NEN sind zumeist unspezifisch in Form von Bauchschmerz, Obstruktionen, Diarrhöen oder Gewichtsverlust [41]. Auch im Falle von Fernmetastasen können lediglich milde Symptome vorliegen [41].

Das Karzinoidsyndrom beschreibt spezifische Symptome neuroendokriner Tumoren und wird durch Sekretion von Serotonin aus hormonell aktiven Neoplasien verursacht [6]. Ein Auftreten des Syndroms ist mit einem vorangeschrittenen Krankheitsstadium assoziiert [29]. Im Falle von Lebermetastasen entfällt durch die Umgehung der Leber der dortige Abbau der auslösenden Hormone, sodass mehr als die Hälfte der Stadium IV SI-NEN Patienten vom Karzinoidsyndrom betroffen ist [29,91]. Aufgrund des hohen Anteils von 60-70% an Patienten mit Lebermetastasen tritt das Karzinoidsyndrom bei SI-NEN vergleichsweise häufig auf [25,29,64,85]. Die Symptome umfassen sekretorische Diarrhöen, Flushing (Erröten der Haut, insbesondere des Gesichtes), Bronchokonstriktion und eine rechtsseitig betonte Endokardfibrose (Hedinger-Syndrom) [54]. Das Karzinoidsyndrom geht mit einer Verschlechterung von Lebensqualität und Überlebenszeit einher [6,29].

Insbesondere während der Narkoseeinleitung oder Operation von SI-NEN Patienten ist eine Erschwerung der Symptome zu einer potentiell lebensbedrohlichen Karzinoidkrise mit Tachykardie und Schwankungen des Blutdrucks möglich [94].

1.5) Diagnostik

Wie oben beschrieben wird die steigende Inzidenz unter anderem auf heutzutage bessere diagnostische Möglichkeiten zurückgeführt, durch welche auch asymptomatische Erkrankungen diagnostiziert werden [31,38].

Der Fund einer SI-NEN ist in der Koloskopie möglich, falls sich die Neoplasie durch die Ileocoecalklappe in das Colon vorwölbt. Andernfalls kann auch eine Videokapselendoskopie oder eine Doppelballon-Enteroskopie zur Diagnose führen. Diese Verfahren zählen allerdings nicht zu den Routineverfahren [61].

Die Videokapselenteroskopie wurde von Iduna et al. erfunden [33]. Eine kabellose Kapsel wird vom Patienten geschluckt und überträgt während der Passage des Gastrointestinaltraktes Bilder an einen tragbaren Recorder [33].

Im Gegensatz hierzu kommt bei der Doppel-Ballon-Enteroskopie ein Endoskop mit Ballon und ein Overtube mit Ballon zum Einsatz. Unter abwechselnder In- und Desufflation erfolgt der Vorschub des Endoskops und des Overtubes. Durch Kombination einer oralen und analen Doppelballon-Enteroskopie wird angestrebt, den gesamten Dünndarm darzustellen [77].

In einer Metaanalyse präsentierten Rossi et al. die Kapselretention als häufigste Komplikation der Videokapselenteroskopie und Pankreatitis, Blutung oder Perforation des Darms als häufigste Komplikationen der Doppelballon-Enteroskopie [77]. Komplikationen treten jedoch selten auf und die Verfahren werden als sicher betrachtet. Aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse kann zur genauen diagnostischen Wertigkeit bei SI-NEN aktuell keine Aussage getroffen werden [77].

Zur Darstellung des Primärtumors, Lymphknotenmetastasen und solider Metastasen wird die Schnittbildgebung in Form von CT oder MRT mit anschließender funktioneller Somatostatin-Rezeptor-Bildgebung empfohlen [61].

In GEP-NEN ist die Inzidenz mit 80-100% sowie die Dichte von Somatostatin-Rezeptoren besonders hoch [73]. Bei einer Szintigraphie können mit Hilfe radioaktiv markierter Somatostatin-Analoga Primärtumoren oder Metastasen neuroendokriner Tumoren dargestellt werden [40]. Dies gelingt in etwa der Hälfte der Patienten mit GEP-NEN, womit die Sensitivität der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) geringer ist als die der CT [34]. Im Falle von SI-NEN hängt die Erfolgswahrscheinlichkeit von der Tumorgröße ab [55].

Die Expression der Somatostatin-Rezeptoren von NEN kann auch für eine Positronenemissionstomographie (PET) genutzt werden. NEN werden in der Regel durch ⁶⁸Ga-markierte Somatostatin-Analoga sichtbar [11]. Die ⁶⁸Ga-DOTATOC PET ist der Szintigraphie bei der Darstellung von NEN überlegen [46]. Zur Diagnostik wird die ⁶⁸Ga-DOTATOC PET heute in der Regel mit einer CT kombiniert [61]. Dennoch gelingt auch durch diese Vorgehensweise nicht die präoperative Darstellung aller Primärtumoren [63]. Die Abdomensonographie liefert hingegen lediglich beim Nachweis von Lebermetastasen gute Ergebnisse [18].

Auch Laborwerte sollten in die Diagnostik der SI-NEN mit einbezogen werden. Chromogranin A (CgA) ist ein Marker aller NEN und kann so auch bei SI-NEN erhöht sein. Außerdem hat CgA sowohl für GEP-NET allgemein als auch für SI-NEN im

Speziellen eine prognostische Aussagekraft in Bezug auf das Patientenüberleben [4,23,71]. Dieser Zusammenhang wird auf eine Abhängigkeit des CgA von der Tumorzellmasse zurückgeführt [61]. Für das CgA besteht allerdings eine Gefahr der Missinterpretation. Hohe Werte treten unter anderem auch bei Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und einer Vielzahl anderer Tumoren auf [27,61].

Des Weiteren kann die Testung von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im 24-Stunden-Urin durchgeführt werden. 5-HIES ist als Abbauprodukt des Serotonins sehr gut zum Nachweis eines Karzinoidsyndroms und ebenfalls zur Diagnostik der SI-NEN einsetzbar. Zur endgültigen Diagnose einer SI-NEN ist eine pathologische Aufarbeitung des OP-Präparates oder einer Leberbiopsie erforderlich.

Die ENETS empfiehlt ein Staging der SI-NEN am OP-Präparat nach der UICC TNM Klassifikation und ein Grading nach Ki67 [10,61,75]. Die Klassifikation gilt allerdings nur für SI-NEN Patienten. SI-NEC Patienten werden nach der Klassifikation für Karzinome des Dünndarms klassifiziert [10].

Die Untergliederung anhand der achten Edition der UICC TNM Klassifikation erfolgt nach der Ausdehnung des Primärtumors (T0-4), sowie dem Vorhandensein und der Anzahl von Lymphknotenmetastasen (N1, N2) und Fernmetastasen (M1). Von Fernmetastasen ist in den meisten Fällen die Leber betroffen. Abhängig von der Lokalisation kann diesbezüglich weiter untergliedert werden (M1a, M1b, M1c) [10].

Tabelle 1. Achte Edition der UICC TNM-Klassifikation für SI-NEN. Eigene Darstellung nach Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C [10].

T	Infiltrationstiefe primärer SI-NEN
TX	Infiltrationstiefe nicht beurteilbar
T0	Kein SI-NET nachweisbar
T1	Infiltration von Mukosa/ Submukosa und SI-NET Größe ≤ 1 cm
T2	Infiltration von Muskularis propria oder SI-NET Größe > 1 cm
T3	Infiltration von Subserosa
T4	Infiltration von Peritoneum (Serosa)/ anderer Organe
<hr/>	
N	Metastasen regionaler Lymphknoten
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Kein Nachweis regionaler Lymphknotenmetastasen
N1	Nachweis von < 12 regionalen Lymphknotenmetastasen
N2	Nachweis von ≥ 12 regionalen Lymphknotenmetastasen
<hr/>	
M	Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Kein Nachweis von Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen
M1a	Nur Lebermetastasen
M1b	Nur extrahepatische Metastasen
M1c	Hepatische und extrahepatische Metastasen

Das Staging richtet sich nach der TNM Formel. Patienten befinden sich im Krankheitsstadium III bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen (N1,N2) und in Krankheitsstadium IV bei Nachweis von Fernmetastasen (M1). Bei Ausschluss von Metastasen befinden sich die Patienten abhängig von der Ausdehnung des Primärtumors (T1-4) in Krankheitsstadium I, II oder III [10].

Tabelle 2. Stadieneinteilung für SI-NEN nach Achter Edition der UICC TNM-Klassifikation. Eigene Darstellung nach Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C [10].

Krankheitsstadium	T - Infiltrationstiefe	N - regionale Lymphknoten	M - Fernmetastasen
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2, T3	N0	M0
Stadium III	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	N1, N2	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Da das Überleben von SI-NEN Patienten stark von dem Krankheitsstadium abhängt, ist ein Staging von großer Wichtigkeit [64,85].

Weitere von der Pathologie zu bestimmende Werte sind Perineuralinvasion (PNI) und lymphovaskuläre Invasion (LVI). Die Perineuralinvasion ist die Invasion von Nerven durch Zellen einer Neoplasie und kann unabhängig von Lymphknotenmetastasen und

lymphovaskulärer Invasion auftreten. Dabei ist die PNI ein prognostisch ungünstiger Faktor für viele maligne Erkrankungen [49]. Bei der lymphovaskulären Invasion liegen Zellen der Neoplasie im Lumen von Lymph- oder Blutgefäßen im Bereich des Primärtumors vor [51].

Das Grading von SI-NEN beschreibt die Aktivität der Proliferation und somit deren Aggressivität [10,61,75]. Rindi et al. empfehlen das Grading anhand des Ki67 Index und/oder der Mitoseanzahl/ 10 High Power Fields (HPF) zu bewerten, welcher sich die ENETS anschloss [10,61,75]. Die Messungen sollen dabei jeweils in Bereichen der höchsten Wachstumsaktivität erfolgen. 10 HPF entsprechen einer Fläche von 2mm². Der Ki67 Index wird mithilfe von MIB1-Antikörpern an 500 - 2000 Tumorzellen bestimmt [10,75].

Tabelle 3. Einteilung des Gradings von SI-NEN anhand der Mitosezahl und/ oder des Ki67 Index. Eigene Darstellung nach Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C [10].

SI-NEN Grade	Mitoseanzahl	Ki67 Index
G1	<2/ 10 HPF	≤2 %
G2	2-20/ 10 HPF	3-20 %
G3	>20/ 10 HPF	>20 %

1.6) Therapieoptionen

1.6.1) Chirurgische Therapie

Die Therapie von SI-NEN ist abhängig vom Krankheitsstadium. Die ENETS empfiehlt eine kurative Operation für alle Patienten mit lokalisierter oder regionaler Krankheit (ENETS Stadien I-III).

Trotz kleiner Tumorgöße und einer meist guten Differenzierung ist eine Metastasierung der SI-NEN in regionale Lymphknoten häufig [59]. Dies ist bereits bei SI-NEN < 10 mm in der Hälfte der Erkrankungen der Fall [92]. Mesenteriale Lymphknotenmetastasen werden oft größer als der Primärtumor und können mit einer typischen peritumoralen Fibrose zu Dünndarmobstruktion und -ischämie führen [2,52,66]. Die radikale Lymphadenektomie (von mindestens 8 Lymphknoten) entlang der A. mesenterica superior wird deshalb neben der Tumorsektion empfohlen und ist mit einem verbesserten Patientenüberleben assoziiert [44,59,70,93].

Intraoperativ sollte der gesamte Dünndarm distal des Treitzbandes bis zur Ileocecalklappe beidhändig abgetastet werden, da multifokale SI-NEN in etwa 35% der Fälle auftreten [28,41,96]. Dieses Verfahren ist der präoperativen Bildgebung zur

Detektion von Multifokalität nachweislich überlegen [71]. Aufgrund des Stellenwertes der bidigitalen Palpation von Jejunum und Ileum, wird ein laparoskopisches Vorgehen derzeit nicht empfohlen [70].

Einige Studien verzeichnen auch deutlich höhere Raten von bis zu 56% an multifokalen SI-NEN [24,35]. Patienten mit einer multifokalen Erkrankung haben eine schlechtere Prognose und ihnen müssen längere Darmabschnitte entfernt werden [35,96].

Bei der kurativen Operation wird das betroffene Darmsegment entfernt und eine Lymphadenektomie durchgeführt. Im Falle von Tumorlokalisationen im terminalen Ileum erfolgt dies in Form einer Hemikolektomie rechts. Bei einer SI-NEN im mittleren Ileum oder Jejunum wird eine Dünndarmsegmentresektion mit reverser Lymphadenektomie der mesenterialen Lymphknoten durchgeführt. [60,61].

Bei der Operation ist eine R0 Resektion anzustreben, da diese in mehreren Studien mit einem verbesserten krankheitsspezifischen Überleben korrelierte [28,43]. Auch im Falle von resektablen Lebermetastasen sollten diese mit einem potentiell kurativen Therapieansatz operativ entfernt werden [32,70]. Voraussetzung hierfür ist jedoch vorab der Ausschluss einer G3 Neoplasie und extrahepatischer Fernmetastasen [79]. Außerdem kann Tumorwachstum, welches Mesenterialgefäße komplett einschließt oder sich nach retroperitoneal erstreckt, eine kurative Operation unmöglich machen [66].

Nach einer kurativen Operation wird derzeit keine adjuvante Therapie von führenden Leitlinien empfohlen [9,61].

Patienten, bei denen eine kurative Operation nicht mehr möglich ist, kann eine palliative Resektion des Primärtumors und befallener Lymphknoten angeboten werden, um Sekundärkomplikationen wie Tumorblutung oder Darmverschluss vorzubeugen [52]. In einigen Studien konnte des Weiteren eine Verbesserung des Überlebens durch Entfernung des Primärtumors nachgewiesen werden [1,26,72].

1.6.2) Weitere Therapieoptionen

Neben der chirurgischen Resektion gibt es auch medikamentöse, radiologische und nuklearmedizinische Ansätze zur Therapie von SI-NEN [69].

Führende Leitlinien empfehlen Somatostatin-Analoga (SSA) als Therapie der ersten Wahl im Falle eines palliativen Behandlungskonzepts [69,84]. Aufgrund der Häufigkeit der Expression von Somatostatin-Rezeptoren, ist die Therapie meistens anwendbar. Die NANETS empfiehlt bei Mitteldarm NEN unabhängig vom Ergebnis einer SST-Rezeptor-

Bildgebung mit der SSA-Therapie zu beginnen [84]. Es konnte sowohl eine antiproliferative als auch eine antisekretorische Wirkung der SSA auf NEN nachgewiesen werden [12,67,76,78,87]. Diese wirken sich somit auch positiv auf die Symptomkontrolle eines Karzinoidsyndroms aus [67,78].

Außerdem sollten Patienten mit einem Karzinoidsyndrom auch perioperativ SSA erhalten. So kann die Inzidenz einer Karzinoidkrise bei SI-NEN Patienten im Stadium IV auf unter 5% gesenkt werden [94].

Wenn es bei Patienten unter SSA-Therapie zu einem Krankheitsprogress kommt, profitieren Patienten mit Somatostatin-Rezeptor-positiven Mitteldarm NEN von einer Peptidrezeptor Radionukleotidtherapie (PRRT) [83]. Auch bei der PRRT wird die Überexpression von SST-Rezeptoren genutzt. Betastrahlung-emittierende Radionukleotide werden dazu an SSA gekoppelt und NEN Patienten injiziert. Die Radiotherapie greift somit unmittelbar an den Tumorzellen an [83].

Patienten mit geringer oder fehlender Somatostatin-Rezeptor-Ausprägung profitieren nicht von einer Therapie, die auf SSA zurückgreift. In diesem Fall ist die Gabe von Everolimus, einem mTor-Inhibitor, empfohlen [84]. Die Therapie mit Everolimus war in mehreren Studien in der Lage den Krankheitsprogress von NEN zu stoppen [97,99].

Lebermetastasen können bei einem palliativen Therapiekonzept durch hepatische arterielle Embolisation behandelt werden. Es wird zwischen transarterieller Embolisation, transarterieller Chemoembolisation und Radioembolisation unterschieden. Hierbei werden Lebergefäße selektiv embolisiert, gegebenenfalls in Kombination mit einem Chemotherapeutikum beziehungsweise eines Betastrahlers (⁹⁰Yttrium) [86]. Aktuell zeigt sich jedoch keines der 3 Vorgehen als den anderen überlegen [36,84].

1.6.3) Nachsorge

Auch die Nachbeobachtung variiert je nach Tumorstadium, sollte jedoch bei allen Patienten lebenslang erfolgen. So wird Patienten nach radikaler, kurativer Operation eine Nachsorge in Abständen von 6-12 Monaten von ENETS empfohlen [61]. Im Falle einer palliativen Situation wird zu Kontrollen in Abständen von initial 3-6 Monaten geraten. Diese können, abhängig vom Verlauf, gegebenenfalls verlängert werden.

Eine Sonderstellung nehmen neuroendokrine Karzinome des Dünndarms ein. Bei diesen sollten die Folgeuntersuchungen 3 Monate nicht überschreiten.

Im Rahmen der Nachsorge rät die ENETS zur Überprüfung von CgA im Blutserum und 5-HIES im Urin sowie einer triphasischen CT [61]. Wird ein Rezidiv vermutet, sollte außerdem eine SRS oder eine DOTATOC PET/CT durchgeführt werden.

1.7) Prognose

Das 5-Jahres-Überleben von SI-NEN Patienten liegt in Studien bei etwa 60-70% [22,57,64]. Wie die Inzidenz, hat sich auch das Gesamtüberleben innerhalb der letzten 60 Jahre gesteigert, was von Experten auf verbesserte Diagnostik, effektivere Therapieoptionen und multimodale sequentielle oder simultane Behandlungen zurückgeführt wird [16,38,89,98,101].

Das Überleben variiert jedoch wie zuvor beschrieben je nach Stadium der Erkrankung [22,64]. Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen in Studien bei 73,8-100% bei lokaler Erkrankung, 72-91% bei regionaler Erkrankung und 43,2-72% bei distanter Erkrankung [57,64,85].

Aufgrund der häufig unspezifischen Symptomatik liegen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits bei 60-70% der Patienten Lebermetastasen vor [25,64,85]. So besteht oft keine Möglichkeit zur kurativen Operation und die Krankheitsprognose ist verschlechtert.

Viele weitere Faktoren beeinflussen das Gesamtüberleben sowie das krankheitsspezifische Überleben von SI-NEN Patienten negativ [7,22,37,44,64,71,95,101]. Insbesondere fortgeschrittenes Alter und fortgeschrittene Erkrankung scheinen sich nachteilig auszuwirken [22,41,43,61,95,101]. Demgegenüber steht die R0 Resektion als protektiver Faktor [43]. Die Tabelle 4 verleiht einen Überblick über Risikofaktoren für ein verkürztes Überleben bei SI-NEN Patienten aus bisherigen Studien.

Tabelle 4. Überblick über Studien zum Risiko auf Gesamtüberleben/ krankheitsspezifisches Überleben bei SI-NEN Patienten.

Autoren, Veröffentlichung	Eingeschlossene Patienten	Risikofaktoren
Zar N, Garmo H, Holmberg L et al. (2004) [101]	2526 Patienten mit SI-NEN oder D-NEN (96,5% SI-NEN)	Alter, Erkrankung weiter in Vergangenheit (1960-90) *
Bergestuen DS, Aabakken L, Holm K et al. (2009) [41]	258 Patienten mit SI-NEN, ileocecalen oder D-NEN (78% SI-NEN)	Fernmetastasen, erhöhtes CgA, Alter *
Landerholm K, Zar N, Anderson E et al. (2011) [43]	145 Patienten mit SI-NEN	Alter, Krankheitsstadium, Keine R0 Resektion *
Norlén O, Stålberg P, Öberg K et al. (2012) [64]	603 Patienten mit SI-NEN	LK-Metastasen mesent./ fernabd., Tumorlast bei Lebermetastasen, extrabd. Metastasen, Peritonealkarzinose, keine Resektion von Primärtumor/ mesent. LK *
Srirajaskanthan R, Ahmed A, Prachialias A et al. (2013) [82]	138 Patienten mit SI-NEN und D-NEN (98% SI-NEN)	Keine Primärtumorresektion, Hedinger Syndrom *
Landry CS, Lin HY, Phan A et al. (2013) [44]	1364 Patienten mit SI-NEN	Resektion von ≤ 7 LK *
Pasquer A, Walter T, Hervieu V et al. (2015) [71]	107 Patienten mit SI-NEN	Erhöhtes CgA, Peritonealkarzinose *
Kim MK, Warner RRP, Ward SC et al. (2015) [37]	2984 SI-NEN Patienten nach Operation bei regionaler SI-NEN	Höhe der LK-Ratio *
Wu L, Fu J, Wan L et al. (2017) [95]	3408 Patienten mit SI-NEN oder D-NEN (58,4% SI-NEN)	Alter, Tumorgöße, schlechte Differenzierung, tiefe Infiltration, keine Operation *
Folkestad O, Wasmuth HH, Mjones P et al. (2020) [22]	186 Patienten mit SI-NEN	Hedinger Syndrom, Notfalloperation, keine kurative Operation, Alter, intraop. SI-NEN Diagnose, weiteres Karzinom, Krankheitsstadium *

Autoren und Veröffentlichung der Studie, eingeschlossene Patienten und Risikofaktoren der jeweils präsentierten Studien. * - Risikofaktoren in multivariater Analyse ermittelt. mesent. – mesenterial, fernabd. – fernabdominal, extraabd. – extraabdominal, LK – Lymphknoten, intraop. – intraoperativ

1.7.1) Krankheitsrezidiv

Rezidive treten nach kurativer Operation häufig auf. In klinischen Studien wurden Rezidivraten von etwa 30-40% bei SI-NEN Patienten nach einer solchen Operation beobachtet [15,48,53,81]. Die Gefahr eines Krankheitsrezidivs nach kurativer Operation war in einer Studie für Patienten mit NEN bei Lokalisation im Jejunum/Ileum am höchsten [13]. Bisher konnten nur wenige Studien Risikofaktoren für ein Krankheitsrezidiv nach kurativer Operation lokoregionaler SI-NEN benennen. Die Ergebnisse sind weiterhin nicht miteinander übereinstimmend. Zu den bisher präsentierten Risikofaktoren für ein verkürztes rezidivfreies Überleben zählen Tumorausdehnung und -größe, Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, Anzahl resezierter Lymphknoten beziehungsweise Lymphknotenmetastasen, lymphovaskuläre und perineurale Invasion, Tumorstadium, Multifokalität, Alter, weitere Karzinomkrankung und eingesetzte Diagnostik [13,15,38,43,48,53]. Tabelle 5 stellt Studien zum Rezidivrisiko dar.

Tabelle 5. Überblick über Studien zum krankheitsfreien Überleben/ krankheitsspezifischen Überleben/ Rezidivrisiko von SI-NEN Patienten nach kurativer Operation.

Autoren, Veröffentlichung	Eingeschlossene Patienten	Risikofaktoren
Le Roux C, Lombard-Bohas C, Delmas C et al. (2011) [48]	100 Patienten mit NEN des Ileums	Distante mesent. LK-Metastasen, Multifokale NEN *
Landerholm K, Zar N, Anderson E et al. (2011) [43]	74 Patienten mit R0 Resektion eines SI-NEN	Krankheitsstadium *
Manguso N, Johnson J, Harit A et al. (2017) [53]	147 Patienten mit SI-NEN	LK-Metastasen, mesent. Tumorausdehnung, LVI, PNI
Cives M, Anaya DA, Soares H et al (2018) [15]	129 Patienten mit Mitteldarm-NEN (>90% SI-NEN)	Resektion von ≤ 17 LK*
Zaidi MY, Lopez-Aguiar AG, Dillhoff M et al. (2019) [100]	199 Patienten mit SI-NEN	≥ 4 tumorpositive LK*
Kim S, Marcus R, Wells ML et al. (2020) [38]	178 Patienten mit SI-NEN und D-NEN (57,4% SI-NEN)	Tumorgröße, Diagnose nicht in CT Enterographie
Folkestad O, Wasmuth HH, Mjølner P et al. (2020) [22]	186 Patienten mit SI-NEN	Alter, weiteres Karzinom *

Autoren und Veröffentlichung der Studie, eingeschlossene Patienten und Risikofaktoren der jeweils präsentierten Studien. * - Risikofaktoren in multivariater Analyse ermittelt. mesent. – mesenterial, LK – Lymphknoten, LVI – lymphovaskuläre Invasion, PNI - Perineuralinvasion

2. Fragestellung der Untersuchung

In der vorliegenden Studie sollten potentielle prognostische Faktoren nach kurativer Resektion von lokoregionalen SI-NEN evaluiert werden.

3. Material und Methoden

3.1.1. Patienten

Die prospektive chirurgische NET Datenbank des ENETS Zentrums der Phillips-Universität Marburg wurde nach Patienten, welche zwischen Januar 2000 und Mai 2020 aufgrund einer lokoregionalen SI-NEN operiert wurden, durchsucht. Patienten wurden nur in die Studie eingeschlossen, falls eine kurative Operation durchgeführt wurde und zu diesem Zeitpunkt ein Krankheitsstadium I-III vorlag. Ebenfalls wurden nur Patienten berücksichtigt, sofern die Diagnose einer SI-NEN histopathologisch durch immunhistochemische Färbung der Operationsresektate auf CgA und Synaptophysin bestätigt wurde.

Die Tumoren wurden nach der achten Edition der UICC TNM Klassifikation in Stadien eingeteilt und das Tumorwachstum anhand des Ki67 Index untergliedert [10,61,75]. Aus den Berichten der Pathologie wurden Tumorlokalisierung und -größe, Anzahl der SI-NEN und die Länge des Dünndarmresektats recherchiert. Aus den Patientenunterlagen wurden außerdem Symptome bei Diagnosestellung, zielführende Diagnostik, präoperative Bildgebung, präoperative Werte von 5-HIES und CgA, vorherige abdominale Operationen, Therapie mit Somatostatin-Analoga und postoperative Komplikationen retrospektiv ausgewertet.

Den Operationsberichten wurden Tumorlokalisierung und Größe des Primärtumors, Multifokalität sowie die Art der Operation und das Ausmaß der Lymphknotenresektion entnommen.

Am Universitätsklinikum Marburg ist die Operation zur Entfernung des Primärtumors eine rechtsseitige Hemikolektomie, falls die SI-NEN in den distalen 40 cm des Ileums lokalisiert ist. Bei Lokalisation weiter proximal im Ileum oder Jejunum wird eine Dünndarmsegmentresektion durchgeführt. Zusätzlich wird unabhängig vom Lymphknotenstatus bei jedem Patienten eine systematische mesenteriale Lymphadenektomie bis zur unteren Grenze des Pankreas durchgeführt (Level III nach Öhrvall [66]). Vor Resektion wird der gesamte Dünndarm von zwei Chirurgen zur Detektion multifokaler SI-NEN bidigital palpiert.

Postoperative Komplikationen wurden nach Dindo und Clavien klassifiziert [17]. Für die statistischen Analysen wurden nur klinisch relevante postoperative Komplikationen (Dindo und Clavien ≥ 3) berücksichtigt.

Die Patienten wurden in der Viszeral-, Thorax-, und Gefäßchirurgie oder Gastroenterologie und Endokrinologie des Universitätsklinikums Marburg nachbeobachtet. Die Ergebnisse der Nachbeobachtung wurden bis zum Tod des Patienten oder bis zum Ende des Evaluationszeitraums (31.05.2020) erfasst. Die Nachbeobachtungsuntersuchungen beinhalteten eine körperliche Untersuchung, die Bestimmung von CgA und eine abdominelle Schnittbildgebung (gegebenenfalls auch Somatostatin-Rezeptor-Bildgebung). Die Nachsorge wurde, entsprechend der ENETS Guidelines, für 5 Jahre in 6 Monats-Zyklen und anschließend jährlich durchgeführt [3]. Die Studie wurde durch ein positives Votum der Philipps-Universität Marburg befürwortet.

3.1.2. Endpunkte

Endpunkte der Studie waren das krankheitsfreie und krankheitsspezifische Überleben sowie das Gesamtüberleben. Zum Erhebungszeitpunkt wurde den Patienten einer der Krankheitsstadien „No Evidence of Disease“, „Death of unrelated Cause“, „Alive with Disease“ oder „Death of Disease“ zugewiesen.

Ein SI-NEN Rezidiv war definiert als Rezidiv in Dünndarm, Lymphknoten oder als Fernmetastase mit Bestätigung in der funktionellen Somatostatin-Rezeptor-Bildgebung und/oder Histologie.

Das Gesamtüberleben eines Patienten wurde in Monaten gemessen. Dieses berechnete sich aus der Zeit von kurativer Operation bis zum Tod beziehungsweise bis zum Ende des Evaluationszeitraums (31.05.2020). Das krankheitsfreie Überleben wurde ebenfalls in Monaten gemessen, als Zeitraum von kurativer Operation bis zum Tod, Nachweis eines Rezidivs oder Ende des Evaluationszeitraums. Auch das krankheitsspezifische Überleben wurde in Monaten berechnet und gibt den Zeitraum von kurativer Operation bis zum „Death of Disease“ an.

3.2. Methoden

Alle untersuchten Merkmale der Patienten wurden in einer anonymisierten Datenbank festgehalten. Diese wurde mit Microsoft Excel 2013 (v.15.0.5345.1000) erstellt.

Die Ergebnisse kategorischer Merkmale wurden als Häufigkeit mit zugehörigem Prozentsatz angegeben, im Fall von fortlaufenden Variablen wurde der entsprechende

Median sowie die Spannweite der Ergebnisse angegeben. Dies wurde sowohl für alle Patienten als auch für jeweils alle Patienten mit beziehungsweise ohne Rezidiv im Follow-up durchgeführt. Zur Visualisierung der Daten des Patientenkollektivs wurde ein Boxplot für das Alter bei Operation und ein Kreisdiagramm für die Krankheitsstadien erstellt.

3.2.1. Statistische Verfahren

Die statistische Signifikanz wurde als $p \leq 0,05$ für alle Analysen definiert.

Zur Beschreibung des Patientenkollektivs wurde der Mann-Whitney-U-Test bei verhältnisskalierten Variablen und der Chi-Quadrat-Test, beziehungsweise der exakte Test nach Fisher bei dichotomen Einflussvariablen angewandt. Der exakte Test nach Fisher wurde im Falle von Subgruppen < 5 genutzt.

Zur Untersuchung der Einflussfaktoren in Bezug auf den Krankheitsverlauf wurde zunächst eine univariate Cox-Regression genutzt. Einflussfaktoren mit einer statistischen Signifikanz in der univariaten Analyse wurden im Anschluss in eine multivariate Cox-Regression eingeschlossen, welche in einem schrittweisen Verfahren durchgeführt wurde. Es wurde eine Korrelationsmatrix der eingeschlossenen Variablen erstellt. Kollinearität wurde bei einem Korrelationskoeffizienten $\geq 0,5$ bzw. $\leq -0,5$ angenommen. Für die in der multivariaten Analyse statistisch signifikanten Einflussfaktoren wurden Kaplan-Meier Kurven erstellt, um das Auftreten von Rezidiven zu visualisieren. Weitere Kaplan-Meier Kurven wurden zur Analyse des krankheitsspezifischen Überlebens erstellt. In den Kaplan-Meier Kurven ist der p-Wert des zugehörigen Log-Rank-Tests angegeben.

Die statistische Analyse und das Erstellen aller Grafiken erfolgte mit R Studio für Mac (v.1.1.456).

4. Ergebnisse

4.1) Patientenkollektiv

Während des untersuchten 20jährigen Zeitintervalls (2000-2020) wurden 203 Patienten mit einem SI-NEN am ENETS Exzellenzzentrum Marburg operiert. Von diesen wurden 65 (32%) Patienten bei lokoregional begrenzter Erkrankung potentiell kurativ reseziert und im Zuge der Studie untersucht. 38 (58,5%) der Patienten waren männlich und das mediane Alter bei Operation lag bei 59 (Spannweite 37-87) Jahren. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren 41 (63,1%) der Patienten symptomatisch. Das häufigste Symptom waren abdominelle Schmerzen (68,3%), gefolgt von Obstipationen (31,7%), Diarrhöen (19,5%), gastrointestinalen Blutungen (19,5%) und Gewichtsverlust (12,2%). Die SI-NEN konnte präoperativ bei 54 (83,1%) Patienten durch eine Bildgebung wie CT, MRT, Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie oder ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT und bei 29 (44,6%) Patienten in einer Koloskopie dargestellt werden.

Perioperativ erhielten 12 (18,5%) Patienten eine SSA-Behandlung.

Intraoperativ konnte der Großteil der Tumoren (n=58, 89,2%) im Ileum lokalisiert werden. Bei 41 (63,1%) Patienten wurde eine rechtsseitige Hemikolektomie oder Ileocoecalresektion und bei 24 (36,9%) Patienten eine Dünndarmsegmentresektion durchgeführt. In 24 (36,9%) der 65 Fälle wurde mehr als 40 cm Dünndarm entfernt.

Anhand der histopathologischen Berichte war zu erkennen, dass 25 (38,5%) Patienten an einer multifokalen SI-NEN litten. Bei 57 (87,7%) Patienten lag ein G1 Grading, bei 8 (12,3%) Patienten ein G2 Grading und bei keinem der Patienten lag ein G3 Grading vor. In 16 von 63 (25,4%) Fällen erreichte die maximale Tumorgröße mindestens 2 cm. Bei 58 (89,2%) Patienten wurde eine R0-Resektion, bei den Übrigen eine R1-Resektion festgestellt.

Die mediane Anzahl der entfernten Lymphknoten lag bei 14 (Spannweite 4-56), wobei ein signifikanter Unterschied der entfernten Lymphknoten zwischen Hemikolektomie/Ileocoecalresektion gegenüber Dünndarmsegmentresektion beobachtet werden konnte (Median 16 vs. 11, p = 0,01 im Mann-Whitney-U-Test). Bei 15 (23,9%) Patienten wurde postoperativ eine Lymphknoten-Ratio von $\geq 0,3$, und bei 6 (9,2%) Patienten eine Ratio von $> 0,5$ festgestellt.

Das Vorliegen einer Perineuralinvasion wurde in 16 von 33 (48,4%) Fällen dokumentiert. Eine lymphovaskuläre Invasion in 25 von 58 (43,1%) Fällen.

Bei Operation befanden sich 6 (9,2%) Patienten in Stadium I, 5 (7,7%) Patienten in Stadium II, und die verbleibenden 54 (83,1%) Patienten in Stadium III der Erkrankung.

Klinisch relevante postoperative Komplikationen traten bei 20 (30,8%) der Patienten auf. Die Mortalität der Operationen lag bei 0%. Die o.g. klinischen Daten wurden in Tabelle 6 zusammengefasst. Zusätzlich wurde die Altersverteilung der Patienten bei Operation in einem Boxplot in Abbildung 1 und die Stadienverteilung der Patienten einem Kreisdiagramm in Abbildung 2 veranschaulicht.

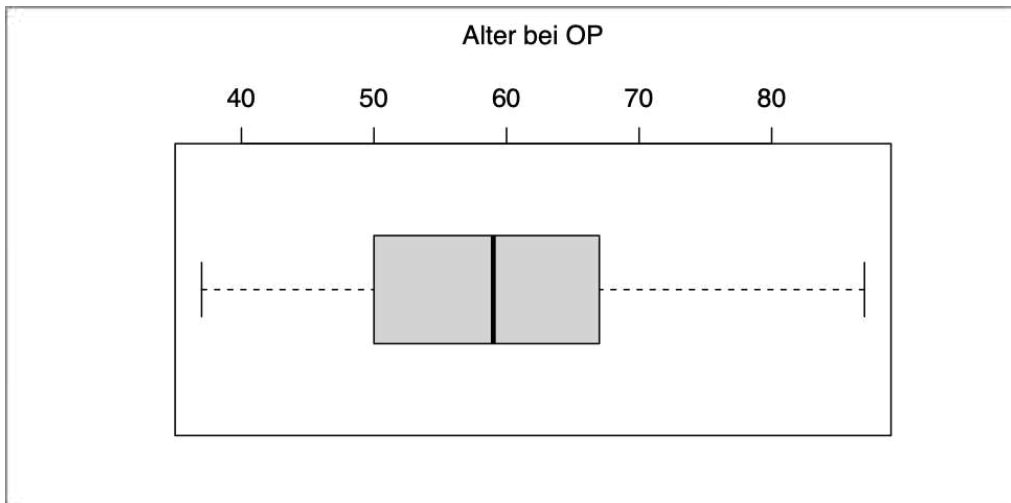
Tabelle 6. Klinische und demographische Daten der Studienpatienten (n=65).

Parameter	Gesamt (n=65)	Patienten ohne Rezidiv (n=51)	Patienten mit Rezidiv (n=14)	p- Wert
Medianes Alter bei OP	59 (37-87)	56 (37-87)	67.5 (53-83)	0,008
Männliches Geschlecht	38 (58,5%)	30 (58,8%)	8 (57,1%)	ns
Symptomatische Patienten	41 (63,1%)	28 (54,9%)	13 (92,9%)	0,011
Abdominelle Schmerzen	28 (43,1%)	17	11	
Obstipationen	13 (20%)	8	4	
Diarrhö	8 (12,3%)	6	2	
GI-Blutung	8 (12,3%)	7	1	
Gewichtsverlust	5 (7,7%)	3	2	
Primärtumor in präoperativer Bildgebung darstellbar	54 (83,1%)	42 (82,4%)	12 (85,7%)	ns
Primärtumorfund in Koloskopie	29 (44,6%)	27 (52,9%)	2 (14,3%)	0,014
CgA präoperativ erhöht	14/38 (36,8%)	10/31	4/7	nc
5-HIES präoperativ erhöht	4/24 (16,7%)	2 /20	2/4	nb
Periop. SSA-Behandlung	12 (18,5%)	10 (19,6%)	2 (14,3%)	ns
Operation				
Rechtsseitige Hemikolektomie	41 (63,1%)	37 (72,5%)	4 (28,6%)	0,004
Dünndarmsegmentresektion	24 (36,9%)	14 (27,5%)	10 (71,4%)	
Tumorlokalisation				
Jejunum	6 (9,2%)	4 (7,8%)	2 (16,7%)	ns
Ileum	58 (89,2%)	47 (92,2%)	12 (85,7%)	
Jejunum und Ileum ≤ 20cm oral der Ileocecalklappe	1 (1,5%) 37 (56,9%)	1 (2%) 32 (62,7%)	0 5 (35,7%)	0,070
Multifokalität	25 (38,5%)	15 (29,4%)	10 (71,4%)	0,006

Resezierte Dünndarmlänge				
≤ 40cm	41 (63,1%)	36 (70,6%)	5 (35,7%)	0,017
> 40cm	24 (36,9%)	17 (29,4%)	9 (64,3%)	
Stadium I	6 (9,2%)	6 (11,8%)	0	ns
Stadium II	5 (7,7%)	4 (7,8%)	1 (7,1%)	
Stadium III	54 (83,1%)	43 (80,4%)	13 (92,9%)	
G1	57 (87,7%)	46 (88,2 %)	12 (85,7%)	ns
G2	8 (12,3%)	6 (11,8 %)	2 (14,3%)	
G3	0	0	0	
Tumorgroße ≥ 2cm	16/63 (25,4%)	9/49 (18,4%)	7/14 (50%)	0,016
Mediane Anzahl resezierter LK (Spannweite)	14 (4-56)	14 (4-56)	15 (6-38)	ns
< 5 LK reseziert	5 (7,7%)	5 (9,8%)	0	ns
≥ 5 LK reseziert	60 (92,3%)	46 (90,2%)	14 (100%)	
< 10 LK reseziert	19 (29,2%)	14 (27,5%)	5 (35,7%)	ns
≥ 10 LK reseziert	46 (70,8%)	39 (72,5%)	9 (64,3%)	
Mediane Anzahl an positiven LK (Spannweite)	2 (0-23)	2 (0-8)	4 (0-23)	0,003
0-3 LK Metastasen	49 (75,4%)	42 (82,4%)	7 (50%)	0,013
≥4 LK Metastasen	16 (24,6%)	9 (17,6%)	7 (50%)	
0-5 LK Metastasen	56 (86,2%)	48 (94,1%)	8 (57,1%)	0,002
≥6 LK Metastasen	9 (13,8%)	3 (5,9%)	6 (42,3%)	
LK-Ratio				
< 0.3	50 (76,9%)	43 (84,3%)	7 (50%)	0,007
≥ 0.3	15 (23,9%)	8 (15,7%)	7 (50%)	
≤ 0.5	59 (90,8%)	50 (98%)	9 (64,3%)	0,001
> 0.5	6 (9,2%)	1 (2%)	5 (35,7%)	
Resektionsstatus				
R0	58 (89,2%)	48 (94,1%)	10 (71,4%)	0,033
R1	7 (10,8%)	3 (5,9%)	4 (28,6%)	
PNI	16/33 (48,4%)	9/26 (34,6%)	7/7 (100%)	0,003
LVI	25/58 (43,1%)	15/44 (34,1%)	10/14 (71,4%)	0,027
Postop. Komplikationen (≥ Dindo 3)	20 (30,8%)	17 (33,3%)	3 (21,4%)	ns

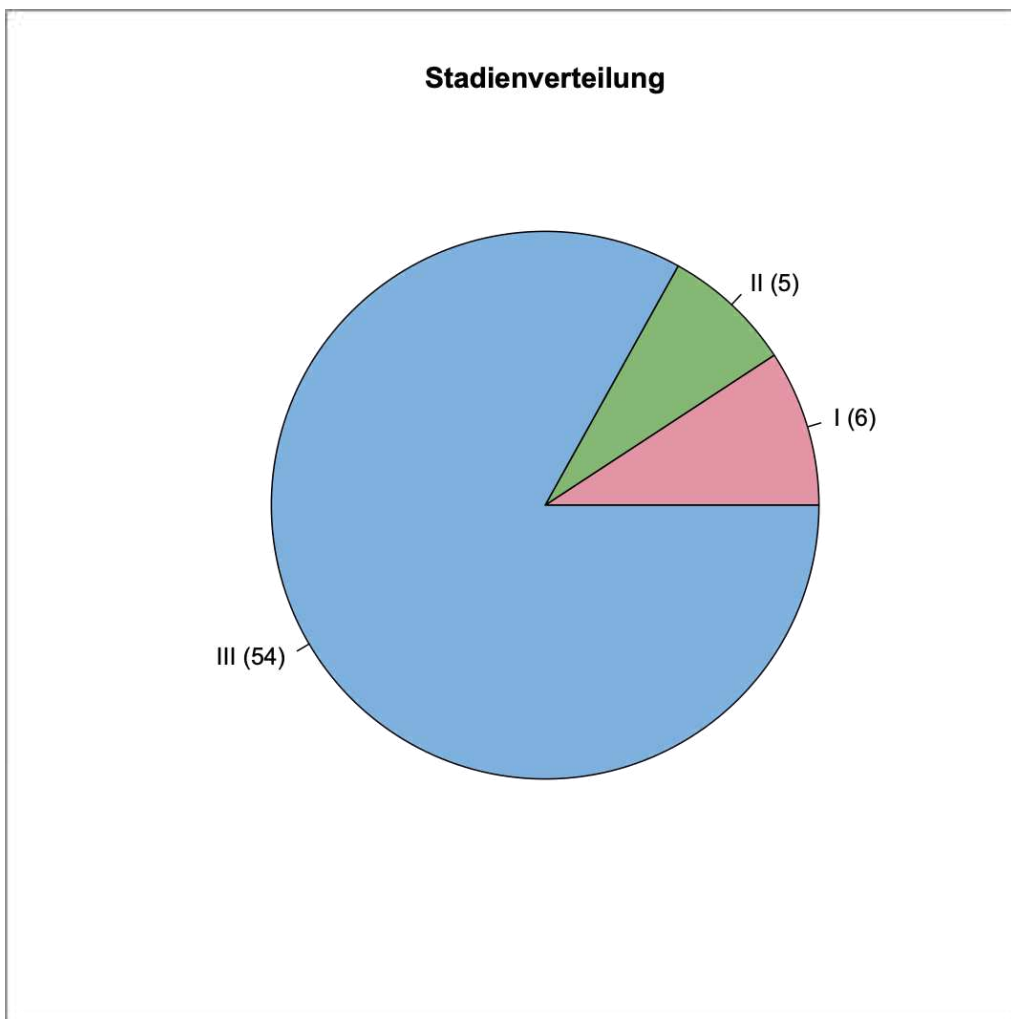
Untersuchte Merkmale und Häufigkeit mit Prozentanteil bzw. Median und Spannweite unter allen Patienten, rezidivfreien Patienten und Rezidivpatienten, p-Wert vom zugehörigen statistischen Test. ns- nicht signifikant, nb – nicht berechnet

Abbildung 1. Boxplot für das Alter bei Operation der 65 Patienten mit SI-NEN.



Die äußeren Antennen markieren die Spannweite des Patientenalters bei Operation. Die Box beschreibt den Interquartilsabstand, in welchem sich 50% der Patienten befinden. Die senkrechte Linie in der Box stellt das mediane Patientenalter bei Operation dar.

Abbildung 2. Kreisdiagramm zur Stadienverteilung der 65 Patienten mit SI-NEN bei Operation.

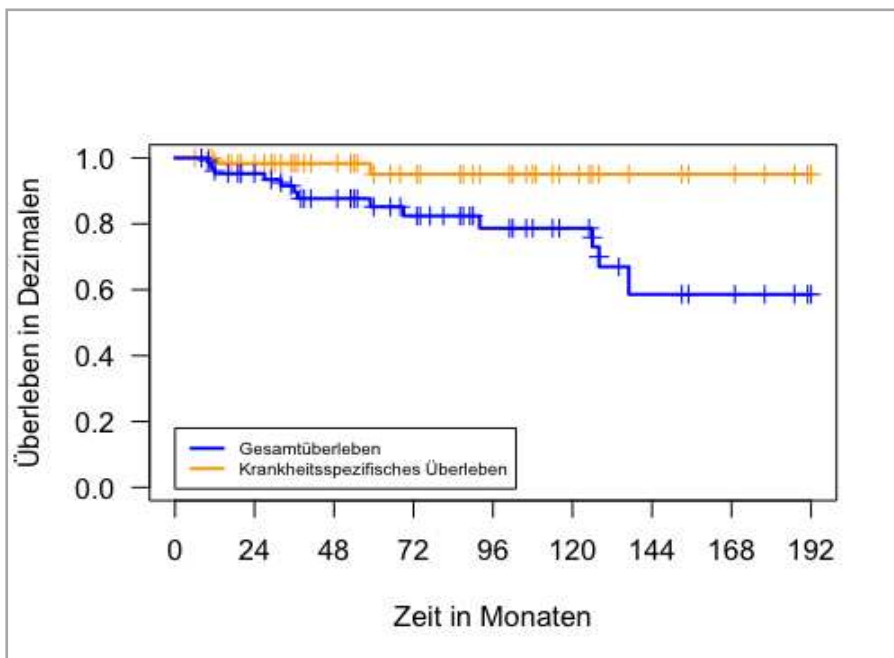


Die absolute Anzahl der Patienten ist in Klammern angegeben.

4.2) Patientenüberleben

Die mediane Nachbeobachtung aller Patienten lag bei 65 Monaten (Spannweite 8-192). Bei 14 (21,5%) Patienten kam es nach einem medianen krankheitsfreien Überleben von 28,5 (Spannweite 6-122) Monaten zu einem Krankheitsrezidiv. Diese traten lokal (n = 1), in Lymphknoten (n = 8) oder als Fernmetastasen (n = 5) auf. Weder das mediane krankheitsspezifische Überleben, noch das mediane Gesamtüberleben wurden in der Studie erreicht. Die krankheitsspezifischen Überlebensraten lagen bei 97,1% nach 5 und 88,2% nach 10 Jahren. Die Raten des Gesamtüberlebens lagen bei 81% und 60% nach 5 und 10 Jahren. Diese Raten sind in Abbildung 3 abzulesen.

Abbildung 3. Kaplan-Meier Kurven des krankheitsspezifischen Überlebens und des Gesamtüberlebens jeweils aller Patienten (n=65).



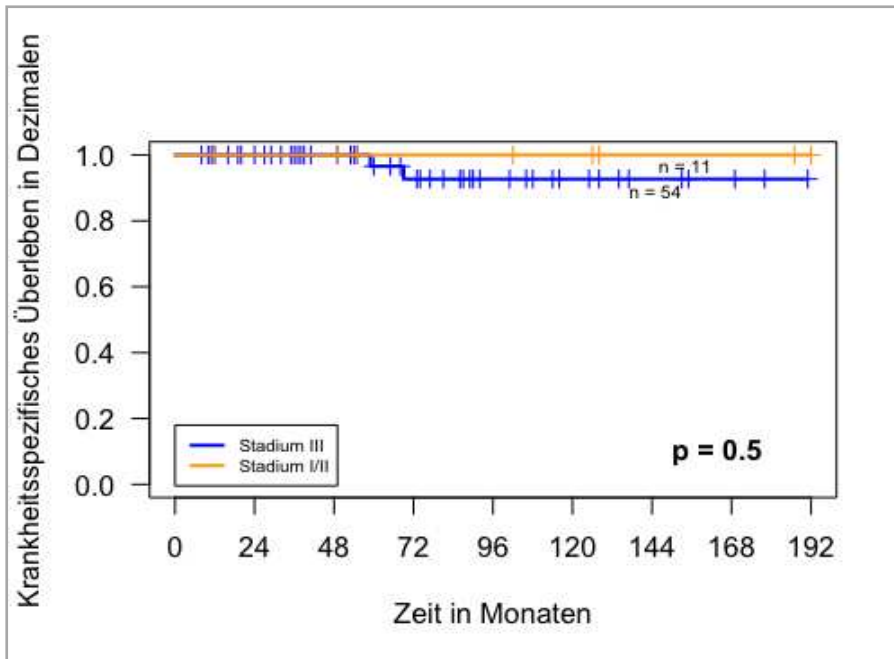
Die X-Achse gibt die Zeit nach potentiell kurativer Operation in Monaten an, die Y-Achse das Überleben in Dezimalen. Die Legende in der unteren linken Ecke beschreibt die Graphen. Die orangefarbene Kurve stellt somit das krankheitsspezifische Überleben aller Patienten dar und die blaue Kurve das Gesamtüberleben aller Patienten. Vertikale und horizontale Striche markierten zensierte Beobachtungen. Dies war der Fall, wenn ein Follow-up vor Eintreten des untersuchten Ereignisses endete.

5 und 10-Jahres krankheitsspezifische Überlebensraten lagen bei 96,6% und 83,3% bei Stadium III Patienten und jeweils bei 100% bei Stadium I/II Patienten.

Das krankheitsspezifische Überleben von rezidivfreien Patienten lag nach kurativer Operation zu jeder Zeit bei 100%, da die Operation somit kurativ war. Das krankheitsspezifische Überleben der Patienten mit Rezidiv lag bei 87,5% beziehungsweise 60% nach 5 beziehungsweise 10 Jahren.

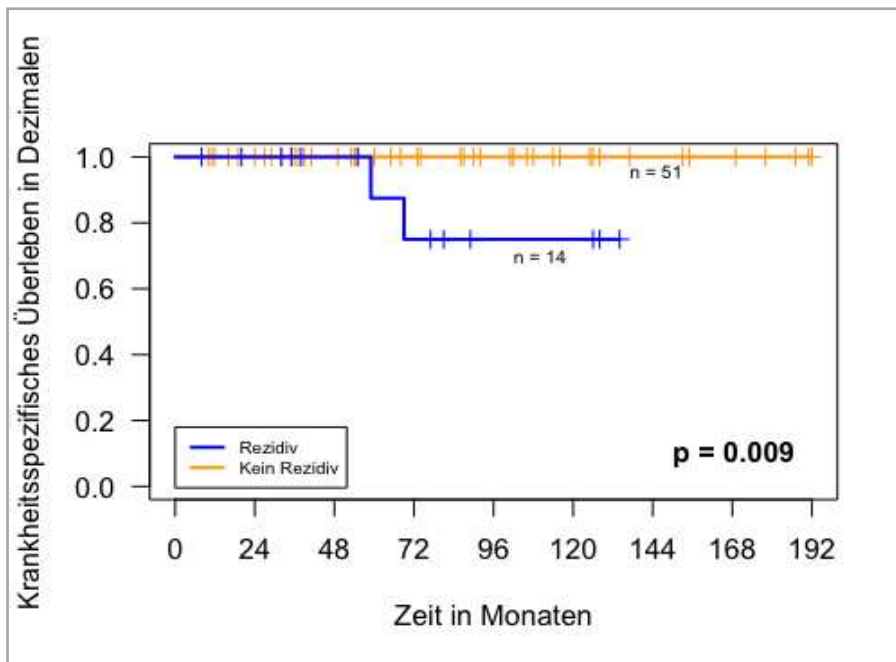
Die Raten des krankheitsspezifischen Überlebens sind in Abbildung 4 in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums und in Abbildung 5 in Abhängigkeit eines Rezidiv dargestellt.

Abbildung 4. Kaplan-Meier Kurven des krankheitsspezifischen Überlebens für Patienten in Krankheitsstadium I/II (n=11) bzw. Krankheitsstadium III (n=54).



Auf der X-Achse ist jeweils die Zeit nach potentiell kurativer Operation in Monaten, auf der Y-Achse das krankheitsspezifische Überleben in Dezimalen abgebildet. Die Legende in der linken unteren Ecke erläutert die Aufteilung der Patienten. Der p-Wert in der rechten unteren Ecke stammt vom zugehörigen Log-Rank-Test. Die vertikalen und horizontalen Striche markierten zensierte Observations, bei einem Ende des Follow-ups vor krankheitsspezifischem Tod. Neben den Kurven wird die Patientenzahl in der jeweiligen Gruppe genannt.

Abbildung 5. Kaplan-Meier Kurven des krankheitsspezifischen Überlebens für Patienten mit (n=14) bzw. ohne Rezidiv (n=51).



Auf der X-Achse ist jeweils die Zeit nach potentiell kurativer Operation in Monaten, auf der Y-Achse das krankheitsspezifische Überleben in Dezimalen abgebildet. Die Legende in der linken unteren Ecke erläutert die Aufteilung der Patienten. Der p-Wert in der rechten unteren Ecke stammt vom zugehörigen Log-Rank-Test. Die vertikalen Striche markierten zensierte Observationen, bei einem Ende des Follow-ups vor krankheitsspezifischem Tod. Neben den Kurven wird die Patientenanzahl in der jeweiligen Gruppe genannt.

Die 14 Patienten mit Tumorrezidiv wurden nach Diagnose des Rezidivs mit diversen Therapien behandelt. Diese beinhalteten Reoperation (n = 3), transarterielle Embolisation (n = 1), PRRT (n = 2), Therapie mit Somatostatin-Analoga (n = 11) und Everolimus (n = 1). Keiner dieser Patienten war am Ende des Evaluationszeitraums krankheitsfrei. Zu diesem Zeitpunkt hatten 41 (63,1%) Patienten „No Evidence of Disease“, 11 (16,9%) waren „Alive with Disease“, 2 (3,1%) Patienten waren krankheitsbedingt verstorben („Death of Disease“) und 11 (16,9%) verstarben tumorunabhängig („Death of unrelated Cause“). Diese Zahlen sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7. Ergebnisse der Nachsorge von allen Patienten, rezidivfreien Patienten und Patienten mit Tumorezidiv.

Parameter	Gesamt (n=65)	Patienten ohne Rezidiv (n=51)	Patienten mit Rezidiv (n=14)
Mediane Nachsorge, Monate	65 (8-192)	65 (10-192)	64 (8-134)
Medianes rezidivfreies Überleben	-	-	28.5 (6-122)
Status bei Evaluationsende			
NED	41 (63,1%)	41 (80,4%)	0
AWD	11 (16,9%)	0	11 (78,6%)
DOD	2 (3,1%)	0	2 (14,3%)
DURC	11 (16,9%)	10 (19,6%)	1 (7,1%)

Medianes rezidivfreies Überleben und Spannweite von Rezidivpatienten. Krankheitsstatus am Ende des Evaluationszeitraumes. NED - „No Evidence of Disease“; AWD - „Alive with Disease“; DOD - „Death of Disease“; DURC - „Death of unrelated Cause“

4.3) Univariate und multivariate Analyse prognostischer Faktoren

Die univariate Analyse der Patienten mit und ohne Rezidiv zeigte ein Alter ≥ 60 Jahren bei Operation, Vorhandensein von Symptomen, einen Tumorfund ohne Koloskopie, keine rechtsseitigen Hemikolektomie, Resektion von > 40 cm Dünndarm, multifokale SI-NEN, Tumorgröße von ≥ 2 cm, eine höhere Anzahl an Lymphknotenmetastasen, das Vorhandensein von sowohl ≥ 4 als auch ≥ 6 Lymphknotenmetastasen, eine Lymphknotenratio von sowohl $\geq 0,3$ als auch $> 0,5$, R1 Resektion, und lymphovaskuläre Invasion als negative prognostische Faktoren mit einem reduzierten krankheitsfreien Überleben. Die Analysen von Perineuralinvasion, Tumorlokalisation ≤ 20 cm vor Ileocoecalklappe und der Anzahl resezierter Lymphknoten erbrachte keine signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 2). Die Perineuralinvasion konnte aufgrund fehlender Werte ($n = 32$) nicht suffizient berechnet werden. Jeder der untersuchten Rezidivpatienten ($n = 7$) wies allerdings eine Perineuralinvasion auf. Von den genannten Einflussfaktoren mit signifikanten Resultaten, wurde die lymphovaskuläre Gefäßinvasion aufgrund der Menge an fehlenden Daten ($n = 7$) nicht in die multivariate Analyse eingeschlossen.

Durch die Stepwise Regression wurden die Variablen Alter ≥ 60 Jahre, rechtsseitige Hemikolektomie, multifokale SI-NEN, Tumorgröße ≥ 2 cm, eine Lymphknoten-Ratio $> 0,5$ und eine Resektion von > 40 cm Dünndarm in die multivariate Analyse einbezogen. Diese zeigte ein Alter ≥ 60 Jahren (HR = 6,41; 95%KI 1,38-29,67; $p = 0,017$), keine rechtsseitige Hemikolektomie (HR = 0,04; 95%KI 0,01-0,24; $p = 0,001$), eine multifokale SI-NEN Erkrankung (HR = 6,98; 95%KI 1,66-29,39; $p = 0,008$), eine Tumorgröße ≥ 2 cm (HR = 26,54) und eine Lymphknotenratio $> 0,5$ (HR = 7,18; 95%KI 1,74-29,74; $p =$

0,007) als unabhängige negative prognostische Faktoren für das krankheitsfreie Überleben. Eine Resektion von mehr als 40 cm Dünndarm erzielte hingegen kein Ergebnis von statistischer Signifikanz (HR = 2.44; 95%KI 0.71-8.37; p = 0,157).

Die vollständigen Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Von den 14 Patienten mit Rezidiv erfüllten 11 (78,6%) mindestens 3 der oben genannten Risikofaktoren, während nur 4 (7,8%) der 51 Patienten ohne Rezidiv mindestens 3 der Risikofaktoren erfüllten. Keiner dieser 4 Patienten hatte allerdings zum Zeitpunkt der Evaluation das mediane Follow-up von 65 Monaten erreicht.

Tabelle 8. Univariate und multivariate Analyse potentiell prognostischer Faktoren.

Parameter	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95%KI)	p-Wert	HR (95%KI)	p-Wert
Alter bei OP, Jahre	1,05 (1,01-1,10)	0,017	nb*	
Alter \geq 60 Jahre	4,40 (1,22-15,81)	0,023	6,41 (1,38-29,67)	0,017
Symptome	8,37 (1,09-64,14)	0,041	nb*	
Primärtumorfund in Koloskopie	0,14 (0,03-0,63)	0,010	nb*	
Rechtseitige Hemikolektomie	0,15 (0,05-0,49)	0,002	0,04 (0,01-0,24)	<0,001
> 40 cm Dünndarm reseziert	3,48 (1,17-10,4)	0,026	2,44 (0,71-8,37)	0,157
SI-NEN \leq 20 cm oral der Ileocecalklappe	0,34 (0,11-1,00)	0,051	nb	
Multifokalität	5,61 (1,75-17,96)	0,004	6,98 (1,66-29,39)	0,008
Tumorgröße \geq 2 cm	4,73 (1,61-13,89)	0,004	26,54 (4,46-157,62)	<0,001
Anzahl resezierter LK	1,03 (0,99-1,08)	0,186	nb	
Anzahl positiver LK	1,16 (1,08-1,25)	<0,001	nb*	
\geq 4 positive LK	4,92 (1,68-14,36)	0,004	nb*	
\geq 6 positive LK	6,29 (2,02-19,55)	0,001	nb*	
LK-Ratio \geq 0.3	5,87 (1,99-17,34)	0,001	nb*	
LK-Ratio > 0.5	10,21 (3,18-32,74)	<0,001	7,18 (1,74-29,74)	0,007
R1 Resektion	4,94 (1,53-16)	0,008	nb*	
PNI	ns***		nb	
LVI	6,17 (1,87-20,3)	0,003	nb**	

LK - Lymphknoten. ns - nicht signifikant. nb - nicht berechnet. * - kein Einschluss durch Stepwise Regression. ** - Ausschluss aufgrund fehlender Werte. *** - Datenproblem: 100% der Rezidivpatienten wiesen PNI auf.

4.3.1) Korrelationsmatrix

Bei den Einflussfaktoren Tumorgröße \geq 2 cm, Resektion von > 40 cm Dünndarm, Multifokalität, Rechtsseitige Hemikolektomie, Lymphknotenratio > 0,5 und Alter \geq 60 Jahre zeigte sich keine höhergradige Korrelation. Die o.g. Ergebnisse werden somit nicht durch Kollinearität beeinflusst. Die Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9. Korrelationsmatrix der Faktoren der schrittweisen Regressionsanalyse.

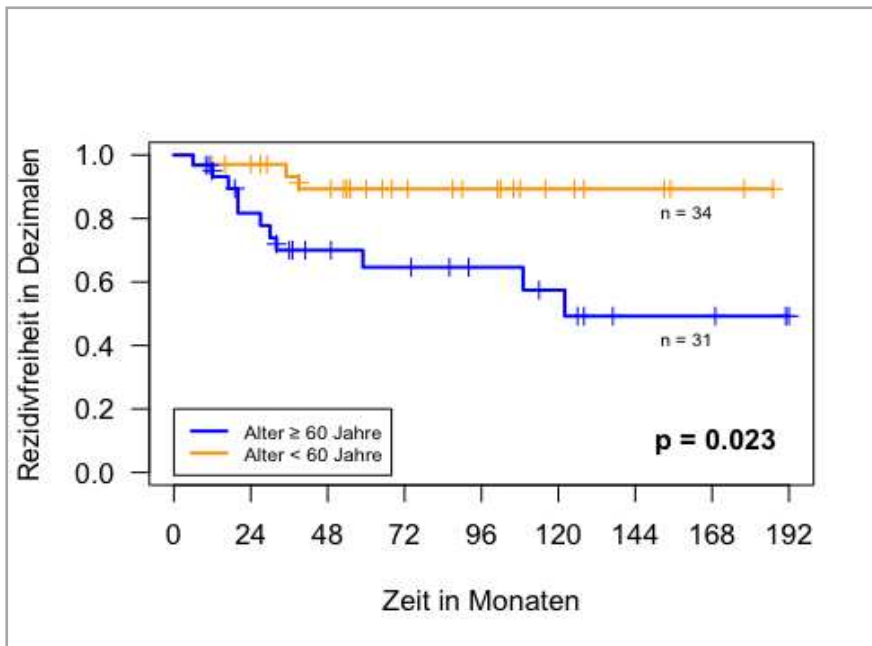
	Alter \geq 60 Jahre	Rechtseitige Hemikolektomie	Resektion > 40 cm Dünndarm	Multifokalität	Tumorgröße \geq 2 cm	LK-Ratio > 0,5
Alter \geq 60 Jahre	1,00	-0,29	-0,09	0,19	-0,05	0,23
Rechtseitige Hemikolektomie	-0,29	1,00	-0,27	-0,18	0,06	-0,20
> 40 cm Dünndarm reseziert	-0,09	-0,27	1,00	0,38	0,01	0,09
Multifokalität	0,19	-0,18	0,38	1,00	0,14	0,29
Tumorgröße \geq 2 cm	-0,05	0,06	0,01	0,14	1,00	0,23
LK-Ratio > 0,5	0,23	-0,20	0,09	0,29	0,23	1,00

Einflussfaktoren mit zugehörigen Phi-Koeffizienten. LK - Lymphknoten

4.4) Kaplan-Meier-Kurven prognostischer Faktoren

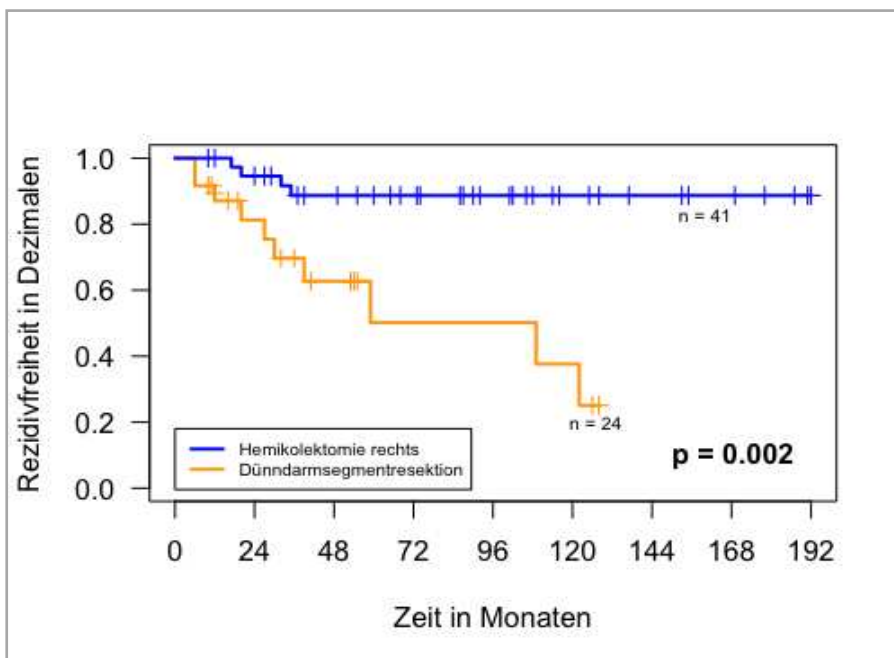
Die Kaplan-Meier Kurven der Faktoren mit einem signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben sind in Abbildung 6 - 10 dargestellt. Die Abbildung 7 stellt eine Ausnahme dar. Der untersuchte Faktor der rechtsseitigen Hemikolektomie stellt sich, bei einem HR < 1, als protektiver Faktor dar. Der zugehörige Graph ist der einzige, in welchem die blaue Kurve oberhalb der orangenen verläuft. Der resultierende Risikofaktor ist folglich keine rechtsseitige Hemikolektomie.

Abbildung 6. Kaplan-Meier Kurven des prognostischen Faktors Alter ≥ 60 Jahre für Rezidivfreiheit.



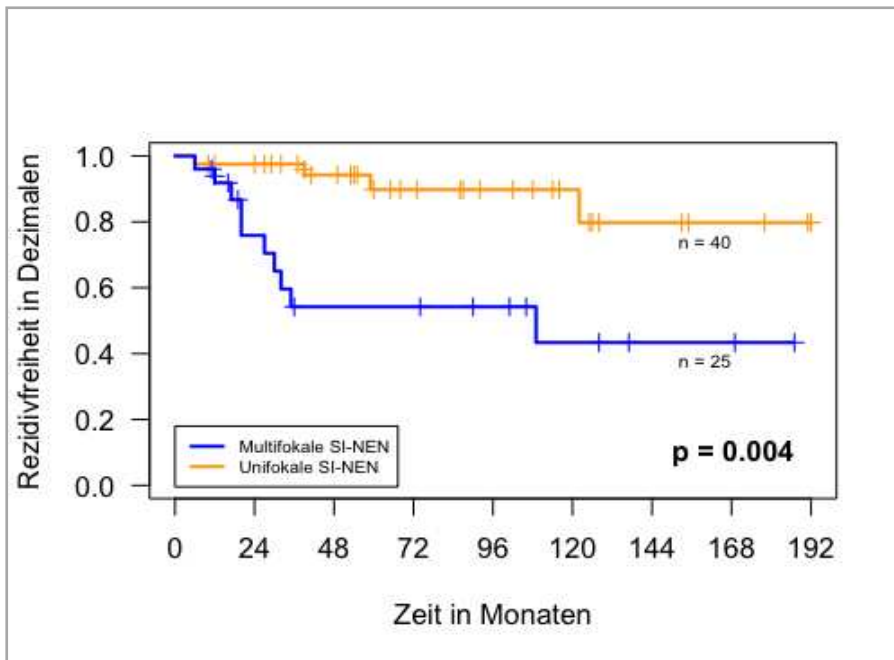
Die X-Achse beschreibt die Follow-up Zeit in Monaten und die Y-Achse in Dezimalen den Anteil der Patienten, die ohne Rezidiv blieben. Die Legende in der linken unteren Ecke erläutert die untersuchten Gruppen. Der prognostische Faktor Alter ≥ 60 Jahre ist blau dargestellt. In der rechten unteren Ecke ist der p-Wert des zugehörigen Log-Rank-Tests angegeben. Vertikale und horizontale Striche markierten zensierte Observationen, im Falle eines endenden Follow-ups vor Krankheitsrezidiv. Neben den Kurven wird die Patientenanzahl in der jeweiligen Gruppe genannt.

Abbildung 7. Kaplan-Meier Kurven des prognostischen Faktors der Operation für Rezidivfreiheit.



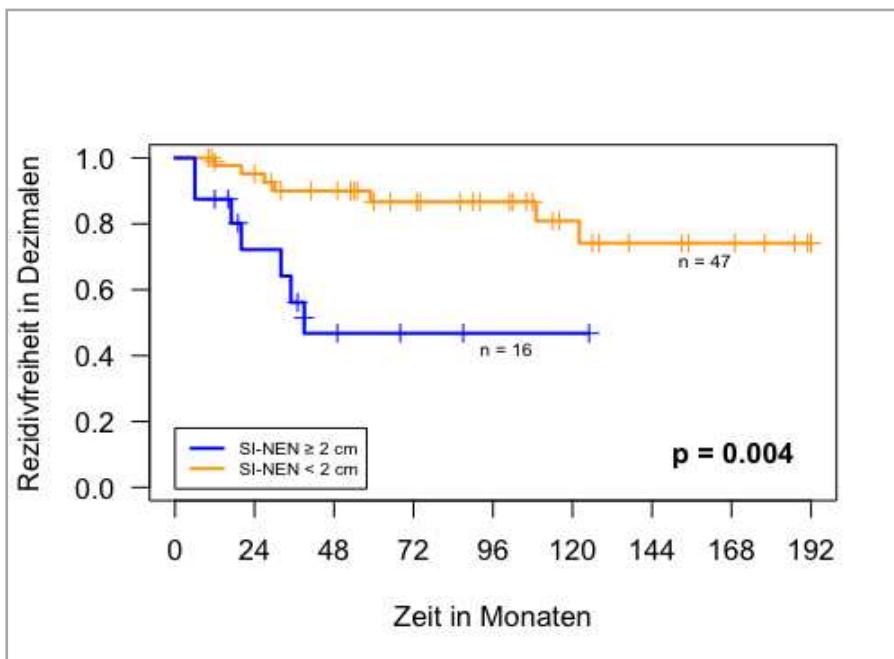
Die X-Achse beschreibt die Follow-up Zeit in Monaten und die Y-Achse in Dezimalen den Anteil der Patienten, die ohne Rezidiv blieben. Die Legende in der linken unteren Ecke erläutert die untersuchten Gruppen. Der prognostische Faktor rechtsseitige Hemikolektomie ist blau dargestellt. In der rechten unteren Ecke ist der p-Wert des zugehörigen Log-Rank-Tests angegeben. Vertikale und horizontale Striche markierten zensierte Observationen, im Falle eines endenden Follow-ups vor Krankheitsrezidiv. Neben den Kurven wird die Patientenanzahl in der jeweiligen Gruppe genannt.

Abbildung 8. Kaplan-Meier Kurven des prognostischen Faktors Multifokalität für Rezidivfreiheit.



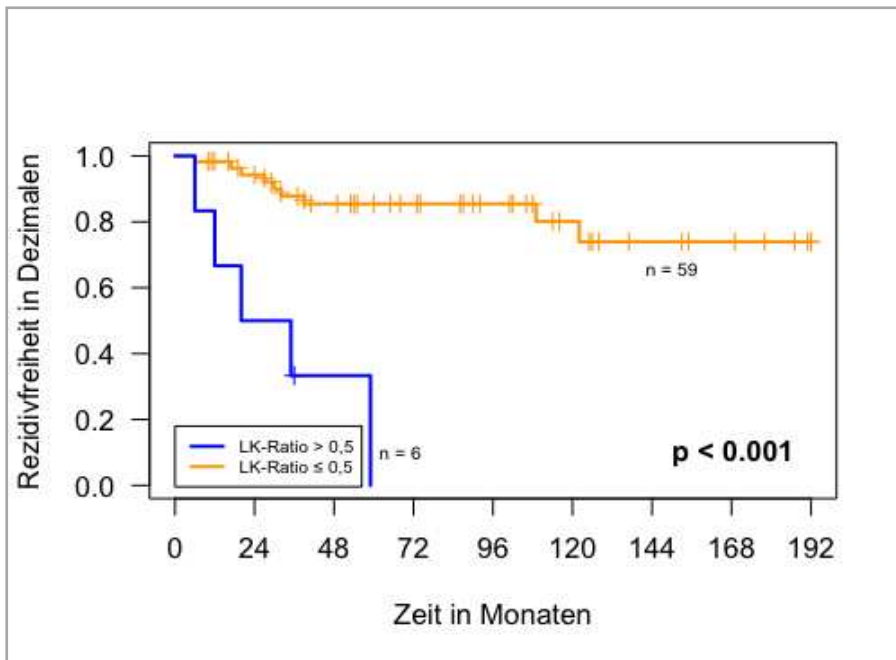
Die X-Achse beschreibt die Follow-up Zeit in Monaten und die Y-Achse in Dezimalen den Anteil der Patienten, die ohne Rezidiv blieben. Die Legende in der linken unteren Ecke erläutert die untersuchten Gruppen. Der prognostische Faktor Multifokalität ist blau dargestellt. In der rechten unteren Ecke ist der p-Wert des zugehörigen Log-Rank-Tests angegeben. Vertikale und horizontale Striche markierten zensierte Observationen, im Falle eines endenden Follow-ups vor Krankheitsrezidiv. Neben den Kurven wird die Patientenanzahl in der jeweiligen Gruppe genannt.

Abbildung 9. Kaplan-Meier Kurven des prognostischen Faktors SI-NEN Größe ≥ 2 cm für Rezidivfreiheit.



Die X-Achse beschreibt die Follow-up Zeit in Monaten und die Y-Achse in Dezimalen den Anteil der Patienten, die ohne Rezidiv blieben. Die Legende in der linken unteren Ecke erläutert die untersuchten Gruppen. Der prognostische Faktor SI-NEN ≥ 2 cm ist blau dargestellt. In der rechten unteren Ecke ist der p-Wert des zugehörigen Log-Rank-Tests angegeben. Vertikale und horizontale Striche markierten zensierte Observationen, im Falle eines endenden Follow-ups vor Krankheitsrezidiv. Neben den Kurven wird die Patientenanzahl in der jeweiligen Gruppe genannt.

Abbildung 10. Kaplan-Meier Kurven des prognostischen Faktors Lymphknotenratio > 0,5 für Rezidivfreiheit.



Die X-Achse beschreibt die Follow-up Zeit in Monaten und die Y-Achse in Dezimalen den Anteil der Patienten, die ohne Rezidiv blieben. Die Legende in der linken unteren Ecke erläutert die untersuchten Gruppen. Der prognostische Faktor Lymphknoten-Ratio > 0,5 ist blau dargestellt. In der rechten unteren Ecke ist der p-Wert des zugehörigen Log-Rank-Tests angegeben. Vertikale und horizontale Striche markierten zensierte Observationen, im Falle eines endenden Follow-ups vor Krankheitsrezidiv. Neben den Kurven wird die Patientenzahl in der jeweiligen Gruppe genannt.

5. Diskussion

5.1. Patientenkollektiv

In der präsentierten Studie befanden sich nur 32% der SI-NEN Patienten bei Diagnosestellung in den Krankheitsstadien I-III. Dies deckt sich mit früheren Untersuchungen, in denen dieser Anteil 30-40% betrug [25,55,88]. Ein Großteil (83,1%) der in dieser Studie untersuchten Patienten hatte außerdem bereits Lymphknotenmetastasen, wohingegen sich nur eine Minderheit (16,9%) in den Krankheitsstadien I/II befand. In vergleichbaren Studien wurden auch hier ähnliche Werte beschrieben mit Anteilen von 12,1% bis 19,4% Patienten ohne Lymphknotenmetastasen [15,48,100].

Das mediane Alter der Patienten dieser Studie lag bei 59 Jahren und somit etwas niedriger als in großen Inzidenzstudien [8,20,41,98]. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich ausschließlich Stadium I-III Patienten in dem hier untersuchten Kollektiv befanden. So ist in anderen Studien ohne Stadium IV Patienten ebenfalls ein etwas geringeres medianes (59 Jahre) beziehungsweise durchschnittliches (60,3 Jahre) Patientenalter zu finden [48,100].

Die Symptome der untersuchten Patienten ähnelten denen von Patienten in vergleichbaren Studien [48,100]. Auch in der präsentierten Untersuchung war das häufigste Symptom abdominelle Schmerzen. Ein Karzinoidsyndrom wurde bei Diagnosestellung nicht beobachtet, dies war aufgrund der ausschließlich lokoregionalen SI-NEN auch nicht zu erwarten [29].

5.1.1 Überleben

Das Überleben von Patienten der SI-NEN Stadien I/II und III exzellent, wie es auch in früheren Studien beschrieben ist [64,85]. Die Raten des krankheitsspezifischen Überlebens lagen bei 97,1% nach 5 und 88,2% nach 10 Jahren. Die Raten des Gesamtüberlebens bei 87,5% und 60% nach 5 beziehungsweise 10 Jahren. Diese Ergebnisse passen gut zu bisherigen Erkenntnissen. In einer Studie von Landerholm et al. lag das krankheitsspezifische Überleben nach R0 Resektion bei 93%/91% nach 5/10 Jahren [43]. Wu et al. fanden krankheitsspezifische Überlebensraten von 95,7%/87,9% für lokoregionale NEN des Ileums und 93,7%/88,1% für lokoregionale NEN des Jejunums [95].

Auch die Raten des Gesamtüberlebens passen in das bisherige Bild. Landerholm et al. gaben für ihre Patientengruppe ein Gesamtüberleben von 72%/55% nach R0 Resektion nach 5/10 Jahren an [43]. In einer Studie von Norlen et al. lagen die Raten für SI-NEN

Patienten ohne Lebermetastasen bei 83%/58% [64]. Manguso et al. berichteten von einem 5-Jahren Gesamtüberleben von 90% bei Patienten mit lokoregionaler SI-NEN und kurativer Operation [53].

Da die Raten des krankheitsspezifischen Überlebens in der präsentierten wie auch früheren Studien deutlich höher als die des Gesamtüberlebens liegen, ist ersichtlich, dass der Großteil der kurativ operierten SI-NEN Patienten tumorunabhängig und nicht tumorbedingt verstirbt. Die geringen Raten an krankheitsassoziierten Todesfällen dieser Studie verdeutlichen, dass eine engmaschige Nachbeobachtung mit der frühzeitigen Diagnostik und Therapie eines etwaigen Krankheitsrezidivs von hoher Wichtigkeit sind. Die Rezidivrate lag in der gegenwärtigen Studie nach einer medianen Nachsorge von 65 Monaten bei 21,5% und damit vergleichsweise niedrig. Zaidi et al. beobachteten eine noch geringere Rate von 16,1% nach einem medianen Follow-up von 39 Monaten [100]. Höhere Raten zeigten sich in Studien von Folkestadt et al. mit 30% nach medianen 56 Monaten, Landerholm et al. mit 31% nach medianen 76 Monaten, Cives et al. mit 31% nach medianen 81 Monaten, Manguso et al. mit 32% nach medianen 49,9 Monaten und Le Roux et al. mit 42% nach medianen 56,5 Monaten [15,22,43,48,53].

Die Evaluationszeiträume der Studien von Le Roux et al., Manguso et al. und Landerholm et al. lagen zeitlich deutlich vor dem der hier vorgelegten Studie [43,48,53]. Der Evaluationszeitraum von Zaidi et al., in welcher eine noch geringere Rezidivquote festgestellt wurde, liegt hingegen zeitlich näher an dem hier aufgeführten Evaluationszeitraum [100]. Eine Verbesserung des Patientenüberlebens im Verlauf der letzten Jahrzehnte ist bekannt [43,101]. Möglicherweise wirken sich eine frühere Diagnose und steigende Kenntnisse in der chirurgischen Behandlung von SI-NEN auch positiv auf das Rezidivrisiko aus.

Das mediane krankheitsfreie Überleben der 14 hier untersuchten Rezidivpatienten lag bei 28,5 Monaten. In vergleichbaren Studien wird die mediane Dauer bis zur Rezidiventwicklung nur in 3 Fällen angegeben. Dort lag diese jeweils deutlich höher bei 85-112 Monaten [22,43,48]. Diese Differenz ist auf mehrere Ursachen zurückzuführen. Landerholm et al. räumen selbst ein, dass es bei einem Evaluationszeitraum von 1960-2005 gerade in den frühen Jahren länger bis zur Diagnose eines asymptomatischen Rezidivs gedauert haben könne [43]. In der Studie von Folkestadt et al. begünstigten die Follow-up Intervalle von bis zu 24 Monaten die verzögerte Diagnosestellung eines Rezidivs [22]. Bei den von Le Roux et al. untersuchten Patienten lag in 60% der Fälle ein weniger strenges Follow-up vor, bei welchem die Kontrollintervalle nicht jährlich beziehungsweise ohne Schnittbildgebung stattfanden [49]. Abweichungen von den

ENETS Empfehlungen zur Nachsorge könnten für eine Verzögerung der Diagnose eines Rezidiv verantwortlich sein.

Nichtsdestotrotz ist auch die hier betrachtete Patientengruppe von 14 Rezidivpatienten recht klein und mag die mediane Zeit bis zur Rezidiventwicklung somit unterschätzen.

Insgesamt ist jedoch eine Nachsorge nach den Empfehlungen der ENETS anzuraten, um Rezidive früh zu entdecken.

5.2. Prognostische Faktoren

Auch wenn derzeit keine adjuvante Therapie nach kurativer Operation von der ENETS empfohlen wird [61] sind Risikofaktoren, welche ein Krankheitsrezidiv beeinflussen, von hoher klinischer Bedeutsamkeit. Mit Hilfe dieser können Risikopatienten erkannt werden, die in Zukunft eventuell von einer adjuvanten Therapie profitieren könnten. Weiterhin kann eine frühere Diagnose und damit Therapie eines Rezidivs ermöglicht werden.

Aktuell gibt es nur begrenzt Studien, die sich mit der Prognose von SI-NEN Patienten mit lokoregional beschränkter Erkrankung nach kurativer Operation befassen [15,38,43,48,53,100].

Die multivariate Analyse der präsentierten Studie zeigte Alter ≥ 60 Jahre, multifokale SI-NEN, Tumorgröße ≥ 2 cm, eine Lymphknotenratio $> 0,5$ und keine rechtsseitige Hemikolektomie als Risikofaktoren für ein Krankheitsrezidiv auf. Diese Ergebnisse passen teilweise zu den bisherigen Ergebnissen in der Literatur, teilweise überraschen sie auch. Fortgeschrittenes Alter, multifokale SI-NEN Erkrankung, Tumorgröße und Lymphknotenratio wurden bereits als Risikofaktoren für ein Rezidiv oder reduziertes krankheitsspezifisches Überleben nach kurativer Operation von SI-NEN Patienten beschrieben [22,37,38,48,95]. Keine rechtsseitige Hemikolektomie ist jedoch ein neuer unabhängiger Risikofaktor.

5.2.1. Alter bei Operation

Den präsentierten Untersuchungen zufolge war ein Alter von ≥ 60 Jahren mit einem fast 7fachen Risiko für ein Krankheitsrezidiv assoziiert. Dies ist merklich höher als das etwa 2fach erhöhte Risiko bezüglich krankheitsspezifischem Überleben, welches für Stadium I-III Patienten bei einem Alter von ≥ 50 Jahren beobachtet wurde [95]. Von den 16 Patienten < 50 Jahre entwickelte bemerkenswerterweise keiner ein Rezidiv. Auch Folkestadt et al. konnten eine Assoziation von fortgeschrittenem Alter und verringertem krankheitsfreiem Überleben feststellen [22]. In zahlreichen Studien wird das Alter außerdem als Risikofaktor für das Gesamtüberleben geführt, was aufgrund einer kürzeren

Lebenserwartung logisch erscheint [7,43,64,101]. Aber auch das krankheitsspezifische Überleben für Stadium I-IV Patienten wird durch ein fortgeschrittenes Alter negativ beeinflusst [43].

Der Cut-off Wert von 60 Jahren ist gut gewählt, da er in den meisten Studien zu Stadium I-III Patienten das mediane Alter widerspiegelt [15,48,100]. Somit wird das Patientenkollektiv in zwei gleich große Gruppe mit erhöhtem beziehungsweise verringertem Risiko gegliedert.

5.2.2. Multifokalität bei SI-NEN

Aus früheren Studien zu Multifokalität bei SI-NEN geht hervor, dass diese mit einer schlechteren Prognose verknüpft ist [48,96]. Le Roux et al. konnten in einer multivariaten Analyse an 100 Patienten mit kurativ behandelten NEN des Ileums herausfinden, dass das Rezidivrisiko bei Multifokalität etwa 2fach erhöht war [48]. In der vorliegenden Studie war das Risiko durch Multifokalität in der multivariaten Analyse sogar fast 7fach erhöht. Bemerkenswert war auch die Rate von 38,5% an multifokalen Tumoren, welche merklich höher liegt als zuvor beschriebene Raten von etwa 25% für Stadium I-III Patienten [48,96]. Zwei kürzlich erschienene Studien geben ebenfalls merklich höhere Raten von 45% bzw. 54,1% an multifokalen SI-NEN an, allerdings wurde hier auch Patienten mit Stadium IV eingeschlossen [14,24]. In diesen hielten Choi et al. und Gangi et al. früheren Studien zum Trotz außerdem fest, dass Multifokalität keine Auswirkung auf Gesamtüberleben und Rezidiventwicklung von SI-NEN Patienten habe. Die Vergleichbarkeit dieser beiden Studien mit der hier präsentierten ist insofern eingeschränkt, als dass sich in beiden Studien jeweils mehr als die Hälfte der Patienten in Krankheitsstadium IV befand.

Mit Blick auf die gezeigten Ergebnisse ist durchaus anzunehmen, dass der Anteil an multifokalen SI-NEN tatsächlich höher liegt als in der Vergangenheit angenommen und durch verbesserte Diagnostik - ebenso wie die Inzidenz - weiter zunimmt. Dies unterstreicht noch einmal die Wichtigkeit der intraoperativen Palpation von Jejunum und Ileum [71]. Bezüglich der Rezidiventwicklung ist den Ergebnissen dieser Untersuchung zufolge jedoch das Risiko bei Multifokalität bei Stadium I-III Patienten weiterhin erhöht.

5.2.3. Größe des Primärtumors

Eine Größe des Primärtumors von ≥ 2 cm war in dem betrachteten Patientenkollektiv der stärkste Prädiktor für ein Rezidiv nach kurativer Operation. Dieses Ergebnis wird von mehreren Studien gestützt [38,56,68,81]. In der Vergangenheit konnte bereits gezeigt

werden, dass bei GEP-NEN Patienten ein großer Primärtumor mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist [68]. Auch ein Zusammenhang zwischen großen SI-NEN und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen wurde beschrieben [59].

Eine Studie von Slagter et al. an einem weiteren ENETS Exzellenzzentrum zeigte, dass neben dem Ki67 Grading und Lymphknotenmetastasen die Tumorgöße für alle NEN-Patienten nach kurativer Operation einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von Rezidiven darstellt [81]. In dieser Studie stellten SI-NEN Patienten sowohl unter allen Patienten als auch unter den Rezidivpatienten die größte Subgruppe dar.

Merath et al. kamen 2018 zu ähnlichen Ergebnissen [56]. In ihrer Studie war das Rezidivrisiko von Patienten mit GEP-NEN im Falle einer Tumorgöße $\geq 3\text{cm}$ erhöht. Kim et al. beobachteten bei einer Studie an 178 SI-NEN Patienten ebenfalls steigende Rezidivraten bei zunehmender Größe des Primärtumors [38]. In einer weiteren unizentrischen Studie von Wu et al. zeigte die multivariate Analyse ebenfalls ein schlechteres krankheitsspezifisches Überleben für Stadium I-III SI-NEN Patienten, falls die Tumorgöße des SI-NEN bei $> 2\text{cm}$ lag [95].

5.2.4. Lymphknotenratio

Die Auswirkung von Lymphknotenmetastasen in Hinblick auf das Rezidivrisiko wird in der Literatur bereits diskutiert. Ein Konsens bezüglich der Risikobewertung besteht jedoch aktuell nicht [15,37,44,53,59,100].

Eine Studie zur Lymphadenektomie bei SI-NEN schilderte, dass die Resektion von > 7 Lymphknoten bei Patienten mit lokoregionalen SI-NEN ein verlängertes krankheitsspezifisches Überleben bewirkt [44]. Cives et al. fanden in einer Analyse mit 129 Patienten mit Stadium I-III NEN des Mitteldarms heraus, dass die Entfernung von >17 Lymphknoten mit einem verringerten Auftreten von Rezidiven und einem verlängerten krankheitsfreien Überleben einhergeht [15]. Eine solche Analyse bezüglich des Auftretens von Rezidiven ergab in der hier untersuchten Patientengruppe keine signifikanten Ergebnisse. Beim Vergleich der Patientenkohorten fällt allerdings auf, dass bei den in Marburg operierten Patienten deutlich mehr Lymphknoten entfernt wurden als in der erstgenannten Studie (Median 14 vs. Median 8) [44]. In der Studie von Cives et al. war die mediane Anzahl der entfernten Lymphnoten mit der hier untersuchten Patientengruppe vergleichbar (Median 12 vs. 14). Von Cives et al. wurde jedoch - anders als in Marburg - nicht bei jedem Patienten eine Lymphadenektomie durchgeführt [15].

Bei der multivariaten Analyse von 199 Patienten, welche sich einer kurativen Operation unterzogen, konnten Zaidi et al. festhalten, dass die Anzahl von mindestens 4

Lymphknotenmetastasen einen Risikofaktor für ein reduziertes rezidivfreies Überleben darstellt [100]. Ähnlich Ergebnisse zeigten sich in einer Studie von Merath et al. zu GEP-NEN [56]. Das Rezidivrisiko war abhängig von der Anzahl der Lymphknotenmetastasen erhöht. Wie in den angeführten Studien zeigte sich in der univariaten Analyse das Vorhandensein von ≥ 4 und auch von ≥ 6 Lymphknotenmetastasen als Risikofaktoren für ein Rezidiv. Allerdings konnte die Anzahl der Lymphknotenmetastasen nicht als unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden, da diese nicht in die Stepwise Regressionsanalyse eingeschlossen wurde. Nennenswerte Unterschiede des Patientenkollektivs aus Marburg im Vergleich zu dem von Zaidi et al. sind ein längeres Follow-up (Median 65 vs. 39 Monate) und eine kleinere Patientengruppe (Median 65 vs. 199 Patienten) bei einer ähnlichen Anzahl an resezierten Lymphknoten (Median 14 vs. 13) und Lymphknotenmetastasen (Median 2 vs. 3).

In der präsentierten multivariaten Analyse zeigte sich allerdings eine Lymphknotenratio von $> 0,5$ mit dem Auftreten von SI-NEN Rezidiven assoziiert. Dieses Ergebnis wird von einer Studie von Kim et al. gestützt [37]. Diese zeigte ebenfalls, dass Patienten nach kurativer Operation einer regionalen SI-NEN (M0,N1), ein schlechteres krankheitsspezifisches Überleben im Falle einer hohen Lymphknotenratio hatten. Motz et al. diskutierten bereits bezüglich des Überlebens, dass die Lymphknotenratio der bloßen Anzahl an resezierten Lymphknoten als prognostischer Faktor überlegen sei [59]. So sei bei ungenügender Lymphknotenentfernung durch selektive Lymphadenektomie offensichtlich pathologischer Lymphknoten folglich auch die Lymphknotenratio erhöht [59]. Eine erhöhte Lymphknotenratio als Risikofaktor steht somit indirekt im Konsens mit den zuvor genannten Studien von Zaidi et al., Landry et al. und Cives et al., da eine geringe Anzahl an entfernten Lymphknoten bei einer hohen Anzahl von Lymphknotenmetastasen eine erhöhte Lymphknotenratio zur Folge hat. Auch Manguso et al. berichteten in einer Studie an 147 Patienten zu SI-NEN Rezidiven nach kurativer Operation von der Wichtigkeit von Lymphknotenmetastasen in Hinblick auf Rezidive. In der univariaten Analyse ihrer Studie war das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen der aussagekräftigste Prädiktor für ein Rezidiv [53]. Norlen et al. und Srirajaskanthan et al. hielten bereits fest, dass es bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen zu keinen Krankheitsrezidiven gekommen sei [64,82]. Cives et al., Manguso et al. und Le Roux et al. beobachteten hingegen auch bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen das Auftreten von Rezidiven [15,48,53]. In der vorliegenden Studie kam es trotz der verhältnismäßig geringen Anzahl von 11 Patienten der Stadien I

und II zu einem Rezidiv bei einem Patienten im Stadium II. Ein regionales Erkrankungsstadium erbrachte in der univariaten Analyse keine signifikanten Ergebnisse. Laut der durchgeführten statistischen Analyse ist die Lymphknotenratio bei gleichzeitigem Durchführen der empfohlenen systematischen Lymphadenektomie [70] von prognostischer Wertigkeit. Die Wichtigkeit der systematischen Lymphadenektomie ist somit erneut hervorzuheben. Von den gefundenen Risikofaktoren ist die Lymphknotenratio der einzige prognostische Faktor, welcher vom Operateur durch systematische Lymphadenektomie beeinflusst werden kann.

5.2.5. Kurative Operation

Bisher belegen bereits einige Studien den positiven Effekt einer Operation auf das Überleben von SI-NEN Patienten [22,43,64,82]. Die Auswirkung der Art der Operation auf die Rezidivwahrscheinlichkeit wurde bisher jedoch nur geringfügig untersucht. Eine Studie von Manguso et al. diesbezüglich stellte fest, dass sich Patienten ohne Rezidiv häufiger einer laparoskopischen Operation unterzogen hatten [53]. Der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant und wurde von den Autoren auf eine geringere Krankheitslast bei Operation zurückgeführt. Die Patientendaten zeigten auch, dass die Rezidivquote nach rechtsseitiger Hemikolektomie etwas geringer war als nach Dünndarmsegmentresektion. Dieser Unterschied wurde im Rahmen der Studie jedoch nicht auf eine Signifikanz getestet oder weiter diskutiert.

Die hier durchgeführten Analysen zeigen, dass die Art der kurativen Operation einen Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven hat. Patienten, die sich einer rechtsseitigen Hemikolektomie unterzogen, waren im Vergleich zu Patienten, bei denen eine Dünndarmteilresektion durchgeführt wurde, seltener von Krankheitsrezidiven betroffen. Eine unizentrische retrospektive Studie berichtete bereits das beste 10-Jahres-Überleben für SI-NEN Patienten nach rechtsseitiger Hemikolektomie [93]. Die Autoren führten dieses Ergebnis auf die im Vergleich zur Dünndarmsegmentresektion einfachere systematische Lymphadenektomie zurück. Bei den in Marburg operierten Patienten war die Anzahl der entfernten Lymphknoten tatsächlich nach rechtsseitiger Hemikolektomie signifikant höher (16 vs. 11, $p = 0,01$). Eine Hypothese für die bessere Prognose könnte somit die radikalere Lymphknotendissektion entlang der Mesenterialwurzel, insbesondere entlang der A. colica dextra und der A. ileocolica, sein [60]. Wie oben beschrieben konnte die Anzahl der entfernten Lymphknoten jedoch in der univariaten Analyse nicht als prognostischer Faktor bestätigt werden. Auch kam es zu keinem signifikant häufigeren Auftreten von Rezidiven bei NEN des Jejunums. Eine weitere

Hypothese für dieses Ergebnis könnte eine frühere Diagnosestellung bei Tumoren des terminalen Ileums durch prophylaktische Koloskopien sein. Tatsächlich wurde mehr als die Hälfte der später rezidivfreien SI-NEN in der Koloskopie gefunden. Andererseits erbrachte die Lokalisation in den distalen 20 cm des Ileums kein signifikantes Ergebnis in der univariaten Analyse ($p = 0,051$).

Zurzeit bleiben die Hintergründe somit unklar, die hier vorgelegte Studie konnte dennoch zeigen, dass SI-NEN Patienten nach rechtsseitiger Hemikolektomie eine bessere Prognose bezüglich Krankheitsrezidiv haben.

5.3. Weitere prognostische Faktoren

Wie in früheren Studien war auch bei den hier untersuchten Patienten weder Geschlecht noch Tumorlokalisierung (Jejunum oder Ileum) ein prognostischer Faktor für krankheitsfreies Überleben [15,22,95,101]. Weitere Faktoren, die in früheren Studien einen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben hatten, zeigten diesen in den durchgeführten Analysen nicht.

5.3.1. Perineuralinvasion

In ihrer Studie wiesen Manguso et al. neben den zuvor diskutierten Lymphknotenmetastasen auch eine Perineuralinvasion in einer univariaten Analyse als Risikofaktor für die Entwicklung eines SI-NEN Rezidiv nach [53]. In der hier durchgeführten univariaten Analyse konnte die Perineuralinvasion nicht als Prädiktor eines Rezidivs bestätigt werden. Es lag ein Problem der Daten vor. Einerseits wurde die Perineuralinvasion nur in etwas mehr als der Hälfte der Fälle überprüft ($n = 33$). Andererseits wurde bei 100% der untersuchten Rezidivpatienten ($n = 7$) eine Perineuralinvasion festgestellt. Die Anzahl an fehlenden Werten lag so hoch, weil bis 2011 nur bei 3 von 29 Stadium I-III SI-NEN Patienten die Perineuralinvasion untersucht worden war. Die prognostische Aussagekraft der Perineuralinvasion für Patienten mit SI-NEN ist jedoch keinesfalls zu vernachlässigen und sollte in der Zukunft weiter geprüft werden.

5.3.2. Lymphovaskuläre Invasion

Manguso et al. konnten in derselben Studie eine lymphovaskuläre Invasion als Risikofaktor für ein Rezidiv ermitteln [53]. In der univariaten Analyse der vorliegenden Studie zeigte sich die lymphovaskuläre Invasion ebenfalls als Prädiktor für eine Rezidiventwicklung. Auch bei der lymphovaskulären Invasion gab es einige fehlende

Werte ($n = 7$), da diese zu Beginn des Evaluationszeitraums nicht immer bestimmt wurde. Die lymphovaskuläre Invasion wurde daher in der Folge von der multivariaten Analyse ausgeschlossen. Für die Zukunft sollten auch bezüglich der lymphovaskulären Invasion weitere Nachforschungen mit größeren Fallzahlen zur prognostischen Wertigkeit für Patienten mit SI-NEN durchgeführt werden.

5.3.3. Grading

Slagter et al. wiesen in einer Studie zu Patienten mit NEN nach, dass G2 Patienten häufiger als G1 Patienten an einem Rezidiv litten [81]. In einer Studie von Merath et al. zu GEP-NEN zeigte sich das Rezidivrisiko nach kurativer Operation abhängig vom Ki67 Index [56]. Auch für D-NEN Patienten stellt ein höheres Grading einen Risikofaktor für ein Rezidiv nach kurativer Operation dar [90].

Von den untersuchten 65 Stadium I-III Patienten wiesen lediglich 8 (12,3%) eine G2 und kein Patient eine G3 SI-NEN auf. Das zuvor beschriebene erhöhte Rezidivrisiko bei G2 NEN ließ sich in den durchgeführten Analysen nicht reproduzieren. Bei den von Slagter et al. untersuchten Patienten war die Rate dieser Patienten mit 27,1% deutlich höher als in dem hier betrachteten Patientenkollektiv.

5.3.4. Chromogranin A

Die nachgewiesene prognostische Aussagekraft des CgA auf das Patientenüberleben wird auf eine Korrelation von Tumorzellmasse und Höhe des Laborwertes zurückgeführt [4,23,61,71]. Große Tumoren haben den Analysen der hier präsentierten Studie zufolge auch eine negative Auswirkung auf die Rezidivfreiheit. Präoperative CgA-Werte lagen nur in etwa der Hälfte der hier untersuchten Patienten vor, da dieser Laborwert insbesondere zu Beginn des Evaluationszeitraumes häufig fehlte. Von daher konnte in der gegenwärtigen Studie die prognostische Relevanz nicht suffizient evaluiert werden. Trotz der o.g. Gefahr der Missinterpretation erhöhter Werte durch andere Erkrankungen oder Medikamenteneinnahme ist eine weitere Evaluation des CgA-Wertes bezüglich seiner prognostischen Fähigkeiten sinnvoll.

5.4. Limitationen

Die vorliegende unizentrische Studie birgt alle Limitationen einer retrospektiven Studie. Zudem ist nicht auszuschließen, dass die untersuchte Patientengruppe einem Selektionsbias durch ein Zuweisungsbias an ein ENETS-Exzellenzzentrum unterlag.

Auch ein Selektionsbias in Form eines „Attrition Bias“, was eine Verzerrung durch Studienabbrüche beschreibt, ist möglich. Wie den Kaplan-Meier-Kurven zu entnehmen ist, kam es in der Patientengruppe zu Zensuren, wenn die Nachbeobachtung vor Eintreten des zu beobachtenden Ereignisses endete.

Wie bereits zuvor angemerkt, lagen retrospektiv nicht alle zu untersuchenden Daten vor. Dies betraf insbesondere die Laborwerte und lymphovaskuläre sowie perineurale Invasion. Die Aussagekraft dieser Untersuchungen ist somit eingeschränkt. Fehlende Werte, insbesondere das CgA und 5-HIES betreffend, sind jedoch kein Einzelfall [15].

Des Weiteren ist die Stabilität der Ergebnisse bei einer Patientenzahl von 65 mit 14 Events und zugleich 6 Faktoren im multivariaten Model eingeschränkt, sodass weitere Validierungen dieser Ergebnisse nötig sind.

Allerdings lagen pathologische und operative Daten fast vollständig in der prospektiven Datenbank vor. Diese unterlag außerdem, den Zertifizierungsregeln der ENETS entsprechend, einer externen Prüfung. Die limitierte Patientenzahl ist der geringen SI-NEN Inzidenz und dem häufigen Vorhandensein von Lebermetastasen (Stadium IV) bei Diagnosestellung geschuldet. Auch in anderen Studien, die sich der Rezidivwahrscheinlichkeit bei Patienten mit lokoregionalen SI-NEN widmeten, lag eine vergleichbar geringe Patientenzahl vor [15,48,53]. Weiterhin konnte eine höhergradige Korrelation der Variablen des multivariaten Models ausgeschlossen werden. Das mediane Follow-up von 65 Monaten lag dabei oberhalb den meisten vergleichbaren Studien, sodass die hier gewonnenen Erkenntnisse für zukünftige Forschung wertvoll sind [48,53,100].

5.5. Schlussfolgerung

Die hier ermittelten Risikofaktoren Alter ≥ 60 Jahre, Multifokalität, Tumorgröße ≥ 2 cm, Lymphknotenratio $> 0,5$ und keine rechtsseitige Hemikolektomie gehen mit einem erhöhten Rezidivrisiko nach kurativer Operation bei lokoregionalen SI-NEN einher. In der präsentierten Studie erfüllten 78,6% der Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, mindestens 3 Risikofaktoren. Im Vergleich erfüllten nur 7,8% der rezidivfreien Patienten mindestens 3 der genannten Faktoren.

Da aktuell keine adjuvante Therapie von internationalen Leitlinien empfohlen wird [9,61], sollte Risikopatienten eine intensivierete Nachbeobachtung angeboten werden. Eine solche könnte beispielsweise aus einem lebenslangen Follow-up in Intervallen von 6 Monaten mit Messung von CgA und 5-HIES, einer MRT des Abdomens sowie SRS-Bildgebung bei Verdacht auf ein Rezidiv bestehen. Falls die Risikofaktoren in größeren,

unabhängigen Patientenkollektiven bestätigt würden, könnten für Hochrisikopatienten in Zukunft auch adjuvante Therapieoptionen mit Somatostatin-Analoga und/ oder PRRT in Erwägung gezogen werden.

Die vorgelegten Ergebnisse lassen zudem den Schluss zu, dass ein dezidiertes, den ENETS Guidelines entsprechendes Follow-up an allen operierten Patienten durchgeführt werden sollte.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs nach potentiell kurativer Operation an Patienten mit jejunoilealen neuroendokrinen Neoplasien der Stadien I-III zu evaluieren.

Patienten wurden in eine prospektive Datenbank eingeschlossen, falls sie zwischen Januar 2000 und Mai 2020 am Universitätsklinikum Marburg an einer jejunoilealen neuroendokrinen Neoplasie der Stadien I-III operiert wurden. Der postoperative Verlauf wurde anhand einer Nachsorge, entsprechend den Empfehlungen der European Neuroendocrine Tumor Society bewertet. Die demographischen, operativen und pathologischen Daten der Patienten mit und ohne Krankheitsrezidiv wurden in univariaten und multivariaten Analysen ausgewertet.

In dem 20jährigen Zeitraum wurden 203 Patienten aufgrund einer jejunoilealen neuroendokrinen Neoplasie operiert. 65 der Patienten befanden sich in den Krankheitsstadien I-III. 38 (58,5%) Patienten waren männlich, das mediane Alter bei Operation lag bei 59 (Spannweite 37-87) Jahren und das mediane Follow-up bei 65 (Spannweite 8-192) Monaten. 14 der Patienten erlitten ein Rezidiv nach einem medianen krankheitsfreien Überleben von 28,5 (Spannweite 6-122) Monaten. Von diesen starben 2 aufgrund ihrer Erkrankung.

Die multivariate Analyse zeigte ein Alter von ≥ 60 Jahren (Hazard Ratio = 6,41; 95%Konfidenzintervall 1,38-29,67; $p = 0,017$), eine Tumorgroße ≥ 2 cm (Hazard Ratio = 26,54; 95%Konfidenzintervall 4,46-157,62; $p < 0,001$), eine Lymphknotenratio $> 0,5$ (Hazard Ratio = 7,18; 95%Konfidenzintervall 1,74-29,74; $p = 0,007$) und Multifokalität (Hazard Ratio = 6,98; 95%Konfidenzintervall 1,66-29,39; $p = 0,008$) als unabhängige Risikofaktoren sowie die rechtsseitige Hemikolektomie verglichen mit der Dünndarmsegmentresektion (Hazard Ratio = 0,04; 95%Konfidenzintervall 0,01-0,24; $p < 0,001$) als unabhängigen protektiven Faktor in Hinblick auf ein Rezidiv.

Patienten mit einer lokoregionalen neuroendokrinen Neoplasie des Dünndarms und einem Alter ≥ 60 Jahre, Tumorgroße ≥ 2 cm, Lymphknotenratio $> 0,5$, Multifokalität und einer Dünndarmsegmentresektion statt rechtsseitiger Hemikolektomie haben nach einer potentiell kurativen Operation ein erhöhtes Risiko für ein Krankheitsrezidiv. Diese Patienten könnten in Zukunft von einer intensivierten Nachsorge oder einer adjuvanten Therapie profitieren.

6.1. Summary

Background

Small intestinal neuroendocrine neoplasms (SI-NEN) are rare and only about 40% of patients are diagnosed without distant metastases. Aim of the study was to identify prognostic factors in patients with potentially curative resected locoregional SI-NEN.

Methods

Patients with curative resected locoregional SI-NEN (ENETS stages I-III) were retrieved from a prospective database. Demographic, surgical and pathological data of patients with and without disease recurrence were retrospectively analyzed using univariate and multivariate analysis.

Results

In a 20 years period 65 of 203 (32%) patients with SI-NEN were operated for stage I-III disease. Thirty-eight (58.5%) patients were men and the median age at surgery was 59 (range 37-87) years. After median follow-up of 65 months 14 patients experienced disease relapse median 28.5 (range 6-122) months after initial surgery, of which 2 died due to their disease. Multivariate analysis revealed age ≥ 60 years (HR = 6.41, 95%CI 1.38-29.67, $p = 0.017$), tumor size ≥ 2 cm (HR = 26.54, 95%CI 4.46-157.62, $p < 0.001$), lymph node ratio > 0.5 (HR 7.18, 95%CI 1.74-29.74, $p = 0.007$) and multifocal tumor growth (HR = 6.98, 95%CI 1.66-29.39, $p = 0.008$) as independent negative prognostic factors and right hemicolectomy compared to segmental small bowel resection (HR = 0.04, 95%CI 0.01-0.24, $p < 0.001$) as independent positive prognostic factors for recurrence.

Conclusion

Patients with locoregional SI-NEN with an age ≥ 60 years, tumor size ≥ 2 cm, lymph node ratio > 0.5 and multiple small bowel tumor foci have an increased risk for recurrence and might benefit from adjuvant treatment. In contrast, right hemicolectomy of ileal SI-NEN seems to reduce the risk of recurrence.

7. Literatur

1. Ahmed A, Turner G, King B, et al. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(3):885-894. doi:10.1677/ERC-09-0042
2. Akerström G, Hellman P, Hessman O, et al. Management of midgut carcinoids. *J Surg Oncol*. 2005;89(3):161-169. doi:10.1002/jso.20188
3. Arnold R, Chen YJ, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):227-233. doi:10.1159/000225952
4. Arnold R, Wilke A, Rinke A, et al. Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):820-827. doi:10.1016/j.cgh.2008.02.052
5. Aumüller G, Aust G, Conrad A, et al. Brust-, Bauch-, Beckensitus. In: *Duale Reihe Anatomie* Hrsg. 5., korrigierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2020. S.521-893. doi:10.1055/b-007-170976
6. Beaumont JL, Cella D, Phan AT, et al. Comparison of health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors with quality of life in the general US population. *Pancreas*. 2012;41(3):461-466. doi:10.1097/MPA.0b013e3182328045
7. Bergestuen DS, Aabakken L, Holm K, et al. Small intestinal neuroendocrine tumors: prognostic factors and survival. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(9):1084-1091. doi:10.1080/00365520903082432
8. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, et al. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg*. 2009;249(1):63-71. doi:10.1097/SLA.0b013e31818e4641
9. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas*. 2010;39(6):753-766. doi:10.1097/MPA.0b013e3181ebb2a5
10. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, *Well-Differentiated Neuroendocrine Tumours of the Gastrointestinal Tract*. In: *The TNM classification of malignant tumours*, 8th Edition. Oxford: Wiley Blackwell; 2017. S. 96-104
11. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET and ¹¹¹In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(10):1617-1626. doi:10.1007/s00259-007-0450-1
12. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371(3):224-233. doi:10.1056/NEJMoa1316158
13. Chiramel J, Almond R, Slagter A, et al. Prognostic importance of lymph node yield after curative resection of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *World J Clin Oncol*. 2020;11(4):205-216. doi:10.5306/wjco.v11.i4.205

14. Choi AB, Maxwell JE, Keck KJ, et al. Is Multifocality an Indicator of Aggressive Behavior in Small Bowel Neuroendocrine Tumors?. *Pancreas*. 2017;46(9):1115-1120. doi:10.1097/MPA.0000000000000911
15. Cives M, Anaya DA, Soares H, et al. Analysis of Postoperative Recurrence in Stage I-III Midgut Neuroendocrine Tumors [published correction appears in *J Natl Cancer Inst*. 2018 Apr 1;110(4):437]. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(3):282-289. doi:10.1093/jnci/djx174
16. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335-1342. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589
17. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-213. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
18. Dörffel Y, Wermke W. Neuroendocrine tumors: characterization with contrast-enhanced ultrasonography. *Ultraschall Med*. 2008;29(5):506-514. doi:10.1055/s-2008-1027555
19. Dumanski JP, Rasi C, Björklund P, et al. A MUTYH germline mutation is associated with small intestinal neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(8):427-443. doi:10.1530/ERC-17-0196
20. Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2563-2569. doi:10.1038/ajg.2010.341
21. Eriksson J, Norlén O, Ögren M, et al. Primary small intestinal neuroendocrine tumors are highly prevalent and often multiple before metastatic disease develops. *Scand J Surg*. 2021;110(1):44-50. doi:10.1177/1457496919874484
22. Folkestad O, Wasmuth HH, Mjones P, et al. Survival and disease recurrence in patients operated for small intestinal neuroendocrine tumors at a referral hospital. *Surg Oncol*. 2020;35:336-343. doi:10.1016/j.suronc.2020.09.015
23. Fuksiewicz M, Kowalska M, Kolasińska-Ćwikła A, et al. Prognostic value of chromogranin A in patients with GET/NEN in the pancreas and the small intestine. *Endocr Connect*. 2018;7(6):803-810. doi:10.1530/EC-18-0059
24. Gangi A, Siegel E, Barmparas G, et al. Multifocality in Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(2):303-309. doi:10.1007/s11605-017-3586-8
25. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol*. 2010;21(9):1794-1803. doi:10.1093/annonc/mdq022
26. Givi B, Pommier SJ, Thompson AK, et al. Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metastases yields significantly better survival. *Surgery*. 2006;140(6):891-898. doi:10.1016/j.surg.2006.07.033

27. Gkolfinopoulos S, Tsapakidis K, Papadimitriou K, et al. Chromogranin A as a valid marker in oncology: Clinical application or false hopes?. *World J Methodol.* 2017;7(1):9-15. Published 2017 Mar 26. doi:10.5662/wjm.v7.i1.9
28. Habbe N, Fendrich V, Heverhagen A, et al. Outcome of surgery for ileojejunal neuroendocrine tumors. *Surg Today.* 2013;43(10):1168-1174. doi:10.1007/s00595-012-0408-1
29. Halperin DM, Shen C, Dasari A, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):525-534. doi:10.1016/S1470-2045(17)30110-9
30. Haugvik SP, Basim Ibrahim I, Hedenström P, et al. Smoking, alcohol and family history of cancer as risk factors for small intestinal neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(8):797-802. doi:10.1080/00365521.2017.1310290
31. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer.* 2001;92(8):2204-2210. doi:10.1002/1097-0142(20011015)92:8<2204::aid-cnecr1564>3.0.co;2-r
32. Howe JR, Cardona K, Fraker DL, et al. The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas.* 2017;46(6):715-731. doi:10.1097/MPA.0000000000000846
33. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, et al. Wireless capsule endoscopy. *Nature.* 2000;405(6785):417. doi:10.1038/35013140
34. Keck KJ, Maxwell JE, Menda Y, et al. Identification of primary tumors in patients presenting with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery.* 2017;161(1):272-279. doi:10.1016/j.surg.2016.05.055
35. Keck KJ, Maxwell JE, Utria AF, et al. The Distal Predilection of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(11):3207-3213. doi:10.1245/s10434-018-6676-2
36. Kennedy A, Bester L, Salem R, et al. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford).* 2015;17(1):29-37. doi:10.1111/hpb.12326
37. Kim MK, Warner RR, Ward SC, et al. Prognostic significance of lymph node metastases in small intestinal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2015;101(1):58-65. doi:10.1159/000371807
38. Kim S, Marcus R, Wells ML, et al. The evolving role of imaging for small bowel neuroendocrine neoplasms: estimated impact of imaging and disease-free survival in a retrospective observational study. *Abdom Radiol (NY).* 2020;45(3):623-631. doi:10.1007/s00261-020-02410-z

39. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18 Suppl 1:S1-S16. Published 2011 Oct 17. doi:10.1530/ERC-11-0013
40. Lamberts SW, Bakker WH, Reubi JC, et al. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1246-1249. doi:10.1056/NEJM199011013231805
41. Landerholm K, Falkmer S, Järhult J. Epidemiology of small bowel carcinoids in a defined population. *World J Surg*. 2010;34(7):1500-1505. doi:10.1007/s00268-010-0519-z
42. Landerholm K. Time trends in incidence and survival of small intestinal cancer in Sweden. *BJS Open*. 2021;5(1):zraa044. doi:10.1093/bjsopen/zraa044
43. Landerholm K, Zar N, Andersson RE, et al. Survival and prognostic factors in patients with small bowel carcinoid tumour. *Br J Surg*. 2011;98(11):1617-1624. doi:10.1002/bjs.7649
44. Landry CS, Lin HY, Phan A, et al. Resection of at-risk mesenteric lymph nodes is associated with improved survival in patients with small bowel neuroendocrine tumors. *World J Surg*. 2013;37(7):1695-1700. doi:10.1007/s00268-013-1918-8
45. Langhans, T. Ueber einen Drüsenpolyp im Ileum. *Archiv f. pathol. Anat*. 1867;38, 559–560. doi.org/10.1007/BF02114017
46. Lee I, Paeng JC, Lee SJ, et al. Comparison of Diagnostic Sensitivity and Quantitative Indices Between (68)Ga-DOTATOC PET/CT and (111)In-Pentetreotide SPECT/CT in Neuroendocrine Tumors: a Preliminary Report. *Nucl Med Mol Imaging*. 2015;49(4):284-290. doi:10.1007/s13139-015-0356-y
47. Lembeck, F. 5-Hydroxytryptamine in a Carcinoid Tumour. *Nature* 172, 910–911 (1953). doi.org/10.1038/172910a0
48. Le Roux C, Lombard-Bohas C, Delmas C, et al. Relapse factors for ileal neuroendocrine tumours after curative surgery: a retrospective French multicentre study. *Dig Liver Dis*. 2011;43(10):828-833. doi:10.1016/j.dld.2011.04.021
49. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, et al. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer*. 2009;115(15):3379-3391. doi:10.1002/cncr.24396
50. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Endokrine Organe. In: *Taschenlehrbuch Histologie*. Hrsg. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019. S.506-538. doi:10.1055/b-006-163361
51. Makower D, Lin J, Xue X, et al. Lymphovascular invasion, race, and the 21-gene recurrence score in early estrogen receptor-positive breast cancer. *npj Breast Cancer* 7, 20 (2021). doi.org/10.1038/s41523-021-00231-x
52. Makridis C, Oberg K, Juhlin C, et al. Surgical treatment of mid-gut carcinoid tumors. *World J Surg*. 1990;14(3):377-385. doi:10.1007/BF01658532
53. Manguso N, Johnson J, Harit A, et al. Prognostic Factors Associated with Outcomes in Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Am Surg*. 2017;83(10):1174-1178

54. Maton PN. The carcinoid syndrome. *JAMA*. 1988;260(11):1602-1605
55. Maxwell JE, Sherman SK, Menda Y, et al. Limitations of somatostatin scintigraphy in primary small bowel neuroendocrine tumors. *J Surg Res*. 2014;190(2):548-553. doi:10.1016/j.jss.2014.05.031
56. Merath K, Bagante F, Beal EW, et al. Nomogram predicting the risk of recurrence after curative-intent resection of primary non-metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors: An analysis of the U.S. Neuroendocrine Tumor Study Group. *J Surg Oncol*. 2018;117(5):868-878. doi:10.1002/jso.24985
57. Modlin IM, Champaneria MC, Chan AK, Kidd M. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(7):1464-1473. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01185.x
58. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Siegfried Oberndorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors. *Hum Pathol*. 2004;35(12):1440-1451. doi:10.1016/j.humpath.2004.09.018
59. Motz BM, Lorimer PD, Boselli D, et al. Optimal Lymphadenectomy in Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Analysis of the NCDB. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(1):117-123. doi:10.1007/s11605-017-3524-9
60. Musholt TJ. Resektionsausmaß bei neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms. *Chirurg*. 2011;82(7):591-597. doi:10.1007/s00104-011-2070-3
61. Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):125-138. doi:10.1159/000443170
62. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(4):909-918. Published 2010 Oct 5. doi:10.1677/ERC-10-0152
63. Norlén O, Montan H, Hellman P, et al. Preoperative 68Ga-DOTA-Somatostatin Analog-PET/CT Hybrid Imaging Increases Detection Rate of Intra-abdominal Small Intestinal Neuroendocrine Tumor Lesions. *World J Surg*. 2018;42(2):498-505. doi:10.1007/s00268-017-4364-1
64. Norlén O, Stålberg P, Öberg K, et al. Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center. *World J Surg*. 2012;36(6):1419-1431. doi:10.1007/s00268-011-1296-z
65. Oberndorfer S: Karzinoide des Dünndarms. *Frankf Z Pathol*. 1907;1:426-432
66. Ohrvall U, Eriksson B, Juhlin C, et al. Method for dissection of mesenteric metastases in mid-gut carcinoid tumors. *World J Surg*. 2000;24(11):1402-1408. doi:10.1007/s002680010232
67. O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, et al. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability,

- and tolerance. *Cancer*. 2000;88(4):770-776. doi:10.1002/(sici)1097-0142(20000215)88:4<770::aid-cncr6>3.0.co;2-0
68. Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(4):1083-1097. doi:10.1677/ERC-08-0017
 69. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):157-176. doi:10.1159/000335597
 70. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):255-265. doi:10.1159/000464292
 71. Pasquer A, Walter T, Hervieu V, et al. Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Specific Requirements and Their Impact on Staging and Prognosis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:S742-S749. doi:10.1245/s10434-015-4620-2
 72. Polcz M, Schlegel C, Edwards GC, et al. Primary Tumor Resection Offers Survival Benefit in Patients with Metastatic Midgut Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(8):2795-2803. doi:10.1245/s10434-020-08602-7
 73. Reubi JC. Peptide receptor expression in GEP-NET. *Virchows Arch*. 2007;451 Suppl 1:S47-S50. doi:10.1007/s00428-007-0443-2
 74. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol*. 2018;31(12):1770-1786. doi:10.1038/s41379-018-0110-y
 75. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2007;451(4):757-762. doi:10.1007/s00428-007-0452-1
 76. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4656-4663. doi:10.1200/JCO.2009.22.8510
 77. Rossi RE, Conte D, Elli L, et al. Endoscopic techniques to detect small-bowel neuroendocrine tumors: A literature review. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(1):5-12. doi:10.1177/2050640616658220
 78. Ruzniewski P, Ducreux M, Chayvialle JA, et al. Treatment of the carcinoid syndrome with the longacting somatostatin analogue lanreotide: a prospective study in 39 patients. *Gut*. 1996;39(2):279-283. doi:10.1136/gut.39.2.279

79. Saxena A, Chua TC, Sarkar A, et al. Progression and survival results after radical hepatic metastasectomy of indolent advanced neuroendocrine neoplasms (NENs) supports an aggressive surgical approach. *Surgery*. 2011;149(2):209-220. doi:10.1016/j.surg.2010.06.008
80. Sei Y, Zhao X, Forbes J, et al. A Hereditary Form of Small Intestinal Carcinoid Associated With a Germline Mutation in Inositol Polyphosphate Multikinase. *Gastroenterology*. 2015;149(1):67-78. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.008
81. Slagter AE, Ryder D, Chakrabarty B, et al. Prognostic factors for disease relapse in patients with neuroendocrine tumours who underwent curative surgery. *Surg Oncol*. 2016;25(3):223-228. doi:10.1016/j.suronc.2016.05.019
82. Srirajaskanthan R, Ahmed A, Prachialias A, et al. ENETS TNM Staging Predicts Prognosis in Small Bowel Neuroendocrine Tumours. *ISRN Oncol*. 2013;2013:420795. doi:10.1155/2013/420795
83. Strosberg JR, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-135. doi:10.1056/NEJMoa1607427
84. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2017;46(6):707-714. doi:10.1097/MPA.0000000000000850
85. Strosberg JR, Weber JM, Feldman M, et al. Prognostic validity of the American Joint Committee on Cancer staging classification for midgut neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2013;31(4):420-425. doi:10.1200/JCO.2012.44.5924
86. Stubbs RS, Cannan RJ, Mitchell AW. Selective internal radiation therapy with ⁹⁰yttrium microspheres for extensive colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg*. 2001;5(3):294-302. doi:10.1016/s1091-255x(01)80051-2
87. Stueven AK, Kayser A, Wetz C, et al. Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):3049. Published 2019 Jun 22. doi:10.3390/ijms20123049
88. Ter-Minassian M, Chan JA, Hooshmand SM, et al. Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(2):187-196. Published 2013 Mar 22. doi:10.1530/ERC-12-0340
89. Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis. *J Cancer*. 2012;3:292-302. doi:10.7150/jca.4502

90. Untch BR, Bonner KP, Roggin KK, et al. Pathologic grade and tumor size are associated with recurrence-free survival in patients with duodenal neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(3):457-463. doi:10.1007/s11605-014-2456-x
91. Veenendaal LM, Borel Rinkes IH, Lips CJ, et al. Liver metastases of neuroendocrine tumours; early reduction of tumour load to improve life expectancy. *World J Surg Oncol*. 2006;4:35. Published 2006 Jun 26. doi:10.1186/1477-7819-4-35
92. Walsh JC, Schaeffer DF, Kirsch R, et al. Ileal "carcinoid" tumors-small size belies deadly intent: high rate of nodal metastasis in tumors ≤ 1 cm in size. *Human Pathology*. 2016 Oct;56:123-127. doi.org/10.1016/j.humpath.2016.05.023
93. Watzka FM, Fottner C, Miederer M, et al. Surgical Treatment of NEN of Small Bowel: A Retrospective Analysis. *World J Surg*. 2016;40(3):749-758. doi:10.1007/s00268-016-3432-2
94. Woltering EA, Wright AE, Stevens MA, et al. Development of effective prophylaxis against intraoperative carcinoid crisis. *J Clin Anesth*. 2016;32:189-193. doi:10.1016/j.jclinane.2016.03.008
95. Wu L, Fu J, Wan L, et al. Survival outcomes and surgical intervention of small intestinal neuroendocrine tumors: a population based retrospective study. *Oncotarget*. 2017;8(3):4935-4947. doi:10.18632/oncotarget.13632
96. Yantiss RK, Odze RD, Farraye FA, et al. Solitary versus multiple carcinoid tumors of the ileum: a clinical and pathologic review of 68 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(6):811-817. doi:10.1097/00000478-200306000-00013
97. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10022):968-977. doi:10.1016/S0140-6736(15)00817-X
98. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063-3072. doi:10.1200/JCO.2007.15.4377
99. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):514-523. doi:10.1056/NEJMoa1009290
100. Zaidi MY, Lopez-Aguilar AG, Dillhoff M, et al. Prognostic Role of Lymph Node Positivity and Number of Lymph Nodes Needed for Accurately Staging Small-Bowel Neuroendocrine Tumors. *JAMA Surg*. 2019;154(2):134-140. doi:10.1001/jamasurg.2018.3865
101. Zar N, Garmo H, Holmberg L, et al. Long-term survival of patients with small intestinal carcinoid tumors. *World J Surg*. 2004;28(11):1163-1168. doi:10.1007/s00268-004-7610-2

8. Anhang

8.1. Publikation der Arbeit

Evers M, Rinke A, Rütz J, et al. Prognostic Factors in Curative Resected Locoregional Small Intestine Neuroendocrine Neoplasms. *World J Surg.* 2021 Apr;45(4):1109-1117. doi: 10.1007/s00268-020-05884-6

8.2. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrerinnen und Lehrer waren in Marburg:

Vorklinischer Studienabschnitt:

Basler, Baranovski, Bauer, Bette, Bertoune, Braun, Brehm, Bonaterra, Cetin, Daut, Decher, del Rey, Eickmann, Feuser, Grundmann, Hildebrandt, Lill, Mey, Milani, Mueller, Neumüller, Oberwinkler, Oliver, Preisig-Müller, Reese, Rost, Röhm, Rust, Schütz, Schwarz, Seitz, Steiniger, Schratt, Suske, Thieme, Weihe, Wertenbruch, Westermann, Wilhelm, Wrocklage.

Klinischer Studienabschnitt:

Aigner, Al-Fakhri, Arenz, Barth, Bartsch, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Becker, Bender, Best, Bien, Bliemel, Bohlander, Burchert, Carl, Czubayko, Damanakis, Dettmeyer, Divchev, Donner-Banzhoff, Duda, Ehlenz, Eming, Fendrich, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Gebhardt, Geks, Geraedts, Görg, Gress, Greulich, Grikscheit, Grimm, Grosse, Grzeschik, Hertl, Hoch, Höffken, Hofmann, Hoffmann, Holland, Holzer, Hoyer, Jansen, Jerrentrup, Josephs, Kampmann, Kann, Keber, Kill, Kirschbaum, Klemmer, Klose, Knipper, Koczulla, Köhler, König, Kühnert, Lohoff, Lüsebrink, Mahnken, Maier, Maisner, Maurer, Menzler, Moll, Morin, Mossdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Nimsky, Oberkircher, Oertel, Opitz, Pagenstecher, Parahuleva, Peterlein, Pfützner, Portig, Pöttgen, Plant, Ramaswamy, Rastan, Renke, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Ruchholtz, Rüsck, Schäfer, Schieffer, Schmeck, Schmidt, Schneider, Schu, Seifert, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sieveking, Sommer, Stuck, Strik, Tackenberg, Thum, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Vogt, Vojnar, Wagner, Werner, Wiesmann, Wissniowski, Wittig, Worzfeld, Wulf, Zavorotny, Zemlin, Ziller, Zimmer, Ziring, Zwiorek.

8.3. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Detlef K. Bartsch für die Möglichkeit der hier vorliegenden Dissertation bedanken. Während der Zusammenarbeit konnte ich von seiner Erfahrung nachhaltig profitieren. Ohne die intensive, persönliche Betreuung und stetige Beratung wären die resultierende Arbeit und die gemeinsame Publikation nicht zustande gekommen.

Ich danke zudem den weiteren Koautoren meiner Publikation für die eingebrachte Arbeit und Expertise: Frau PD Dr. Anja Rinke, Herrn Johannes Rütz, Frau Dr. Annette Ramaswamy und Frau Dr. Elisabeth Maurer.

Des Weiteren möchte ich den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Bioinformatik und Biostatistik Marburg meinen Dank aussprechen. Die Einführung in die statistischen Verfahren haben mir den Weg zur Fertigstellung der Arbeit geebnet. Besonders danke ich hier Herrn PD Dr. Hans-Helge Müller, der mir bei tiefergehenden Fragen eine persönliche Beratung ermöglichte.

Schließlich möchte ich auch meiner Familie, meiner Freundin Anna und meinen Freunden danken, die mich stets unterstützt und angetrieben haben.

