

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang-Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik 1: Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, Allergologie,
Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin
Direktor: Prof. Dr. Stefan Zeuzem

**Zeitverlauf bis zur Erstdiagnose bei Patienten mit GEP-NET:
Monozentrische Analyse**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang-Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Esra Koca

aus Çermik, Türkei

Frankfurt am Main, 2023

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Jörg Bojunga
Korreferent/in:	Prof. Dr. Henning Reis
Tag der mündlichen Prüfung:	31.05.2023

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
------------------------------	-----------

TABELLENVERZEICHNIS	VII
----------------------------	------------

1 ZUSAMMENFASSUNG	3
--------------------------	----------

1.1 Kurzfassung auf Deutsch	3
-----------------------------------	---

1.2 Kurzfassung auf English	4
-----------------------------------	---

2 EINLEITUNG	5
---------------------	----------

2.1 Allgemeines	5
-----------------------	---

2.2 Epidemiologie	6
-------------------------	---

2.3 Ätiologie	7
---------------------	---

2.4 Klassifikation und Pathologie	8
---	---

2.5 Tumorsymptomatik.....	11
---------------------------	----

2.6 Der Pfad von der Symptomatik bis zur Diagnose.....	12
--	----

2.7 Diagnostik	14
----------------------	----

2.8 Therapie und Prognose	19
---------------------------------	----

2.9 Zielsetzung	19
-----------------------	----

3 MATERIAL UND METHODEN	21
--------------------------------	-----------

3.1 Studiendesign/Ethik und Patientenkriterien.....	21
---	----

3.2 Datensatzbeschreibung	21
---------------------------------	----

3.3 Entstehung der Patientenliste	22
---	----

3.4 Dokumentation der Daten	25
-----------------------------------	----

3.5 Statistische Analyse	27
--------------------------------	----

4 ERGEBNISSE	28
---------------------	-----------

4.1 Demographische Daten	28
--------------------------------	----

4.2 Lokalisation.....	31
-----------------------	----

4.3	Histologie	37
4.3.1	Histologie-Schlüssel	37
4.3.2	GEP-NET-Histologien	40
4.3.3	Grading	41
4.3.4	Ki67-Wert	42
4.3.6	Chromogranin A und Synaptophysin.....	45
4.4	Erstkontakt	46
4.5	Symptomatik	48
4.5.1	NET-spezifische Symptome:	48
4.5.2	Sonstige tumorassoziierte Symptome:	50
4.6	Bildgebung	52
4.7	Zufallsbefunde	53
4.8	Metastasen.....	55
4.8.1	Metastasen insgesamt.....	55
4.8.2	Metastasen bei ED	56
4.9	Zeitanalysen	57
4.9.1	Zeit vs. Lokalisation.....	57
4.9.2	Zeit vs. Fernmetastasen bei ED	61
4.9.3	Zeit vs. NET-Symptomatik	62
4.9.4	Zeit vs. Symptomatik	64
4.9.5	Zeit vs. Alter	64
5	DISKUSSION	67
5.1	Demographische Daten.....	67
5.2	Tumorlokalisierung	69
5.3	Tumorhistologie	71
5.4	Primärkontakt.....	73
5.5	Bildgebung	75
5.6	Symptomatik	75
5.7	Zufallsbefunde	77
5.8	Metastasierungsverhalten.....	77

5.9	Zeitintervall.....	79
5.10	Zusammenfassung.....	80
6	ANHANG	82
6.1	Datensatzbeschreibung	82
6.3	Danksagung.....	99
6.4	Eigene Veröffentlichungen	100
7	SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG	103
8	LITERATURVERZEICHNIS	104

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1:** Flussdiagramm: Ablauf der Detektion aller Patienten mit NET bis 2016 an der Universitätsklinik Frankfurt durch die verschiedenen Wortabfragen 23
- Abbildung 2:** CONSORT-Diagramm: Ein- und Ausschluss von Patienten aus der Datenbank und Generierung der Studienpopulation. NET=neuroendokrine Tumoren; GEP-NET= gastroenteropankreatische NET..... 24
- Abbildung 3:** Anzahl der lebenden und verstorbenen Patienten mit GEP-NET bis zum Datenschluss 04/2019..... 28
- Abbildung 4:** Anzahl der diagnostizierten GEP-NET in den jeweiligen Jahren bis Datenschluss 04/2019..... 29
- Abbildung 5:** Gesamtzahl und prozentuale Angabe der GEP-NET entsprechend der betroffenen Organsysteme. Die beiden häufigsten Lokalisationen sind schwarz hervorgehoben. 33
- Abbildung 6:** Verteilung der Tumorlokalisationen. Anzahl und Prozentsatz der Primärtumore an den jeweiligen Lokalisationen. Nach Häufigkeit angeordnet..... 34
- Abbildung 7:** Gesamtzahl und prozentuale Angabe der GEP-NET entsprechend der ICD-O-Histologieschlüssel. Die drei häufigsten ICD-O-3-Code sind schwarz hervorgehoben und das dazu gehörige Grading in Klammern angegeben..... 40
- Abbildung 8:** Prozentuale Verteilung des Tumorgradings der 488 GEP-NET..... 41
- Abbildung 9:** Verteilung des Ki67-Index gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation und der ENET-Einteilung der 330/488 GEP-NET mit dazugehörigem Grading..... 42
- Abbildung 10:** Anzahl der Patienten pro gemeldeten Ki67-Index. Verschiedene Farben stehen für verschiedene Abstufungen. Hellgrau: G1 (<3 %); grau: G2 (<20 %); schwarz: G3 (>20 %). 43
- Abbildung 11:** Ki67-Index in Bezug auf die Tumorlokalisation. Anzahl der Patienten mit entsprechendem Ki67-Index in Abhängigkeit der Primärtumorlokalisation. Die Codenummern beziehen sich auf die jeweilige ICD-Klassifikation (ICD-10-GM,

Version 2021, deutsche Modifikation). C17: Dünndarm-(si)NET; Pankreas-(p)NET; C18: Dickdarm-NET ; C16 : Magen-NET.....	44
Abbildung 12: Prädiagnostischer Weg von GEP-NET-Patienten. Primärdiagnose intern oder extern; Anzahl der Patienten in bestimmten Untergruppen. GEP-NET = gastroenteropankreatische NET. Graphische Darstellung des Primärkontakt der GEP-NET-Patienten	47
Abbildung 13: Patientenanzahl mit NET-spezifischen Symptomen.....	48
Abbildung 14: NET-Symptome je nach Tumorgrading. Anzahl der Patienten mit entsprechenden Symptomen; schwarze Balken: G1; dunkelgraue Balken: G2; hellgraue Balken: G3; weiße Balken: unbekanntes Grading.....	49
Abbildung 15: Differenzierte Darstellung der tumorassoziierten Symptome und ihrer Häufigkeiten.	52
Abbildung 16: Bildgebende Diagnostik bei der ED des Tumors und seine Häufigkeit. Die zwei häufigsten bildgebenden Verfahren sind schwarz hervorgehoben.....	53
Abbildung 17: Art des Zufallsbefundes bei den 154 Tumoren und ihre Häufigkeit.....	54
Abbildung 18: Metastase Lokalisationen und ihre Häufigkeit.....	55
Abbildung 19: Anzahl der metastasierten Lokalisationen der NET.	55
Abbildung 20: Metastasenlokalisationen und ihre Häufigkeit bei den 221 Patienten bei ED.....	56
Abbildung 21: Anzahl der Fernmetastasen bei ED bei den 221 NET.	56
Abbildung 22: Zeit bis zur Diagnose. Boxplot aller Patienten mit bekannter Zeit bis zur Diagnose über alle GEP-NET-Entitäten; Untergruppen: (1) alle Patienten, (2) Patienten mit und (3) ohne Zufallsbefund; Zeit bis zur Diagnose in Tagen (log10). IQR, Min/Max und Ausreißer sind angegeben. Beachten Sie die linksschiefe Verteilung der Daten. GEP-NET=gastroenteropankreatische NET.....	57
Abbildung 23: Kumulative Häufigkeit von NET-Diagnosen im Laufe der Zeit. Kumulative Inzidenz von NET-Patienten im Laufe der Zeit. Gruppe 1: alle	

Patienten; Gruppe 2: ohne Zufallsbefunde; Gruppe 3: Zufallsbefunde. NET =
neuroendokrine Tumore. 58

Abbildung 24: Zeit bis zur Diagnose bei Patienten mit Metastasen im Vergleich zu
Patienten ohne Metastasen. (1) Metastasen bei ED und (2) Patienten ohne
Metastasen bei ED; Zeit bis zur Diagnose in Tagen (log10). IQR, Min/Max und
Ausreißer sind angegeben..... 62

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Anzahl der diagnostizierten GEP-NET für die Jahre 1984-2010.....	30
Tabelle 2: Anzahl der Patienten mit NET für alle Lokalisationen.	32
Tabelle 3: Verteilung der genauen Tumorlokalisationen; Anzahl der Primärtumore an den jeweiligen Lokalisationen sowie ICD-10-Code.....	36
Tabelle 4: ICD-O-3-Codes und die dazugehörige Histologie.	39
Tabelle 5: Anzahl der positiven und negativen Proben für die jeweiligen Färbungen sowie Tumoren mit fehlenden Informationen.	45
Tabelle 6: Alle Abteilungen innerhalb der Universitätsklinik, die durch GEP-NET-Patienten initial aufgesucht werden.	46
Tabelle 7: Tumorassoziierte Symptome nach Häufigkeit aufgelistet. Die häufigsten vier Symptome sind gelbhervorgehoben.	51
Tabelle 8: Kodierung der GEP-NET Lokalisationen als Nummer 1-13 für folgende Auswertung und ihrer Häufigkeit. Ereignis=Anzahl der GEP-NET bei denen Angaben über das Zeitintervall von der Tumormanifestation bis ED bekannt ist. 59	
Tabelle 9: Mittelwerte und Mediane und deren Standardfehler und 95 %-Konfidenzintervalle für die Phase von der Tumormanifestation bis hin zur ED der GEP-NET der in Tabelle 9 aufgeführten Lokalisationen.	60
Tabelle 10: Mittelwerte und Mediane und deren Standardfehler und 95 %-Konfidenzintervalle für die Phase von Tumormanifestation bis ED der vier häufigsten Lokalisationen; C16=Magen, C17=Dünndarm, C18=Kolon, C25=Pankreas.	61
Tabelle 11: Mittelwerte und Mediane und deren Standardabweichung und 95 %-Konfidenzintervalle für die 296 NET mit bekannter Phase von Tumormanifestation bis zur ED mit (1) und ohne (2) Fernmetastasen bei ED.....	62
Tabelle 12: Mittelwerte und Mediane und deren Standardfehler und Perzentile für die Phase von der Tumormanifestation bis zur ED der 279 NET mit (112) und ohne	

(164) NET-spezifischen Symptomen bei ED. 1: NET-spezifische Symptome liegen bei ED vor, 2: NET-Spezifische Symptome liegen bei ED nicht vor. Zeitangabe in Tagen.	63
Tabelle 13: Mittelwerte und Mediane und deren Standardfehler und 95 %-Konfidenzintervalle für die Phase von der Tumormanifestation bis zur ED der symptomatischen und asymptomatischen NET bei ED. 1: Patienten mit Symptomen; 2: Patienten ohne Symptome.....	64
Tabelle 14: Altersklassen und die dazugehörige Patientenanzahl.....	65
Tabelle 15: Mittelwerte, Mediane und Perzentile für die Zeit von der Tumormanifestation bis zur ED der 296 Patienten in den oben definierten Altersklassen.....	66
Tabelle 16: Mittelwerte und deren Standardfehler der Zeit von der Tumormanifestation bis zur ED in Tagen für Patienten unter und über 60 Jahren.....	66

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

UKF	Universitätsklinikum Frankfurt
NEN	Neuroendokrine Neoplasien
NET	Neuroendokriner Tumor
NEC	Neuroendokrines Karzinom
GEP-NET	Gastro-Entero-Pankreatischer Neuroendokriner Tumor
DNES	Diffuses Neuroendokrines System
GIT	Gastrointestinales System
pNET	Neuroendokrine Tumore des Pankreas (engl. Pankreatic Neuroendocrine Tumor)
siNET	Neuroendokriner Tumor des Dünndarms (engl. Small intestine Neuroendocrine Tumor)
SSTR	Somatostatin-Rezeptor
ED	Erstdiagnose
MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomografie
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
SPECT-CT	Einzel-Positronen-Emissions CT
MIBG	Metaiodbenzylguanidin
DOTATOC	⁶⁸ Ga-DOTA-Phe1-Tyr3-Octreotid
DOTANOC	⁶⁸ Ga-DOTA-NaI3-Octreotid
DOTATATE	⁶⁸ Ga-DOTA-Tyr3-Octreotat
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
KM	Kontrastmittel
CA	Carcinom
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (engl. Hepatocelluläres Carcinom)
CUP	Krebs bei unbekanntem Primärtumor (engl. Cancer of Unknown Primary)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
BIAS	Biometrische Analyse von Stichproben
ICD	International Classification of Diseases
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ENET	European Neuroendocrine Tumor Society

UCT	Universitäre Centrum für Tumorerkrankungen
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
IQR	Interquartilsabstand (engl. inter-quartile range)
IHC	Immunhistochemie
CgA	Chromogranin
NSE	Neuronen-spezifische Enolase
CEA	Carcinoembryonales Antigen
5-HIES	5-Hydroxy-Indol-Essigsäure
MANEC	mixed adeno-neuroendocrine carcinoma
RARECARE	Surveillance of Rare Cancers in Europe
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
MEN	Multiple endocrine Neoplasie
HFP	Mitosen pro 10 High-Power-Fields
VIP	vasoaktives intestinales Polypeptid
MIB-1	Molecular Immunology Borstel
TTF1	Transkriptionsfaktoren Thyroid-Transkriptionsfaktors-1
SSTR	Somatostatinrezeptoren
ECL-Zellen	enterochromaffinähnlichen Zellen
o.n.A.	ohne nähere Angabe

1 ZUSAMMENFASSUNG

1.1 Kurzfassung auf Deutsch

Neuroendokrine Tumoren (NET) sind eine seltene Krankheit mit einem breitgefächerten heterogenen Erscheinungsbild, wodurch sich die Diagnose der Tumoren aus einer Vielzahl aus Gründen häufig um Jahre verzögert (1). In dieser Arbeit analysierten wir einen großen Datensatz in einem tertiären Referenzzentrum (UKF) von 1984-2019, um die Symptomatik vor der Diagnose des Tumors sowie den Zeitraum von der Tumormanifestation bis zur Diagnose weiter zu klären. Für die deskriptiven Analysen kamen SPSS, Cox-Regression und Log-Rank-Test zur Anwendung.

Insgesamt schloss die retrospektive Studie 488 gastroenteropankreastische (GEP)-NET mit 486 Patienten ≥ 18 Jahren ein, wovon knapp mehr als die Hälfte männlich (52,9%) waren. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose (ED) betrug 58 Jahre (477/486, 9 unbekannt). Die häufigsten Primärtumorlokalisationen stellten Pankreas (143/488 Patienten) und Dünndarm (145/488 Patienten) dar. Die Mehrheit der NET waren langsam wachsende G1-Tumoren mit einem Ki67 $< 3\%$ (155/330). Die Hälfte der Patienten entwickelten im Verlauf Fernmetastasen, wobei die meisten bereits bei der ED vorlagen und insbesondere die Leber als Metastasierungsorgan dominierte. Bei mehr als 60% der Patienten konnten Angaben zur klinischen Symptomatik vor der ED detektiert werden, wovon wiederum mehr als die Hälfte symptomatisch waren. 42% der symptomatischen Patienten zeigten NET-spezifische Symptome (Bauchschmerzen 77/128; 60,2%, Durchfall 51/128; 39,8%, Flush 19/128; 14,8%, Karzinoidsyndrom 8/128; 6,3% Tachykardie 6/128; 4,7%). In der primären bildgebenden Diagnostik dominierten konventionelle Bildgebungen wie Sonographie und Computertomographie (CT), wobei nuklearmedizinische Diagnostik eine Seltenheit darstellte. Mehr als 30% der Tumoren wurden als Zufallsbefunde im Rahmen einer bildgebenden Diagnostik oder Operation diagnostiziert. Die Mehrheit der Patienten stellte sich initial außerhalb unserer Klinik vor, nur etwa 15% wurden innerhalb unserer Klinik insbesondere in der Gastroenterologie vorstellig, wo der NET diagnostiziert wurde.

Die Phase von der Tumormanifestation bis zur ED aller NET betrug im Median 17 Tage. Das Vorhandensein von Fernmetastasen sowie Symptomen führte zu keiner signifikanten Kürzung der Phase und einer schnelleren ED des NET (Median 65,5 vs. 90 Tage, $p = 0,4$).

1.2 Kurzfassung auf English

NET is a rare disease that shows a wide heterogeneous presentation, so tumor diagnosis is often delayed by years for a variety of reasons. In this work, we analyzed a large dataset in a tertiary referral center (UKF) from 1984-2019 to further clarify the symptoms before tumor diagnosis and the time from tumor manifestation to diagnosis. SPSS, Cox regression, and log-rank test were used for the descriptive analyses.

In total, the retrospective study included 488 gastroenteropancreatic (GEP)-NET with 486 patients ≥ 18 years of age, of whom just over half were male (52.9%). The median age at initial diagnosis was 58 years (477/486, 9 unknown). Pancreas 143/488 and small bowel 145/488 represented the most common primary tumor locations. The majority of NET were slow-growing G1 tumors with a Ki67 $< 3\%$ (155/330). Half of the patients developed distant metastases during follow-up, with most already present at initial diagnosis and particularly dominating the liver. Clinical symptoms were detected in more than 60% of patients before initial diagnosis, of whom more than half were symptomatic. 42% of symptomatic patients showed NET-specific symptoms (abdominal pain 77/128; 60.2%, diarrhea 51/128; 39.8%, flushing 19/128; 14.8%, carcinoid syndrome 8/128; 6.3% tachycardia 6/128; 4.7%). Conventional imaging such as sonography and computer tomography dominated the primary imaging diagnosis, with nuclear medicine diagnosis being a rarity. More than 30% of tumors were diagnosed as incidental findings during diagnostic imaging or surgery. Most patients initially presented outside our hospital, with only about 15% presenting within our hospital, particularly in gastroenterology, where the NET was diagnosed.

The phase from tumor manifestation to initial diagnosis of all NET amounted to a median of 17 days. The presence of distant metastases as well as symptoms did not significantly shorten the phase and resulted in a faster initial diagnosis of NET (median 65.5 vs. 90 days, $p = 0.4$).

2 EINLEITUNG

2.1 Allgemeines

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) sind eine Gruppe seltener (2, 3) und heterogener Tumoren (4), die in unterschiedlichen Organen des Körpers mit Gehalt an neuroendokrinen Zellen auftreten können (1, 5-8). Neuroendokrine Zellen sind durch ihre dichten Kerngranula, Vesikel und der Funktion zur Synthese, Speicherung und Sekretion von Monoaminen und Peptidhormonen charakterisiert (4, 6, 9, 10). Sie exprimieren Chromogranin A und Synaptophysin, die in der diagnostischen Untersuchung eine zentrale Rolle spielen (11). Die Namensgebung der Zellen beruht auf der Gemeinsamkeit zu neuronalen und endokrinen Zellen (12), wobei das Fehlen von Axonen und Synapsen einen bemerklichen Unterschied zu Neuronen darstellt (4). Embryologisch stammen die neuroendokrinen Zellen von epithelialen und neuroektodermalen Zellen ab (6, 8, 12). Organe, die diese Zellen aufweisen, werden als das neuroendokrine System beschrieben. Hierzu gehören: Hirnanhangdrüsen, Nebenschilddrüsen, Nebennierenmark, Pankreasinseln, C-Zellen der Schilddrüse, Paraganglien und das Diffuse Neuroendokrine System (DNES), bestehend aus unterschiedlichen neuroendokrinen Zellen im Gastrointestinaltrakt (GIT), Bronchialsystem, Urogenitalsystem, kardiovaskulären System und der Haut (2, 9). Die höchste Dichte und Varietät an neuroendokrinen Zellen mit Bildung unterschiedlicher Hormone weist der GIT, insbesondere das Duodenum auf (11).

Zu den häufigsten und bisher am besten erforschten und klassifizierten Tumorlokalisationen gehören der GIT, die Bauchspeicheldrüse und das Bronchialsystem (2, 5, 6, 13, 14), was unter anderem an der hohen Dichte an neuroendokrinen Zellen in diesen Organen liegt (7). Im GIT sind der Dünndarm (41,8%), das Rektum (27,4%) und der Magen (8,7%) am häufigsten betroffen (7, 10). Die Lokalisation des Primärtumors spielt dabei eine entscheidende Rolle für Prognose, Diagnostik und Therapie. Zudem beeinflusst es die Funktionalität sowie das Risiko für die Bildung von Fernmetastasen (5, 6, 12, 15, 16). Bei der veralteten, jedoch übersichtlichen Einteilung der Lokalisationen unterscheidet man zwischen NET im Vorderdarm (Ösophagus bis Duodenum und Pankreas), Mitteldarm (Duodenum bis Kolon transversum) und Hinterdarm (Kolon transversum bis Anus) (12). Am häufigsten sind NET im Vorderdarm lokalisiert und

kennzeichnen sich durch die Freisetzung von Peptidhormonen und der daraus resultierenden Hypersekretionssyndrome. Namensgebend für die jeweiligen Tumoren sind die gebildeten Peptidhormone, zu denen Insulin, Gastrin, Glukagon, Somatostatin und vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) gehören. Folglich werden z.B. Tumoren, die Insulin produzieren als Insulinome und solche, die Gastrin produzieren als Gastrinome bezeichnet (2).

NET gehören in der Regel den langsam wachsenden Tumoren an (12). Nahezu die Hälfte dieser Tumoren entwickelt im Verlauf Fernmetastasen. Am häufigsten findet eine Fernmetastasierung in die Leber statt (17). Aufgrund der Rarität und der meist unspezifischen klinischen Manifestation werden bei der Mehrzahl der Tumoren Fernmetastasen bereits bei ED beobachtet. Dabei beeinflusst die Lokalisation des Primärtumors neben der Funktionalität auch das Metastasierungsrisiko (12).

Diese Arbeit befasst sich mit allen NET, die ihren Ursprung im GIT und in der Bauchspeicheldrüse haben und als gastroenteropankreatische (GEP)-NET zusammengefasst werden (1, 18).

2.2 Epidemiologie

Die Gesamtinzidenz der GEP-NET liegt in Europa bei 2,5/100.000 pro Jahr und ist bei Patienten im Alter von 65 Jahren am höchsten (1, 13). Dies macht sie zu einer seltenen Krankheit (19). In Deutschland liegt die Inzidenz bei 1600-3200 Neuerkrankung pro Jahr (17) mit ansteigender Tendenz (12, 14, 15, 20-22). Ursächlich hierfür sind vor allem eine fortschreitende Erforschung der Tumoren mit einem zunehmendem Wissen, sowie einer progredienten Sensibilisierung für das seltene Krankheitsbild und die Etablierung von detaillierten und tumorspezifischen Klassifikationssystemen, welche die Einleitung einer adäquaten Therapie erleichtern (17). Zusätzlich trägt auch der stetig zunehmende Einsatz von modernen endoskopischen und radiologischen Bildgebungen zur besseren Detektion der Tumoren bei (23). Insgesamt machen NET etwa 0,5-2% aller bösartigen Tumorerkrankungen aus (2, 9, 15). Das Projekt "Surveillance of Rare Cancers in Europe" (RARECARE) von van der Zwan et al. beschreibt eine regionale Varietät der Inzidenz in Europa für gut differenzierte nicht-funktionelle NET der Bauchspeicheldrüse und des

GIT-Systems. Während in Nordeuropa die höchsten Inzidenzraten festgestellt worden sind, zeigten sich niedrige Raten in Osteuropa. Gründe für diese Verteilung sind unklar (13).

In der Regel treten NET geschlechtsunspezifisch auf (17, 21). Dennoch gibt es verschiedene Quellen, die auf Gegenteiliges hinweisen. Einige Studien berichten von einer Mehrheit von männlichen Patienten (24, 25); eine weltweit durchgeführte Umfrage von Singh et al. berichtet wiederum von einer Dominanz der weiblichen Patienten mit 64% (26) für alle Patienten und 72% für US-Patienten (27). Desari et al. berichten bei der retrospektiven Studie mit 64.971 US-Patienten aus der SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results)-Datenbank von 52,7% weiblichen Patienten mit NET (22). Unabhängig vom Geschlecht treten die Tumoren überwiegend im höheren Lebensalter auf (9). Singh et al. berichtet über ein medianes Erkrankungsalter von 56,8 und 57 Jahren für alle Patienten und für US-Patienten. Modlin et al. berichten für 13.715 US-Patienten aus verschiedenen Datenbanken einen Anstieg des Erkrankungsalters von 59,9 auf 61,4 Jahren bei ED von 1950 bis 1999 (7). Die Studie des Deutschen NET-Registers zeigte ein ähnliches medianes Erkrankungsalter von 59 Jahren (17).

2.3 Ätiologie

Das Auftreten von NEN wird in ca. 90% der Fälle als sporadisch verzeichnet (12). Betroffen sind verschiedene Gene, die Punktmutationen, Deletionen, Methylierungen sowie Chromosomenverluste und -gewinne aufweisen (28, 29).

Prädisponierte Kanzerogene für die Entstehung von GEP-NET sind bisher nicht bekannt, während bei NET der Lunge eine Assoziation zu Benzpyrenen im Zigarettenrauch beschrieben wird (9). Risikobehaftet und prädisponierend ist jedoch eine langjährige Hypergastrinämie im Rahmen einer atrophischen Korpusgastritis. Hierbei kommt es durch die hohen Konzentrationen von Gastrin zu einer Stimulation der enterochromaffinähnlichen (ECL)-Zellen im Magenkorpus, die zu einer Hyperplasie führen, aus denen sich potentielle NET bilden können (9).

NET können jedoch auch eine genetische Genese im Rahmen hereditärer Syndrome aufweisen. Hierzu gehören Syndrome wie die multiplen endokrinen Neoplasien (MEN) 1, tuberöse Sklerose, Von-Hippel-Lindau-Syndrom und Neurofibromatose (30). Die MEN 1 wird insbesondere bei pankreatischen (p)-NET und Dünndarm (si: englisch small

intestine) -NET beschrieben (12), während die restlichen Syndrome eine Assoziation zu pNET aufweisen.

Das MEN 1- und Von-Hippel-Lindau-Syndrom gehören zu den autosomal-dominant vererbten Erkrankungen, die für verschiedene Tumoren in unterschiedlichen Organen prädisponieren (9, 31, 32). Beim Vorliegen dieser Syndrome weisen NET in der Regel einen frühen Krankheitsbeginn von mehr als 10 Jahren im Vergleich zu sporadisch auftretenden Tumoren (33) auf. Zudem haben pNET, die im Rahmen des Von-Hippel-Lindau-Syndroms entstehen, in der Regel eine gute Prognose (30).

2.4 Klassifikation und Pathologie

In den letzten Jahrzehnten zeigten sich deutliche Fortschritte bezüglich der Entwicklung von Klassifizierungssystemen für GEP-NEN (5). Den Anfang stellt die Münchner Klassifikation 1995 dar. Danach folgten verschiedene Klassifizierungen durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO). 2006 bis 2007 kamen Klassifikationsvorschläge von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENET) hinzu. Diese flossen dann in die aktuelleren Versionen der WHO in den Jahren 2010 und 2017 mit ein (6).

Im Allgemeinen werden NEN anhand verschiedener Kriterien klassifiziert, vor allem anhand ihres Ursprungsorgans, morphologischer Merkmale und ihres Gradings (1, 30, 34-36). Allen Klassifizierungen gemeinsam ist jedoch die Differenzierung in zwei unterschiedliche NEN-Familien. Zum einen die gut differenzierten NET und zum anderen die schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinome (engl. neuroendocrine carcinoma, NEC) vom klein- oder großzelligen Typ (8, 37). Man unterteilt alle NET entsprechend eines Einstufungsschemas auf Grundlage der Proliferationsrate. Diese kann als Anzahl der Mitosen pro Flächeneinheit des Tumors (Mitosen pro 10 High-Power-Fields (HPF) oder pro 2 mm²) oder als Prozentsatz der neoplastischen Zellen, die für den Proliferationsmarker Ki-67 immunmarkiert sind, bewertet werden (38). Beim Ki-67 handelt es sich um ein innerhalb des Zellkerns befindliches Protein, das während der Interphase der Mitose sich an Chromosomen anlagert. Über gezielte Antikörper (meist der MIB-1 (Molecular Immunology Borstel) Antikörper) kann es immunhistochemisch nachgewiesen werden und beschreibt somit die Wachstumsgeschwindigkeit von Tumoren (8, 39). Sofern genug Tumormaterial vorliegt, sind beide Methoden zur

Bestimmung der Proliferationsrate gleichwertig (38). Entsprechend der Wachstumsrate erfolgt die Einstufung in drei verschiedene Grade wie folgt: G1 (mit einer Mitosenzahl <2 pro 10 HPF und/oder <2 % Ki67-Index), G2 (mit einer Mitosenzahl 2-20 pro 10 HPF und/oder 3-20 % Ki67-Index) und G3 (mit einer Mitosenzahl von >20 pro 10 HPF und/oder einem Ki67-Index von 20 %). Während NET in G1-G3 kategorisiert werden können, gelten alle NEC als G3-Tumoren (8, 30, 40). Eine Unterscheidung zwischen den gut differenzierten NET und den schlecht differenzierten NEC ist essenziell, da beide Formen biologisch nicht eng verwandt sind (8, 41, 42) und gravierende Unterschiede in folgenden Bereichen aufweisen: Risikofaktoren, erbliche Prädisposition, Beziehung zu anderen Neoplasien, Genetik, Aggressivität und Therapie (8). In der Zusammenschau dient das Grading der Beurteilung des Differenzierungsgrads des Tumorgewebes und beschreibt den Grad der Abweichung des Tumorgewebes vom normalen Gewebebild (Tabelle 5). Gemeinsam mit der TMN-Klassifikation (39, 43) liefert es wichtige Information über die Therapie und die Prognose der Tumoren.

Eine wichtige Gruppe stellen die NEC dar. Die Unterscheidung zwischen klein- oder großzelligem Typ zeigt eine therapeutische und prognostische Relevanz. Oftmals stellen großzellige NEC durch eine schlechte Unterscheidung von den Adenokarzinomen eine histopathologische Herausforderung für die Untersucher dar und weisen eine bessere Prognose als die kleinzelligen NEC auf (36). Insgesamt machen NEC 10-20 % der gesamten GEP-NET aus und zeigen ein äußerst aggressives Verhalten mit einer schlechten Prognose. Sie sind stets hochgradige Tumoren mit einer hohen Proliferationsrate (>20 Mitosezahlen pro 10 HPF oder ein Ki-67-Index > 20 %). In 50-70% der Fälle manifestieren sie sich in fortgeschrittenen Stadien mit Fernmetastasen bei ED (36, 44).

Die aktuelle Version der WHO-Klassifikation differenziert zwischen G3-NET und NEC. Trotz eines höheren Gradings gelten G3 NET als genetisch gut differenzierte Tumoren, anders als NEC und weisen somit beachtliche therapeutische und prognostische Unterschiede auf (36, 45).

Weitere wichtige Immunhistochemische (IHC)-Marker bei NET sind Chromogranin A (CgA) und Synaptophysin (16). Die Tumorzellen exprimieren die genannten Marker weitestgehend unabhängig von der zellspezifischen Hormonproduktion. Sie befinden sich in den Membranen von intrazytoplasmatischen kleinen präsynaptischen Bläschen

(Synaptophysin) oder großen dichten Kern/Hormongranula (CgA) (5). Neben diesen beiden Markerproteinen gibt es verschiedene weitere prognostisch und therapeutisch wichtige Biomarker, die bei Bedarf, jedoch nicht standardmäßig bestimmt werden können. Besonders hilfreich kann die Bestimmung von verschiedenen Markern bei Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor (engl.: Cancer of Unknown Primary CUP) sein. Diese können zur Detektion des Ursprungsorgans bei metastasierten Tumoren genutzt werden und die Wahl der Behandlung potenziell beeinflussen (46). Beispiele hierfür sind die Expression von Transkriptionsfaktoren Thyroid-Transkriptionsfaktors-1 (TTF1) bei Lungen-NET, CDX2 bei siNET oder Isl1 bei pNET (38, 47-49).

Aufgrund der Diversität und der Dynamik mit zunehmend neueren Erkenntnissen durch wissenschaftliche Studien und Untersuchungen lassen sich diese seltenen Tumoren besser verstehen und erfordern entsprechend angepasste Klassifikationssysteme zur besseren Behandlung und Prognoseabschätzung. Alle neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse werden durch die WHO-Klassifikation berücksichtigt und die Klassifizierungssysteme entsprechend angepasst. Zuletzt erfolgte eine Änderung des WHO-Klassifikationssystems für NET 2017, wodurch u. a. die unterschiedlichen Systeme für siNET und pNET harmonisiert wurden und der Schwellenwert für G1-NET von Ki67 <2 % auf <3 % geändert wurde (1, 34).

Zusammenfassend benötigt man für eine adäquate Einstufung des NET entsprechend der WHO-Klassifizierung folgende Daten: die histologische Einordnung der Läsion als NET oder NEC (klein- oder großzelliger Typ), das Grading (G1-G3), das TNM-Stadium und die Expression von Hormonen, Transkriptionsfaktoren und Somatostatinrezeptoren (SSTR).

2.5 Tumorsymptomatik

Aufgrund ihrer Vielfalt unterscheiden sich NEN in Phänotyp, Wachstum, Aggressivität und Hormonproduktion. Daher manifestieren sie sich klinisch sehr variabel und stellen eine Herausforderung in der Diagnosestellung dar (5).

Bei der Mehrheit der NET handelt es sich um G1-Tumoren (22), die langsam wachsen und bei einem Großteil der Patienten nicht vor einem metastasierten Stadium erkannt werden. Zudem zeigen die Patienten oft keine Verschlechterung ihres Allgemeinzustandes und suchen daher in frühen Krankheitsstadien keinen ärztlichen Rat auf (12, 23, 46, 50). Über mehrere Jahre bleiben diese Tumoren symptomlos und unerkannt, im fortgeschrittenem Stadium jedoch entwickeln die Patienten vermehrt Symptome; zum einen durch eine Zunahme der Tumormasse mit raumforderndem Effekt oder zum anderen durch eine Zunahme der Funktionalität der Tumoren (12). Klinisch relevant unterscheidet man funktionelle (ca. 50%) von nicht funktionellen NET (4, 51). Die Funktionalität beruht auf der Eigenschaft zur Produktion von Monoaminen oder Peptiden (12, 17). Je nach synthetisiertem Produkt kommt es zur Manifestation von klinisch verschiedenen Syndromen (52). Nicht funktionelle NET hingegen bleiben oftmals langwierig asymptomatisch und werden in der Regel durch raumfordernde Folgen der Tumormasse oder der Metastasen erkannt (12).

Für die klinische Symptomatik ausschlaggebend ist bei funktionellen NET das im Übermaß produzierte Hormon. Folglich werden Insulinome durch Hypoglykämien, Gastrinome durch Ulzera/Diarrhö, Glukagonome durch Diabetes mellitus/Exantheme, Somatostatinome durch Diabetes mellitus/Gallensteine und VIPome durch wässrige Diarrhöen klinisch manifest. Während Vorderdarntumoren durch die Produktion von Peptidhormonen gekennzeichnet sind, manifestieren sich Mitteldarntumoren durch das Karzinoid-Syndrom, welches durch die übermäßige Produktion und Freisetzung von vasoaktiven Substanzen wie Serotonin oder Kallikrein verursacht wird (2). Das Syndrom setzt sich aus der Trias Flush, Diarrhö und kardialer Symptomatik zusammen und wird erst bei Vorliegen von Lebermetastasen manifest, da so das übermäßig gebildete Serotonin nicht mehr adäquat durch die Monoaminoxidasen der Leber abgebaut werden kann (53). Unter Flush-Symptomatik versteht man anfallsartig auftretende Hitzewallungen, Gesichtsrötung, Herzrasen und Schwitzen. Ursächlich hierfür ist das proteolytische Enzym Kallikrein. Es begünstigt die Umwandlung von Kininogen zu

Bradykinin, welches vasodilatierend wirkt. Daneben wirkt es auch aktivierend auf die Prostaglandinsynthese, sodass vermehrt Prostaglandine gebildet werden. Diese haben bronchokonstriktorische Wirkung und können Asthmaanfällen begünstigen. Das Serotonin führt über eine gesteigerte gastrointestinale Sekretion und Motilitätszunahme zu Diarrhö. Es ist zudem ursächlich für die Fibrosierung des Endokards, was wiederum Klappenvitien wie Trikuspidalinsuffizienz oder Pulmonalklappenstenose begünstigen kann. Tumoren im Hinterdarm hingegen sind in der Regel funktionell inaktiv und werden im Verlauf durch ihren raumfordernden Effekt symptomatisch (12, 53, 54).

Alles in allem lässt sich sagen, dass NET aufgrund ihrer heterogenen Eigenschaften vielfältige Symptome verursachen. Bei den meisten Symptomen handelt es sich meist um unspezifische Beschwerden, die oftmals nicht mit einer solchen seltenen Tumorerkrankungen assoziiert werden und zu relevanten Verzögerungen der Diagnose führen.

2.6 Der Pfad von der Symptomatik bis zur Diagnose

Der Weg von Tumormanifestation bis Diagnosestellung ist bei Patienten mit Tumorerkrankungen grundsätzlich anfällig für Verzögerungen, insbesondere bei seltenen und heterogenen Tumoren wie den GEP-NET (47, 55). Selbst wenn diese Tumoren im Verlauf Symptome zeigen, sind diese oft unspezifisch und irreführend, was bei einer Vielzahl der Patienten die Diagnose verzögert und zu initialen Fehldiagnosen führt (1, 56-58). Folglich resultiert hieraus ein für den Patienten mühsamer, meist mehrere Monate bis Jahre anhaltender Krankheitsverlauf bis nach Einsetzen der ersten Symptome die endgültige Diagnose des NET gestellt wird (12, 26, 27, 51). Selbst das bei 20% aller Patienten beobachtete NET-spezifische Karzinoidsyndrom (26, 59) besteht aus unterschiedlichen Symptomen, die nicht auf NET beschränkt sind. Somit führt es nicht selten zu ungezielten diagnostischen Maßnahmen (1, 58). In einigen Fällen werden die Symptome von Patienten und behandelnden Ärzten falsch interpretiert, z.B. als Symptome der Menopause bei Frauen, des Reizdarmsyndroms oder als psychosomatisch (1, 50). Konsequenterweise kommt es zu einer Reihe untersuchungsbedingter Sackgassen, die häufig in Fehldiagnosen enden (58). Auf Fehldiagnosen folgen dann

falsche Behandlungen oder Überweisungen an falsche Spezialisten, woraus möglicherweise weitere Verzögerungen der Diagnose resultieren.

Da es sich bei den meisten NET um langsam wachsende Tumoren handelt, suchen Patienten in frühen Krankheitsstadien aufgrund fehlender Verschlechterung ihres Allgemeinzustands oft keinen Arzt auf (1, 23, 26, 50). Wenn die Patienten jedoch Symptome aufweisen, suchen sie in der Regel initial den Hausarzt auf. Dieser stellt die primäre Schnittstelle bei krebserkrankten Patienten mit dem Gesundheitswesen dar (60). Von seiner Expertise und Einschätzung hängt der weitere Diagnoseweg ab. Er muss die Beschwerden des Patienten richtig einordnen, was oft nicht leicht ist, da Symptome, die auf eine Krebserkrankung hindeuten, in der Primärversorgung weit verbreitet, Krebserkrankungen an sich jedoch selten sind. Ist der Verdacht auf eine Krebserkrankung gestellt, müssen bedachte Schritte bezüglich der weiteren Diagnostik eingeleitet werden. Bei Limitation ihrer Möglichkeiten führen die Hausärzte ihre Patienten in das System des traditionellen Überweisungsmodells ein. Sie bestimmen, an welche Fachärzte die Patienten weitergeleitet werden. Diese Entscheidung wiederum ist von verschiedenen Faktoren wie persönliches Wissen oder Erfahrung über den Facharzt, Qualität früherer Untersuchungen oder Verfügbarkeit des Facharztes in der Umgebung abhängig. Die meisten Verzögerungen werden in dieser Schnittstelle zwischen den Hausärzten und den Fachärzten beobachtet (50, 57).

Ist der Patient an einen Facharzt überwiesen, stellt eine gute Kommunikation zwischen diesem und dem Hausarzt eine essenzielle Rolle für den weiteren diagnostischen Verlauf dar. Ein häufiges Phänomen ist jedoch, dass Fachärzte es den Patienten überlassen, den Hausarzt über den Stand der Diagnose in Kenntnis zu setzen, statt selbst mit dem Hausarzt im Austausch zu bleiben. Infolgedessen geht der Hausarzt als die primäre Ansprechperson auf dem Weg der Diagnosestellung verloren. Er kann nicht mehr überwachen, ob die folgenden Besuche des Patienten bei den Fachärzten zu einer endgültigen Diagnose geführt haben oder nicht. Sein Fehlen als eine konstante Ansprechperson und Koordinator kann den Verlauf der Diagnose erschweren und erfordert einen verstärkten Einsatz des Patienten, was den Verlauf wiederum mühsamer als nötig macht.

Zusammenfassend handelt es sich bei der Phase von Symptommanifestation bis ED des Tumors meist um lange Zeiträume von mehreren Jahren (26). Diese Phasen bleiben

weitestgehend unerforscht, da die derzeitigen wissenschaftlichen Arbeiten den Fokus vielmehr in die Diagnostik sowie die Behandlung der NET legen (1, 2, 50).

2.7 Diagnostik

Ähnlich wie bei anderen Tumoren stellen die laborchemische und bildgebende Diagnostik die initialen Untersuchungsmethoden dar. Eine endgültige Sicherung der Diagnose erfolgt jedoch durch die histopathologische Untersuchung der gewonnenen Biopsien (16). Je nach NEN-Entität können weitere spezifische diagnostische Untersuchungen ergänzt werden (52).

Labordiagnostisch können zum einen allgemeine Tumormarker und zum anderen, je nach funktioneller Aktivität, verschiedene Sekretionsprodukte als spezifische Tumormarker bestimmt werden. Zu den derzeit verwendeten allgemeinen Tumormarkern gehören das CgA und die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) (33, 52, 61). Wie bei den meisten Tumormarkern dienen diese nicht zur Diagnosestellung, sondern zur Verlaufskontrolle und Therapieüberwachung (62, 63).

CgA ist ein saures Glykoprotein, welches sich in den Sekretgranula von endokrinen und neuroendokrinen Zellen sowie in Neuronen des Zentralnervensystems befindet und zusammen mit den Peptidhormonen und den Neuropeptiden sezerniert wird (61, 64, 65). Es wurde erstmals 1995 in den Chromaffin granula des Nebennierenmarks identifiziert (64, 65). Das für CgA kodierende Gen ist auf Chromosom 14 lokalisiert. Die genaue Funktion des Proteins ist bisher nicht bekannt. Angenommen wird, dass es sich um ein Vorläufermolekül handelt, welches in ein biologisch aktives Peptid weiterverarbeitet wird (65). Es zeigt pathologisch erhöhte Werte sowohl bei hormonaktiven als auch hormoninaktiven NET und weist somit eine Unabhängigkeit von den biologischen Merkmalen des Tumors auf (52, 62). Diese Eigenschaft ist von besonderer Bedeutung insbesondere bei nicht funktionellen NET, für die bisher keine Marker existieren. Somit kann CgA bei diesen Tumoren gut zur Anwendung kommen (65, 66).

Bestimmt wird CgA zum einen durch verschiedene Immuntests im Serum, zum anderen bei immunhistochemischen Aufarbeitungen der Tumorbiopsie (61). Die Sensitivität und Spezifität für im Serum bestimmtes CgA liegt bei Studien zwischen 60-90% (61). In der

von Seregni und Mitarbeitern durchgeführten Studie mit 127 GEP-NET Patienten zeigte sich eine Spezifität von 86% und eine Sensitivität von 68%. CgA erwies sich neben dem NSE, Carcinoembryonales Antigen (CEA) und 5-Hydroxyindolylessigsäure (5-HIES, englisch: 5-hydroxyindoleacetic acid = 5-HIAA) als der spezifischste Marker für NET (66). Die Sensitivität zeigte eine Abhängigkeit vom Ausmaß und der Funktionalität des NET. Besonders hohe CgA-Spiegel zeigten sich bei Patienten mit Fernmetastasen, insbesondere in der Leber, und bei funktionell aktiven NET, vorzugsweise in Verbindung mit dem Karzinoidsyndrom (62, 64, 67). Bei der Beurteilung des CgA-Spiegels sollten stets Störfaktoren, die zu falsch-positiv erhöhten Spiegeln führen, beachtet werden. Hierzu zählen Niereninsuffizienz (66), Parkinsonerkrankung, unbehandelter Bluthochdruck, Schwangerschaft, Chronisch atrophische Gastritis (Typ A), Behandlung mit Steroiden und Protonenpumpenhemmern (PPI) (52, 61).

Die CgA- Spiegel Höhe korreliert mit der Tumormasse (66), der Differenzierung und der Sekretionsaktivität und gibt wichtige Information über das Ansprechen einer Behandlung an. In vielen Studien konnte ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Tumormasse und des CgA-Spiegels nachgewiesen werden (68, 69). Eine Ausnahme stellen hierbei jedoch die Gastrinome dar, da diese trotz kleiner Tumormasse deutlich erhöhte CgA-Spiegel aufweisen (70). Grund hierfür ist die durch eine Hypergastrinämie hervorgerufene Hyperplasie der ECL-Zellen des Magens, die vermehrt CgA produzieren (68).

Anhand der Dynamik des CgA-Spiegels können Tumorrezidive oder Tumorprogression frühzeitig detektiert werden. Schnell steigende Werte sind hinweisend für eine schlechte Prognose. Bei der Behandlung mit Somatostatinanaloga ist zudem zu beachten, dass ein Abfall des CgA-Spiegels eher durch die gehemmte sekretorische Aktivität des Tumors bedingt ist als durch die Antitumorwirkung (52, 67). Eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Subtypen der NET ist durch CgA nicht möglich (68). Es ist nicht für Screening-Maßnahmen bei NET geeignet, da neben den oben genannten Störfaktoren in 10-30% der Fälle erhöhte Spiegel auch bei Pankreas-, Prostata-, Leber- und Mammakarzinomen und beim multiplen Myelom beobachtet werden, sowie erhöhte Spiegel erst im Verlauf der Erkrankung mit zunehmender Tumormasse entstehen. Von daher eignet sich CgA lediglich als Tumormarker bei gesicherten NET zur Therapiesteuerung und der Nachsorge (52, 66).

NSE ist das Isomer des Enzyms Enolase und kommt in neuroendokrinen Zellen und Neuronen vor (71). Es dient wie CgA als allgemeiner Tumormarker für NET und ermöglicht genauso keine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Subtypen. Im Vergleich zu CgA weist es in Studien eine geringere Spezifität und Sensitivität auf und zeigt besonders erhöhte Werte bei schlecht differenzierten NET auf (68, 72). Besonders erhöhte Werte werden bei kleinzelligen Lungenkarzinomen und Merkelzelltumoren beobachtet (66). Die Bestimmung von NSE kann vor allem bei schlecht Differenzierten NET zusätzlich zu CgA hilfreich sein.

5-HIES ist das Abbauprodukt von Serotonin, welches von hormonaktiven NET, insbesondere den siNET, übermäßig produziert wird und das Karzinoidsyndrom verursacht. Es dient zum Nachweis und zur Verlaufskontrolle dieser Tumoren (16, 61). Die Bestimmung erfolgt im 24-Stunden-Urin, wobei eine ausführliche Aufklärung der Patienten bezüglich Lebensmittel und Medikamenten erfolgen muss, die zu hohen Serotoninwerten führen und somit das Ergebnis verfälschen können. Die Sensitivität (70-75%) und Spezifität (85-100%) liegt bei fortgeschrittenen siNET relativ hoch. Die Sensitivität ist deutlich höher bei vorliegendem Karzinoidsyndrom und geringer bei NET des Vorderdarm- und Hinterdarms. Auch hormoninaktive siNET weisen in 50% der Fälle erhöhte 5-HIES Werte auf, weswegen dessen Bestimmung unabhängig von der hormonellen Aktivität erfolgen soll. Auch unauffällige Werte sind bei NET mit Karzinoidsyndrom möglich, da das Syndrom auch durch Sekretion anderer Stoffe wie Tachykininen oder Substanz P verursacht werden kann. Hohe Werte sind hinweisend auf eine schlechte Prognose. Eine Korrelation zum Schweregrad der klinischen Symptomatik kann bisher aufgrund der fluktuierenden Serotoninsekretion durch den Tumor und der weiteren existenten das Karzinoidsyndrom verursachenden Mediatoren, nicht nachgewiesen werden. Alternativ kann der 5-HIES-Spiegel auch im Serum durch spezielle Messmethoden ermittelt werden und zeigt vergleichbar hohe Sensitivität und Spezifität. Es ist weniger aufwändig und angenehmer für die Patienten (52).

Je nach Tumorlokalisierung eignen sich verschiedene bildgebende Verfahren zur Detektion des Primarius und Fernmetastasen. Zum Einsatz kommen Ultraschalluntersuchung, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), SSTR-Szintigraphie, Endoskopie, Echokardiographie, Knochenszintigraphie und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit speziellen Tracern (56). Als

Primärdiagnostik bei abdominellen NET und Metastasen soll leitliniengerecht initial eine hochauflösende Multidetektor-CT vom Thorax/Abdomen/Becken mit intravenöser Kontrastmittel (KM) - Gabe mit mehrphasiger Darstellung (arteriell und portalvenös) (12) oder alternativ eine MRT zum Einsatz kommen. Auf die orale KM-Gabe wird hierbei verzichtet, da hierdurch kleine KM aufnehmende Tumoren an der Darmwand maskiert werden können. Für die Tumorausbreitung sowie Operationsvorbereitung mit Detektion der vollständigen Topografie der Tumormanifestation mit relevanten anatomischen Strukturen ist die CT/MRT unabdingbar und kann nicht durch die Sonographie ersetzt werden. Die CT ist sowohl beim Staging als auch in der Nachsorge aufgrund der Verfügbarkeit, der geringen Kosten und der schnellen Durchführbarkeit eine bisher überlegene Primärdiagnostik. Als Alternative zur der CT kommt die MRT insbesondere bei guter Prognose, jungem Alter vorzugsweise bei Frauen im gebärfähigem Alter aufgrund fehlender Strahlenbelastung, bei schlechter renaler Funktion, bei kleinen hepatischen Metastasen sowie pNET und rektalen NET zum Einsatz (52).

Zusätzlich zur CT/MRT erfolgt auch immer eine endoskopische Darstellung des GIT mittels Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD)/ Ileokoloskopie /Endosonographie. Nuklearmedizinische Bildgebungen können wiederum ergänzend zur CT/MRT erfolgen. Die transabdominelle Sonographie mit ggf. intravenöser Ultraschallkontrastmittel-Gabe kann insbesondere bei hepatischer Metastasierung für Verlaufskontrollen statt der CT/MRT eingesetzt werden (52).

Eine Hauptstütze in der bildgebenden Diagnostik stellen die nuklearmedizinischen Bildgebungen mittels SSTR-PET-CT, SSTR-Szintigraphie (Octreoscan) ggf. kombiniert mit Einzel-Positronen-Emissions (SPECT)-CT oder Metaiodbenzylguanidin (MIBG) - Szintigraphie dar (73). Neben der bisherigen konventionellen Bildgebung liefert die SSTR-Bildgebung wichtige zusätzliche Informationen und zeigt sich vorteilhaft bei den langsam wachsenden, meist kleinen und unterschiedlich lokalisierten Tumoren (74). Eingesetzt wird diese bei CUP zur Lokalisierung des Primärtumors, zum Staging und zur Therapiekontrolle (75, 76). Es ermöglicht eine präzise Stadieneinteilung und Bewertung der Krankheitslast, sodass die Wahl der bestmöglichen Behandlungsstrategie getroffen werden kann, zumal Behandlungsoptionen auch bei fortgeschrittenen metastasierten NET existieren (73). Vorzugsweise zum Einsatz kommen soll die PET-CT aufgrund der hohen Sensitivität, der guten Auflösung, geringen Strahlenbelastung sowie der kurzen Untersuchungszeit. Ergänzend zur CT/MRT liefert es essenzielle Zusatzinformationen,

die Einfluss auf die Therapie haben und zusätzlich können kleinere Metastasen detektiert werden, die in der vorausgegangenen CT/MRT unentdeckt blieben (52).

SSTR sind aus 14 Aminosäuren bestehende Peptide, die sich auf Oberflächen vom gesunden Gewebe wie Gehirn, GIT und Pankreas befinden und mit einer hohen Affinität Somatostatin binden. Bisher sind fünf verschiedenen Subtypen bekannt, wobei SSTR-Subtyp 2 den Häufigsten darstellt (74). 90% der NET weisen eine verstärkte Expression dieser Rezeptoren auf (53, 77), wobei Vorder- und Mitteldarntumoren häufiger rezeptorpositiv sind als Hinterdarntumoren. Diese hohe Rezeptordichte nutzt man in der nuklearmedizinischen Diagnostik zur Visualisierung von Tumorgewebe mit radioaktiv markierten Somatostatin-Analoga (12, 77). Als Analoga kommen bei der SSTR-PET-CT insbesondere ⁶⁸Gallium markierte ⁶⁸Ga-DOTA-Phe1-Tyr3-Octreotid (DOTATOC), ⁶⁸Ga-DOTA-NaI3-Octreotid (DOTANOC) und ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-Octreotat (DOTATATE) und in der SSR-Szintigraphie häufig ¹¹¹Indium markiertes Octreotid zum Einsatz (74, 76, 78). Die an Chelatoren gekoppelte und mit unterschiedlichen Radiometallen markierten SSR-Analoga werden dem Patienten intravenös verabreicht und Pharmakon gebundene Läsionen visualisiert (74). Im Gegensatz zur konventionellen Bildgebung wird bei der SSTR-Bildgebung der gesamte Körper des Patienten dargestellt, sodass Läsionen unterschiedlicher Größe und anatomischer Lage innerhalb einer Untersuchung detektiert werden können (58). Die SSTR-PET/CT zeigt eine Sensitivität von bis zu 90%, eine Spezifität von 80% und ist im Vergleich zu CT/MRT und Octreoscan signifikant überlegen (4, 52, 73). Für alle G1, G2 und G3 NET wird die Durchführung dieser bildgebenden Diagnostik in den Leitlinien additiv zur CT/MRT empfohlen, wobei sie für G3 NEC eher eine untergeordnete Rolle spielen, da diese Tumoren in der Regel keine SSTR besitzen. Hier kann alternativ eine FDG-PET zum Einsatz kommen (52).

Neben der Darstellung des Tumors und seiner vollständigen Ausbreitung, muss man auch stets an die Detektion von durch den Tumor verursachten Komplikationen denken und diese durch bildgebende Diagnostik erfassen, um sie adäquat und zeitgerecht zu behandeln. Vorallem bei NET mit Karzinoid-Syndrom sollte stets eine mögliche Herzbeteiligung durch eine echokardiographische Untersuchung ausgeschlossen werden (56).

2.8 Therapie und Prognose

Therapeutisch existieren verschieden Möglichkeiten bei der Behandlung von NET. Hierfür ist eine vorangehende möglichst leitliniengerechte Diagnostik obligatorisch. Wenn der Tumor klassifiziert worden ist, bieten sich wie bei allen onkologischen Krankheitsbildern kurative, symptomatische und palliative Therapieansätze an.

Zum Einsatz kommen chirurgische Resektionen, medikamentöse und nuklearmedizinische Therapien. Die chirurgische Resektion stellt im frühen Stadium bei lokalisierten Tumoren bisher den einzigen kurativen Therapieansatz dar (33). Mit dem Vorliegen von Fernmetastasen schränken sich die Behandlungsoptionen zunehmend ein (13).

Die Prognose der NET hängt von unterschiedlichen Faktoren ab. Hierzu zählen unter anderem: Tumorlokalisierung, Tumorgröße, Funktionalität, Metastasierungsverhalten, biologische sowie genetische Merkmale und das Erkrankungsalter (22). Van der Zwan et al. berichten eine Überlebensrate von 52% für funktionelle und 64% für nicht funktionelle gut differenzierte NET im GIT-System und eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 12% für schlecht differenzierte NEC (13). Die von Modlin et al. durchgeführte Fünf-Jahres-Analyse mit 13.715 Karzinoid-Tumoren ergab eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 67,2 % (7).

Da das Thema dieser Arbeit die präklinische Phase bis zur Diagnosestellung der GEP-NET ist, wurde auf eine nähere Erläuterung der verschiedenen therapeutischen Optionen, die Prognose sowie die Überlebensraten verzichtet.

2.9 Zielsetzung

NET sind selten, und dies ist oft mit einem begrenzten Wissen über den Umgang mit der Krankheit verbunden. In den letzten Jahren hat sich das Angebot an Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren erheblich erweitert. Die Diagnose wurde in den letzten Jahrzehnten durch die Entwicklung zahlreicher bildgebender Verfahren erleichtert. Die Behandlung dieser Tumoren erfordert eine vertiefte Kenntnis der Endokrinologie und der medizinischen Onkologie. Wenn sichergestellt wird, dass die Patienten zur richtigen Zeit die richtige Behandlung erhalten, hätte dies einen erheblich positiven Einfluss auf die Qualität der Versorgung sowie den Therapieerfolg (1).

Ziel unserer Studie war es, in einer großen Kohorte von GEP-NET-Patienten die prätherapeutischen Pfade vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung zu analysieren. Dabei wurden NET-spezifische und unspezifische Symptome und diagnostische Maßnahmen, die zur Entdeckung der NET führten, in einem großen Datensatz des NET-Zentrums der Universitätsklinik Frankfurt berücksichtigt (1).

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studiendesign/Ethik und Patientenkriterien

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive und monozentrische Studie, die zur Untersuchung der Zeit und des Diagnosewegs bei Patienten mit GEP-NET durchgeführt wurde. Die Genehmigung der Ethikkommission des Universitätsklinikums Frankfurt liegt vor (interne Referenznummer 319/16 und SGI-1-2019).

Einschlusskriterien der Studie waren die Diagnose eines GEP-NET und ein Alter ≥ 18 Jahren. NET mit unbekanntem Primärtumor wurden ebenfalls eingeschlossen. Ende der Nachbeobachtung war der 11. Februar 2019.

3.2 Datensatzbeschreibung

Ein spezifischer NET-Datensatz wurde durch die betreuenden Ärzte, Prof. Dr. med. J. Bojunga, Dr. med. C. Koch und G. Husmann entworfen und als Grundlage für die Dokumentation aller Patienten verwendet. Der Datensatz umfasst epidemiologische und klinische Daten. Dieser ermöglichte eine lückenlose Dokumentation der Patientendaten von Beginn der Tumormanifestation bis hin zur aktuellen oder endgültigen Therapie der NET. Im Datensatz wurde ausführlich aufgeführt, wie jedes Merkmal der NET im Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS) dokumentiert werden sollte. Der Datensatz ist im Anhang aufgeführt.

3.3 Entstehung der Patientenliste

Nachdem die Datensatzbeschreibung und die Patientencharakteristika vollständig erstellt wurden, mussten alle Patienten mit der Diagnose „Neuroendokriner Tumor“, die in der Universitätsklinik behandelt bzw. vorstellig geworden sind, ermittelt werden. Hierfür wurde zunächst eine vollständige Liste der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren erstellt. Zu diesem Zweck wurden uns verschiedene Abfragen aus dem Krankenhaus-Informationssystem ORBIS zur Verfügung gestellt.

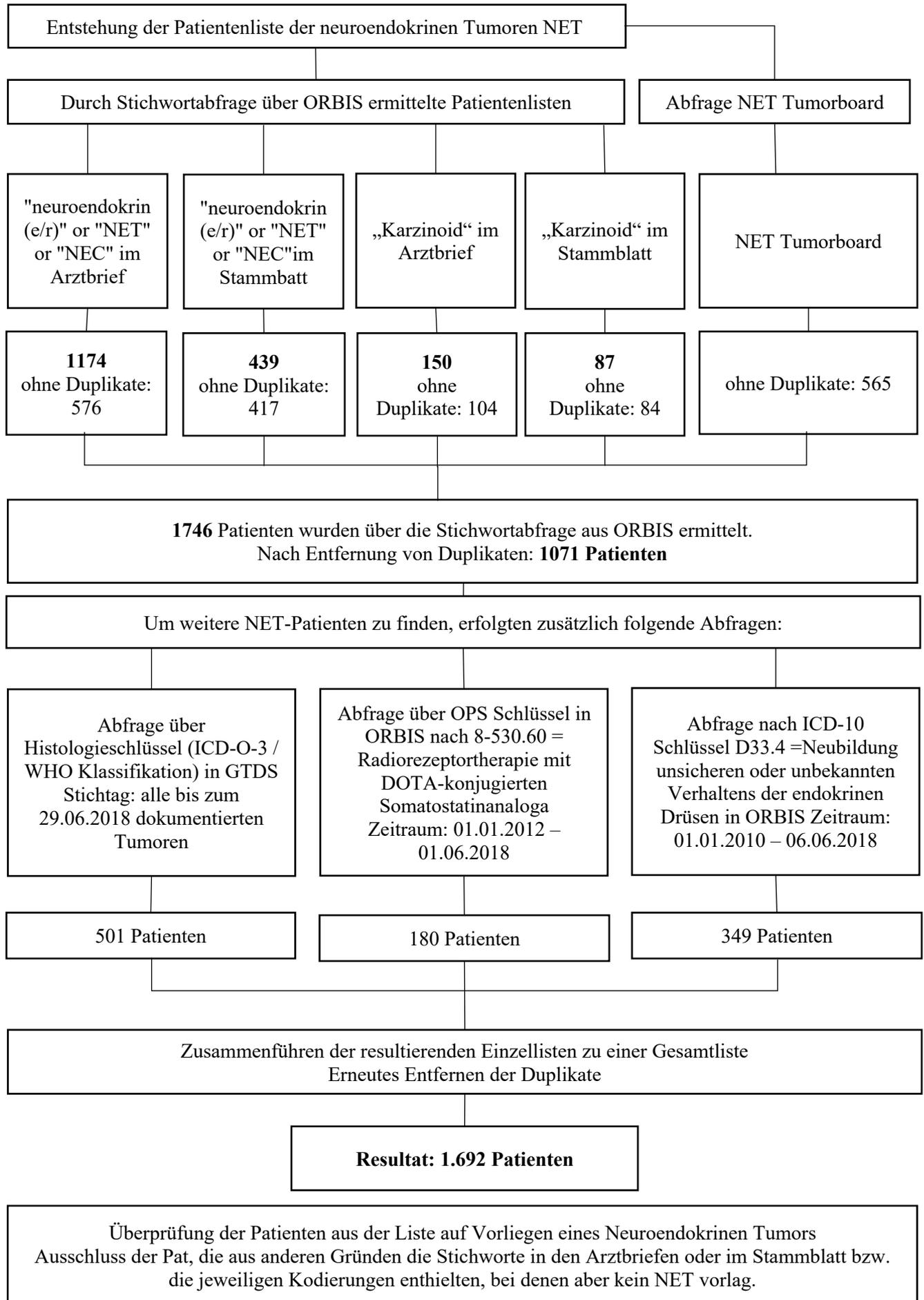
Zunächst wurden Freitextsuchen nach "neuroendokrin(e/r)" oder "NET" oder "NEC" sowie zusätzlich nach "carcinoid" über die Krankenakten aller Patienten für den Zeitraum 01.01.2006 bis 23.03.2016 durchgeführt. Auch die im NET Tumorboard präsentierte Patienten wurden hinzugefügt. Da sich die einzelnen Abfragen überschneiden, wurden Duplikate entfernt. Insgesamt wurden **1.071** Patienten detektiert.

Darüber hinaus wurden Histologie-Schlüssel neuroendokriner Tumoren über das Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS) (501 Tumoren insgesamt) abgefragt. Es wurde eine Abfrage des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) 8-530.60 (Radiorezeptortherapie mit DOTA-konjugierten Somatostatinanaloga) in ORBIS für den Zeitraum 01.01.2012 bis 01.06.2018 (180 Patienten) durchgeführt und der ICD-10-Code D44.3 (Neoplasie des unsicheren oder unbekanntes Verhaltens der Hormondrüsen) wurde in ORBIS für den Zeitraum 01.01.2010 bis 06.06.2018 (349 Patienten) gesucht.

Alle Listen wurden zusammengeführt und Duplikate entfernt, sodass wir eine endgültige Patientenliste mit **1.691** Patienten erhielten. Für jeden Patienten auf der Liste wurden die Krankenakten überprüft, um Patienten ohne NET von der weiteren Analyse auszuschließen. Insgesamt konnten 961 Patienten mit einem NET (einschließlich MEN I+II) gefunden werden. Nach Filtern der Lokalisation des Primarius wurden schließlich 368 Patienten mit GEP-NET aus unserer Datenbank identifiziert, die die Aufnahmekriterien unserer Studie erfüllten.

Einen detaillierten Ablauf der Abfragen über ORBIS findet sich im folgenden Flussdiagramm.

Abbildung 1: Flussdiagramm: Ablauf der Detektion aller Patienten mit NET bis 2016 an der Universitätsklinik Frankfurt durch die verschiedenen Wortabfragen



Nachdem im März 2019 der Antrag für ein Amendement des Ethikvotums gestellt und genehmigt wurde, konnten weitere Patienten bis März 2019 in die Studie einbezogen werden. Aus diesem Anlass erfolgten erneute ähnliche Abfragen über ORBIS, um alle weiteren Patienten von 2016 – 03/2019 zu erfassen. Nach diesen Abfragen konnten 156 weitere Patienten detektiert werden, die einen NET im GEP-System haben. Hierunter befanden sich auch CUP, dessen Primarius am ehesten im GEP-System lokalisiert war. Diese wurden hinsichtlich der Erfüllung der Einschlusskriterien überprüft, woraufhin 38 Patienten ausgeschlossen werden mussten. In der Differenz wurden schließlich 118 neue Patienten in die Studie eingeschlossen. Schlussendlich erhielten wir eine Gesamtzahl von 486 Patienten und 488 verschiedene GEP-NET. Im Fließdiagramm sind die detektierten und ausgeschlossenen Patientenzahlen zur Übersicht dargestellt.

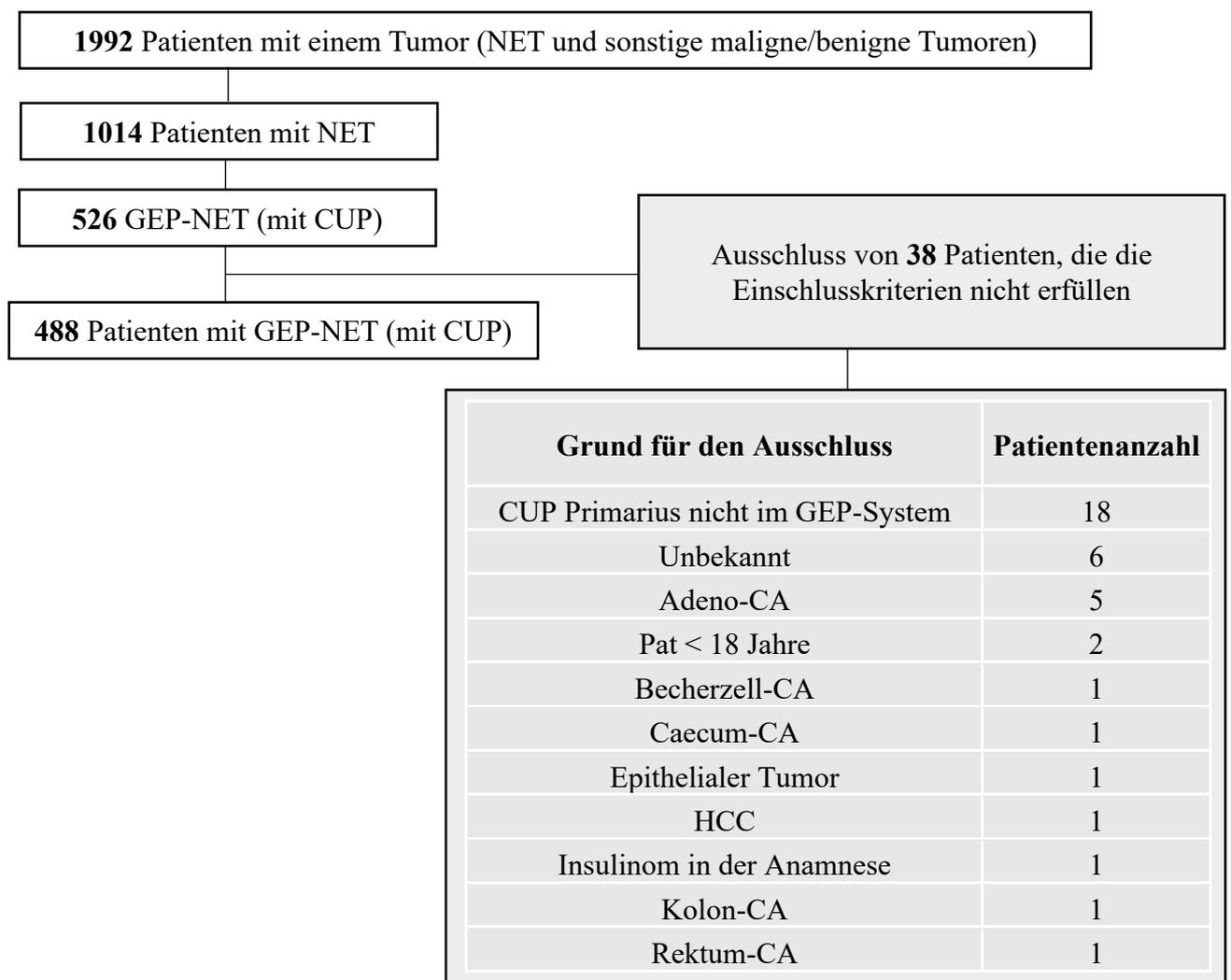


Abbildung 2: CONSORT-Diagramm: Ein- und Ausschluss von Patienten aus der Datenbank und Generierung der Studienpopulation. NET=neuroendokrine Tumoren; GEP-NET= gastroenteropankreatische NET.

3.4 Dokumentation der Daten

Alle Daten zu den Patienten wurden aus dem Krankenhaus-Informationssystem ORBIS (Firma Agfa, Version SP 08.04.30) entnommen, welches für die medizinische und pflegerische Dokumentation von Patientendaten verwendet wird. Anschließend wurden die relevanten Daten mit dem GTDS erfasst und in einer zentralen ORACLE-Datenbank gespeichert. GTDS ist eine Datenbank, die 1991 am Institut für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen mit Förderung durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) entwickelt wurde. Es stellt eine einheitliche Software für klinische Krebsregister dar, worin alle Daten tumorerkrankter Patienten dokumentiert werden und für die Unterstützung der Versorgung dieser Patienten jederzeit genutzt werden können. Ziel dieser Datenbank ist eine kontinuierliche Verbesserung der Patientenbehandlung, der Nachsorge und der medizinischen Forschung zur ständigen Verbesserung der Behandlungserfolge bundesweit (79). Von daher eignet sich diese Software ideal für unsere Patientenpopulation.

Für die Dokumentation wurden alle in ORBIS hinterlegten Befunde, auch eingescannte externe Befunde, durchgeschaut. Über die ORBIS-ID wurde der Patient zunächst in der Datenbank aufgesucht und je nach Status in die Datenbank aufgenommen oder bei bereits vorliegender Erfassung weiterbearbeitet. In der Regel werden bei der Aufnahme des Patienten in GTDS die Personendaten (Name, Vorname, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Anschrift, Patienten ORBIS-ID und die Telefonnummer) aus ORBIS automatisch importiert. In seltenen Fällen mussten diese Daten manuell in der entsprechenden Maske dokumentiert werden. Die Versicherung, der Hausarzt und weitere betreuende Ärzte mussten in der Dokumentationsmaske ergänzt werden.

Anschließend konnte die **Diagnosemaske** angelegt werden. In dieser Maske wurden alle wichtigen Informationen zum Tumor dokumentiert, die in der Datensatzbeschreibung zum Teil unter „Tumordiagnose“ aufgelistet sind. Zudem wurden in dieser Maske alle für die Tumorklassifikation notwendigen Daten ergänzt (TNM-Klassifikation, Histologie und Lymphknotenstatus). Daten für die Tumordiagnose konnte in ORBIS aus verschiedenen Quellen entnommen werden. Häufig waren die Tumoren samt Klassifikation in den Arztbriefen hinterlegt. Eine signifikant bessere und idealere Quelle stellten jedoch die histopathologischen Befunde des Primarius oder der Metastasen dar,

die jedoch nicht bei jedem Patienten vorlagen. Weitere Informationsquellen waren Befunde aus der Radiologie oder der Tumorkonferenz. In einer zu der Diagnosemaske zugehörigen Zusatzmaske wurden alle Laborparameter (unter „Labor“ in der Datensatzbeschreibung aufgelistet) und der Ki67-Index sowohl bei ED als auch im Verlauf dokumentiert. Außerdem konnten alle im Datensatz unter „Begleiterkrankungen“ und „NET Bildgebung und Untersuchungen“ aufgelisteten Merkmale in dieser Zusatzmaske hinterlegt werden.

Nach Vervollständigung der Diagnosemaske wurde eine **Verlaufsmaske** angelegt, in welcher der initiale Primärkontakt der Patienten notiert wurde. Sowohl die Abteilung bei initialer Vorstellung in der Universitätsklinik als auch die Institution bzw. die Fachrichtung bei initialer Vorstellung außerhalb der Universitätsklinik konnten differenziert dokumentiert werden. Zusätzlich erfolgte eine stichpunktartige Beschreibung des Krankheitsweges für jeden einzelnen Patienten von der Tumormanifestation bis zur Erstdiagnose des Tumors.

Während man aus der Verlaufsmaske den Beginn der Tumormanifestation entnehmen konnte, war aus der Diagnosemaske das Datum der Erstdiagnose des Tumors ermittelbar. Somit konnte eine Zeitspanne von der Tumormanifestation bis hin zur ED des GEP-NET ermittelt werden, die bei den Analysen im Detail ausgewertet wurde.

Aus diesen beiden Masken konnten alle für die folgenden Analysen wichtigen Daten entnommen und ausgewertet werden.

3.5 Statistische Analyse

Die in GTDS erfassten und in einer zentralen ORACLE-Datenbank gespeicherten Daten wurden in Microsoft Excel (Version 16.36, 2020) exportiert und als Grundlage für die folgenden Analysen verwendet. Zur Auswertung bestimmter Fragestellungen wurden diese Daten in die beiden unten aufgeführten Statistikprogramme importiert (1).

Die Analyse erfolgte mit dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) für Windows der International Business Machines Corporation (IBM) (Version 22.0; IBM, Chicago, IL), BiAS (Version 11, Frankfurt, Deutschland) und R (R Core Team (2021). R: Eine Sprache und Umgebung für statistisches Rechnen. R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) (1).

Die statistischen Analysen wurden nach internationalen Standards durchgeführt und sind von uns und anderen bereits beschrieben worden (1, 80). Kategorische Variablen wurden in Häufigkeiten und Prozentsätzen beschrieben. Kontinuierliche Variablen wurden als Median, Interquartilsabstand (IQR) und dessen Spannweite dargestellt. Kontinuierliche Variablen wurden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test verglichen. Kontingenztabelle wurden je nach Bedarf mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Fisher-Test analysiert. Alle Tests waren zweiseitig und die p-Werte ≤ 0.05 wurden als statistisch signifikant definiert (1).

4 ERGEBNISSE

4.1 Demographische Daten

Demographische Daten der gesamten 1014 NET Patienten

549/1014 (54,1 %) der gesamten Patienten waren männlich, 465/1014 (45,9 %) weiblich. Die Patienten wurden durchschnittlich im Alter von 61 (IQR: 18) Jahren diagnostiziert. Bei 17 Patienten war das Datum der Erstdiagnose des NET unbekannt, sodass das Alter bei ED nicht ermittelbar war.

Demographische Daten der 486 GEP-NET -Patienten

Von den 1014 Patienten hatten 486 Patienten NET im GEP-System und zwei dieser Patienten hatten zwei verschiedene NET, sodass wir insgesamt 488 NET detektieren konnten.

257/486 (52,9 %) Patienten waren männlich und 229/486 (47,1 %) weiblich. Das Alter bei ED betrug zwischen 18-95 Jahren (478/488, 8 unbekannt). Im Durchschnitt wurde der Tumor im Alter von 58 (Median: 59 Jahre, IQR: 18) Jahren erstmalig diagnostiziert.

Status der Patienten

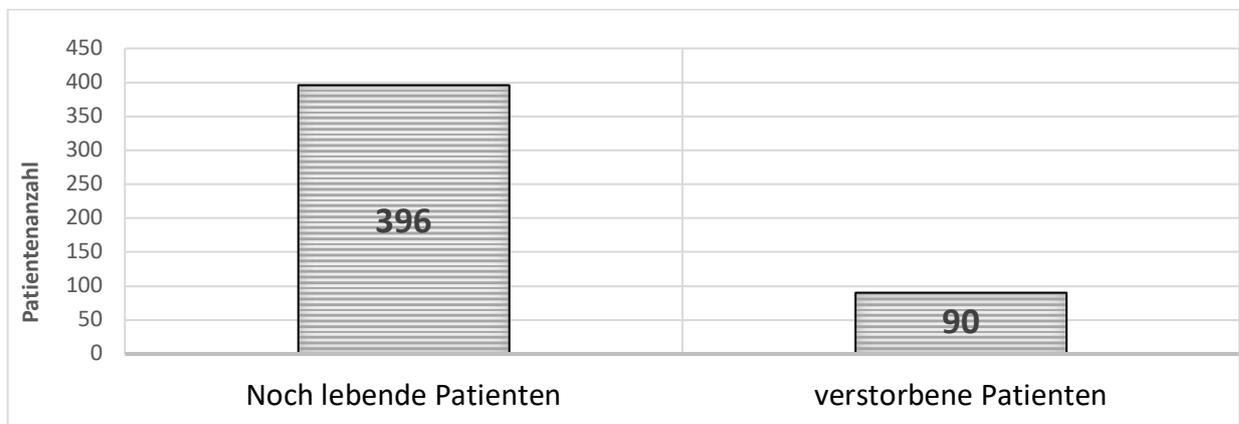


Abbildung 3: Anzahl der lebenden und verstorbenen Patienten mit GEP-NET bis zum Datenschluss 04/2019.

81,5 % der GEP-NET Patienten waren am Leben und 18,5% waren bei der Schließung der Datenbank bereits verstorben. 24,4 % (22/90) der Patienten verstarben innerhalb der ersten 3 Monate, 35,6 % (32/90) 6 Monate und 47,8 % (43/90) 12 Monaten nach der ED. 52,2 % (47/90) der Patienten lebten länger als ein Jahr nach der ED.

Für nahezu alle GEP-NET, mit Ausnahme von 8, konnte das Jahr der ED detektiert werden. Das folgende Diagramm stellt die Anzahl der GEP-NET dar, die innerhalb der aufgeführten Jahre erstmalig diagnostiziert worden sind. Insgesamt nahm die Anzahl der diagnostizierten GEP-NET ab 2006 zu. Die häufigsten ED fanden sich im Jahr 2012, die Geringsten im Jahr 2019, was an der unvollständigen Repräsentation des Jahres lag, da der Datenschluss im April 2019 war.

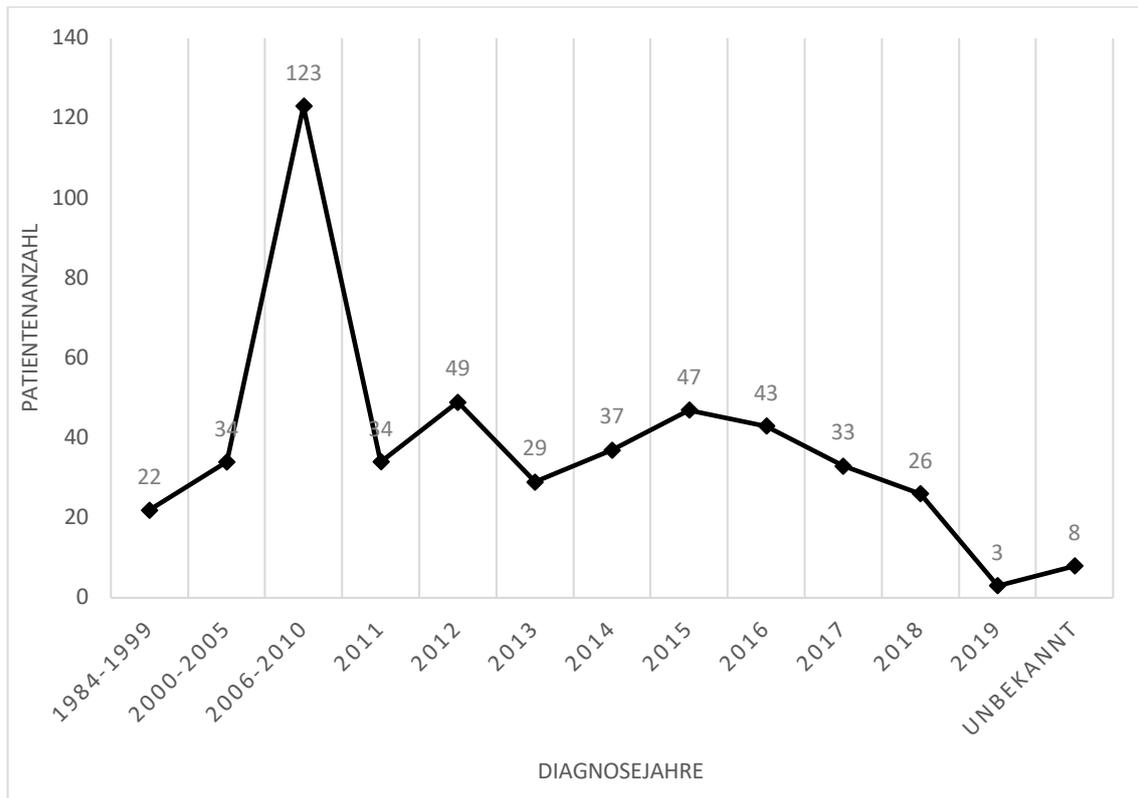


Abbildung 4: Anzahl der diagnostizierten GEP-NET in den jeweiligen Jahren bis Datenschluss 04/2019.

Die Jahre von 1984 – 2010 wurden gruppiert aufgeführt, um eine graphische Darstellung der pro Jahr diagnostizierten GEP-NET darstellen zu können. In der unten aufgeführten Tabelle wurde die Anzahl der GEP-NET für diese gruppierten Jahre differenziert dargestellt.

Diagnosejahre	Patientenanzahl
1984	1
1992	1
1993	2
1994	2
1995	3
1996	2
1997	3
1998	1
1999	7
2000	3
2001	6
2002	5
2003	4
2004	9
2005	7
2006	18
2007	17
2008	25
2009	33
2010	30

Tabelle 1: Anzahl der diagnostizierten GEP-NET für die Jahre 1984-2010.

4.2 Lokalisation

Primärtumorlokalisation der gesamten NET

Über die unterschiedlichen Abfragen wurden 1030 Patienten mit NET detektiert. 16/1030 Patienten konnten durch Nichterfüllen der Einschlusskriterien ausgeschlossen werden. Schlussfolgernd erhielten wir eine Gesamtzahl von 1014 Patienten mit NET.

In der folgenden Tabelle ist die Verteilung der gruppierten Lokalisationen mit Angabe der ICD-10-Codes und der detaillierten Organlokalisation aufgeführt. Die drei häufigsten Lokalisationen sind umrandet hervorgehoben.

ICD-10-Code	Genaue Lokalisation des NET	Lokalisation gruppiert	Patientenanzahl
C02	Zunge	Mund-Rachen-Raum	1
C07	Parotis	Mund-Rachen-Raum	1
C9	Tonsille	Mund-Rachen-Raum	1
C11	Nasopharynx	Mund-Rachen-Raum	3
C15	Ösophagus	GIT	6
C16	Magen	GIT	42
C17	Dünndarm	GIT	140
C18	Kolon	GIT	51
C20	Rektum	GIT	28
C21	Analkanal	GIT	2
C22	Leber	GIT	3
C23	Gallenblase	GIT	1
C24	Gallenwege	GIT	4
C25	Pankreas	GIT	117
C26	GIT o.n.A.	GIT	8
C30	Nasenhöhle, Mittelohr	Nase + Ohr	4
C31	Nasennebenhöhlen	Nase + Ohr	2

C32	Larynx	Respirationstrakt	1
C34	Lunge	Respirationstrakt	409
C37	Thymus	Thorax	3
C38	Herz, Mediastinum, Pleura	Thorax	5
C43	Haut	Haut	1
C44	Haut	Haut	50
C48	Peritoneum	GIT	1
C53	Cervix uteri	Geschlechtsorgane	1
C56	Ovar	Geschlechtsorgane	2
C61	Prostata	Geschlechtsorgane	7
C64	Niere, Nierenbecken	Urogenitaltrakt	2
C67	Harnblase	Urogenitaltrakt	6
C73	Schilddrüse	Schilddrüse	12
C74	Nebenniere	Sonstige	3
C75	Sonstige endokrine Drüsen	Sonstige	1
C76	Sonstige ungenau bezeichnete Lokalisationen	Sonstige	1
C77	Lymphknoten	Sonstige	1
C80	CUP	CUP	78
D13.7	Insulinom	GIT	3
D44.8	Endokrine Drüsen	Sonstige	10
V.a. C25	Pankreas	GIT	3

Tabelle 2: Anzahl der Patienten mit NET für alle Lokalisationen.

Im Folgenden wurde eine graphische Darstellung von den in Tabelle 5 gruppiert aufgeführten Lokalisationen dargestellt. Herausstechend sind die beiden häufigsten Lokalisationen: Respirationstrakt und GIT, die nahezu mit der gleichen Patientengröße vertreten sind.

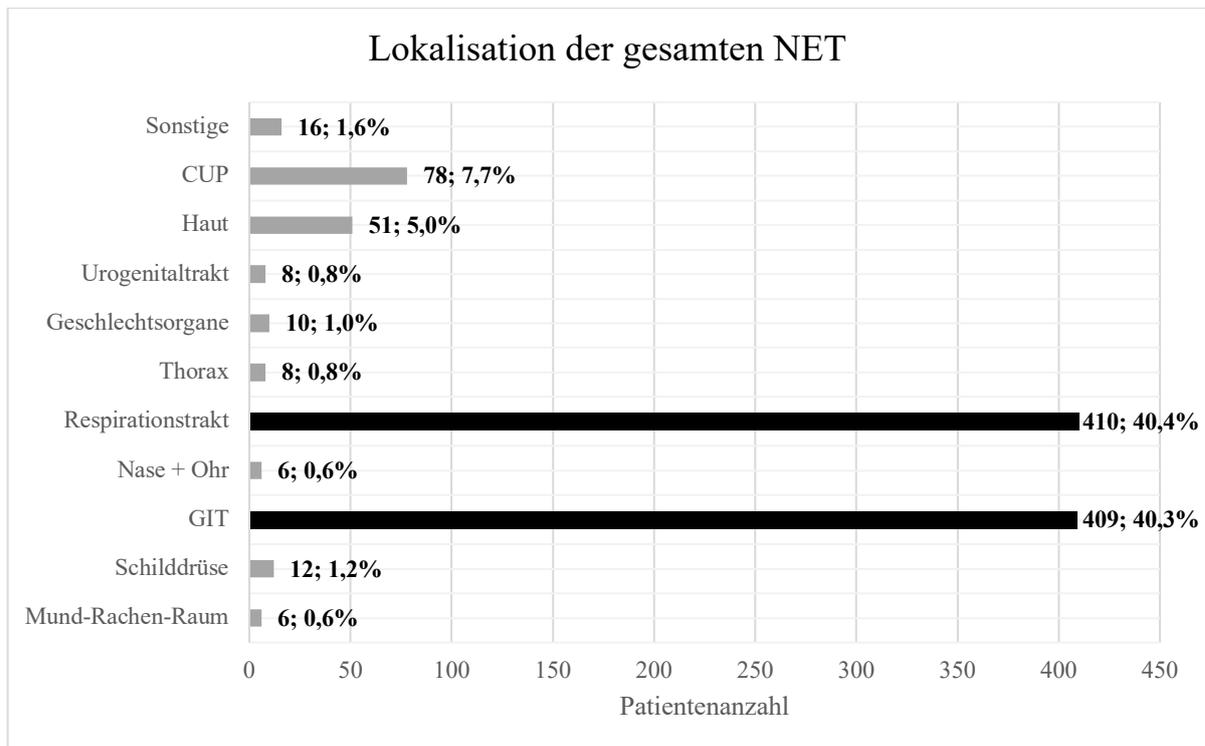


Abbildung 5: Gesamtzahl und prozentuale Angabe der GEP-NET entsprechend der betroffenen Organsysteme. Die beiden häufigsten Lokalisationen sind schwarz hervorgehoben.

Primärtumorlokalisation der GEP-NET

Die Anzahl und die prozentuale Verteilung der GEP-NET ist nach Häufigkeit verteilt im folgenden Kreisdiagramm dargestellt. Der Dünndarm war mit 30 % (n=145) die häufigste Primärtumorlokalisation, gefolgt von Pankreas mit 29 % (n=143). Zusammen machten diese beiden Organe mit 59 % mehr als die Hälfte aller GEP-NET aus. Mit 11 % (n=53) stellten CUP die dritthäufigste Entität dar. Nennenswert häufig betroffene Lokalisationen waren mit 10 % (n=49), 9 % (n=45) und 6 % (n=27) Kolon-, Magen- und Rektum-NET. Die restlichen Lokalisationen waren mit einer geringen Anzahl zwischen 1-10 unterrepräsentiert.

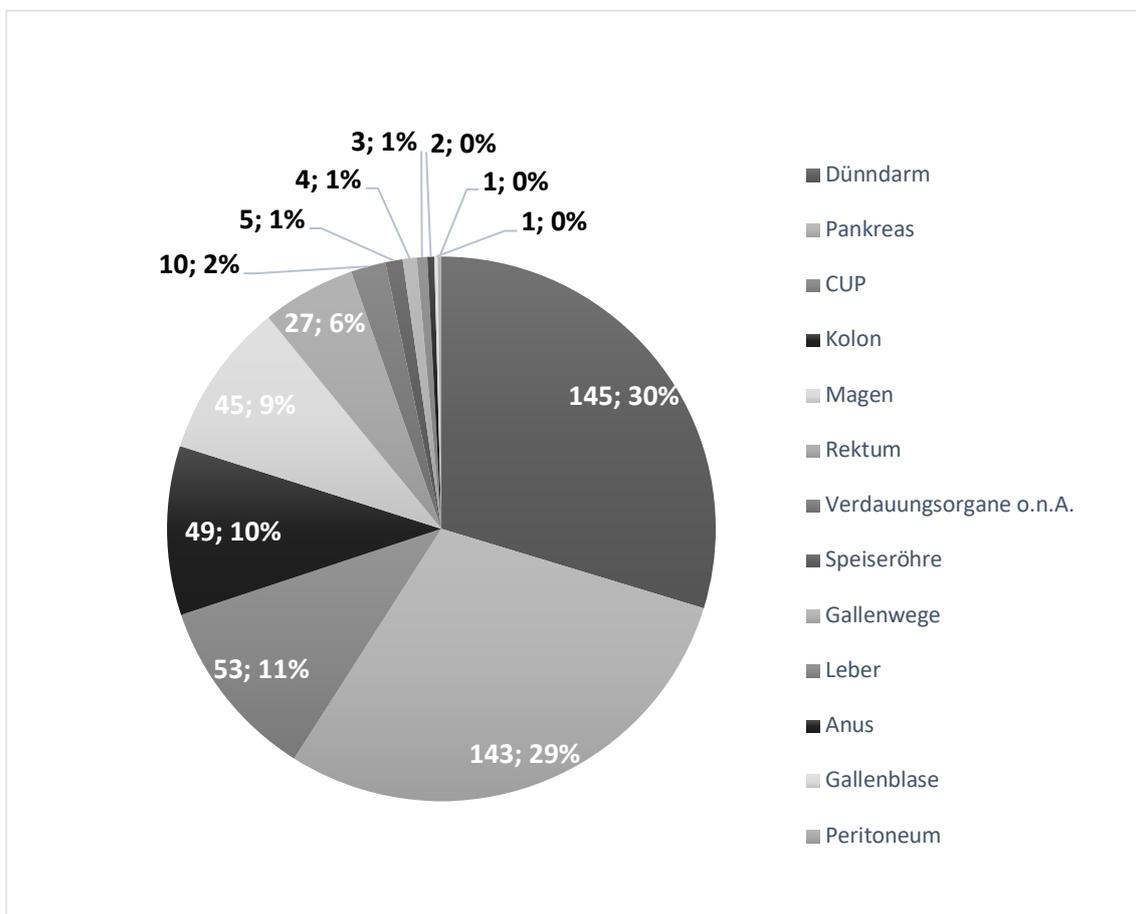


Abbildung 6: Verteilung der Tumorlokalisationen. Anzahl und Prozentsatz der Primärtumore an den jeweiligen Lokalisationen. Nach Häufigkeit angeordnet.

Während das Kreisdiagramm die Häufigkeit der betroffenen Organe im Überblick darstellt, kann mithilfe des internationalen Klassifikationssystems ICD-10-WHO Version 2019 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), Kapitel II „Bösartige Neubildungen“ eine zusätzlich differenzierte Darstellung der

betroffenen Organanteile erfolgen. In der unten aufgeführten Tabelle finden sich alle ICD-Codes von C15-C80. Die Kategorien C00-C75 differenzieren primär bösartige Neubildungen nach ihrem Ursprungsort sowie der Teilbereiche oder Subkategorien des betreffenden Organs. C80 beschreibt hingegen bösartige Neubildungen, mit unbekanntem Ursprungsort.

Die drei häufigsten Lokalisationen sind durch einen Rahmen hervorgehoben.

Lokalisation	ICD-10-Code	Patientenanzahl
Ösophagus – proximales Drittel	C15.4	2
Ösophagus – nicht näher bezeichnet	C15.9	3
Magen – Kardia	C16.0	3
Magen – Fundus ventriculi	C16.1	3
Magen – Corpus ventrikuli	C16.2	8
Magen – Antrum pyloricum	C16.3	2
Magen – Kleine Kurvatur	C16.6	1
Magen – mehrere Teilbereiche überlappend	C16.8	2
Magen – nicht näher bezeichnet	C16.9	26
Dünndarm – Duodenum	C17.0	28
Dünndarm – Jejunum	C17.1	10
Dünndarm – Ileum	C17.2	86
Dünndarm – Meckel-Divertikel	C17.3	1
Dünndarm – mehrere Teilbereiche überlappend	C17.8	1
Dünndarm – nicht näher bezeichnet	C17.9	19
Dickdarm – Zäkum	C18.0	7
Dickdarm – Appendix veriformis	C18.1	28
Dickdarm – Colon ascendens	C18.2	5
Dickdarm – Flexura coli dextra	C18.3	1
Dickdarm – Colon transversum	C18.4	2
Dickdarm – Flexura coli sinistra	C18.5	1
Dickdarm – Colon sigmoideum	C18.7	3
Dickdarm – nicht näher bezeichnet	C18.9	2
Rektum	C20	27
Anus – nicht näher bezeichnet	C21.0	2

Leber und intrahepatischen Gallengänge	C22	2
Leber – nicht näher bezeichnet	C22.7	1
Gallenblase	C23	1
Gallenwege – Extrahepatisch	C24.0	1
Gallenwege – Ampulla hepatopancreatica	C24.1	3
Pankreas – Pankreaskopf	C25.0	32
Pankreas – Pankreaskörper	C25.1	9
Pankreas – Pankreasschwanz	C25.2	40
Pankreas – Endokriner Drüsenanteil	C25.4	7
Pankreas – mehrere Teilbereiche überlappend	C25.8	3
Pankreas – nicht näher bezeichnet	C25.9	52
Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Verdauungsorgane – Intestinaltrakt, Teil nicht näher bezeichnet	C26.0	1
Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Verdauungsorgane – Verdauungssystem, mehrere Teilbereiche überlappend	C26.8	1
Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Verdauungsorgane – Ungenau bezeichnete Lokalisationen des Verdauungssystems	C26.9	18
Bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums – nicht näher bezeichnet	C48.2	1
Bösartige Neubildung ohne Angabe der Lokalisation	C80	1
Bösartige Neubildung ohne Angabe der Lokalisation – primäre Lokalisation unbekannt	C80.0	52

Tabelle 3: Verteilung der genauen Tumorlokalisationen; Anzahl der Primärtumore an den jeweiligen Lokalisationen sowie ICD-10-Code.

4.3 Histologie

4.3.1 Histologie-Schlüssel

Für eine einheitliche Betrachtung der Histologie (Morphologie) der NET wurde das ICD-O-Klassifikationssystem; 2013 (International Classification of Diseases for Oncology), zur Dokumentation der Histologie in GTDS genutzt, welches eine Erweiterung des ICD-10-Klassifikationssystems darstellt. Es besteht aus fünfstelligen Codes, die von M-8000/0 bis M-9989/3 reichen. Die ersten vier Ziffern geben den spezifischen histologischen Begriff an. Die fünfte Ziffer nach dem Schrägstrich (/) ist der Verhaltenscode, der angibt, ob ein Tumor bösartig, gutartig, in situ oder unsicher (ob gutartig oder bösartig) ist. Zu den meisten Codes sind mehrere histologische Beschreibungen aufgeführt.

In der folgenden Tabelle sind alle für die GEP-NET relevanten fünfstelligen Codes des ICD-O-Klassifikationssystems mit den dazugehörigen Histologien aufgeführt.

ICD-O-3	Beschreibung Histologie
8013/3	Großzelliges neuroendokrines Karzinom
8041/3	Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom Kleinzelliges Karzinom o.n.A. Reservezell-Karzinom Rundzell-Karzinom
8150/1	Endokriner Pankreastumor o.n.A. Inselzell-Tumor o.n.A.
8150/3	Maligner endokriner Pankreastumor Inselzellkarzinom Inselzelladenokarzinom Endokriner Pankreastumor, hormoninaktiv
8151/3	Malignes Insulinom Insulinom, bösartig Maligner Beta-Zell-Tumor
8152/1	Glukagonom o.n.A. Alpha-Zell-Tumor o.n.A. Enteroglukagonom o.n.A.

	<p>Glucagon-like peptide-producing tumor</p> <p>L-Zell-Tumor</p> <p>Pankreaspeptid und pancreas-peptide-like Peptid bei terminal Tyrosinamid produzierendem Tumor</p> <p>PP/PYY produzierender Tumor</p>
8152/3	<p>Malignes Glukagonom</p> <p>Glukagonom, bösartig</p> <p>Maligner Alpha-Zell-Tumor</p> <p>Malignes Enteroglukagonom</p>
8153/1	<p>Gastrinom o.n.A.</p> <p>G-Zell-Tumor o.n.A.</p> <p>Gastrinzellen-Tumor</p>
8153/3	<p>Malignes Gastrinom</p> <p>Gastrinom, bösartig</p> <p>G-Zell-Tumor, bösartig</p> <p>Maligner Gastrinzellen-Tumor</p>
8155/1	<p>Vipom o.n.A.</p>
8155/3	<p>Malignes Vipom</p>
8156/1	<p>Somatostatinom, o.n.A.</p> <p>Somatostatin-Zell-Tumor o.n.A.</p>
8156/3	<p>Malignes Somatostatinom</p> <p>Somatostatinom, bösartig</p> <p>Maligner Somatostatin-Zell-Tumor</p>
8240/1	<p>Karzinoidtumor fraglicher Dignität</p> <p>Argentaffiner Karzinoidtumor o.n.A.</p> <p>Argentaffinom o.n.A. [obs.]</p>
8240/3	<p>Karzinoidtumor o.n.A.</p> <p>Karzinoid o.n.A.</p> <p>Typisches Karzinoid</p> <p>Neuroendokriner Tumor, Grad 1</p> <p>Neuroendokrines Karzinom, gut differenziert</p> <p>Neuroendokrines Karzinom, niedriggradig</p>
8241/3	<p>Enterochromaffinzell-Karzinoid</p>

	<p>Argentaffiner maligner Karzinoidtumor</p> <p>Malignes Argentaffinom [obs.]</p> <p>EC-Zell-Tumor</p> <p>Serotonin produzierendes Karzinoid</p>
8242/1	<p>Enterochromaffin-like-cell-Karzinoid o.n.A.</p> <p>ECL-Zell-Karzinoid o.n.A.</p>
8242/3	<p>Maligner Enterochromaffin-like-cell-Tumor</p> <p>Malignes ECL-Zell-Karzinoid</p>
8243/3	<p>Becherzellkarzinoid</p> <p>Mukokarzinoidtumor</p> <p>Muzinöses Karzinoid</p>
8244/3	<p>Gemischtes adeno-neuroendokrines Karzinom / MANEC</p> <p>Kombiniertes gemischtes Karzinoid und Adenokarzinom</p> <p>Kombiniertes Karzinoid</p> <p>MANEC</p> <p>Mischzelliges Karzinoid-Adenokarzinom</p>
8245/1	<p>Tubuläres Karzinoid</p>
8245/3	<p>Adenokarzinoidtumor</p>
8246/3	<p>Neuroendokrines Karzinom NEC, Grad 3</p>
8247/3	<p>Merkel-Zell-Karzinom</p> <p>Merkel-Zell-Tumor</p> <p>Primäres kutanes neuroendokrines Karzinom</p>
8249/3	<p>Atypischer Karzinoidtumor</p> <p>Neuroendokriner Tumor, Grad 2</p> <p>Mäßig differenziertes neuroendokrines Karzinom</p>
8574/3	<p>Adenokarzinom mit neuroendokriner Differenzierung</p> <p>Karzinom mit neuroendokriner Differenzierung</p>

Tabelle 4: ICD-O-3-Codes und die dazugehörige Histologie.

4.3.2 GEP-NET-Histologien

Das folgende Diagramm beschreibt die Gesamtzahl und die prozentuale Angabe der GEP-NET entsprechend der ICD-O-Codes.

Die drei häufigsten Tumormorphologien sind schwarz hervorgehoben und das dazugehörige histologische Grading ist in Klammern mit angegeben. Histologisch stellen die G1 NET eine deutliche Mehrheit dar.

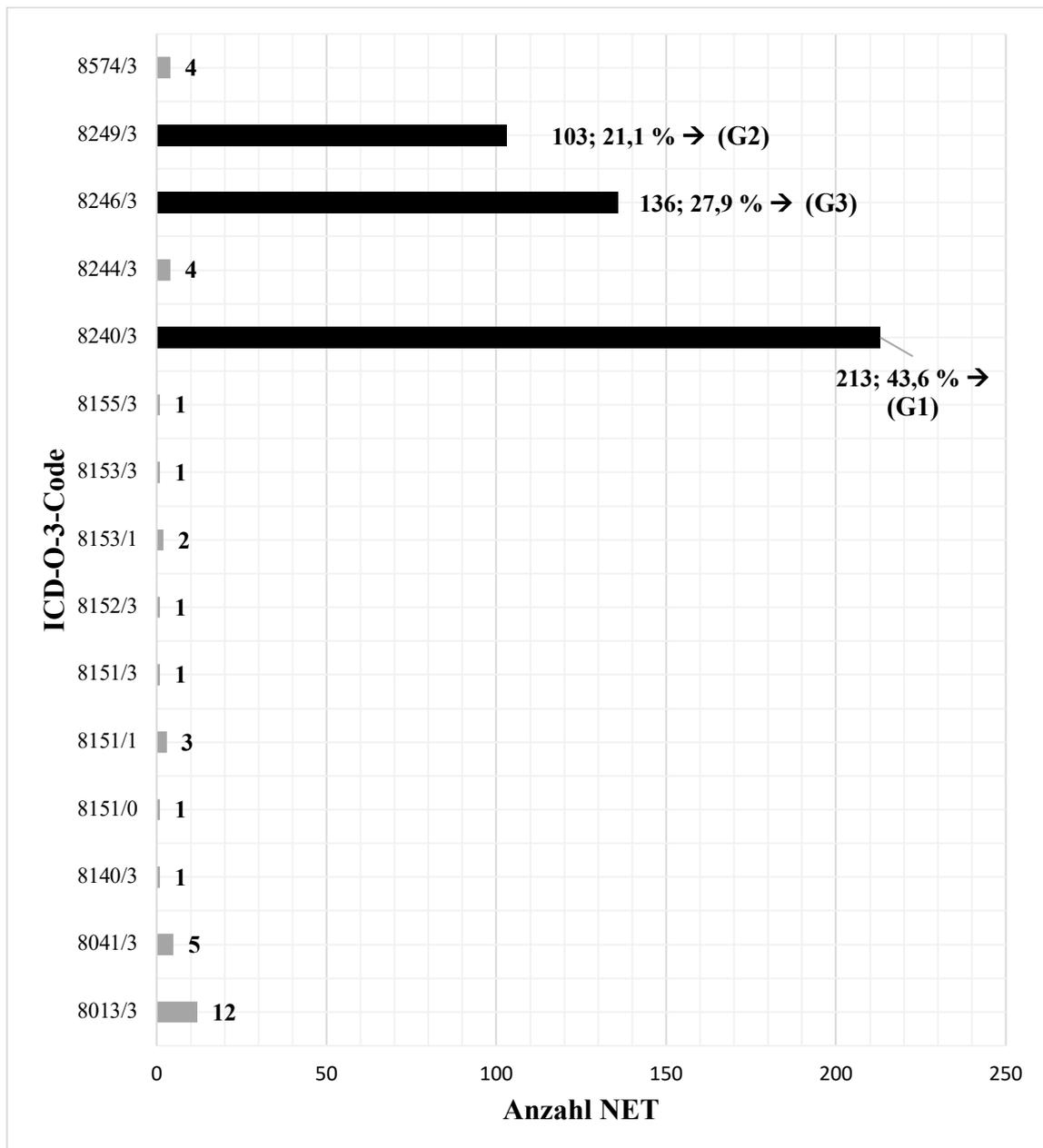


Abbildung 7: Gesamtzahl und prozentuale Angabe der GEP-NET entsprechend der ICD-O-Histologieschlüssel. Die drei häufigsten ICD-O-3-Code sind schwarz hervorgehoben und das dazu gehörige Grading in Klammern angegeben.

4.3.3 Grading

Die Analyse der Histologie ergab, dass 216/488 (44,3 %) NET ursprünglich als G1, 115/488 (23,6 %) G2 und 85/488 (17,4 %) G3 entsprechend der Einteilung nach UICC (Union Internationale Contre le Cancer) eingestuft wurden. Bei 72/488 (15 %) GEP-NET konnten keine Angaben zum Grading gefunden werden.

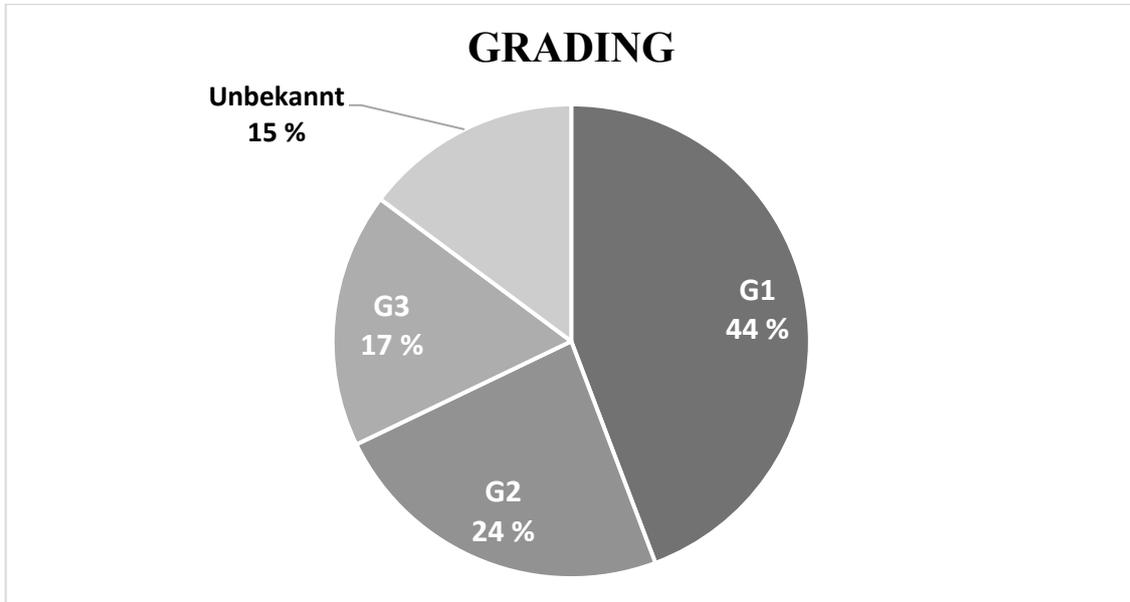


Abbildung 8: Prozentuale Verteilung des Tumorgradings der 488 GEP-NET.

4.3.4 Ki67-Wert

Teil der histologischen Auswertung der GEP-NET war der Proliferationsmarker Ki67, der mittels immunhistochemischer Untersuchungen ermittelt wurde. In dieser Patientenpopulation konnte bei 330/488 (67,6 %) Patienten der Ki67-Index in den in ORBIS vorliegenden Befunden ermittelt werden, während bei 158/488 (32,4 %) Patienten keine Angaben dazu vorlagen.

Abhängig von den Diagnosejahren des GEP-NET wurden folgende Daten festgestellt. Während der Diagnosejahre 1984 bis 1999 wurde der Ki67-Index lediglich bei 13,6 % (3/22) der Patienten bestimmt. In den Jahren 2000 bis 2009 wurden 127 Patienten mit einem GEP-NET diagnostiziert und hiervon bei 53,5 % (68/127) der Patienten der Ki67-Index ermittelt. In den Jahren 2010 bis 2019 nahm die Anzahl der ED der GEP-NET-Patienten deutlich zu. Es gab 331 ED. Bei 77,9 % (258/331) der Patienten wurde die immunhistochemische Untersuchung für die Ermittlung des Ki67-Index durchgeführt.

Eine detaillierte Überprüfung des Ki67-Index gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation und der ENET-Einteilung ergab die im folgenden Balkendiagramm dargestellte Verteilung. Mit 47 % (155/330) hatten nahezu die Hälfte der Patienten einen G1-Tumor mit einem Ki67-Index kleiner als drei.

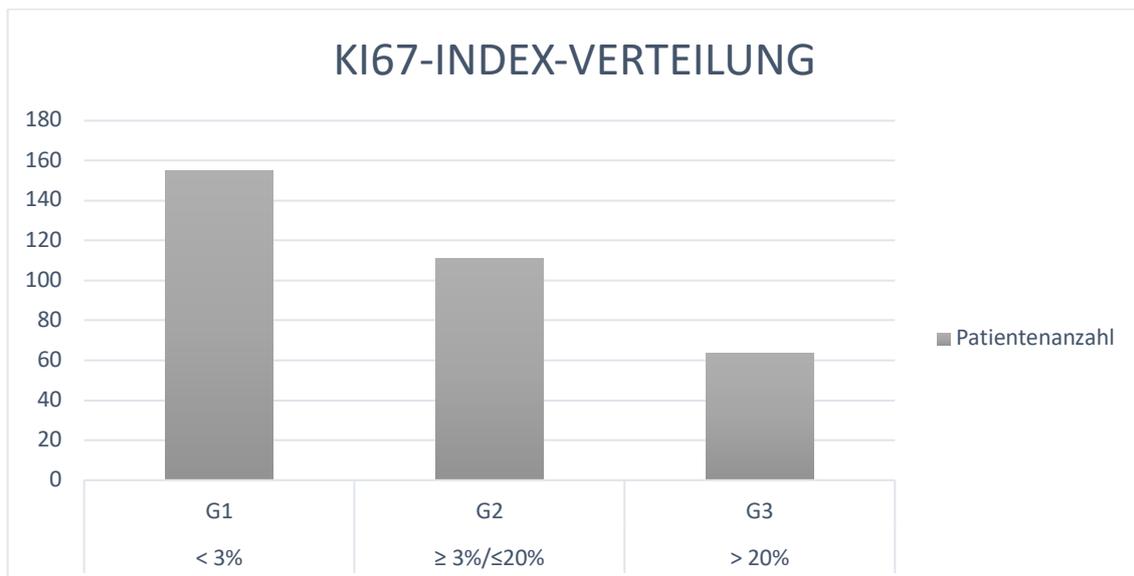


Abbildung 9: Verteilung des Ki67-Index gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation und der ENET-Einteilung der 330/488 GEP-NET mit dazugehörigem Grading.

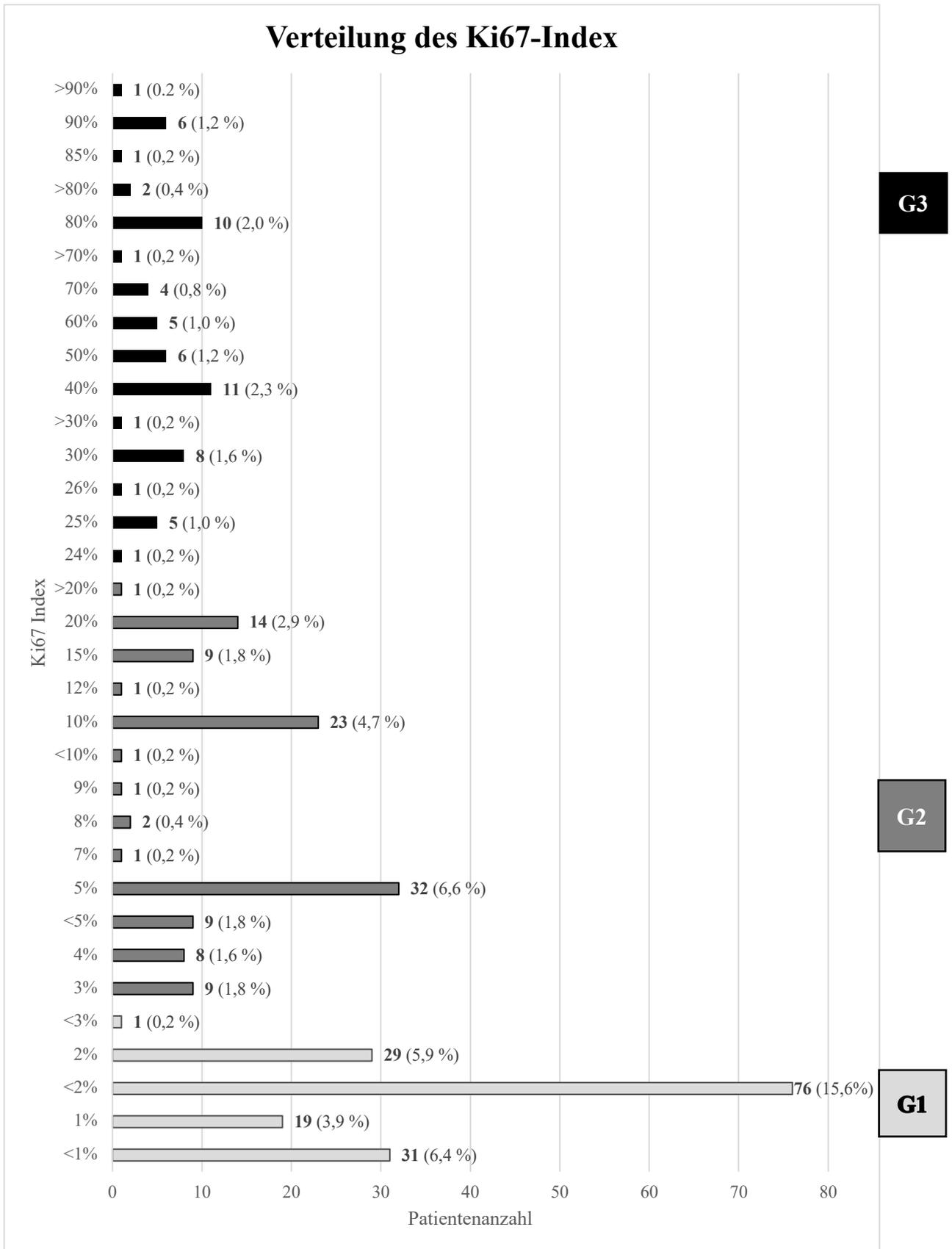


Abbildung 10: Anzahl der Patienten pro gemeldeten Ki67-Index. Verschiedene Farben stehen für verschiedene Abstufungen. Hellgrau: G1 (<3 %); grau: G2 (<20 %); schwarz: G3 (>20 %).

Des Weiteren wurde in einer differenzierten Analyse das Grading für die vier häufigsten GEP-NET Lokalisationen (C17: siNET; C25: pNET; C18: Dickdarm-NET; C16: Magen-NET) im folgenden Säulendiagramm dargestellt. Während NET im Dünndarm und Magen eine gestaffelte Häufigkeit (G1>G2>G3) aufwiesen, verhielten sich NET in Pankreas und Kolon anders. Die aufgeführten NET wiesen mehr G1-Tumoren als G2 und G3 in der Summe auf, während sich pNET mit einer deutlichen Mehrheit an G2- und G3-Tumoren auszeichneten. Auffällig war die hohe Anzahl an G3 Kolon-NET.

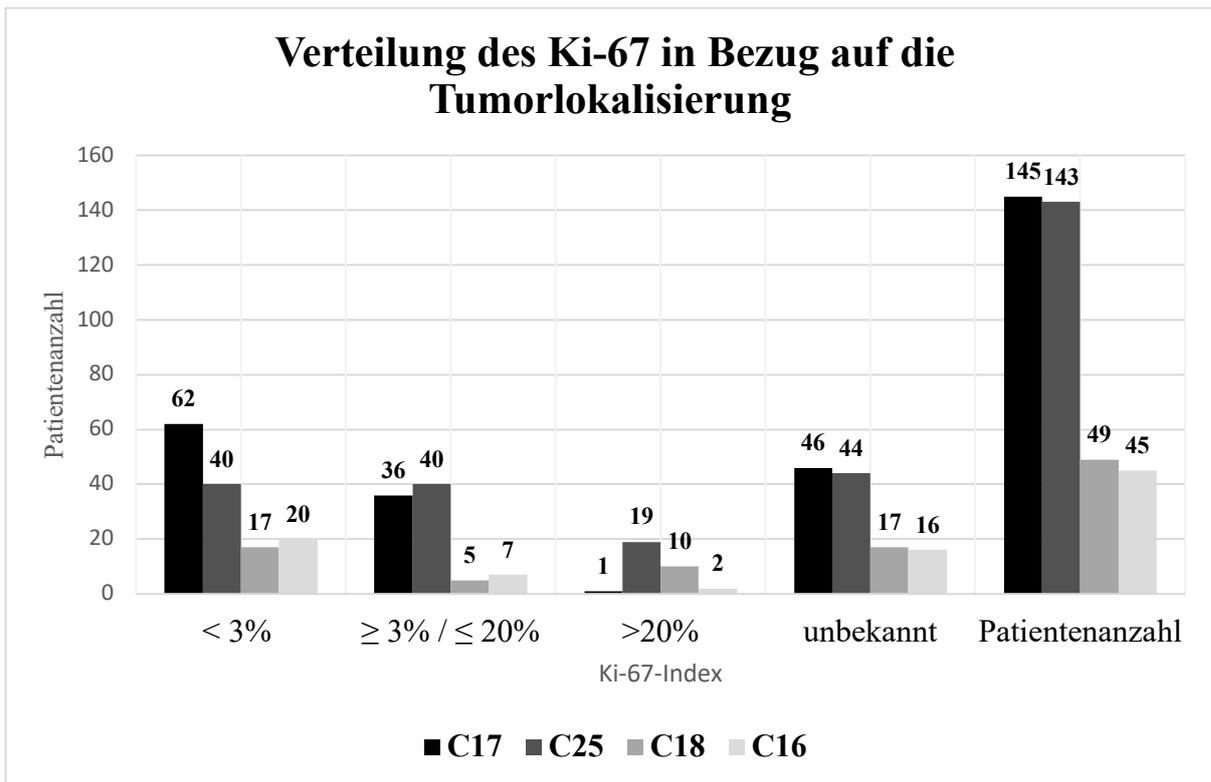


Abbildung 11: Ki67-Index in Bezug auf die Tumorlokalisierung. Anzahl der Patienten mit entsprechendem Ki67-Index in Abhängigkeit der Primärtumorlokalisierung. Die Codenummern beziehen sich auf die jeweilige ICD-Klassifikation (ICD-10-GM, Version 2021, deutsche Modifikation). C17: Dünndarm-(si)NET; Pankreas-(p)NET; C18: Dickdarm-NET ; C16 : Magen-NET.

4.3.6 Chromogranin A und Synaptophysin

Die Ergebnisse der IHC für CgA und Synaptophysin sind in der folgenden Tabelle 5 dargestellt und zeigen, dass bei weniger als der Hälfte aller Proben bei der ED eine immunhistochemische Untersuchung durchgeführt wurde.

Bei nahezu der Hälfte der Patienten (237/488; 48,6 %) wurde eine immunhistochemische Untersuchung auf CgA in der initialen Biopsie (Primarius oder Metastase) durchgeführt. 89,5 % der untersuchten Tumorpräparate wiesen einen positiven Befund auf. Ähnlich wie das CgA wurde die immunhistochemische Untersuchung auf Synaptophysin bei knapp weniger als die Hälfte der Patienten (229; 46,9 %) durchgeführt. Hierunter wiesen 94,8 % der Patienten einen positiven Befund auf.

CgA	Anzahl NET
Positiver Nachweis	212 (43,4 %)
Negativer Nachweis	25 (5,1 %)
Nicht bestimmt	251 (51,4 %)
Insgesamt	488
Synaptophysin	Anzahl NET
positiv	217 (44,5 %)
negativ	12 (2,5 %)
Nicht bestimmt	259 (53,1 %)
Insgesamt	488

Tabelle 5: Anzahl der positiven und negativen Proben für die jeweiligen Färbungen sowie Tumoren mit fehlenden Informationen.

4.4 Erstkontakt

Bei dem untersuchten Pfad von der Tumormanifestation bis hin zur ED des Tumors spielten Ärzte in den verschiedenen Einrichtungen eine essenzielle Rolle und stellten den initialen Kontakt dar, den die Patienten wegen tumorassozierten oder tumorunabhängigen Fragestellungen aufsuchten.

Der Erstkontakt der Patienten war bei 75/488 Tumoren das Universitätsklinikum Frankfurt (15,4 %). Die übrigen Patienten (413/488; 84,6 %) wurden entweder von einer anderen Klinik (125/413; 30,3 %), einem Allgemeinmediziner/Hausarzt (48/413; 11,6 %) oder anderen niedergelassenen Ärzten außerhalb der Klinik (30/413; 7,3 %) überwiesen. Bei 210/413 (50,8 %) Patienten war die überweisende Instanz unbekannt. Wenn Patienten in unserer Klinik diagnostiziert wurden, geschah dies meist entweder in den Abteilungen für Allgemein Chirurgie (20/75; 26,7 %) oder der Gastroenterologie (31/75; 41,3 %). Tabelle 6 und Abbildung 12 stellen dies im Detail dar.

Abteilungen der Universitätsklinik Frankfurt	Anzahl der Patienten
Gastroenterologie	31
Allgemein Chirurgie	20
Notaufnahme	6
Radiologie	5
Hämatonkologie	2
Nephrologie	2
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	2
Gynäkologie	1
Kardiologie	3
Endokrinologie	1
Neurochirurgie	1
Psychiatrie	1
Insgesamt	75

Tabelle 6: Alle Abteilungen innerhalb der Universitätsklinik, die durch GEP-NET-Patienten initial aufgesucht werden.

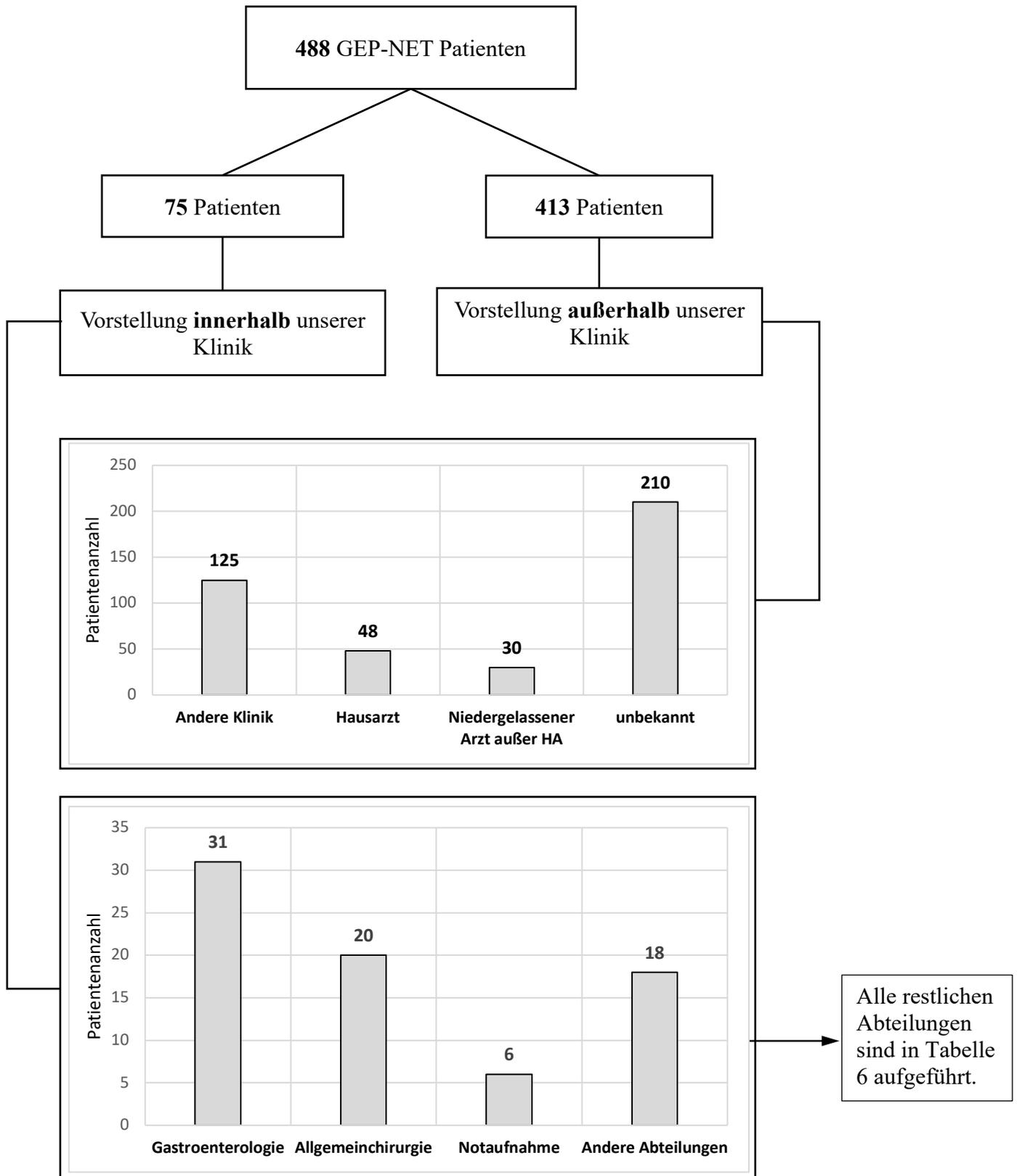


Abbildung 12: Prädiagnostischer Weg von GEP-NET-Patienten. Primärdiagnose intern oder extern; Anzahl der Patienten in bestimmten Untergruppen. GEP-NET = gastroenteropankreatische NET. Graphische Darstellung des Primärkontakt der GEP-NET-Patienten

4.5 Symptomatik

4.5.1 NET-spezifische Symptome:

NET manifestieren sich klinisch sehr variabel und bieten eine breite Spanne an Symptomen. Entsprechend der Literatur und der Häufigkeit der Symptome wurden in dem Datensatz folgende Symptome spezifisch für die GEP-NET definiert: Bauchschmerzen, Diarrhoe, Flush, Tachykardie und das Karzinoid-Syndrom.

Bei 303/488 (61,1 %) Tumoren waren in den Patientenakten ausreichende Informationen über tumorassoziierte Symptome vermerkt. 128/303 (42,2 %) Patienten zeigten NET-spezifische Symptome gemäß der oben genannten Definition. 28/128 (21,9 %) Patienten hatten mehr als ein Symptom und 48/128 (37,5 %) Patienten haben neben NET-spezifischen auch tumorassoziierte Symptome.

Einzelheiten zu Symptomen und Häufigkeit sind in den folgenden Abbildung 13 und 14 dargestellt. In Abbildung 13 ist die Anzahl der Patienten schwarz hervorgehoben, die an unspezifischen Bauchschmerzen vor der ED litten und eine deutliche Mehrheit darstellten (77/128; 60,2 %). Abbildung 14 stellt graphisch die Häufigkeitsverteilung der NET-spezifischen Symptome je nach Grading des Tumors dar.

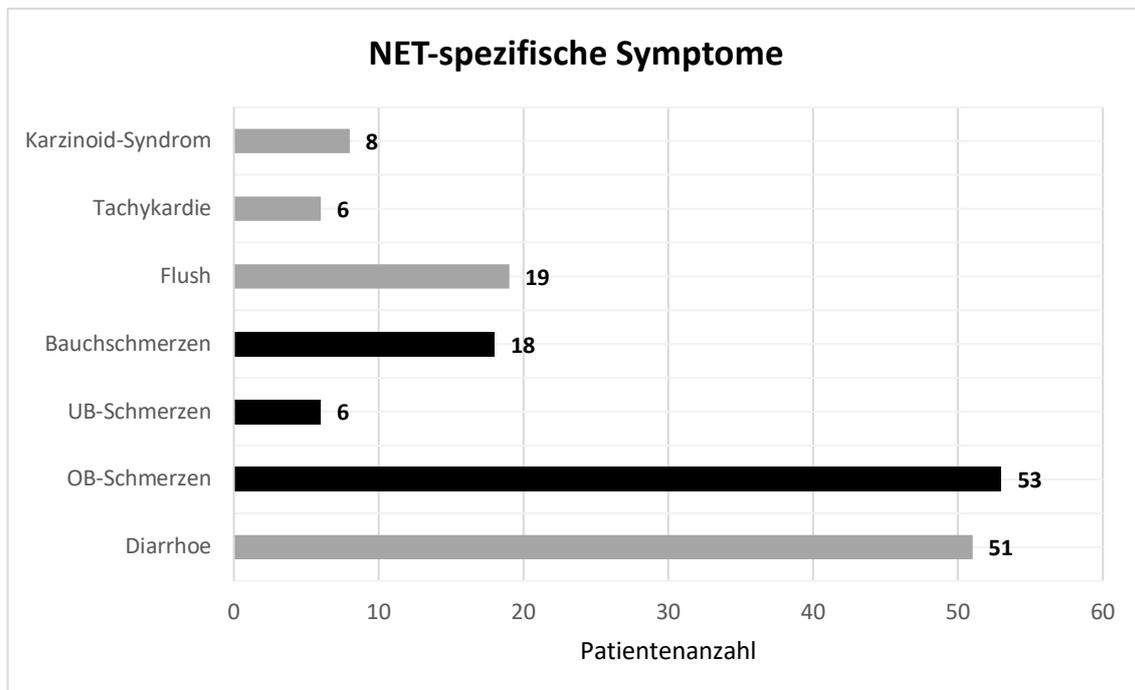


Abbildung 13: Patientenanzahl mit NET-spezifischen Symptomen.

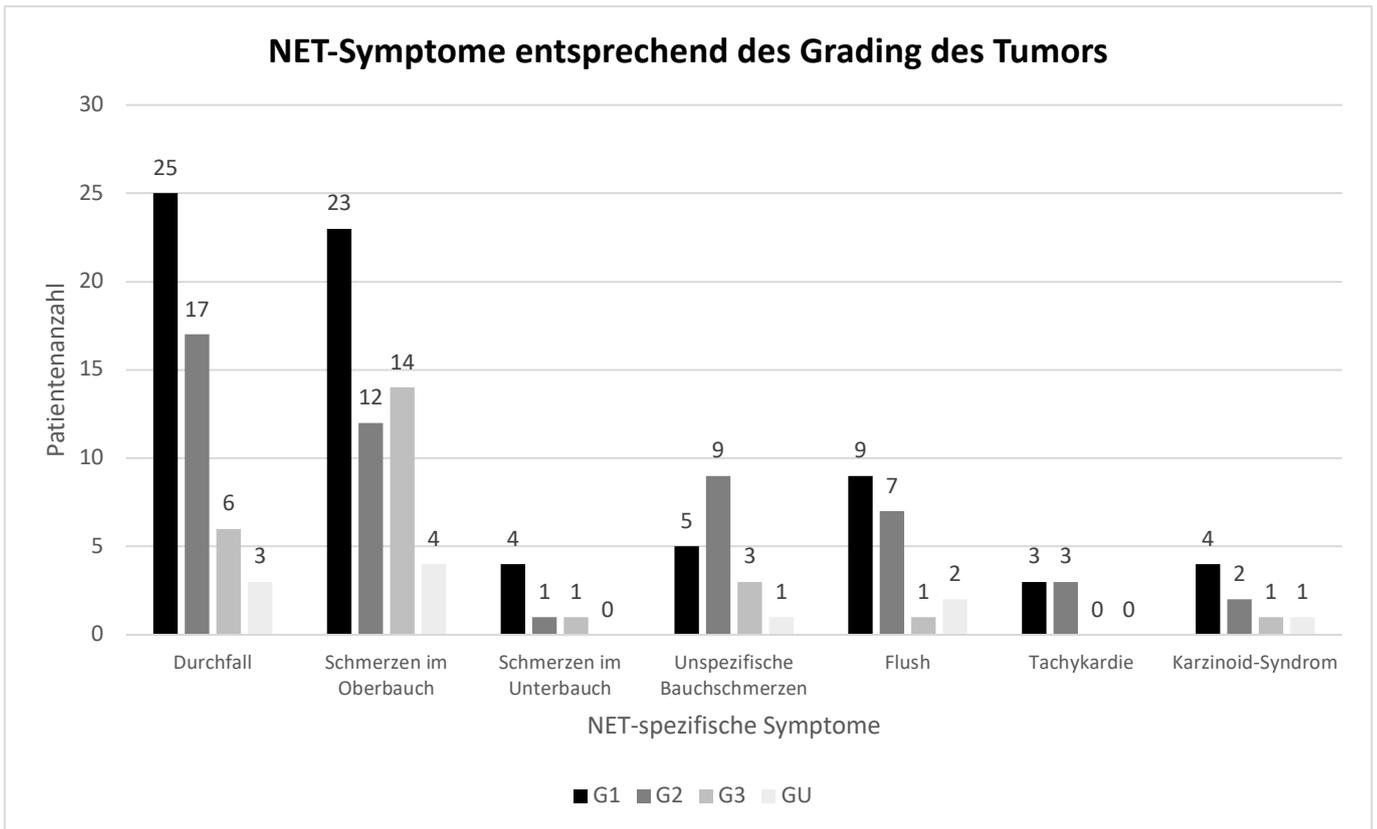


Abbildung 14: NET-Symptome je nach Tumorgrading. Anzahl der Patienten mit entsprechenden Symptomen; schwarze Balken: G1; dunkelgraue Balken: G2; hellgraue Balken: G3; weiße Balken: unbekanntes Grading.

4.5.2 Sonstige tumorassoziierte Symptome:

Neben den definierten NET-spezifischen Symptomen gibt es eine Reihe von Symptomen, die durch das Vorliegen einer tumorösen Veränderung/einer Raumforderung verursacht werden können. Zu diesen Symptomen gehören unter anderem typische tumorassoziierte Symptome wie Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Nachtschweiß und speziell bei Tumoren im GEP-System auch Symptome wie Stuhlnunregelmäßigkeiten, Hypoglykämien und schmerzloser Ikterus. Es konnten neben den NET-spezifischen Symptomen bei 122 Patienten tumorassoziierte Symptome in der Phase vor der ED detektiert werden. Diese sind differenziert in Tabelle 7 aufgeführt. 48/122 (39,3 %) Patienten hatten sowohl NET-spezifische als auch tumorassoziierte Symptome, während 74/122 (60,7 %) Patienten nur tumorassoziierte Symptome darboten.

Art der Symptomatik	Patientenanzahl
B-Symptomatik	54
Stuhlnunregelmäßigkeit	15
AZ-Verschlechterung	14
Skelettschmerzen	14
Übelkeit	11
Erbrechen	8
Ikterus	8
Hypoglykämie	8
Hämatochezie	6
Appetitlosigkeit	6
Urinpathologien	5
Schwindel	4
Dyspnoe	3
erhöhte Leberwerte	3
Hyperkalziämie	3
Appendizitis	2
Anämie	2
Blutzuckerentgleisung	2

Dysphagie	2
Fallneigung	2
Ileus	2
Sprachstörung	2
Akutes Abdomen	1
Aszites	1
Augenbeschwerden	1
Brustschmerzen	1
Cholestase	1
Defäkationsschmerz	1
Epileptischer Anfall	1
Erschwerte Nahrungsaufnahme	1
Gefühl der inkompletten Entleerung	1
GIT-Blutung	1
Hämatemesis	1
Hitzewallung	1
Hypokaliämie	1
Juckreiz	1
Kälteempfindlichkeit	1
Kompression der Mesenterialgefäße	1
Kopfschmerzen	1
Leistenschmerzen	1
Nephrolithiasis	1
Pankreatitis	1
Schluckbeschwerden	1
Sodbrennen	1
Synkope	1
Tenesmen	1
Völlegefühl	1
Weißlicher Auswurf	1
Zunehmende Verwirrtheit	1

Tabelle 7: Tumorassoziierte Symptome nach Häufigkeit aufgelistet. Die häufigsten vier Symptome sind gelbhervorgehoben.

Verteilung der tumorassoziierten Symptome

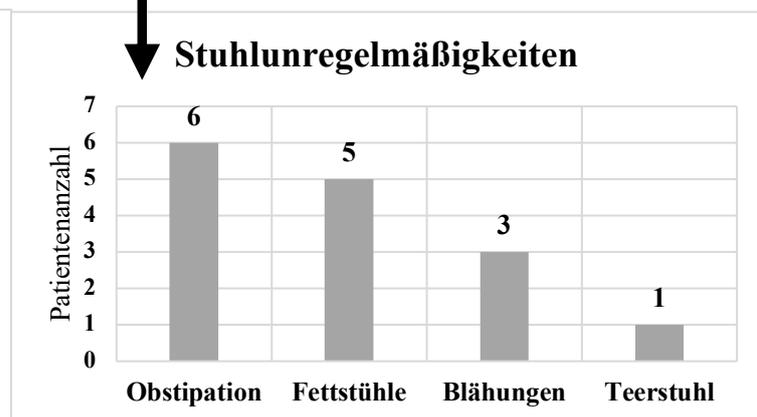
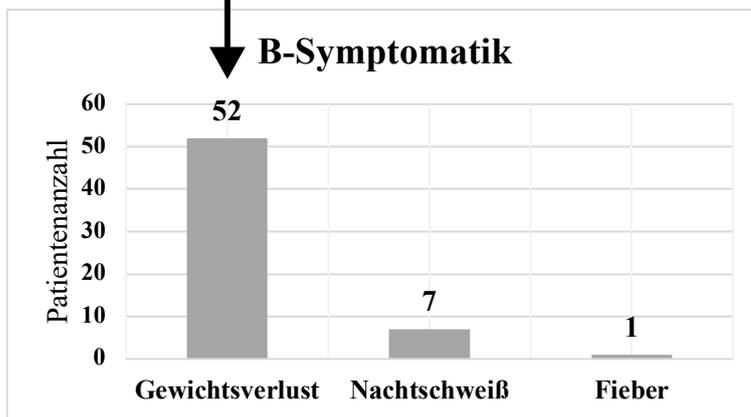
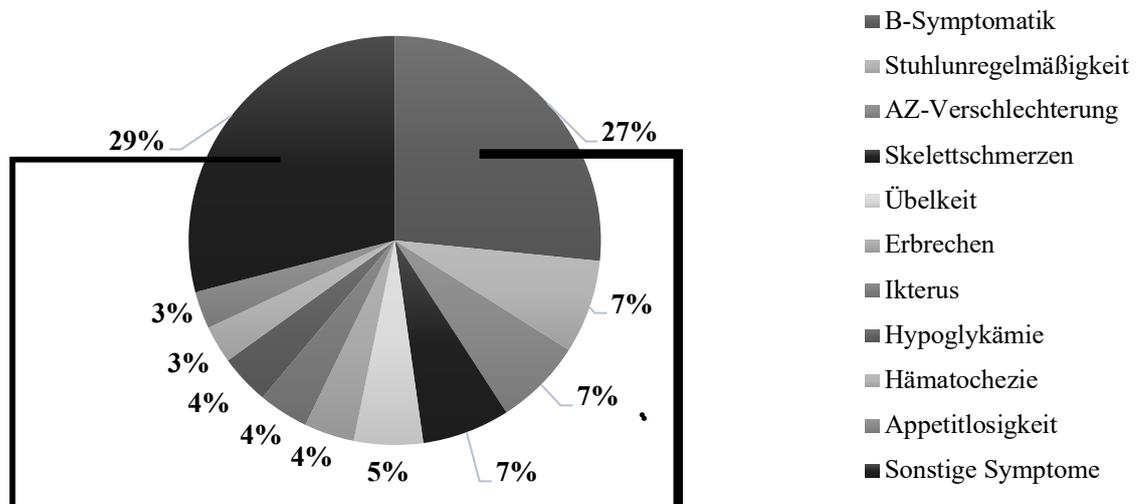


Abbildung 15: Differenzierte Darstellung der tumorassoziierten Symptome und ihrer Häufigkeiten.

4.6 Bildgebung

Weiterhin wurde geschaut in welcher Bildgebung die Tumoren initial dargestellt worden sind. Bei 179/488 (36,7%) Patienten konnten Angaben zur initialen Bildgebung detektiert werden, wohingegen bei 108/488 (22,1 %) Patienten der Tumor initial im Rahmen einer anderen Untersuchung dargestellt worden ist. Von 201/488 (41,2%) Patienten blieb die Information bezüglich der initialen Bildgebung aufgrund fehlender Angaben in den Akten unbekannt.

Es spielte keine Rolle, ob die Indikation für die bildgebende Diagnostik die Tumorsuche war. Wichtig war die Art des bildgebenden Verfahrens, in denen die NET erstmalig zur Darstellung kamen. Bei 108 Patienten, bei denen keine initiale Bildgebung zur Tumordarstellung erfolgte, handelt es sich um Patienten, bei denen der Tumor im Rahmen anderer Untersuchungen nachgewiesen worden ist, wie zum Beispiel im Rahmen einer endoskopischen Untersuchung oder zufällig im Rahmen einer Operation.

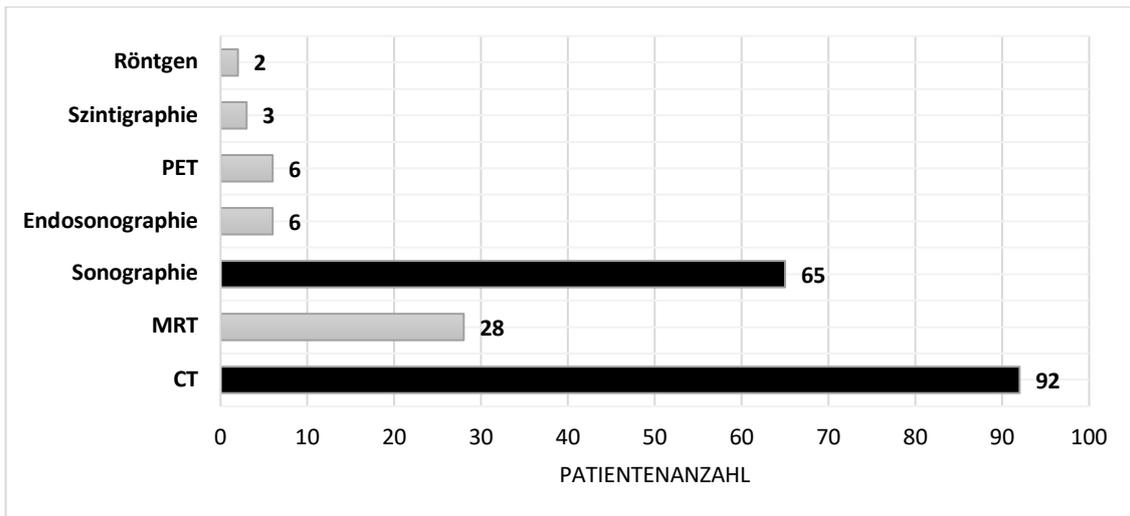


Abbildung 16: Bildgebende Diagnostik bei der ED des Tumors und seine Häufigkeit. Die zwei häufigsten bildgebenden Verfahren sind schwarz hervorgehoben. Das Diagramm zeigt in der Summe 202 statt 179 Patienten, da bei einigen Patienten der Tumor initial in mehr als einer bildgebenden Diagnostik zur Darstellung kam.

4.7 Zufallsbefunde

In unserer Patientenpopulation wurden 154/488 (31,6 %) Tumoren inzidentell diagnostiziert. Bei 137/488 (28,1 %) Tumoren konnte anhand der vorliegenden Daten ein Zufallsbefund ausgeschlossen werden. Bei den restlichen 197/488 (40,4 %) Tumoren konnten keine Angaben dazu gefunden werden.

Abbildung 17 beschreibt die verschiedenen Arten, mit der die 154 NET im Rahmen eines Zufallsbefundes entdeckt worden sind. Dominierend waren Zufallsbefunde in der Bildgebung und in endoskopischen Untersuchungen.

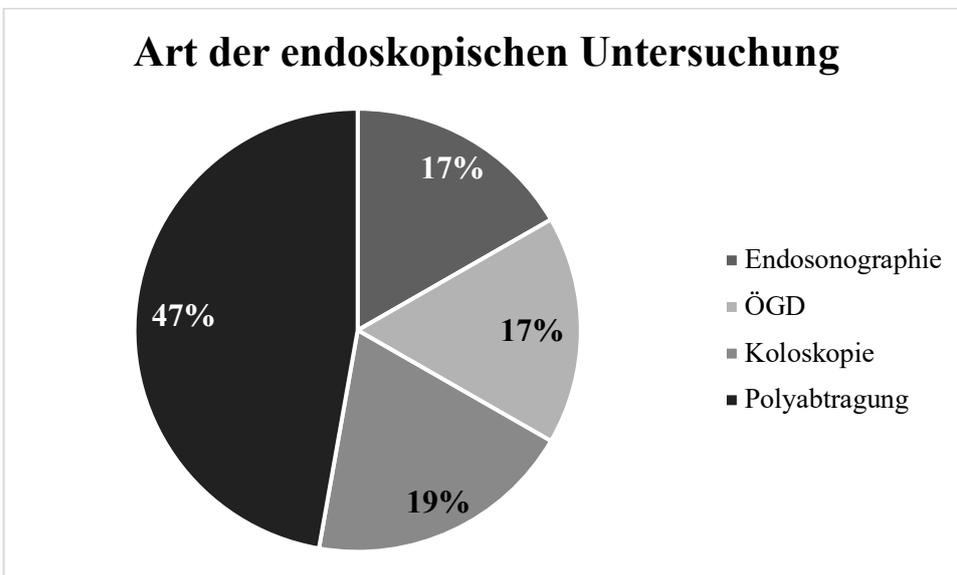
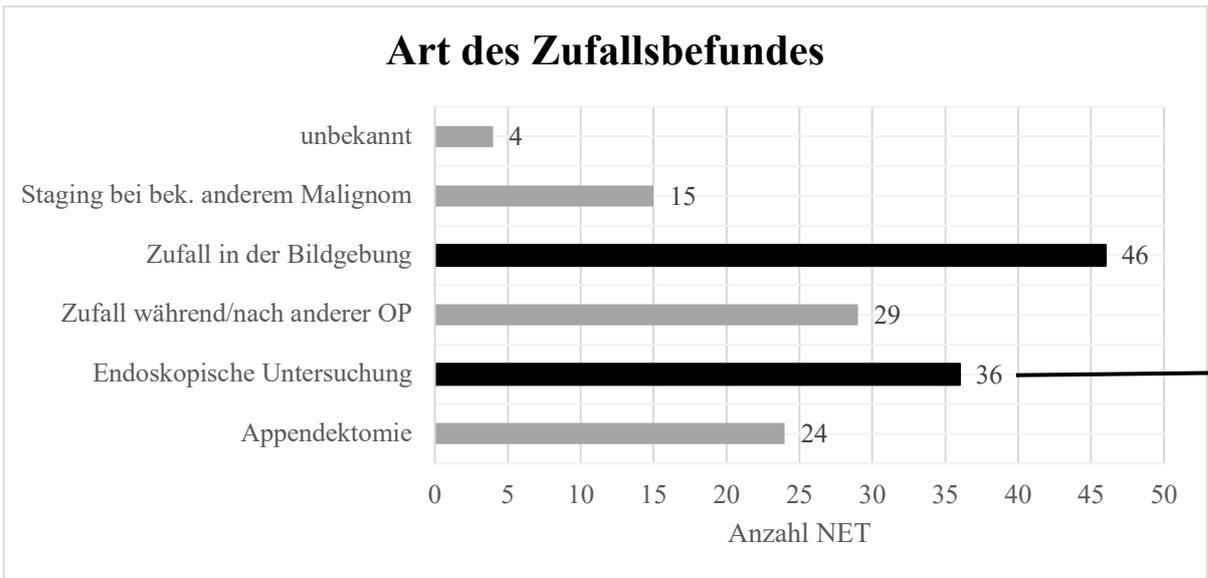


Abbildung 17: Art des Zufallsbefundes bei den 154 Tumoren und ihre Häufigkeit.

4.8 Metastasen

4.8.1 Metastasen insgesamt

Knapp mehr als die Hälfte der NET (279/488; 57,2 %) wiesen Fernmetastasen auf. Mit 84,6 % (236/279) stellte die Leber die häufigste Lokalisation für Fernmetastasen dar.

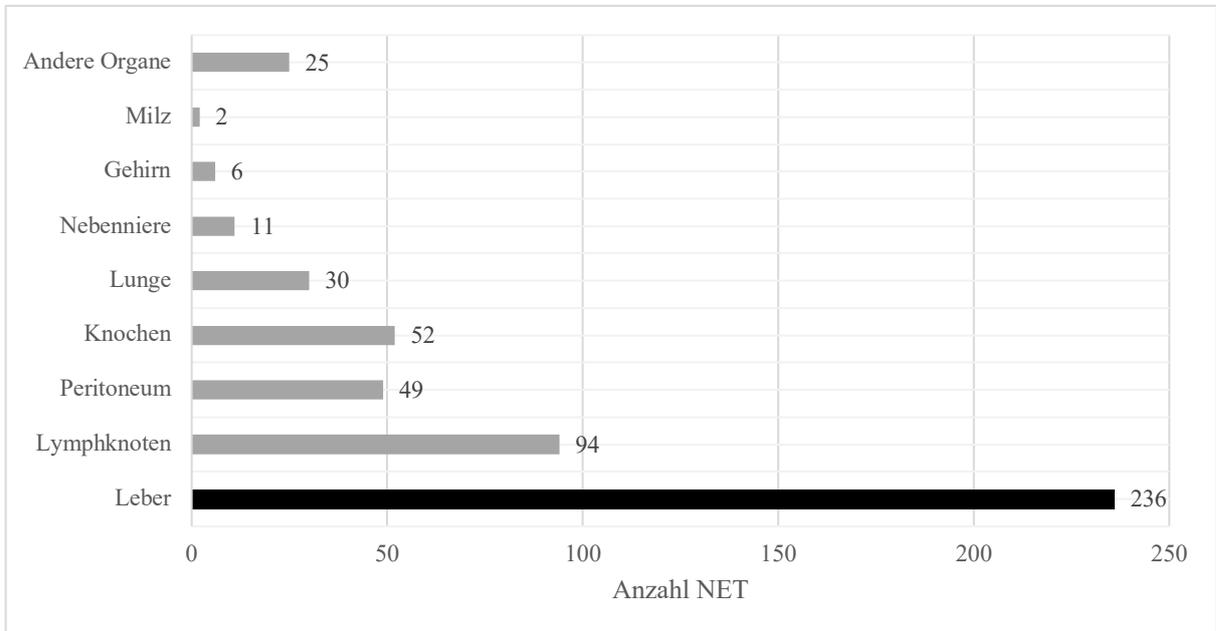


Abbildung 18: Metastase Lokalisationen und ihre Häufigkeit.

Bei den meisten Tumoren fanden sich Fernmetastasen an einer Lokalisation (146/279; 52,3 %) und 133/279 (47,7 %) Tumoren zeigten Fernmetastasen an mindestens zwei verschiedenen Lokalisationen auf.

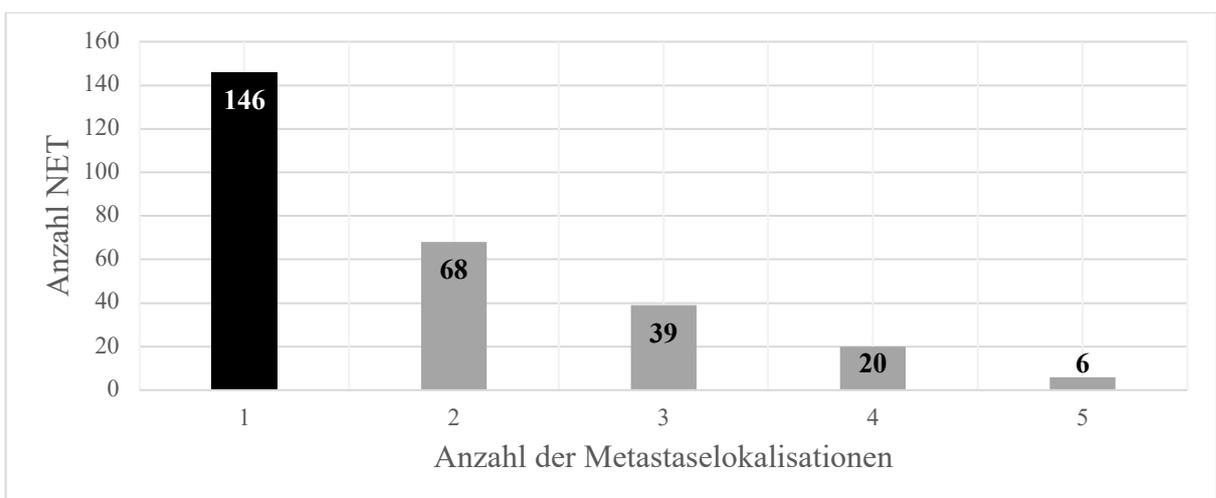


Abbildung 19: Anzahl der metastasierten Lokalisationen der NET.

4.8.2 Metastasen bei ED

279/488 (57,2 %) NET wiesen Fernmetastasen auf. Hiervon hatten 221 Fernmetastasen zum Zeitpunkt der ED und nur eine Minderheit von 46 NET entwickelten im Verlauf nach der ED Fernmetastasen.

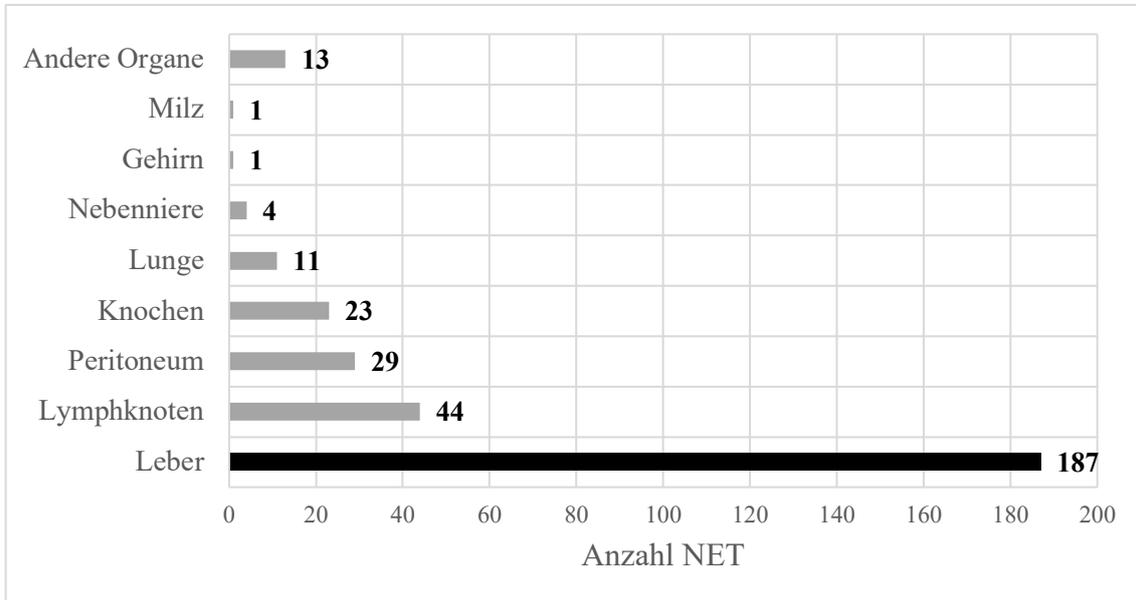


Abbildung 20: Metastasenlokalisationen und ihre Häufigkeit bei den 221 Patienten bei ED.

Hier zeigt sich eine ähnliche Verteilung wie oben. 187/221 (84,6 %) Patienten wiesen Fernmetastasen in der Leber zum Zeitpunkt der ED auf.

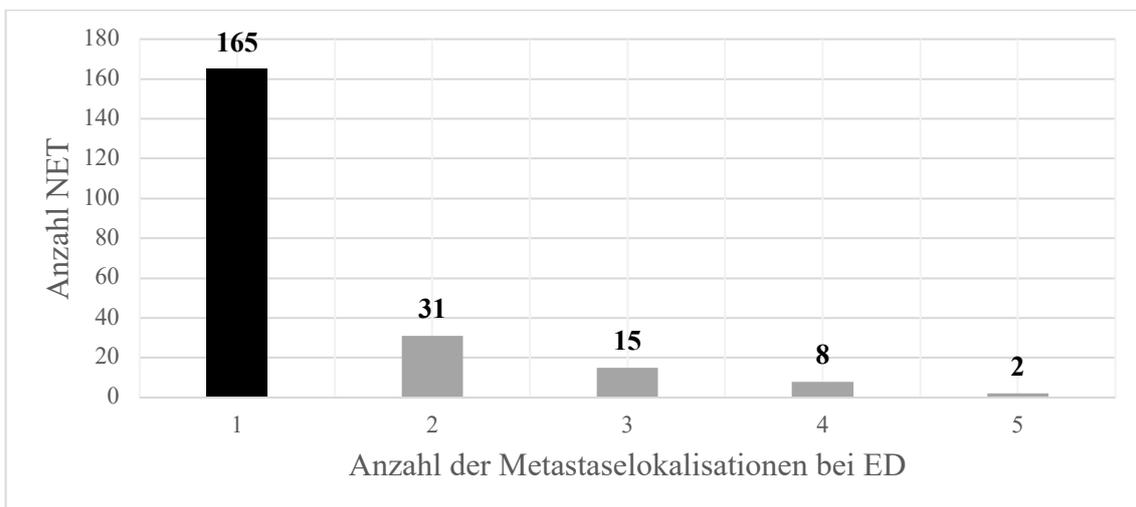


Abbildung 21: Anzahl der Fernmetastasen bei ED bei den 221 NET.

74,7 % (165/221) der Patienten hatten Fernmetastasen an einer Lokalisation, während 25,3 % (56/221) der Patienten Fernmetastasen an mindestens zwei unterschiedlichen Lokalisationen aufwiesen.

4.9 Zeitanalysen

4.9.1 Zeit vs. Lokalisation

Es wurde ein Zeitintervall von der Tumormanifestation bis zur offiziellen ED des GEP-NET festgelegt. Als erste Tumormanifestation wurde die Diagnose durch Bildgebung, das Auftreten erster Symptome (NET-spezifisch oder unspezifisch) oder Zufallsbefunde während einer Operation oder Endoskopie definiert. Den Endpunkt dieser Phase stellte die offizielle Diagnose des Tumors nach histopathologischem Nachweis dar. Alle NET, die per Zufall diagnostiziert wurden, erhielten ein Zeitintervall von 0 Tagen, da kein Startpunkt gegeben war. Analysiert wurden verschiedene Merkmale und ihr möglicher Einfluss auf diese Phase.

Bei 296 Patienten war die Zeit von der ersten Tumormanifestation bis zur endgültigen Diagnose bekannt. Bei GEP-NET-Patienten aller Entitäten betrug die mediane Zeit bis zur Diagnose 19,5 Tage (95 %-Konfidenzintervall: 12-28; IQR: 0-93; Spannweite: 0-8411 Tage) für alle Patienten (n=296), 83,5 Tage (95 %-Konfidenzintervall: 61-120; IQR: 29- 362; Spannweite: 0-5113 Tage) für Patienten ohne Zufallsbefund (n=124) und 0 Tage (95 %-Konfidenzintervall: 0-5; IQR: 0-24, Spannweite: 0-3482 Tage) für Patienten, deren NET als Zufallsbefund während eines anderen Verfahrens oder einer diagnostischen Maßnahme entdeckt wurde (n = 148) (Abb. 21). Bei 56/296 (18,9 %) Patienten betrug die Zeit bis zur Diagnose ≥ 180 Tage und bei 40/296 (13,5 %) ≥ 365 Tage (Abb. 22).

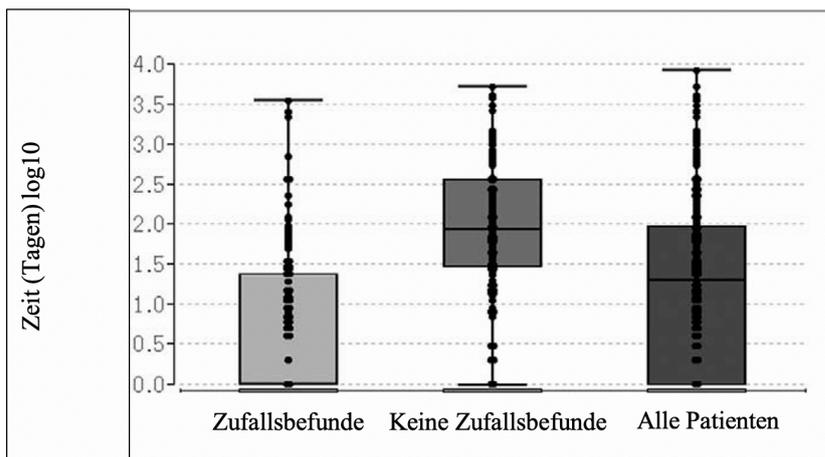


Abbildung 22: Zeit bis zur Diagnose. Boxplot aller Patienten mit bekannter Zeit bis zur Diagnose über alle GEP-NET-Entitäten; Untergruppen: (1) alle Patienten, (2) Patienten mit und (3) ohne Zufallsbefund; Zeit bis zur Diagnose in Tagen (log10). IQR, Min/Max und Ausreißer sind angegeben. Beachten Sie die linksschiefe Verteilung der Daten. GEP-NET=gastroenteropankreatische NET.

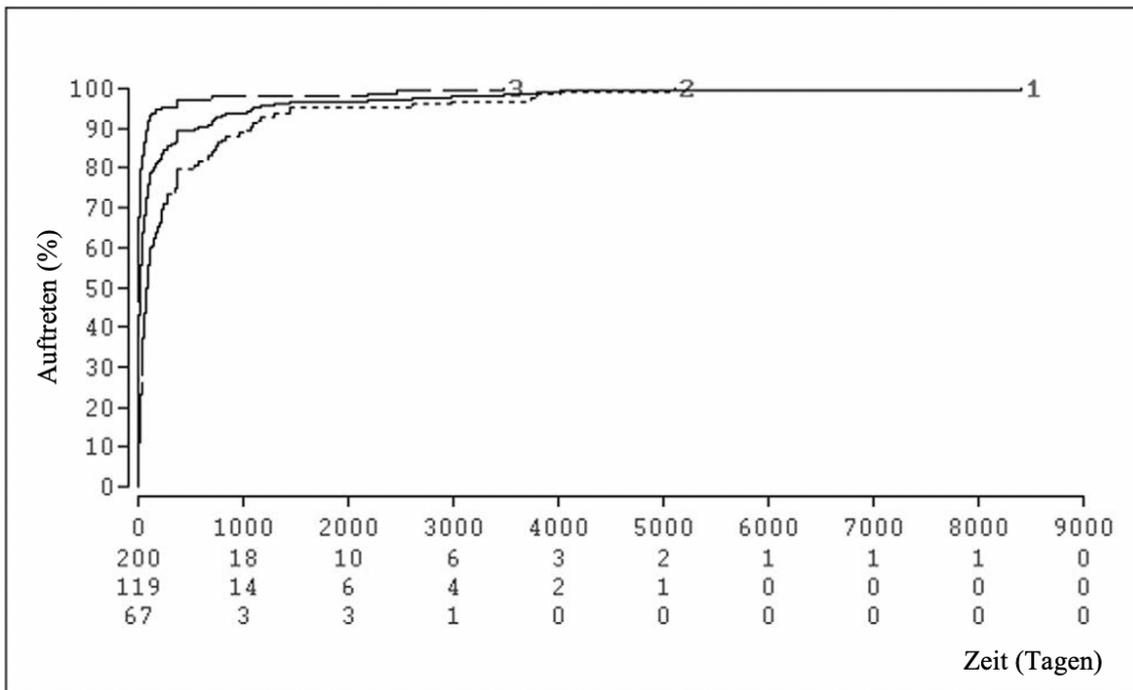


Abbildung 23: Kumulative Häufigkeit von NET-Diagnosen im Laufe der Zeit. Kumulative Inzidenz von NET-Patienten im Laufe der Zeit. Gruppe 1: alle Patienten; Gruppe 2: ohne Zufallsbefunde; Gruppe 3: Zufallsbefunde. NET = neuroendokrine Tumore.

Alle 296 GEP-NET mit bekannter Zeit von der Tumormanifestation bis hin zur endgültigen Diagnose und der durchschnittlichen Dauer dieser Zeiten sind in den folgenden Tabellen 9 und 10 beschrieben.

Nummer	ICD-10-Code	Lokalisation	Anzahl von Ereignissen = Anzahl NET mit bekannter Zeit bis ED
1	C15	Ösophagus	4
2	C16	Magen	31
3	C17	Dünndarm	82
4	C18	Kolon	33
5	C20	Rektum	19
6	C21	Anus	0
7	C22	Leber	3
8	C23	Gallenblase	1
9	C24	Gallenwege	2
10	C25	Pankreas	86

11	C26	Verdauungsorgane o.n.A.	7
12	C48	Peritoneum	1
13	C80	CUP	27

Tabelle 8: Kodierung der GEP-NET Lokalisationen als Nummer 1-13 für folgende Auswertung und ihrer Häufigkeit. Ereignis=Anzahl der GEP-NET bei denen Angaben über das Zeitintervall von der Tumormanifestation bis ED bekannt ist.

MITTELWERT				
V16	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1	269,500	159,842	,000	582,790
2	66,129	46,461	,000	157,192
3	309,134	86,722	139,159	479,109
4	97,652	66,943	,000	228,860
5	315,605	267,782	,000	840,458
7	109,500	55,710	,309	218,691
8	,500	,000	,500	,500
9	32,000	13,000	6,520	57,480
10	359,948	116,031	132,527	587,368
11	51,071	20,895	10,118	92,025
12	366,000	,000	366,000	366,000
13	98,682	46,245	7,804	189,085
Gesamt	244,682	46,131	154,267	335,098
MEDIAN				
1	105,000	100,000	,000	301,000
2	,500	.	.	.
3	17,000	9,055	,000	34,749
4	,500	.	.	.
5	,500	.	.	.
7	144,000	117,167	,000	373,648
8	,500	.	.	.

9	19,000	.	.	.
10	30,000	6,744	16,781	43,219
11	31,000	39,934	,000	109,270
12	366,000	.	.	.
13	24,000	3,462	17,215	30,785
Gesamt	17,000	3,932	9,292	24,708

Tabelle 9: Mittelwerte und Mediane und deren Standardfehler und 95 %-Konfidenzintervalle für die Phase von der Tumormanifestation bis hin zur ED der GEP-NET der in Tabelle 9 aufgeführten Lokalisationen.

Es wurden die Mittelwerte und die Mediane für die Zeiten der verschiedenen GEP-NET Lokalisationen bestimmt. Mit Berücksichtigung der Anzahl der Ereignisse kann man die unterschiedlich lange Dauer der Zeit von der Tumormanifestation bis zur ED bei den verschiedenen Tumorlokalisationen sehen. Da die 13 Lokalisationen stark abweichende Anzahlen an Ereignissen aufwiesen (pNET 86 Patienten; Peritoneum-NET ein Patient), war ein direkter Vergleich von allen Lokalisationen nicht möglich. Um dennoch die Zeiten von verschiedenen Lokalisationen miteinander zu vergleichen, reduzierten wir uns auf die vier häufigsten Lokalisationen: Pankreas (C25; 86/296), Dünndarm (C17; 82/296), Magen (C16; 31/296) und Kolon (C18; 33/296).

MITTELWERT				
V16	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
C16	66,129	46,461	,000	157,192
C17	309,134	86,722	139,159	479,109
C18	97,652	66,943	,000	228,860
C25	359,948	116,031	132,527	587,368
Gesamt	265,418	54,331	158,930	371,906
MEDIAN				
C16	,500	.	.	.
C17	17,000	9,055	,000	34,749
C18	,500	.	.	.
C25	30,000	6,744	16,781	43,219

Gesamt	15,000	5,178	4,851	25,149
--------	--------	-------	-------	--------

Tabelle 10: Mittelwerte und Mediane und deren Standardfehler und 95 %-Konfidenzintervalle für die Phase von Tumormanifestation bis ED der vier häufigsten Lokalisationen; C16=Magen, C17=Dünndarm, C18=Kolon, C25=Pankreas.

P-NET wiesen durchschnittlich die längste und Magen-NET die kürzeste Phase von Tumormanifestation bis zur ED auf. Es konnte ein signifikanter Unterschied in der Dauer der Zeit bis ED zwischen pNET und den restlichen drei NET-Lokalisationen nachgewiesen werden (P= 0,001). Demnach hat die Lokalisation des Tumors Einfluss auf dessen klinische Manifestation und die Dauer bis zur Diagnosestellung.

4.9.2 Zeit vs. Fernmetastasen bei ED

279/488 (57,2 %) Tumoren wiesen Fernmetastasen auf. Hiervon hatten 221/279 (79,6 %) Fernmetastasen (187/222 [84,2 %] Lebermetastasen) bei der ED. Bei 120/221 fernmetastasierten NET war die Zeit von der Tumormanifestation bis zur ED bekannt. Folgend wurde der Einfluss des Vorhandenseins von Fernmetastasen bei ED auf die Zeit von der Tumormanifestation bis zur ED untersucht.

MITTELWERT				
Fernmetastasen bei ED (ja/nein)	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1	223,200	77,580	71,144	375,256
2	259,330	56,918	147,771	370,888
Gesamt	244,682	46,131	154,267	335,098
MEDIAN				
1	31,000	4,564	22.055	39,945
2	8,000	3,316	1,501	14,499
Gesamt	17,000	3,932	9,292	24,708

Tabelle 11: Mittelwerte und Mediane und deren Standardabweichung und 95 %-Konfidenzintervalle für die 296 NET mit bekannter Phase von Tumormanifestation bis zur ED mit (1) und ohne (2) Fernmetastasen bei ED.

Es konnte kein signifikanter Unterschied ($P=0,355$) in der Dauer der Zeit von Tumormanifestation bis ED des NET mit oder ohne das Vorhandensein von Fernmetastasen bei ED festgestellt werden.

Wenn man Patienten mit Zufallsbefunden ausschließt, war die Zeit bis zur Diagnose bei Patienten ohne Fernmetastasen ($n = 65$) bei der ED im Vergleich zu Patienten mit Metastasen ($n=59$) nicht signifikant länger (Median: 105 Tage, 95 %-Konfidenzintervall: 46-234, IQR 19-687, vs. median: 73 Tage, 95 %-Konfidenzintervall: 48-109; IQR 31-227, $P=0,42$) als bei Patienten mit Metastasen.

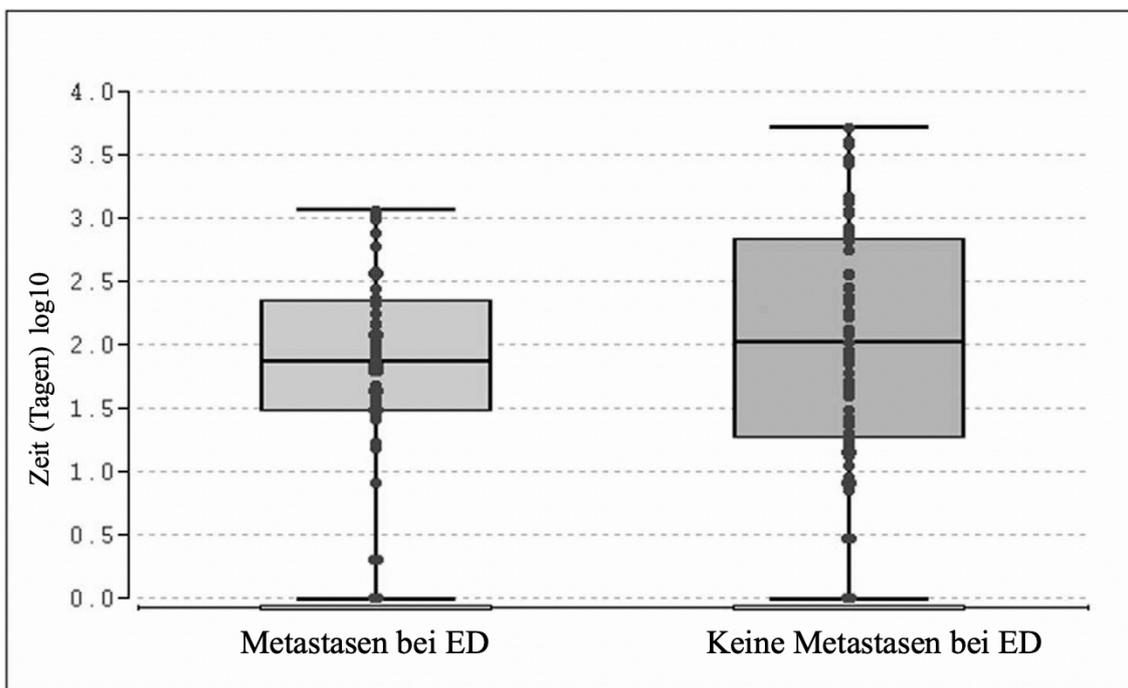


Abbildung 24: Zeit bis zur Diagnose bei Patienten mit Metastasen im Vergleich zu Patienten ohne Metastasen. (1) Metastasen bei ED und (2) Patienten ohne Metastasen bei ED; Zeit bis zur Diagnose in Tagen (\log_{10}). IQR, Min/Max und Ausreißer sind angegeben.

4.9.3 Zeit vs. NET-Symptomatik

Bei 276/296 (93,3 %) NET waren die Angabe zur Zeit von der Tumormanifestation bis zur ED und NET-spezifischer Symptomatik bekannt. 112/276 (40,6 %) (1) Tumoren haben NET-spezifische Symptome während bei 164/276 (59,4 %) (2) Tumoren diese nicht vorlagen.

MITTELWERT						
NET-Symptomatik (ja/nein)	Schätzer		Standardfehler		95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	387,567		86,058		218,893	556,241
2	174,186		57,882		60,736	287,636
Gesamt	260,775		49,325		164,098	357,453
MEDIAN						
1	61,000		9,826		41,742	80,258
2	3,000		.		.	.
Gesamt	24,000		4,153		15,860	32,140
PERZENTILE						
	25,0%		50,0%		75,0%	
	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
1	227,000	72,176	61,000	9,826	15,000	5,346
2	49,000	17,868	3,000	.	,500	.
Gesamt	98,000	28,031	24,000	4,153	,500	.

Tabelle 12: Mittelwerte und Mediane und deren Standardfehler und Perzentile für die Phase von der Tumormanifestation bis zur ED der 279 NET mit (112) und ohne (164) NET-spezifischen Symptomen bei ED. 1: NET-spezifische Symptome liegen bei ED vor, 2: NET-Spezifische Symptome liegen bei ED nicht vor. Zeitangabe in Tagen.

Tumoren mit NET-spezifischen Symptomen wiesen eine deutlich längere Phase von der Tumormanifestation bis zur ED auf, als Patienten, welche diese Symptome nicht aufwiesen. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist signifikant ($P=0,001$). Bei Patienten mit NET-spezifischen Symptomen blieben die Tumoren länger unentdeckt als bei Patienten, die diese Symptome nicht aufwiesen. Zu beachten ist, dass in diese Auswertung auch NET einfließen, welche durch Zufall diagnostiziert worden sind und ein Zeitintervall von 0 Tagen bis zur ED hatten.

4.9.4 Zeit vs. Symptomatik

Neben den Patienten mit NET-spezifischen Symptomen gab es auch eine Reihe von Patienten, die tumorspezifische Symptome aber NET-unspezifische Symptome aufwiesen. Im Folgenden wurde geschaut, ob das generelle Vorliegen von Symptomen, sei es NET-spezifische oder tumorspezifische Symptome, einen Einfluss auf die Dauer von der Tumormanifestation bis zur ED des Tumors hatten. Bei 277 Patienten war eine Angabe über die Symptomatik und die Zeit bis zur ED bekannt. Hiervon waren 175/277 (63,2 %) Patienten symptomatisch und 102/277 (36,8 %) asymptomatisch. Es konnte ein signifikanter Unterschied in der Zeit von der Tumormanifestation bis zur ED des NET bei diesen beiden Patientengruppen nachgewiesen werden ($P=0,00$).

MITTELWERT				
Symptome bei ED (ja/nein)	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1	334,374	59,345	218,058	450,691
2	131,951	85,239	,000	299,019
Gesamt	259,836	49,156	163,490	356,181
MEDIAN				
1	48,000	9,134	30,097	65,903
2	,500	.	.	.
Gesamt	24,000	4,160	15,846	32,154

Tabelle 13: Mittelwerte und Mediane und deren Standardfehler und 95 %-Konfidenzintervalle für die Phase von der Tumormanifestation bis zur ED der symptomatischen und asymptomatischen NET bei ED. 1: Patienten mit Symptomen; 2: Patienten ohne Symptome.

4.9.5 Zeit vs. Alter

Der Einfluss des Alters der Patienten auf die Dauer der Phase von der Tumormanifestation bis zur ED wurde wie folgt beschrieben. Die durchschnittliche

Dauer dieser Zeit, für die in der Tabelle 15 definierten Altersklassen ist in Tabelle 16 beschrieben. Mit einer medianen Zeit von 33 Tagen hatten Patienten im Alter zwischen 61-70 Jahren die längste Phase.

Altersklassen	Alter (Jahre)	Patientenanzahl
1	18-30	16
2	31-40	22
3	41-50	39
4	51-60	78
5	61-70	85
6	71-95	56

Tabelle 14: Altersklassen und die dazugehörige Patientenanzahl.

MITTELWERT				
Altersklassen	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1	586,563	332,927	,000	1239,0099
2	373,977	219,594	,000	804,382
3	69,436	35,197	,450	138,422
4	135,468	48,799	39,822	231,114
5	335,476	112,092	115,776	555,176
6	232,563	91,904	52,430	412,695
Gesamt	244,682	46,131	154,267	335,098
MEDIAN				
1	,500	.	.	.
2	15,000	11,433	,000	37,408
3	,500	.	.	.
4	23,000	7,360	8,575	37,425
5	33,000	6,654	19,957	46,043
6	12,000	10,574	,000	32,726
Gesamt	17,000	3,932	9,292	24,708

PERZENTILE						
	25,0%		50,0%		75,0%	
	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
1	544,000	345,544	,500	.	,500	.
2	120,000	110,074	15,000	11,433	,500	.
3	26,000	17,666	,500	.	,500	.
4	73,000	13,900	23,000	7,360	,500	.
5	220,000	78,203	33,000	6,654	,500	.
6	86,000	43,745	12,000	10,574	,500	.
Gesamt	92,000	20,187	17,000	3,932	,500	.

Tabelle 15: Mittelwerte, Mediane und Perzentile für die Zeit von der Tumormanifestation bis zur ED der 296 Patienten in den oben definierten Altersklassen.

Bei der Betrachtung der Patienten über und unter 60 Jahren zeigte sich der Trend ($P=0,067$), dass die ältere Bevölkerung tendenziell eine längere Phase von der Tumormanifestation bis zur ED aufwies als Patienten unter 60 Jahren. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht nachgewiesen werden

Alter (Jahre)	Anzahl NET	Zeit (Tage) von Tumormanifestation bis ED	
		Mittelwert	Standardfehler
< 60	146	185,295	52,368
> 60	150	302,487	75,306
Gesamt	296	244,682	46,131

Tabelle 16: Mittelwerte und deren Standardfehler der Zeit von der Tumormanifestation bis zur ED in Tagen für Patienten unter und über 60 Jahren.

5 DISKUSSION

NET sind eine seltene Krankheit und bieten ein breitgefächertes heterogenes Erscheinungsbild, sodass bei der Diagnose der Tumoren häufig Verzögerungen um mehrere Jahre auftreten. Die von uns durchgeführte retrospektive Studie analysiert einen großen Datensatz mit 488 GEP-NET in einem tertiären Referenzzentrum (UKF) über ein Zeitintervall von 1984 bis 2019. Wir durchleuchteten die Phase von der Tumormanifestation bis zur offiziellen ED des Tumors und analysierten die Dauer in Abhängigkeit zu verschiedenen Merkmalen, weswegen wir die Kohorte in verschiedene Unterkohorten einteilten.

Unsere Studie hatte mit 488 GEP-NET eine eindrucksvolle Größe und entsprach in Bezug auf Demographie und Verteilung der Histologie wie nachfolgend aufgeführt den Erwartungen aus der Literatur (22, 81, 82), weswegen wir davon ausgehen können, dass wir eine repräsentative Kohorte analysiert haben, deren Ergebnisse auf andere Zentren übertragbar sind (1).

5.1 Demographische Daten

In der Verteilung des Geschlechts zeigte sich sowohl bei allen detektierten NET als auch bei den GEP-NET eine nahezu gleiche Verteilung des Geschlechts. Männer dominierten mit etwa 5-10%. In einer Übersichtsarbeit von Begum et. al. des deutschen NET-Registers mit NET aus 35 verschiedenen deutschen Zentren wird ebenfalls eine Gleichverteilung des Geschlechts berichtet (17).

Bei der Betrachtung von weiteren verschiedenen Studien scheinen NET keine Geschlechtsspezifität aufzuweisen, dennoch gibt es verschiedene Quellen, in denen entweder das eine oder das andere Geschlecht überwiegt. In der Studie von Oronsky et. al. wird über die Dominanz des weiblichen Geschlechts mit einem Verhältnis von 2,5:1 berichtet (2). Ähnliche Verteilung findet sich auch in der Arbeit von Yao et. al., bei dem 35.618 NET in der SEER-Datenbank im US-amerikanischen Raum untersucht worden sind. Hier wird mit 4% Unterschied die Dominanz des weiblichen Geschlechts beschrieben (83). In dem europäischen Projekt RARECARE von van der Zwan et. al. wird ähnlich wie in unserer Studie über die Dominanz des männlichen Geschlechts berichtet (13). In der globalen Arbeit von Singh et. al. mit NET-Patienten aus 12 verschiedenen Ländern wird hingegen mit 64% eine Dominanz des weiblichen

Geschlechts dargeboten (26). Eine eindeutige Tendenz zugunsten eines Geschlechts ist aufgrund der Variabilität in den verschiedenen obig aufgeführten Arbeiten nicht zu verzeichnen.

Eine detaillierte Auswertung der demographischen Daten in Abhängigkeit verschiedener Merkmale blieb in unserer Arbeit aus, sodass eine Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit der Tumorlokalisation oder der Herkunft des Patienten nicht erfolgte. Durch unsere Daten ist eine Verteilung des Geschlechts in Abhängigkeit der Tumorlokalisation zu erheben. Eine Verteilung in Abhängigkeit der Herkunft ähnlich wie in der Studie von Modlin et al. mit den 13.715 Tumoren im US-amerikanischen Raum ist aufgrund fehlender ethnischer Angaben unserer Patienten nicht zu rekonstruieren (7).

Das durchschnittliche Alter bei ED betrug in unserer Patientenkohorte 61 Jahre. In der deutschen Studie von Begum et al. mit 2009 NET des GIT zeigte sich mit 59 Jahren ein ähnliches Alter bei ED wie in unserer Arbeit, wobei diese auch Patienten unter 18 Jahren einschloss, welches die leichte Abweichung zu unserem Alter bei ED erklären könnte (17). In der europäischen RARECARE-Studie mit 20.000 NET aller Lokalisationen bis auf die Lunge wurden die meisten NET bei Patienten mit 65 Jahren verzeichnet (13). In dem SEER-Programm analysierte NET zeigte sich ein medianes Erkrankungsalter von 63 Jahren. Insgesamt scheinen NET eine Erkrankung des höheren Alters zu sein. Womöglich könnte die hohe Inzidenz in dem beschriebenen Alter auch auf die gehäufte Frequenz an endoskopischen Untersuchungen sowie Screening-Untersuchungen zurückzuführen sein.

Ergänzend betrachteten wir den Einfluss des Alters auf die Dauer der Zeit von der Tumormanifestation bis zur ED des NET. Bei Patienten zwischen 61-70 Jahren zeigten sich die längsten Zeitintervalle. In der ergänzenden Analyse zeigte sich der Trend, dass Patienten über 60 Jahren ein längeres Intervall von Tumormanifestation bis ED aufweisen. Dies liegt vermutlich daran, dass die durch den Tumor bedingten Symptome insbesondere bei Patienten in dieser Altersklasse eher an andere Krankheitsbilder denken lassen und entsprechend nicht direkt zur NET Diagnose führende Diagnostik initiieren, sodass Verzögerungen entstehen.

Wir verzeichneten 18,5% der Patienten zum Zeitpunkt der Schließung der Datenbank als bereits verstorben. Eine nähere Analyse des Überlebens und der verstorbenen Patienten

war nicht Gegenstand unserer Arbeit. Dennoch haben wir eine ähnliche Menge an verstorbenen Patienten detektiert wie in der Studie von Begum et. al. (17).

Obwohl es sich bei den NET um seltene Tumoren handelt, wird in verschiedenen Studien eine über die Jahre hinweg ansteigende Inzidenz berichtet (84). Das SEER-Programm des National Cancer Institute beschreibt für 35,618 US-Patienten mit NET von 1973 bis 2004 einen Anstieg der Gesamtinzidenz von 1,09/100.000 auf 5,25/100.000 (83). Bei der erweiterten Untersuchung der SEER-Datenbank seitens Desari et al. wurden 64.671 Patienten mit NET detektiert, bei denen ein Anstieg der Inzidenz von 1,09/100.000 (1973) auf 6,98/100.000 (2012) beschrieben wurde (22). Das Norwegian Registry of Cancer mit 2030 NET-Patienten zeigte ebenfalls einen eindrucksvollen Anstieg der Gesamtinzidenz von 2,35/100.000 (1993-1997) auf 4,06/100.000 (2000-2004) (21). Auch in unserer Kohorte ist zu verzeichnen, dass die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr ansteigend ist.

Ob es sich bei dem insgesamt weltweit verzeichneten Anstieg der Inzidenz um einen realen Anstieg handelt oder dies ein Resultat der über die Jahre zunehmenden Sensibilisierung und verbesserten Diagnosemöglichkeiten für diese Tumoren handelt, ist nicht zu differenzieren (15). Dennoch wollen wir mit unserer Studie einen weiteren Beitrag für diese Tumoren leisten und niedergelassene Ärzte, insbesondere Hausärzte, für das Krankheitsbild sensibilisieren, da diese in der Regel die primäre Anlaufstelle für die Patienten mit einem NET darstellen. Je besser diese Ärzte über das Krankheitsbild im Bilde sind, desto eher können mühsame und lange Krankheitsphasen bis zur ED der Tumoren mit Aufsuchen verschiedener Gesundheitseinrichtungen und Ausschöpfung gesundheitlicher Ressourcen vermieden werden.

5.2 Tumorlokalisation

Ähnlich wie in der Literatur sind die häufigsten Lokalisationen des Primärtumors das GIT-System sowie der Respirationstrakt, wobei in der Literatur das GIT-System häufiger betroffen ist. In unserer Arbeit sind beide Lokalisationen mit 0,1% Unterschied annähernd gleich oft betroffen. Jedoch handelt es sich bei der Angabe der Lungen-NET um eine rohe Zahl, direkt nach den Abfragen ohne anschließende Durchsicht. Wie wir in unserer Arbeit in den Diagrammen der Entstehung der Patientenlisten feststellen können, ändert sich nach Durchschauen der Befunde aller ermittelten Patienten die initial

ermittelte Gesamtanzahl, da einige Patienten aufgrund nicht Erfüllen der Kriterien wegfallen. Ob es sich bei den 410 NET im Respirationstrakt tatsächlich um NET handelt, ist demnach ohne eine Durchsicht der Patienten nicht mit 100% Sicherheit zu sagen. Dennoch zeigt sich eine ähnliche Tendenz wie in der Literatur. Beide Systeme stellen in allen bisher durchgeführten Studien mit repräsentativer Größe, die an den häufigsten betroffenen Lokalisationen dar.

Auch die Verteilung der Lokalisation des Primärtumors innerhalb des GEP-Systems weist keine Abweichung im Vergleich zur Literatur (2, 15) auf. Das Pankreas und der Dünndarm sind die am häufigsten betroffenen Tumor Lokalisationen (7, 17, 26). Durch die Detektion der ICD-10-Codes war es uns zudem möglich eine anatomisch genaue Angabe zur Lokalisation des Tumors innerhalb des GEP-Systems zu ermitteln, was bisher in der Literatur spärlich bis nicht erfolgt ist.

Des Weiteren schauten wir uns die Dauer der Phase der Tumormanifestation bis ED des GEP-NET in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung an. Für eine greifbare Aussagekraft reduzierten wir uns hierbei auf die vier häufigsten Lokalisationen (Magen, Dünndarm, Kolon, Pankreas). Unsere Daten zeigten, dass pNET und siNET die längsten Phasen bis zur ED aufweisen. Uns gelang es einen signifikanten Unterschied bei der Dauer der Tumormanifestation bis zur ED bei pNET im Vergleich zu den restlichen drei Lokalisationen nachzuweisen.

Das wiederum spiegelt die Problematik der Unspezifität der symptomatischen Manifestation dieser Tumoren und deren Tendenz zur funktionellen Aktivität mit Ausprägung von hormoninduzierten Syndromen wieder, da entsprechend lokalisierte NET vermehrt zu hormoneller Aktivität neigen. Aufgrund der unspezifischen Symptome wird gehäuft eine Verzögerung der Diagnosestellung, mit vorangehender Fehldiagnose, beobachtet. Dies lässt sich sowohl in der Literatur als auch in unseren Daten erkennen. Auffällig ist, dass Magen und Kolon NET relativ kurze Zeitintervalle aufweisen. Dies wiederum kann an der fortgeschrittenen Diagnostik und des vermehrten Einsatzes von endoskopischen Untersuchungen bedingt sein. Denn die Tumoren in diesen Lokalisationen neigen nicht in der Intensität zur Hormonproduktion, sodass eher Symptome durch Ausmaß der Tumorgroße entstehen, sodass man meinen müsste diese würden eher später diagnostiziert werden als früher, da jedoch der Einsatz von endoskopischen Untersuchungen sowohl im Rahmen von Screening Maßnahmen als auch

bei anderen Erkrankungen mit höherer Inzidenz zum Einsatz kommen, können Tumoren in diesen Lokalisationen oftmals auch als Zufallsbefunde gesichtet werden.

5.3 Tumorhistologie

Auch in der histologischen Zuordnung hielten wir uns ähnlich wie bei der Lokalisation an ein vereinheitlichtes System. Alle Tumoren wurden nach einem definierten ICD-O-3 System histologisch zugeordnet, sodass eine genaue histologische Angabe zu den NET erfolgt ist. Die histologische Zuordnung enthielt zudem die Zuordnung zum Grading 1-3, welches aus dem Ki67-Index ermittelt wird. In unserer Population sind entsprechend der Einteilung nach UICC nahezu die Hälfte (44%) der GEP-NET G1-Tumoren. Auch in der Literatur machen die Mehrheit G1-Tumoren aus.

Einen wichtigen Einfluss auf die Grading Einteilung in unserer Population nimmt die 2017 geänderte WHO-Klassifikation für NET, bei der der Schwellenwert für G1-NET von Ki67 $<2\%$ auf $<3\%$ geändert wurde (1, 34). Aufgrund der lückenhaften Dokumentation basiert die histologische Zuordnung nicht allein auf der Grundlage vorliegender histologischer Befunde. Wir fanden zu einigen Tumoren eine Grading Angabe zu anderen eine Ki67-Index Angabe, aus dem man das Grading erschlossen hat. Bei anderen wiederum fand sich ein Pathologiebefund mit einer einheitlichen und vollständigen Tumorklassifikation entsprechend dem TNM-Klassifikationssystem. Somit kann eine Genauigkeit bei der von uns detektierten Menge zwischen G1 und G2 Tumoren nicht garantiert werden. Ein weiterer Mangel der histologischen Einteilung stellen die 17% G3-Tumoren dar. Denn bei diesen Tumoren war es uns nicht möglich, wie in der jüngeren Literatur aufgeführt die Unterscheidung zwischen G3-NET und NEC zu machen. Da unsere Arbeit keine Überlebensanalysen beinhaltet, stört uns dieser Faktor nicht weiter. Sollten jedoch basierend auf den Daten Überlebensanalysen erfolgen, muss durch eine erneute Durchsicht zwischen G3-NET und NEC aufgrund der unterschiedlichen Aggressivität und der damit verbundenen Prognose differenziert werden. Nichtsdestotrotz ist zu vermerken, dass in unserer Population durch die lückenlose Durchsicht der digitalen Patientenakten ein großer Informationsgewinn erfolgt ist. Denn lediglich bei 15% der GEP-NET gelang es uns nicht eine Grading Zuordnung zu ermitteln. Es gibt wenige Studien, in denen große Populationen mit NET untersucht worden sind, dennoch liegen die Schwerpunkte in den meisten Arbeiten

zugunsten der Inzidenz oder der Therapie. Eine genaue Beschreibung der Tumoren, insbesondere hinsichtlich ihrer Histologie findet sich selten.

Aufgrund ihrer Rarität gab es eine lange Zeit keine einheitliche Klassifikationssysteme für die NET. Die Grading Zuordnung anhand des Ki67-Index etablierte sich mit der Zeit. Dies geht sehr gut aus unserer Arbeit hervor. Uns gelang es den Anteil der NET zu detektieren, bei denen der Index im Laufe der Jahre ermittelt worden ist. Während bei NET, welche zwischen 1984-1999 diagnostiziert worden sind bei lediglich ca. 14% der Tumoren der Ki67-Index bestimmt worden ist, lag die Rate bei den zwischen 2000-2009 diagnostizierten NET bei ca. 54%. Es zeigt sich somit eine signifikant zunehmende Tendenz zur Bestimmung des Ki67-Index wie in der Leitlinie empfohlen. Natürlich muss auch erwähnt werden, dass die Rate des detektierten Ki67-index in den früheren Diagnosejahren niedriger ausfällt, da im Verlauf der Zeit auch die Digitalisierung im Sinne der Umstellung von Papierakten auf digitale Patientenakten erfolgte und somit auch Angaben zu den Tumoren möglicherweise verloren gegangen sind.

Unsere Angaben zur Histologie des NET sind bemerkenswert, wenn man sich die Rate am vorliegenden Ki67-Index aller Patienten veranschaulicht. Bei fast 70% der Patienten gelang es uns eine Angabe zu dem Proliferationsmarker zu ermitteln und somit das Grading des Tumors zuzuordnen. Die Menge an vorliegenden Angaben machten wir uns zu Nutze und untersuchten die Verteilung des Ki67-Index in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation. Wir reduzierten uns hierbei für eine bessere Übersicht sowie Repräsentativität auf die vier häufigsten GEP-NET Lokalisationen, und zwar Dünndarm, Pankreas, Dickdarm und Magen. Während NET im Dünndarm und Magen eine gestaffelte Häufigkeit ($G1 > G2 > G3$) aufwiesen, verhielten sich NET in Pankreas und Kolon anders. Ein besonders aggressives Verhalten schienen pNET im Vergleich zu den restlichen Lokalisationen aufzuweisen. Die aufgeführten NET wiesen mehr G1-Tumoren als G2 und G3 in der Summe auf, während sich die pNET mit einer deutlichen Mehrheit an G2- und G3-Tumoren auszeichneten. Auffällig war die hohe Anzahl an G3 Kolon-NET.

Das Vorliegen der Pathologiebefunde basierend auf der Tumor- oder Metastasebiopsie nutzten wir weiter und ermittelten den Anteil der NET, bei denen entsprechend der Literatur und Leitlinie definierte IHC-Marker hinsichtlich CgA und Synaptophysin erfolgt sind. Aus unseren Daten ging hervor, dass bei fast der Hälfte der NET eine immunhistochemische Untersuchung auf die beiden genannten Marker hin erfolgt ist und

hiervon ergab sich bei nahezu 90% der Biopsien ein positiver Befund, sodass unsere Arbeit, die in der S2k-Leitlinie beschrieben Spezifität bestätigte (52).

5.4 Primärkontakt

Um die Dauer der Phase von der Tumormanifestation bis zur ED der NET besser zu rekonstruieren und nachzuvollziehen, bedarf es der Ermittlung aller Ärzte und Einrichtungen, die durch den Patienten aufgesucht werden, bis sie zur ED des Tumors gelangen. Meist wurden Patienten mit NET in das System der traditionellen Überweisung eingeführt, wo sie mehrere Spezialisten aufsuchten, bis der Tumor sicher diagnostiziert wurde. Uns war es nicht möglich Informationen über die Anzahl der Kontakte mit Ärzten oder Gesundheitsdienstleistern vor der ED zu erhalten. Wir konnten jedoch für mehr als die Hälfte der Patienten den Primärkontakt (Arzt bzw. die Einrichtung) ermitteln, den Patienten mit oder ohne Symptome aufsuchten. Lediglich 75 Patienten stellten sich initial in unserer Klinik vor, in der die Diagnose des NET erfolgte. Hiermit wird die Rolle und Relevanz von niedergelassenen Ärzten nochmals betont, die den Weg der Patienten mit seltenen Tumorerkrankungen wie die NET bahnen. Sie haben großen Einfluss auf die Dauer und der Richtung der Phase, die der Patient einschlägt, bis er am Ende bei der Diagnose ankommt. Eine internationale Umfrage zeigte, dass Patienten im Durchschnitt 6 verschiedene Ärzte, insbesondere Onkologen und Allgemeinmediziner, aufsuchen bis der Tumor diagnostiziert wird. Lediglich 9% der US-Patienten erhielten ihre Diagnose in NET-spezialisierten Zentren. Die Umfrage betont die Unzufriedenheit, den Bedarf einer besseren Kommunikation und die Zugänglichkeit der Versorgung mit standardisierten Pfaden (26). Das Einführen der NET-Patienten in das traditionelle Überweisungssystem führt zu einer übermäßigen Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen, was sowohl den Patienten als auch das Gesundheitssystem beeinträchtigt. Um diese umständlichen, aufwändigen und zeitraubenden Verläufe zu vermeiden, bedarf es standardisierte Vorgehensweisen bei seltenen Erkrankungen und eine verstärkte Sensibilisierung der niedergelassenen Ärzte insbesondere der Hausärzte für NET. Denn wie von Singh et al. berichtet [9]: Wir fanden jedoch heraus, dass die Patienten vor einer definitiven Diagnose verschiedene überweisende Instanzen und Kliniken aufsuchen, was die Bedeutung eines Hausarztes als koordinierende Instanz unterstreicht.

Es ist ohnehin schon eine schwere Last, dass Patienten sich mit dem Gedanken abfinden müssen, möglicherweise an einer lebenslimitierenden Tumorerkrankung zu leiden,

sodass das Fehlen einer konstanten Person des Vertrauens auf dem Weg der Diagnosestellung zu zusätzlichen physischen sowie psychischen Belastungen beiträgt, die man den Patienten ersparen könnte und sollte. Somit stellen die traditionellen Überweisungsmodelle bei Krebspatienten eine deutlich begrenzte Nutzbarkeit dar. Es führt meist zu einer Überforderung des Patienten und einer Verzögerung der Diagnose mit langen Wartezeiten von mehreren Monaten (85). Folglich kommt es zu einer Verzögerung der zielgerichteten Therapie, welche die Prognose negativ beeinflusst und das Gesamtüberleben des Patienten limitieren kann (50). Statt Krebspatienten den mühsamen Weg des traditionellen Überweisungssystems durchlaufen zu lassen, sollten Menschen mit Tumorerkrankungen grundsätzlich von multidisziplinären Teams betreut werden. Leitlinien verlangen bei Patienten mit GEP-NET die Zusammenarbeit unterschiedlicher Disziplinen (86) um eine bestmögliche Behandlung zu gewährleisten. Das Betreuen durch multidisziplinäre Teams zeigt gegenüber dem traditionellem Überweisungsmodell deutliche Vorteile mit besseren Überlebensraten (26, 50, 87). Patienten werden durch ein Team aus Spezialisten verschiedener Fachbereiche betreut, die im ständigen Austausch sind, eine Person als Koordinator und Bezugsperson für den Patienten fungiert. Dies hat sowohl für den Patienten als auch für die behandelnden Ärzte entlastende Wirkung. Es erlöst den Patienten von der nervenreizenden Weiterleitung von einem Facharzt zum anderen, wirkt sich positiv auf seine Resilienz und trägt zur Besserung der Lebensqualität bei.

Zum einen existieren die oben genannten Störfaktoren, die zu Verzögerungen der Diagnoseeinleitung führen und zum anderen ist die Diagnosestellung an sich eine Herausforderung. Durch die Auswahl an verschiedenen bildgebenden Verfahren, Funktionstests, Tumormarker und einer komplexen histopathologischen Aufarbeitung des Tumormaterials ist für die Diagnose eine kompetente fachliche Kenntnis über das Krankheitsbild vorausgesetzt (88). Die Interpretation der erhobenen Befunde erfordert eine endgültige Diagnosestellung mittels genauer Kategorisierung des Tumors nach einem klinisch-pathologischen Klassifikationssystem, das in der Regel eine Bewertung des Tumorgades, der Differenzierung, der Proliferationsrate und des Stadiums umfasst. Denn von der Qualität der exakten Diagnose hängt letzten Endes die anschließende Therapie und die daraus resultierende Prognose ab. In der Vergangenheit hat das Fehlen eines allgemeinen Konsenses über die Klassifizierung von NET die Diagnosestellung erschwert und somit ebenfalls zu Verzögerungen geführt (38).

5.5 Bildgebung

Eine Herausforderung stellte das Detektieren der initialen Bildgebung, in der die Tumoren zur Darstellung kamen. Bei lediglich 179 GEP-NET konnten wir nachverfolgen, in welcher Bildgebung der Tumor manifest war und die anschließende Diagnostik ins Rollen brachte. Die Mehrheit dieser Tumoren war initial in der CT oder Sonographie manifest. Vermutlich liegt die Anzahl der initial in der Sonographie entdeckten Tumoren deutlich höher als in unserer Population vorliegend. Denn aufgrund mangelhafter Anamnesen konnte bei der Mehrheit keine Angaben gewonnen werden. Nichtsdestotrotz ist die Rolle der Sonographie zu betonen. Die nichtinvasive und kostengünstige mit wenig Aufwand betriebene Bildgebung hat in den vergangenen Jahren insgesamt eine wesentliche Rolle in der Primärdiagnostik von vielen Krankheiten gewonnen. Es ist mittlerweile Bestand im Studium und in der Weiterbildung des ärztlichen Berufes. In den nachfolgend aufgeführten Abschnitten wird deutlich, welche Relevanz die Sonographie in der Zukunft bei der Detektion von NET hat. Insbesondere bei dem aufgeführten Metastasierungsverhalten. Die Mehrheit der Patienten weist bei der Erstdiagnose Lebermetastasen auf, demnach könnten routinemäßige Ultraschalluntersuchungen die Früherkennung erleichtern (1).

Spezielle Bildgebungen mittels PET und Szintigraphie spielen eine Rolle in der Vervollständigung der Tumordiagnostik und sind relevant beim Tumorstaging sowie in den Verlaufskontrollen. Eine besondere Rolle kommt dieser Bildgebung vor der Diagnosestellung nicht. Denn hierbei handelt es sich um kostenaufwändige Verfahren mit entsprechend hoher Strahlenbelastung, sodass diese bei gezielten Indikationen zum Einsatz kommen. In unserer Studie ging es primär darum die Rolle der initialen Bildgebung zu detektieren, um so einen möglichen Nutzen in der Zukunft schlussfolgern zu können. Wie auch in den Sk2-Leitlinien aufgeführt bleibt bei der tatsächlichen Tumordiagnostik die CT unumgänglich.

5.6 Symptomatik

Eine weitere Herausforderung stellt die Assoziation der klinischen Symptome mit den NET dar. Die Tumoren sind selten, wachsen langsam und bleiben oft lange asymptomatisch. Wenn sie Symptome aufweisen, sind diese sehr unspezifisch (89-91). Häufige Symptome initial mit seltenen Erkrankungen zu assoziieren ist untypisch, da man als praktizierender Arzt davon ausgeht, dass häufiges häufig und seltenes selten ist. Die

von uns als NET-spezifisch definierten Symptome wie Hitzewallungen oder Durchfall sind häufig auftretende unspezifische Symptome, die nicht auf ein Krankheitsbild reduzierbar sind und nicht primär an einen NET denken lassen. Dementsprechend fallen unter den initialen Verdachtsdiagnosen Krankheitsbilder mit höheren Inzidenzen. In einer Umfrage bei US-Patienten wird berichtet, dass 50% der symptomatischen Patienten mit NET initial mit einer anderen Erkrankung diagnostiziert wurden, bevor die NET-Diagnose folgte. Häufige Fehldiagnosen waren hierbei Reizdarmsyndrom, Gastritis, Magenerkrankungen, Angstzustände oder psychosomatische Erkrankungen (27). Auf Fehldiagnosen folgen ungezielte Behandlungen, die zu Verzögerung der Diagnose führen. Somit werden Beschwerden, die zuvor durch Ärzte fehlinterpretiert oder falsch behandelt worden sind seitens des Patienten nicht mit dem Tumor assoziiert und nicht weiter erwähnt. Demnach gestaltete sich die Bestimmung des realen Zeitintervalls vom Auftreten der ersten Symptome bis zur endgültigen Diagnose schwierig und verzerrt (1).

Grob gesagt gibt es zwei Arten der NET, die symptomatisch manifest werden. Zum einen im Rahmen von hormoninduzierten Syndromen und zum anderen durch raumfordernden Effekt des Tumors. Ca. 50% der Tumoren sind hormonell aktiv und bedingen unterschiedliche Syndrome (12). Auch in unserer Population zeigte sich mit 42% eine näherungsweise ähnliche Häufigkeit an hormonell aktiven und symptomatischen Patienten wie in der Arbeit von Begum et. al. mit 46% (17). Dennoch ist anzunehmen, dass es in beiden Fällen erst im fortgeschrittenen Tumorstadium zu einer Symptommanifestation kommt, sodass man behaupten kann, dass es keine pathognomonischen Frühsymptome für die GEP-NET gibt.

Insgesamt gestaltet sich die Detektion der Symptome für unsere Patientenpopulation eher schwierig. Da zum einen die Zusammenhänge mit dem NET bei mangelhafter Dokumentation und der vorliegenden Unspezifität der Symptome das Ganze erschwerten. Nichtsdestotrotz konnten wir alle Symptome nach Durchsicht aller vorliegenden Daten in der digitalen Patientenakte, die einen Zusammenhang und ein entsprechendes zeitliches Auftreten zum Tumor darboten, detektieren und genau differenziert darstellen. Zu sehen war, dass die Tumoren eine Reihe unspezifischer Symptome bedingen. In den anschließenden Zeitanalysen konnten wir indirekt belegen, dass es keine pathognomonischen Frühsymptome für die GEP-NET gibt, die man in der Leitlinie festhalten könnte. Unsere Analysen belegten die Unspezifität der Symptome, indem sich

zeigte, dass symptomatische Patienten eine längere Zeitspanne von der Tumormanifestation bis zur ED darboten. Denn die Symptome führen nicht selten zu einer Verzögerung der Diagnose durch Fehldiagnosen mit anschließenden Fehlbehandlungen. Zum anderen zeigen die Zeitangaben, dass die Tumoren erst nach Vorliegen von hepatischen Metastasen oder einem raumfordernden Prozess im fortgeschrittenen Tumorstadium symptomatisch werden.

5.7 Zufallsbefunde

Während bei symptomatischen Patienten der Zeitpunkt der Tumormanifestation schwierig zu ermitteln war, konnte für Patienten mit tumorverdächtigen Befunden eine genau Zeitangabe ermittelt werden, sodass diese Zeitintervalle kürzer, meist null bis wenige Tage betragen. Auch wenn es sich hierbei nicht tatsächlich um eine genau Manifestation des Tumors handelte, stellte dies den Zeitpunkt, in dem der Tumor klinisch sichtbar wurde, dar. Als Zufallsbefunde wurden lediglich in der bildgebenden oder endoskopischen Diagnostik und während einer Operation diagnostizierte Tumoren gewertet. Bei diesen Patienten können auch tumorspezifische Symptome vorangegangen sein, was jedoch oftmals nicht retrospektiv durch behandelnde Ärzte nach der ED erhoben oder dokumentiert wurde. Das Einordnen des NET als Zufallsbefund war nicht immer klar, denn auch symptomatische Patienten kamen oftmals im Verlauf durch Zufall zur Diagnose. Dies wurde jedoch zur besseren Abgrenzung zu den Zufallsbefunden im Rahmen von diagnostischen/endoskopischen Untersuchungen oder Operationen nicht zu den zufällig entdeckten NET zugeordnet. Die tatsächliche Anzahl zufällig diagnostizierter NET ist vermutlich deutlich höher als die detektierten 154 Patienten. Insbesondere bei Patienten mit unklaren oder unspezifischen Symptomen und in der diagnostischen Bildgebung schwer fassbaren Tumoren gelangt man häufig durch Zufall zu der Diagnose. Ein nennenswertes Beispiel hierfür sind Insulinome, die sich mit Synkopen oder Hypoglykämien manifestierten und oftmals durch Ärzte fehldiagnostiziert worden sind und zu langen Phasen von mehreren Monaten bis zur Diagnose führten.

5.8 Metastasierungsverhalten

Bei der Betrachtung des Metastasierungsverhaltens zeigte sich ähnlich, wie in der Literatur beschrieben bei mehr als der Hälfte der GEP-NET Fernmetastasen. Bei über

80% der metastasierten Tumoren konnten Fernmetastasen in der Leber festgestellt werden (17). Viel interessanter war nun die Detektion aller NET mit Fernmetastasen bei ED (221/279). Nahezu alle metastasierten NET waren bereits bei der Diagnosestellung in andere Organe gestreut. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass die Tumoren entweder lange Zeit unentdeckt bleiben oder aufgrund eines aggressiven Verhaltens früh metastasieren. Da wir nun in der histologischen Verteilung festgestellt haben, dass die meisten NET G1 Tumoren mit einem niedrigen Differenzierungsgrad sind, erklären die wenigen hochdifferenzierten NET/NEC nicht die Menge der metastasierten Tumoren. Somit ist naheliegend, dass die Tumoren eine lange Zeit unentdeckt verbleiben.

Um dem weiter auf die Spur zu gehen, betrachteten wir die Zeit der Tumormanifestation bis zur ED. Bei 120 GEP-NET mit Fernmetastasen gelang es uns eine zeitliche Angabe zu ermitteln. Hier zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Dauer der Phase bei Patienten mit und ohne Fernmetastasen. Zur Verfeinerung der Ergebnisse schlossen wir alle NET, welche per Zufall erkannt worden sind aus der Auswertung aus, um so die Verzerrung bei den Ergebnissen zu minimieren. Doch auch hier erhielten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Man kann eine Tendenz mit geringer längerer Phase bei NET mit Fernmetastasen annehmen, aber keinen nennenswerten Unterschied aussprechen.

Nun muss man auch die detektierten zeitlichen Angaben der NET bemängeln. Wir haben festgestellt, dass NET in der Regel durch ihren raumfordernden Effekt oder der hormonellen Aktivität Symptome verursachen. In beiden Fällen geht vermutlich bei der Mehrheit der NET eine lange Phase vor der Tumormanifestation voraus, sodass das ermittelte Zeitintervall mangelhaft ist. Jedoch lässt sich eine genaue zeitliche Angabe von Beginn der Tumorerkrankung bis hin zur ED praktisch nicht feststellen. Denn hierfür müsste es diagnostische Tools geben, womit man das Alter des Tumors exakt ermitteln könnte, nachdem der Tumor entdeckt worden ist. Da solche diagnostischen Systeme nicht existieren, wird es auch nicht möglich sein, ein exaktes Zeitintervall von der tatsächlichen Tumormanifestation bis zur ED festzustellen. Demnach konnten wir in angepasster Form basierend auf dem Dokumentationsstatus ein Zeitintervall von der klinischen Präsentation des Tumors bis hin zur ED detektieren. Ähnliche Arbeiten finden sich in der Literatur spärlich. Es gibt verschiedene Studien, in denen deutlich größere Patientenzahlen untersucht worden sind, jedoch sind diese eher oberflächlich gehalten und konzentrieren sich eher auf epidemiologische Daten oder Überlebensanalysen. Demnach können wir behaupten eine recht detaillierte Arbeit vollbracht zu haben, die zum einen eine bisher

unerforschte Phase der GEP-NET durchleuchtet und zum anderen den Charakter des Tumors im Genauen beschreibt.

5.9 Zeitintervall

Den Schwerpunkt der Arbeit stellte die Ermittlung des Zeitintervalls von der Tumormanifestation bis zur ED des Tumors dar, das sich im Allgemeinen schwierig gestaltete. Während der Zeitpunkt der ED leicht zu ermitteln war, stellte sich die Detektion der Tumormanifestation deutlich komplizierter dar. Für eine zeitlich genaue Angabe war eine gute Dokumentation der Anamnese vorausgesetzt, die jedoch bei den meisten Patienten unvollständig oder fehlend war. Mangelhafte Dokumentation ist keine neue, sondern eine schon immer herrschende Schwachstelle in allen Krankenhäusern. Der Klinikalltag treibt jeden Arzt an seine Belastungsgrenzen und erfordert die Bewältigung vieler Aufgaben unter enormen Zeitdruck, sodass wichtige Aufgaben wie die Dokumentation anamnestischer Angaben vernachlässigt und knappgehalten werden. Da die Anamnese allein nicht ausreichende Informationen über den NET lieferte, war eine lückenlose Einsicht in alle digitalen Dokumente der Patienten unerlässlich. Vor allem als nützlich erwiesen sich Befunde aus bildgebender Diagnostik und Tumorkonferenzen. Man erhielt für viele Patienten knappe und fraktionierte Informationen, woraus der Weg bis zu ED für jeden Patienten rekonstruiert werden musste. Bei etwa 60% der Patienten gelang uns dies. Bei den restlichen Patienten konnten keine Angaben zum Tumor vor der ED detektiert werden. Abgesehen von mangelnder Dokumentation können Informationen zum Tumor im Rahmen der Digitalisierung bei der Umstellung von Papierakten auf digitale Patientendokumentationssysteme verloren gegangen sein. Auf eine zusätzliche Einsicht von archivierten Papierakten für jeden einzelnen Patienten wurde verzichtet, da der Mehrgewinn an Informationen dem Aufwand nicht gerecht wäre. Dennoch müssen wir davon ausgehen, dass uns möglicherweise bei dem ein oder anderen Patienten dadurch Informationen entgangen sein könnten.

Mit den erhobenen Daten konnten wir über alle Entitäten hinweg eine mediane Zeit bis zur ED in unseren linksschrägen Daten lediglich von 17 Tage und eine mittlere Zeit von 244 Tage mit einer großen Spannweite ermitteln. Bei etwa einem Fünftel der auswertbaren Patienten trat eine Verzögerung von mehr als einem halben Jahr auf. Die meisten Tumore (95%) wurden innerhalb von 5 Jahren diagnostiziert. Unabhängig vom Vorhandensein von Fernmetastasen bei ED weisen unsere Daten auf ein kürzeres

Intervall zwischen der ersten Tumormanifestation und der Diagnose hin, als in der Literatur berichtet wird (1). Eine große weltweite Umfrage mit 1928 Patienten mit NET zeigte eine mittlere Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur ED 52 Monate für alle Patienten über alle Entitäten hinweg (26) und 52 Monate bei den die Mehrheit repräsentierten US-Patienten (758/1928) (27). Bei 29% der gesamten und 34% der US-Patienten dauerte die Phase bis zur ED länger als 5 Jahre. Eine andere Umfrage mit 303 NET zeigte eine mittlere Zeit von Symptombeginn bis zur ED von 53 Monate für alle Entitäten, 36 Monate für siNETs und 24 Monate für pNETs (92, 93). Beide Umfragen liefern deutlich längere Zeiten als unsere Ergebnisse, jedoch basieren diese auf die von den Patienten angegebenen Endpunkte und eine Überprüfung der Patientenakten wurde dabei nicht durchgeführt. Ob die Zeitverteilung zu kürzeren oder längeren Zeiträumen zwischen Symptombeginn und definitiver Diagnose verzerrt war, wird nicht angegeben. Denn sollten längere Zeiträume bis zur ED Ausreißer sein, könnte der Median statt der mittleren Zeit bis zur Diagnose ein realistischerer Parameter sein (1). Zudem wird das Zeitintervall bei diesen Umfragen mit Symptombeginn bis ED definiert, während unsere Studie die Tumormanifestation als Beginn der Phase definiert. Wobei als Tumormanifestation neben dem Einsetzen von NET assoziierten Symptomen auch das zufällige Entdecken von Anomalien/Auffälligkeiten in laborchemischen, klinischen oder bildgebenden Untersuchungen galt. Somit erzielten wir mehr Zeitintervalle als in den oben berichteten Umfragen.

5.10 Zusammenfassung

Zusammenfassend konnten wir in unserer Kohorte, die in der Literatur berichtete, massive um mehrere Jahre andauernde Verzögerung der Diagnose bei der Mehrheit der Patienten nicht bestätigen. Das Vorliegen von Fernmetastasen oder Symptomen führt zu keiner Verkürzung des Zeitintervalls von der Tumormanifestation bis zur ED des Tumors. Symptomatische Patienten zeigen eher länger andauernde Phasen bis zur ED, was am ehesten an der Unspezifität der Symptome lag, die bei den meisten Patienten zu Fehldiagnosen mit folgenden Fehlbehandlungen führten, bis der Tumor letzten Endes diagnostiziert wurde. Durch das Fehlen von spezifischen für die Tumoren pathognomonischen Symptomen werden diese meist in fortgeschrittenen oftmals metastasierten Stadien diagnostiziert, die in der Regel einen kurativen operativen Einsatz nicht mehr zulassen. Empfehlenswert ist, dass Gesundheitsversorger die NET als

Differentialdiagnose bei Patienten mit unbekanntem Befunden in der Endoskopie oder Bildgebung in Betracht ziehen sollten. Bei Patienten mit Karzinoidsyndrom, welches bei metastasierten NET auftritt, wäre eine abdominelle Sonographie zur Detektion von Lebermetastasen empfehlenswert. Trotz der Seltenheit der Tumore sollte insbesondere bei den niedergelassenen Ärzten eine Sensibilisierung für das Krankheitsbild stattfinden, da mehrere Studien eine deutliche über die Jahre hinweg ansteigende Inzidenz zeigen (1).

6 ANHANG

6.1 Datensatzbeschreibung

Basisdatensatz - NET Tumoren		 Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen Frankfurt University Cancer Center		
Version V 0.5			aktueller Stand: 22.11.2018	
			Josephine Siegert Esra Koca Gabriele Husmann	
NET Histologien Gastrointestinaltrakt	ICD -10	ICD-O-3	Beschreibung Histologie (Vorzugsbezeichnungen sind fett dargestellt, in den Pathologiebefunden können auch die Alternativbezeichnungen aufgeführt sein)	
	C ..	8013/3	Großzelliges neuroendokrines Karzinom	
	C ..	8041/3	Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom	
			Kleinzelliges Karzinom o.n.A.	
			Reservezell-Karzinom	
			Rundzell-Karzinom	
	D ..	8150/1	Endokriner Pankreastumor o.n.A.	
			Inselzell-Tumor o.n.A.	
	C ..	8150/3	Maligner endokriner Pankreastumor	
			Inselzellkarzinom	
			Inselzelladenokarzinom	
			Endokriner Pankreastumor, hormoninaktiv	
	C ..	8151/3	Malignes Insulinom	
			Insulinom, bösartig	
			Maligner Beta-Zell-Tumor	
	D ..	8152/1	Glukagonom o.n.A.	
			Alpha-Zell-Tumor o.n.A.	
			Enteroglukagonom o.n.A.	
			Glucagon-like peptide-producing tumor	
			L-Zell-Tumor	
			Pankreaspeptid und pancreas- peptide-like Peptid bei terminal	

			Tyrosinamid produzierendem Tumor	
			PP/PYY produzierender Tumor	
	C ..	8152/3	Malignes Glukagonom	
			Glukagonom, bösartig	
			Maligner Alpha-Zell-Tumor	
			Malignes Enteroglukagonom	
	D ..	8153/1	Gastrinom o.n.A.	
			G-Zell-Tumor o.n.A.	
			Gastrinzellen-Tumor	
	C ..	8153/3	Malignes Gastrinom	
			Gastrinom, bösartig	
			G-Zell-Tumor, bösartig	
			Maligner Gastrinzellen-Tumor	
	D ..	8155/1	Vipom o.n.A.	
	C ..	8155/3	Malignes Vipom	
	D ..	8156/1	Somatostatinom, o.n.A.	
			Somatostatin-Zell-Tumor o.n.A.	
	C ..	8156/3	Malignes Somatostatinom	
			Somatostatinom, bösartig	
			Maligner Somatostatin-Zell-Tumor	
	D ..	8240/1	Karzinoidtumor fraglicher Dignität	
			Argentaffiner Karzinoidtumor o.n.A.	
			Argentaffinom o.n.A. [obs.]	
	C ..	8240/3	Karzinoidtumor o.n.A.	
			Karzinoid o.n.A.	
			Typisches Karzinoid	
			Neuroendokriner Tumor, Grad 1	
			Neuroendokrines Karzinom, gut differenziert	
			Neuroendokrines Karzinom, niedriggradig	
	C ..	8241/3	Enterochromaffinzell-Karzinoid	
			Argentaffiner maligner Karzinoidtumor	
			Malignes Argentaffinom [obs.]	
			EC-Zell-Tumor	
			Serotonin produzierendes Karzinoid	
	D ..	8242/1	Enterochromaffin-like-cell-Karzinoid o.n.A.	
			ECL-Zell-Karzinoid o.n.A.	
	C ..	8242/3	Maligner Enterochromaffin-like-cell-Tumor	
			Malignes ECL-Zell-Karzinoid	
	C ..	8243/3	Becherzellkarzinoid	
			Mukokarzinoidtumor	
			Muzinöses Karzinoid	

	C ..	8244/3	Gemischtes adeno-neuroendokrines Karzinom / MANEC	
			Kombiniertes gemischtes Karzinoid und Adenokarzinom	
			Kombiniertes Karzinoid	
			MANEC	
			Mischzelliges Karzinoid-Adenokarzinom	
	D ..	8245/1	Tubuläres Karzinoid	
	C ..	8245/3	Adenokarzinoidtumor	
	C ..	8246/3	Neuroendokrines Karzinom NEC, Grad 3	
	C ..	8247/3	Merkel-Zell-Karzinom	
			Merkel-Zell-Tumor	
			Primäres kutanes neuroendokrines Karzinom	
	C ..	8249/3	Atypischer Karzinoidtumor	
			Neuroendokriner Tumor, Grad 2	
			Mäßig differenziertes neuroendokrines Karzinom	
	C ..	8574/3	Adenokarzinom mit neuroendokriner Differenzierung	
			Karzinom mit neuroendokriner Differenzierung	
Basisdatensatz nach ADT / GEKiD mit UCT-spezifischen Ergänzungen				
Vorgabe Merkmal	Status	Kommentar	Zusatzbemerkungen	Doku-Hinweise
Meldebegründung	✓	Patient(in) ist über die Meldung unterrichtet	Die UCT Tumodokumentation meldet stellvertretend für die Ärzte des Universitätsklinikums Frankfurt alle onkologischen Patienten an das klinisch-epidemiologische Krebsregister in Hessen Hier die Gründe für die Nichtunterrichtung des Patienten angeben	
Krankenversichertennummer	✓	über HL7	Eindeutige Versicherten-Nummer (Krankenkasse) des Patienten	
Krankenkassennummer	✓	über HL7	Eindeutige Bezeichnung der jeweiligen Krankenkasse oder Versicherung	

Patienten Stammdaten				
Name	✓	Import GTDS aus ORBIS		
Namenszusatz	✓		von, zu, von der ...	
Vorname(n)	✓	Import GTDS aus ORBIS		
Titel	✓			
Geburtsname	✓		Geburtsname	
Weitere frühere Namen	✓		Frühere Namen des Patienten	
Geburtsdatum	✓	Import GTDS aus ORBIS		
Straße, Hausnummer	✓	Import GTDS aus ORBIS		
Postleitzahl	✓	Import GTDS aus ORBIS		
Ort	✓	Import GTDS aus ORBIS		
Land	✓			
Pat. ID (ORBIS)	✓	Import GTDS aus ORBIS		
Geschlecht	✓	Import GTDS aus ORBIS		
Letzter Beruf	✓		sofern Informationen dazu vorliegen	
Letzter Beruf (Dauer in Jahren)	✓		sofern Informationen dazu vorliegen	
Längster Beruf	✓		sofern Informationen dazu vorliegen	
Längster Beruf (Dauer in Jahren)	✓		sofern Informationen dazu vorliegen	
Name mitbehandelnde Ärzte (Hausarzt / Facharzt / weiterer Arzt)	✓		Angaben werden aus ORBIS übernommen	
Vorname mitbehandelnde Ärzte (Hausarzt / Facharzt / weiterer Arzt)	✓		Angaben werden aus ORBIS übernommen	
Adresse mitbehandelnde Ärzte (Hausarzt / Facharzt / weiterer Arzt)	✓		Angaben werden aus ORBIS übernommen	
Frühere Tumorerkrankungen in der Anamnese	✓		Freitext mit ICD-10 und Angabe des Diagnosejahres	

Vorerkrankungen	✓		Freitext mit ICD-10 und Angabe des Diagnosejahres (z.B. Hepatitis B und C, Leberzirrhose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Diabetes Typ I, HIV Infektion etc.)	(Hashimoto)-Thyreoiditis E06.3 Bitte Hypophysenadenome, Adenome der Nebennieren und Nebenschilddrüse (D35.1), Z.n. Transplantation (alle Organe) mitdokumentieren
Begleiterkrankungen			Freitext mit ICD-10 und Angabe des Diagnosejahres	
NET Symptomatik (<u>vor</u> Erstdiagnose bzw. <u>bei</u> Erstdiagnose)	✓	Unter dem Erstdiagnosedatum erfassen mit TT.MM. JJJJ Wichtig: Bitte dieses Merkmal immer ausfüllen -> Auswertungs relevant Mit diesem Datum kann die Zeit zwischen Auftreten der Symptome bis zur Diagnosestellung bestimmt werden.	Ja = Ja Nein = Nein X = Unbekannt	Qualitatives Merkmal 465 Bitte beachten: Wenn "Ja", dann die Symptome der funktionellen NET in "Begleiterkrankungen" angeben
Abteilung NET Symptomatik	✓	Abteilung, die die NET Symptomatik diagnostiziert hat	3 = Zentrale Notaufnahme 10 = ex domo 16 = Medizinische Klinik I, Gastro 19 = Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie 31= Klinik für Nuklearmedizin etc.	unter "Melde-Info" dokumentiert
Multiple endokrine Neoplasie	✓		MEN I oder MEN II	ICD-10: D44.8
Flush	✓	Symptom funktionell aktiver NET	Bei Erstdiagnose bzw. bei Aufnahme am UKF; Symptomatik im Verlauf; Flush	ICD-10: R23.2

Diarrhoe	✓	Symptom funktionell aktiver NET	Bei Erstdiagnose bzw. bei Aufnahme am UKF; Symptomatik im Verlauf; Diarrhoe o.n.A.	ICD-10: K52.9
Oberbauchschmerzen	✓	Symptom funktionell aktiver NET	Bei Erstdiagnose bzw. bei Aufnahme am UKF; Symptomatik im Verlauf; Oberbauchschmerzen	ICD-10: R10.1
Unterbauchschmerzen	✓	Symptom funktionell aktiver NET	Bei Erstdiagnose bzw. bei Aufnahme am UKF; Symptomatik im Verlauf; Unterbauchschmerzen	ICD-10: R10.3
Bauchschmerzen	✓	Symptom funktionell aktiver NET	Bei Erstdiagnose bzw. bei Aufnahme am UKF; Symptomatik im Verlauf; Bauchschmerzen	ICD-10: R10.4
Tachykardie	✓	Symptom funktionell aktiver NET	Bei Erstdiagnose bzw. bei Aufnahme am UKF; Symptomatik im Verlauf; Tachykardie, nicht näher bezeichnet	ICD-10: R00.0
Alkoholabusus	✓	Unter dem Erstdiagnosedatum erfassen mit TT.MM. JJJJ	Ja = Ja Nein = Nein X = Unbekannt K = Keine Angabe Ex = trocken	Qualitatives Merkmal 63
Raucherstatus	✓	Unter dem Erstdiagnosedatum erfassen mit TT.MM. JJJJ	1 N = < 100 Zigaretten im Leben= Nichtraucher 2 R = Raucher 3 E = Exraucher 4 X = Unbekannt 5 k.A. = keine Angabe	Qualitatives Merkmal 42
Malignome in der Familie	✓	Über Diagnosemaske -> "zusätzl. Dokum." -> "Malignome bei Verwandten"	Verwandte 1. Grades	
Malignome in der Familie - ICD	✓	Über Diagnosemaske -> "zusätzl. Dokum." -> "Malignome bei Verwandten"	Freitext mit ICD-10 und Angabe des Diagnosejahres	
<i>Tumordiagnose</i>				
Aufgenommen am ...	✓	Aufnahmedatum	Datum der Aufnahme am UKF	
Aufgenommen zur ...	✓	Grund der Aufnahme	<ul style="list-style-type: none"> • Erstbehandlung • Weiterbehandlung • symptomatische Therapie • Langzeitbetreuung / Nachsorge • Diagnostik • Anderes • Zweitmeinung • Unbekannt 	

Im Vordergrund bei Aufnahme	✓		<ul style="list-style-type: none"> • Tumor (Primärtumor) • Rezidiv lokoregionär • Fernmetastasen • Lymphknotenrezidiv • Beides (lokoregionäres Rezidiv und Fernmetastasen) • Generelle Progression • Unbekannt • Primärtumorrezidiv 	
Anlass für Arztbesuch (bei Diagnose)	✓	Anlass Diagnosestellung	<ul style="list-style-type: none"> • Tumorsymptomatik • Gesetzliche Früherkennung • Spezifische Screeningmaßnahme • Vorsorgeuntersuchung nichtgesetzlich • Selbstuntersuchung • Langzeitbetreuung / Nachsorge • Andere Untersuchung • Unbekannt • Post mortem Diagnose ausschließlich 	
Abteilung bei Diagnosestellung	✓	Abteilung, die die Diagnose gestellt hat	<p>3 = Zentrale Notaufnahme 10 = ex domo 16 = Medizinische Klinik I, Gastro 19 = Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie 31= Klinik für Nuklearmedizin etc.</p>	unter "Melde-Info" dokumentiert
Diagnosedatum	✓	wird von Tumordokumentation vergeben	bei Zutreffen mit Monat/ Jahr Genauigkeit gekennzeichnet	
Tumordiagnose Text	✓	Bezeichnung der Erkrankung (Freitext)	bei NET: "Neuroendokrine Tumoren" aus der Auswahlliste auswählen	
Tumordiagnose ICD-10 Kode	✓		nach der aktuellen ICD-GM	
ICD-Version	✓		Bezeichnung der zur Kodierung verwendeten ICD-GM Version	
Tumorlokalisierung	✓	bei Erstdiagnose	nach dem Tumorlokalisierungsschlüssel der ICD-O-2	
Tumorlokalisierung - Version	✓		Bezeichnung der zur Kodierung verwendeten ICD-O Version	
Diagnosesicherung	✓		Höchste erreichte Diagnosesicherheit zum Diagnosedatum	
Seitenlokalisierung	✓	nur bei paarigen Organen	Organspezifische Angabe der betroffenen Seite	
NET Primärfall	✓		entsprechend Primärfalldefinition Schwerpunkt Onkozeit nur für Neudiagnosen ab 01.01.2018	

NET Bildgebung und Untersuchungen				
NET Bildgebung (<u>vor</u> Erstdiagnose bzw. <u>bei</u> Erstdiagnose)	✓	Mit Datum TT.MM. JJJJ Wichtig: Dieses Merkmal ausfüllen, wenn der Tumor im Rahmen einer Bildgebung diagnostiziert wurde	1 = J = Ja 2 = N = Nein 3 = X = Unbekannt	Qualitatives Merkmal 472
NET Zufallsbefund (bei Erstdiagnose)	✓	Mit Datum TT.MM. JJJJ Wichtig: Dieses Merkmal ausfüllen, wenn der Tumor zufällig im Rahmen einer anderen Untersuchung diagnostiziert wurde	1 = J = Ja 2 = N = Nein 3 = X = Unbekannt	Qualitatives Merkmal 473
NET Endoskopie	✓	Mit Datum TT.MM. JJJJ Wichtig: Dieses Merkmal ausfüllen, wenn der Tumor im Rahmen einer Endoskopie diagnostiziert wurde	1 = J = Ja 2 = N = Nein 3 = X = Unbekannt	Qualitatives Merkmal 476
NET Tumorbiopsie	✓	Mit Datum TT.MM. JJJJ Wichtig: Dieses Merkmal ausfüllen, wenn der Tumor im Rahmen einer Biopsie diagnostiziert wurde	1 = J = Ja 2 = N = Nein 3 = X = Unbekannt	Qualitatives Merkmal 474

NET Metastasenbiopsie	✓	Mit Datum TT.MM. JJJJ Wichtig: Dieses Merkmal ausfüllen, wenn die NET- Metastase im Rahmen einer Biopsie diagnostiziert wurde	1 = J = Ja 2 = N = Nein 3 = X = Unbekannt	Qualitatives Merkmal 475
CT	✓	Mit Datum TT.MM. JJJJ ggf. mehrere im Verlauf	Bei PET CT aus der Auswahlliste: 14 PET = Positronen-Emissions- Tomographie 15 PET DOTANOC = Onko-PET-CT + DOTANOC 16 PET DOTATOC = Onko-PET-CT + DOTATOC 17 PET DOTATATE = PET-CT + DOTATATE	Qualitatives Merkmal 400
PET Diagnostik	✓	Mit Datum TT.MM. JJJJ ggf. mehrere im Verlauf	Auswahlliste: 1 = J = in domo durchgeführt 2 = X = unbekannt, bzw. nicht durchgeführt 3 = F = Fremddiagnostik 4 = n = vom Patient nicht gewünscht	Qualitatives Merkmal 249
DOTATOC - Ergebnis	✓			
DOTANOC -Ergebnis	✓			
MR	✓	Mit Datum TT.MM. JJJJ MRT Untersuchung , ggf. mehrere im Verlauf	Auswahlliste: 1 = Schädel 2 = Becken 3 = Thorax 4 = Abdomen 5 = Oberbauch 6 = Halswirbelsäule 7 = Brustwirbelsäule 8 = Lendenwirbelsäule 9 = Spinale Achse 10 = Untere Extremitäten 11 = Hals 12 = Obere Extremitäten 13 = Mamma	Qualitatives Merkmal 401 Werden mehrere Regionen untersucht (z.B. Oberbauch und Abdomen), wird das Merkmal zweimal mit dem gleichen Datum angelegt
CT/MRT nach TACE durchgeführt	✓	Mit Datum TT.MM. JJJJ ggf. mehrere im Verlauf Kontroll CT / MRT nach TACE	1 = J = Ja 2 = N = Nein 3 = X = unbekannt	Qualitatives Merkmal 346

Sono	✓	Sonographie	1 = N = durchgeführt, nein 2 = J = durchgeführt, ja 3 = F = Fremdbefund	Qualitatives Merkmal 127
Octreotid-Szintigraphie	✓	Mit Datum TT.MM. JJJJ ggf. mehrere im Verlauf	1 = J = Ja 2 = N = Nein 3 = F = Fremdbefund	Qualitatives Merkmal 310
Koloskopie	✓	Mit Datum TT.MM. JJJJ ggf. mehrere im Verlauf	1 = J = Ja 2 = N = Nein 3 = F = Fremdbefund	Qualitatives Merkmal 285
Ösophago-Gastro-Duodenoskopie	✓	Mit Datum TT.MM. JJJJ ggf. mehrere im Verlauf	1 = J = Ja 2 = N = Nein 3 = F = Fremdbefund	Qualitatives Merkmal 286
SSTR-Überexpression	✓	Radiologiebefund und prätherapeutisch	SSTR-Expression des Tumors bei PET/CT: 1 pos = Überexpression nachweisbar 2 neg = Überexpression nicht nachweisbar	Qualitatives Merkmal 243
Ernährung / Psychoonkologie / Sozialdienst				
Ernährungsberatung	✓		Datum der 1. Beratung im Kalenderjahr	
Psychoonkologische Beratung	✓		Datum der 1. Beratung im Kalenderjahr (25 min. und mehr)	
Sozialdienstkontakt	✓		Datum der 1. Beratung im Kalenderjahr	
Histologie				
Tumorhistologie - Datum	✓		bei Erstdiagnose und ggf. im Verlauf	
Tumorhistologie Text	✓		Gibt die Originalbezeichnung der morphologischen Diagnose an	
Morphologie-Schlüssel	✓		nach ICD-O Morphologie (aktuelle Version)	
Morphologie-Schlüssel - Version	✓			
Dignität	✓	5. Stelle des Morphologieschlüssels	0 = gutartig 1 = unsicheres Verhalten 2 = Ca in situ 3 = maligne 6 = Metastase (wird am UCT so nicht kodiert)	
Grading	✓		Gibt den Differenzierungsgrad des Tumors an	
Ki67 (auch MIB 1)	✓	in %	bei Erstdiagnose	Quantitatives Merkmal 70
Ki67 (auch MIB 1) - Im Verlauf	✓	in %	Änderungen Ki67 im Verlauf	Quantitatives Merkmal 70

Mitoserate	✓	HPF	bei Erstdiagnose 10 HPF = high power field = 2mm ² , wenigstens 40 Felder (bei 40x Vergrößerung) ausgewertet in der Region höchster Mitosedichte	Quantitatives Merkmal 132
Mitoserate - Im Verlauf	✓	HPF	Änderungen Mitoserate im Verlauf	Quantitatives Merkmal 132
Immunhistochemie				
Chromogranin	✓		Angabe aus Patho-Befund: 1 pos = Chromogranin -Expression nachweisbar 2 neg = Chromogranin - Expression nicht nachweisbar	Qualitatives Merkmal 245
Synaptophysin	✓		Angabe aus Patho-Befund: 1 pos = Expression Synaptophysin 2 neg = keine Expression Synaptophysin	Qualitatives Merkmal 244
Labor				
5-HIES	✓	5- Hydroxyindol ylessigsäure	im 24-Stunden-Urin	Quantitatives Merkmal 130
5-HIES - im Verlauf	✓		Änderungen 5-HIES im Verlauf	Quantitatives Merkmal 130
Chromogranin A	✓	Chromogranin A	ng/ml	Quantitatives Merkmal 95
Chromogranin A - im Verlauf	✓		Änderungen Chromogranin A im Verlauf	Quantitatives Merkmal 95
NSE	✓	Neuronenspe zifische Enolase		Quantitatives Merkmal 71
NSE - im Verlauf	✓		Änderungen NSE im Verlauf	Quantitatives Merkmal 71
Serotonin	✓		µg/l	Quantitatives Merkmal 94
Serotonin - im Verlauf	✓		Änderungen Serotonin im Verlauf	Quantitatives Merkmal 94
Gastrin	✓		ng/l	Quantitatives Merkmal 131
Gastrin - im Verlauf	✓		Änderungen Gastrin im Verlauf	Quantitatives Merkmal 131
Lymphknotenstatus				
Anzahl der untersuchten Lymphknoten	✓			
Anzahl der befallenen Lymphknoten	✓			
Anzahl der untersuchten Sentinel- Lymphknoten	✓		falls zutreffend	
Anzahl der befallenen Sentinel-Lymphknoten	✓		falls zutreffend	

TNM Klassifikation			neben dem TNM bei ED können im Verlauf weitere dokumentiert werden	
TNM Datum	✓			
TNM Version	✓		Gibt an, nach welcher Version des TNM klassifiziert wurde (derzeit Version 7)	
TNM y-Symbol	✓		Klassifikation während oder nach initialer multimodaler Therapie erfolgt	
TNM r-Symbol	✓		Rezidivtumoren	
TNM a-Symbol	✓		Autopsie	
TNM c/p/u-Präfix T	✓		klinisch / histopathologisch / Ultraschall	
TNM c/p/u-Präfix N	✓		klinisch / histopathologisch / Ultraschall	
TNM c/p/u-Präfix M	✓		klinisch / histopathologisch / Ultraschall	
TNM T-Kategorie	✓		Ausbreitung des Primärtumors	
TNM m-Symbol	✓		multiple Primärtumoren in einem anatomischen Bezirk	
TNM N-Kategorie	✓		Lymphknoten	
TNM M-Kategorie	✓		Fernmetastasen	
TNM L-Kategorie	✓		Lymphgefäßinvasion	
TNM V-Kategorie	✓		Veneninvasion	
TNM Pn-Kategorie	✓		Perineurale Invasion	
Tumorstadium	✓	Tumorstadium nach UICC (basierend auf TNM)	neben dem Tumorstadium bei ED können im Verlauf weitere dokumentiert werden	
Klassifikationen			falls zutreffend	
Hämatookologische und sonstige Klassifikationen Datum	✓			
Hämatookologische und sonstige Klassifikationen Name	✓		Ann-Arbor, WHO (Hirntumoren), Gleason, FIGO etc.	
Hämatookologische und sonstige Klassifikationen Stadium	✓			
Fernmetastasen				
Lokalisation von Fernmetastasen	✓			
Datum der diagnostischen	✓			

Sicherung von Fernmetastasen				
Allgemeiner Leistungszustand	✓		ECOG oder Karnofsky	
OP			Unter den Operationen werden auch die Biopsien dokumentiert z.B. Diagnostische Koloskopie/ÖGD/Leberstanzbiopsie ...	
Intention der OP	✓		kurativ / palliativ	
Elektiveingriff / Dringlich / Notfalleingriff	✓			
Operation Freitext	✓			
OP Datum	✓			
OPS Schlüssel	✓			
OPS-Version	✓			
Operateure	✓		1. und 2. Operateur	
OP Komplikationen - Art	✓		Auswahlliste der OP Komplikationen in GTDS hinterlegt	
OP Komplikationen - Stellung zur OP	✓		Intraoperativ / postoperativ	
Revisions-OP	✓		ja / nein / Datum	
R-Klassifikation				
Beurteilung des lokalen Residualstatus nach Abschluss der Operation	✓		R-Klassifikation	
Gesamtbeurteilung des Residualstatus nach Abschluss Primärtherapie	✓		Gesamtbeurteilung der Residualklassifikation (globale R-Klassifikation) der Erkrankung einschließlich etwaiger Fernmetastasen	
Strahlentherapie				
intention der Strahlentherapie	✓		Kurativ / palliativ	
Strahlentherapie Stellung zu operativer Therapie	✓		adjuvant / neoadjuvant / intraoperativ / sonstiges	
Strahlentherapie Applikationsart	✓		Peptidrezeptor-basierte Radiotherapie (PRRT)	
Strahlentherapie Zielgebiet	✓			
Strahlentherapie Seite Zielgebiet	✓			
Strahlentherapie Beginn	✓			

Strahlentherapie Ende	✓			
Strahlentherapie Applikationsart	✓			
Strahlentherapie Einzeldosis	✓			
Strahlentherapie Gesamtdosis	✓			
Strahlentherapie Ende Grund	✓			
Strahlentherapie Nebenwirkungen				
Strahlentherapie Nebenwirkungen nach CTC Grad	✓		dokumentiert wird ab Grad 3	
Strahlentherapie Nebenwirkungen nach CTC Art	✓			
Strahlentherapie Nebenwirkungen nach CTC Version	✓		derzeit Version 4	
Systemische oder andere Therapien				
Intention der systemischen Therapie	✓			
Systemische Therapie Stellung zu operativer Therapie	✓		adjuvant / neoadjuvant / intraoperativ / sonstiges	
Art der systemischen oder abwartenden Therapie	✓		Chemotherapie / Hormontherapie / Immun- oder Antikörpertherapie / Knochenmarktransplantation / Wait and see / Active Surveillance / Zielgerichtete Substanzen / Sonstiges	
Systemische Therapie Protokoll	✓	Grundsätzlich werden alle Therapielinien dokumentiert	Folgende Protokolle bei NET: 1. Somatostatin-Analoga: Octreotid / Lanreotid 2. Everolimus 3. Temozolomid / Dacarbazin (DTIC) / Capecitabin (Xeloda) / Andere	
Systemische Therapie Beginn	✓			
Systemische Therapie Substanzen	✓		Handelsname oder Wirkstoff	
Systemische Therapie Ende Grund	✓			
Systemische Therapie Ende	✓			
Systemische Therapie Nebenwirkungen				

Systemische Therapie Nebenwirkungen nach CTC Grad	✓		dokumentiert wird ab Grad 3	
Systemische Therapie Nebenwirkungen nach CTC Art	✓			
Systemische Therapie Nebenwirkungen nach CTC Version	✓		derzeit Version 4	
Verlauf			zu jeder Therapie wird ein Verlauf angelegt	
Untersuchungsdatum Verlauf	✓			
Gesamtbeurteilung des Tumorstatus = Remissionsstatus	✓		<p>Gesamtbeurteilung der Erkrankung unter Berücksichtigung aller Manifestationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollremission (complete remission, CR) • Teilremission/mindestens 50 % Rückgang des Tumors (partial remission, PR) • Keine Änderung (no change, NC) = stable disease • Progression • Divergentes Geschehen • Klinische Besserung des Zustandes, Kriterien für Teilremission jedoch nicht erfüllt (minimal response, MR) • Vollremission mit residualen Auffälligkeiten (CRr) • Beurteilung unmöglich • Unbekannt (fehlende Angabe) 	
Tumorstatus Primärtumor	✓		<ul style="list-style-type: none"> • kein Tumor nachweisbar • Tumorreste (Residualtumor) • Tumorreste Progress Residualtumor • Tumorreste No Change Residualtumor • Lokalrezidiv • Fraglicher Befund • Unbekannt • Fehlende Angabe 	
Tumorstatus Lymphknoten	✓		<ul style="list-style-type: none"> • Keine regionären Lymphknotenmetastasen • Rezidiv / neu aufgetretene LK Metastasen • Tumor (Residualtumor in regionären LK) • Progress Lymphknotenbefall • No Change Lymphknotenbefall • Fraglicher Befund • Unbekannt • Fehlende Angabe 	

Tumorstatus Fernmetastasen	✓		<ul style="list-style-type: none"> • Keine Fernmetastasen nachweisbar • Metastasen (bekannte) • Rezidiv / neu aufgetretene Fernmetastasen • Fernmetastasen Residuen • Fernmetastasen Progress • Fernmetastasen No Change • Fraglicher Befund • Unbekannt • Fehlende Angabe 	
Tumorkonferenz				
Tumorkonferenz Datum	✓		Datum der Durchführung der Tumorkonferenz	
Tumorkonferenz Typ	✓		prätherapeutisch / postoperativ / posttherapeutisch	
Tumorkonferenz - Bezeichnung	✓		Name der Tumorkonferenz (z.B. Gastrointestinale Tumorkonferenz, Neuroendokrine Tumorkonferenz)	
Tumorkonferenz - Ort	✓			
Tumorkonferenz Fragestellung	✓		Fragestellung an die Tumorkonferenz	
Tumorkonferenz Empfehlung	✓		Ausgesprochene Empfehlung der Tumorkonferenz	
Studien				
Studienname	✓			
Aufnahmedatum in Studie	✓		entspricht dem Datum der unterschriebenen Einwilligungserklärung	
Studienende	✓			
Endpunkt Studie	✓		z.B. reguläres Studienende / Abbruch durch Behandler / Abbruch durch Patient / Progress / Tod des Patienten / sonstiges	
Abschluss/ Tod				
Sterbedatum	✓	innerhalb GTDS-Maske "Abschlußdaten" über Button "Abschluß / Tod"		
Unmittelbare Todesursache ICD	✓		nach ICD-10	
Unmittelbare Todesursache Text	✓			
Zwischenursache ICD	✓			
Zwischenursache Text	✓			
Grundleiden ICD	✓		nach ICD-10	

Grundleiden Text	✓			
Tod tumorbedingt	✓		ja / nein Tod tumorbedingt = ja, wenn der Tumor auf dem Leichenschauschein im Grundleiden steht	
Informationen zum Melder				
Melder Meldende Institution	✓			
Melder KH-Abt-Station-Praxis	✓			
Melder Name Arzt	✓			
Melder Anschrift	✓			
Melder Postleitzahl	✓			
Melder Ort	✓			
Melder Meldedatum	✓			
Melder Bankname	✓			
Melder Kontoinhaber	✓			
Melder BIC	✓			
Melder IBAN	✓			
Literatur				
ADT Basisdatensatz:				
http://www.tumorzentren.de/				
Aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), Bundesanzeiger, 27. März 2014				
Änderungshistorie				
31.05.18			Beschreibung der Histologien: Ergänzung der Alternativbezeichnungen	
16.11.18			Ergänzungen zur NET Symptomatik, Bildgebung, Laboruntersuchungen	

6.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen beteiligten Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation jederzeit unterstützt haben.

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Jörg Bojunga für die Annahme als Doktorandin sowie die anregenden Vorschläge. Zudem danke ich Gabriele Husmann für Ihre Geduld sowie die gute Einarbeitung in die verschiedenen Dokumentationssysteme. Mein besonderer Dank gilt Dr. Christine Koch, die mir eine ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung während der Anfertigung der Arbeit darbot, mir zahlreiche Möglichkeiten zur Präsentation meiner Arbeit auf verschiedenen Veranstaltungen ermöglichte und stets bei jeglichen Fragen immer ansprechbar und erreichbar war. Ihr Engagement und ihre Disziplin ermöglichten es mir die Arbeit in der Form abzuschließen. Nochmals vielen Dank für die wertvolle Erfahrung, die ich in dem Gebiet machen durfte.

Ich bedanke mich bei allen meinen Freundinnen, die mich jederzeit ermutigt haben und mir eine Stütze in der Phase waren. Erwähnen möchte ich hier Dilara, Cigdem und Nour.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern für ihre konstante Unterstützung und ihr Vertrauen während des gesamten Studiums sowie bei der Fertigstellung der Dissertation. Ein großes Dankeschön geht an meine liebe Schwester Sefika, die mehrfach meine Arbeit Korrekturgelesen hat.

6.3 Eigene Veröffentlichungen

ENET Barcelona Abstract + Poster

D33 Koca E et al. Establishment of a NET Data Base in a German Tertiary Referral Center Preliminary Results

DGVS 2019 Abstract + Kurzvortrag

KV 197 Establishment of a NET data base in a German Tertiary Referral Center; updated results

Authors: Koca Esra, Koch Christine, Husmann Gabriele, Bojunga Jörg

DOI 10.1055/s-0039-1695297

ASCO 2020 Abstract + Poster + Posterpräsentation

Time from first symptoms to diagnosis in GEP-NET patients: Results from a large German tertiary referral center.

Authors: Esra Koca, Christine Koch, Gabriele Husmann, Jörg Bojunga;

Abstract 610

Medicine. 100(37): e27276, September 17, 2021. Paper

Time from first tumor manifestation to diagnosis in patients with GEP-NET: Results from a large German tertiary referral center

Authors: Koch, Christine; Koca, Esra; Filmann, Natalie; More

BACKGROUND AND AIM

With an incidence of 1,600-3,200 new cases per year (2017) in Germany, NETs are rare tumors. [1]

These tumors are diverse and differ in many aspects such as phenotype, growth, aggressiveness and, in particular, clinical appearance. A distinction is made between hormone-producing, so-called functional NETs, which are manifested by various syndromes such as carcinoid syndrome, Zollinger-Ellison syndrome or insulinoma syndrome, and hormone-inactive, so-called non-functional NETs, which are usually asymptomatic and are only recognized late, usually as a result of metastases. [2]

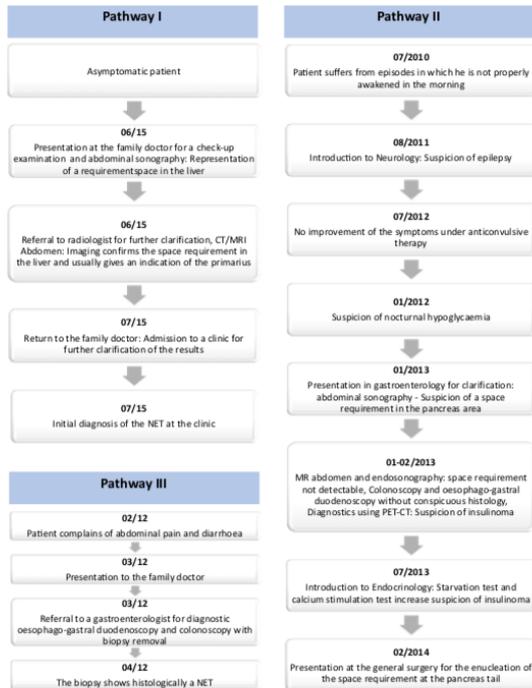
Since the NET symptoms are quite unspecific, the initial diagnosis of NET is difficult in both cases. We want to describe these various phases before the definitive diagnosis in more detail in our patient population by focusing on primary symptoms, primary contact, diagnosis and diagnosis confirmation.

METHODS

- Retrospective analysis of 368 consecutive patients at a tertiary referral center with GEP-NET
- Creation of a comprehensive data set and detailed documentation instructions
- For recording the patient population, various queries were made from the ORBIS hospital information system (Agfa company, version SP 08.04.30)
- Maintenance of a patient list with 961 patients with a neuroendocrine tumor (including patients with MEN I-II)
- Of these, 368 patients were GEP-NET and met the inclusion criteria of our study
- Recording of data with the Giessen Tumor Documentation System (GTDS) Storage in a central ORACLE database
- The descriptive analysis of the determined data was carried out with the statistics program SAS

EXAMPLE OF PATIENTS PROGRESS WITH NET

NET show a strong heterogeneity and lead to a variable clinical appearance, which will be presented in the following three patient examples. While the first two paths are rather typical, the third path is complicated until the first diagnosis of NET.



CONCLUSION

- Most symptomatic NET patients complain of non-specific abdominal pain, making it difficult to diagnose a NET in these cases, because abdominal pain is not initially thought of as NET.
- In many patients, NETs are functionally inactive and are diagnosed by random. Nearly half of the randomly diagnosed NET were discovered during an endoscopic examination. 13 out of 14 NET in the appendix were detected after an appendectomy.
- The primary imaging where NET appears is CT followed by sonography.
- The University Hospital is initially visited by a few patients with or without symptoms. Most patients become conspicuous outside the university hospital and are transferred to the university hospital for further diagnosis. Many patients appear, but also with already diagnosed NET for further treatment.

References
 [1] Siegelmann AM, et al. Neuroendocrine Tumors. J Clin Oncol. 2017; 35(18): 2031-2041.
 [2] Ezzamel NB, et al. The Cancer Genome Atlas Network. N Engl J Med. 2017; 376(25): 2031-2041.

RESULTS

200 GEP-NET patients

Our study includes 328 patients, 200 of whom have been documented so far, and the following are the preliminary results of these.

Patient characteristics: Patients from 18 years of age treated at the University Hospital and diagnosed with GEP-NET between 1985-2016.

Demographic data: 46% of GEP-NET patients were male, mean age at first diagnosis was 59 years. Yearly about 8 patients were diagnosed with NET and the most frequent initial diagnoses were made in year 2012. Nearly half of the patients have distant metastases (96/200) and most frequently, they're located in the liver (87/96).

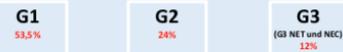
TUMOR LOCALIZATION



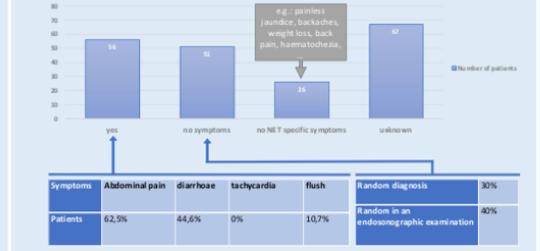
HISTOLOGY

At initial diagnosis, G1, G2 or G3 GEP-NET were diagnosed in 107/200, 48/200 and 24/200 patients (unknown in 21/200 patients) according to the respective WHO classification.

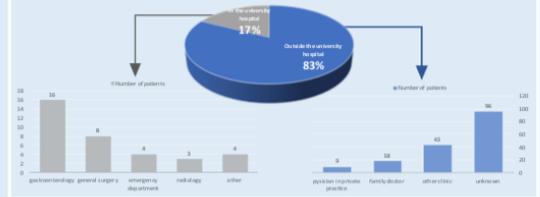
The classification is based on the Ki-67 index, which is determined by immunohistochemical staining techniques in tumor tissue. Of the 139 patients, 108 underwent a tumor biopsy at the University Hospital of Frankfurt and 62 underwent a metastasis biopsy at our facility. In addition, 48% of the preparations show a positive effect on chromogranin A antibodies and 47% on synaptophysin antibodies.



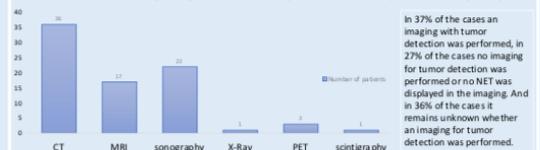
SYMPTOMS BEFORE FIRST DIAGNOSIS OF THE NET



PRIMARY CONTACT IN CASE OF SUSPICION OR INITIAL DIAGNOSIS



PRIMARY IMAGING WITH PRESENTATION OF THE TUMOR



TIME FROM FIRST SYMPTOMS TO DIAGNOSIS IN GEP-NET PATIENTS:

RESULTS FROM A LARGE GERMAN TERTIARY REFERRAL CENTER



Esa Koca¹, Christine Koch¹, Gabriele Huzmann¹, Jörg Bojunga¹

¹ Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Medizinische Klinik 1, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Frankfurt am Main, Germany
² Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Universitäts-Centrum für Tumorerkrankungen Frankfurt (UCT), Zentrale Tumordokumentation, Frankfurt am Main, Germany



BACKGROUND AND AIM

With an incidence of 1,600-3,200 new cases per year (2017) in Germany, NETs are rare tumors. [1]

These tumors are diverse and differ in many aspects such as phenotype, growth, aggressiveness and, in particular, clinical appearance. A distinction is made between hormone-producing, so-called functional NETs, which are manifested by various syndromes such as carcinoid syndrome, Zollinger-Ellison syndrome or insulinoma syndrome, and hormone-inactive, so-called non-functional NETs, which are usually asymptomatic and are only recognized late, usually as a result of metastases. [2]

Since NET symptoms are quite unspecific, the initial diagnosis of NET is difficult in both cases. The aim of the study was to describe the various phases before definitive diagnosis in more detail in our patient population by focusing on primary symptoms, primary contact, diagnosis and diagnosis confirmation.

METHODS

- Retrospective analysis of 486 consecutive patients with GEP-NET (488 tumors) at a tertiary referral center from 1994-2019
- Assembly of a comprehensive data set and detailed documentation instructions.
- Patients' data were retrieved from the hospital information system (ORIBS, Agfa, Bonn, Germany, version SP 08.04.30) and stored and analyzed using Gliesen Tumor Documentation System (GTDS, Giessen, Germany), a central ORACLE database (Oracle, Redwood Shores, USA) and Excel (Microsoft, Redmont, USA).
- Statistical methods: descriptive analysis with the statistics program SPSS using Cox regression and Log rank test.

REFERENCES

[1] Semmelsweis and Diagnostik neuroendokriner Tumore, J. D. Neumann, 02.09.18 "107"
 [2] Epidemiologische Daten des Deutschen NET-Registers, N. Begum, et al, Tumor Diag 2017; 28(7): 381-390

RESULTS

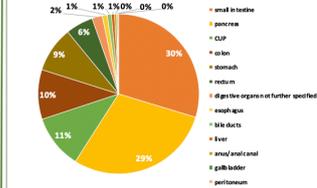
Patient characteristics:

Adult patients, treated at the University Hospital and diagnosed with GEP-NET between 1993-2016.

Demographic data:

Age at first diagnosis (477/486, 9 unknown) was 18-95 years (mean, 58 years). 52.9% of all GEP NET patients were male, 396/486 alive at data base closure.

Tumor localization:



Histology:

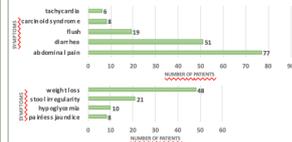
At initial diagnosis, G1, G2 or G3 GEP-NET were diagnosed in 216/488, 115/488 and 85/488 patients, respectively (unknown in 72/488 patients). 34.8% (115/330) of patients had a Ki-67 < 3%, 33.6% (111/330) ≥ 3% and 19.4% (64/330) > 20%.

Random findings:

154/ 488 (32%) of NET were incidental findings (imaging 39.6%, endoscopy 23.4%, surgery for other causes 18.8%, appendectomy 15.6%).

Symptoms before initial diagnosis:

128/488 (26.2%) of patients had NET specific symptoms (abdominal pain, diarrhea, flush, carcinoid syndrome, tachycardia) and 175/488 (35.9%) had no NET specific symptoms. 122/488 (25%) patients showed other tumor-specific symptoms.



Primary contact cause of suspicion or initial diagnosis:

Only 52/488 (10.7%) of all patients initially introduced themselves at the university hospital (gastroenterology 31/75; 41.3%, general surgery 20/75; 26.7%, emergency admission 6/75; 8%), 413/488 (85%) were diagnosed outside (other hospital 125/413; 30.3%, family doctor 48/413; 11.6%, other general practitioners 30/413; 7.3%, unknown 210/413; 50.8%).

Primary imaging:

36.7% (179/488) of the NET are initially displayed in an image.



CONCLUSION

- Results from this data base with demographics and localizations comparable to the literature show that a large proportion of NET are incidental findings and only about half of all patients are symptomatic at the time of diagnosis.
- Diagnosis for symptomatic patients takes significantly longer than for asymptomatic, which might be due to mainly unspecific symptoms and a large proportion of incidental findings in asymptomatic patients.
- Presence of metastases has no influence on time to diagnosis.

	n	Mean (days)
Time to diagnosis in symptomatic patients		
symptomatic	112/276 (38%)	387.6 ± 86.1
asymptomatic	164/276 (55%)	174.2 ± 57.9
➤ Time from onset of symptoms to diagnosis in symptomatic patients was significantly longer than in asymptomatic patients (p=0.001).		
Time to diagnosis in metastatic patients		
distant metastases	120/296 (41%)	223.2 ± 77.6
no metastases	176/296 (59%)	259.3 ± 56.9
➤ No significant difference in patients with or without distant metastases (p=0.355).		
Influence of age at initial diagnosis on time to diagnosis		
< 60 years	146/296 (49%)	185.3 ± 52.4
> 60 years	150/296 (51%)	302.5 ± 75.3
➤ Trend towards later diagnosis in older patients (>60 years) (p=0.067).		
Influence of tumor localization on time to diagnosis		
Stomach	31/232 (13.4%)	66.1 ± 46.5
Small intestine	82/232 (35.3%)	309.1 ± 86.7
Colon	33/232 (14.2%)	97.7 ± 66.9
Pancreas	86/232 (37.1%)	359.9 ± 116.0
➤ Significant difference between time from tumor manifestation to initial diagnosis of pNET patients compared to the other 3 localizations (p=0.001).		

7 SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Zeitverlauf bis zur Erstdiagnose bei Patienten mit GEP-NET: Monozentrische Analyse

in der Medizinischen Klinik 1, Zentrum der Inneren Medizin unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. Jörg Bojunga mit Unterstützung durch Dr. med. Christine Koch ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden (oder werden) in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Koch, Christine; Koca, Esra; Filmann, Natalie; Husmann, Gabriele; Bojunga, Jörg
Time from first tumor manifestation to diagnosis in patients with GEP-NET: Results from a large German tertiary referral center
Medicine. 100(37): e27276, September 17, 2021. Paper

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Koch C, Koca E, Filmann N, Husmann G, Bojunga J. Time from first tumor manifestation to diagnosis in patients with GEP-NET: Results from a large German tertiary referral center. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(37):e27276.
2. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017;19(12):991-1002.
3. Weber S, Gruters-Kieslich A. [Rare Diseases]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2017;60(5):477-8.
4. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11(1):1-18.
5. Kloppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med*. 2017;33(5):324-30.
6. Kloppel G. Neuroendocrine neoplasms : Two families with distinct features unified in one classification (German version). *Pathologe*. 2019;40(3):211-9.
7. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97(4):934-59.
8. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, 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):1770-86.
9. Höfler G, Kreipe H, Moch H. *Pathologie: das Lehrbuch*: Elsevier; 2019.
10. Maroun J, Kocha W, Kvols L, Bjarnason G, Chen E, Germond C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumours. Part 1: the gastrointestinal tract. A statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group. *Curr Oncol*. 2006;13(2):67-76.
11. Renate L-R, Ester A. *Taschenbuch Histologie*. 2015:486-9.
12. N. T, J. R, B. W. Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NET) Klassifikation und Diagnostik. *Springer-Verlag*. 2002:43: 210–8.
13. van der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larranaga N, Tavilla A, Marcos-Gragera R, et al. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *Eur J Cancer*. 2013;49(11):2565-78.
14. Luke C, Price T, Townsend A, Karapetis C, Kotasek D, Singhal N, et al. Epidemiology of neuroendocrine cancers in an Australian population. *Cancer Causes Control*. 2010;21(6):931-8.
15. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:3-7.
16. Spizzo G, Bernardini K, Pieramico O, Buratti T, Platzgummer S, Farsad M, et al. Clinical aspects, diagnostic challenges and management of patients with neuroendocrine tumors (NETs). *Onkologie*. 2011;34(3):139-46.
17. Nehara B, S. M, U. F. P. Epidemiologische Daten des Deutschen NET-Registers. 2017.
18. Ronald A. D. The Neuroendocrine System and Its Tumors An Overview. *Pathology Patterns Reviews*.
19. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health*. 2015;18(6):906-14.

20. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):186-94.
21. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008;113(10):2655-64.
22. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335-42.
23. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *The Lancet Oncology*. 2008;9(1):61-72.
24. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufié P, Aparicio T, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer*. 1999;81(8):1351-5.
25. Okita NT, Kato K, Takahari D, Hirashima Y, Nakajima TE, Matsubara J, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer*. 2011;14(2):161-5.
26. Simron S, Dan G, Edward W, Richard W, Maia S, Teodora K, et al. Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs. *American Society of Clinical Oncology*. 2017.
27. Wolin EM, Leyden J, Goldstein G, Kolarova T, Hollander R, Warner RRP. Patient-Reported Experience of Diagnosis, Management, and Burden of Neuroendocrine Tumors: Results From a Large Patient Survey in the United States. *Pancreas*. 2017;46(5):639-47.
28. Tönnies H, Toliat MR, Ramel C, Pape UF, Neitzel H, Berger W, et al. Analysis of sporadic neuroendocrine tumours of the enteropancreatic system by comparative genomic hybridisation. *Gut*. 2001;48(4):536-41.
29. Leotlela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H, Thakker RV. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2003;10(4):437-50.
30. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Kloppel G, Lopes JM, O'Connor JM, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):120-34.
31. Ehrlich L, Hall C, Meng F, Lairmore T, Alpini G, Glaser S. A Review of the Scaffold Protein Menin and its Role in Hepatobiliary Pathology. *Gene Expr*. 2017;17(3):251-63.
32. Marx SJ, Agarwal SK, Heppner C, Kim YS, Kester MB, Goldsmith PK, et al. The gene for multiple endocrine neoplasia type 1: recent findings. *Bone*. 1999;25(1):119-22.
33. Oberg K, Akerstrom G, Rindi G, Jelic S, Group EGW. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v223-7.
34. Rindi G, Klersy C, Albarello L, Baudin E, Bianchi A, Buchler MW, et al. Competitive Testing of the WHO 2010 versus the WHO 2017 Grading of

- Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Data from a Large International Cohort Study. *Neuroendocrinology*. 2018;107(4):375-86.
35. Kim JY, Hong SM, Ro JY. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol*. 2017;29:11-6.
 36. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer*. 2014;120(18):2814-23.
 37. Bartsch DK, Scherubl H. Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract. *Visc Med*. 2017;33(5):321-2.
 38. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010;39(6):707-12.
 39. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006;449(4):395-401.
 40. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system: World Health Organization; 2010.
 41. Ali AS, Grönberg M, Federspiel B, Scoazec JY, Hjortland GO, Grønbaek H, et al. Expression of p53 protein in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187667.
 42. Simbolo M, Mafficini A, Sikora KO, Fassan M, Barbi S, Corbo V, et al. Lung neuroendocrine tumours: deep sequencing of the four World Health Organization histotypes reveals chromatin-remodelling genes as major players and a prognostic role for TERT, RB1, MEN1 and KMT2D. *J Pathol*. 2017;241(4):488-500.
 43. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2007;451(4):757-62.
 44. Brenner B, Shah MA, Gonen M, Klimstra DS, Shia J, Kelsen DP. Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective study of 64 cases. *Br J Cancer*. 2004;90(9):1720-6.
 45. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-8.
 46. Bellizzi AM. Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: what can brown do for you? *Hum Pathol*. 2020;96:8-33.
 47. Jaffee IM, Rahmani M, Singhal MG, Younes M. Expression of the intestinal transcription factor CDX2 in carcinoid tumors is a marker of midgut origin. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(10):1522-6.
 48. Saqi A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(3):394-404.
 49. Schmitt AM, Riniker F, Anlauf M, Schmid S, Soltermann A, Moch H, et al. Islet 1 (Isl1) expression is a reliable marker for pancreatic endocrine tumors and their metastases. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(3):420-5.
 50. Metz DC, Choi J, Strosberg J, Heaney AP, Howden CW, Klimstra D, et al. A rationale for multidisciplinary care in treating neuroendocrine tumours. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(4):306-13.

51. Modlin IM, Moss SF, Chung DC, Jensen RT, Snyderwine E. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(18):1282-9.
52. Anja R, Bertram W, Christoph A, Peter B, Detlef K. B, Nehara B, et al. Practice guideline neuroendocrine tumors - AWMF-Reg. 021-27. *Z Gastroenterol.* 2018;56(6):583-681.
53. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, et al. *Duale Reihe Innere Medizin* 2018.
54. Gerd H. *Innere Medizin* 2018.
55. Fennell ML, Das IP, Clauser S, Petrelli N, Salner A. The organization of multidisciplinary care teams: modeling internal and external influences on cancer care quality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(40):72-80.
56. Eriksson B, Kloppel G, Krenning E, Ahlman H, Plockinger U, Wiedenmann B, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors--well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology.* 2008;87(1):8-19.
57. Nekhlyudov L, Latosinsky S. The interface of primary and oncology specialty care: from symptoms to diagnosis. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(40):11-7.
58. Modlin IM, Tang LH. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). *Gastroenterology.* 1997;112(2):583-90.
59. Ito T, Lee L, Jensen RT. Carcinoid-syndrome: recent advances, current status and controversies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25(1):22-35.
60. Allgar VL, Neal RD. General practitioners' management of cancer in England: secondary analysis of data from the National Survey of NHS Patients-Cancer. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2005;14(5):409-16.
61. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):201-11.
62. Seregini E, Ferrari L, Bajetta E, Martinetti A, Bombardieri E. Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S69-72.
63. O'Connor DT, Deftos LJ. Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms. *N Engl J Med.* 1986;314(18):1145-51.
64. Eriksson B, Arnberg H, Oberg K, Hellman U, Lundqvist G, Wernstedt C, et al. Chromogranins--new sensitive markers for neuroendocrine tumors. *Acta Oncol.* 1989;28(3):325-9.
65. L. J. D. Chromogranin A: Its Role in Endocrine Function and as an Endocrine and Neuroendocrine Tumor Marker* *Endocrine Reviews.* 1991.
66. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8):2622-8.
67. Gkolfinopoulos S, Tsapakidis K, Papadimitriou K, Papamichael D, Kountourakis P. Chromogranin A as a valid marker in oncology: Clinical application or false hopes? *World J Methodol.* 2017;7(1):9-15.
68. de Herder WW. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(1):33-41.
69. Giovanella L, La Rosa S, Ceriani L, Uccella S, Erba P, Garancini S. Chromogranin-A as a serum marker for neuroendocrine tumors: comparison

- with neuron-specific enolase and correlation with immunohistochemical findings. *Int J Biol Markers*. 1999;14(3):160-6.
70. D'Adda T, Corleto V, Pilato FP, Baggi MT, Robutti F, Delle Fave G, et al. Quantitative ultrastructure of endocrine cells of oxyntic mucosa in Zollinger-Ellison syndrome. Correspondence with light microscopic findings. *Gastroenterology*. 1990;99(1):17-26.
 71. Frank R. E. N, DIK J. K, Willy C, Christiaan H. H. S, Jan L, Wouter W. DH, et al. Chromogranin A as Serum Marker for Neuroendocrine Neoplasia: Comparison with Neuron-Specific Enolase and the α -Subunit of Glycoprotein Hormones. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.
 72. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, et al. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 1998;78(8):1102-7.
 73. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, Shih J, Nilubol N, Herscovitch P, et al. Prospective Study of ^{68}Ga -DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):588-96.
 74. Ambrosini V, Fani M, Fanti S, Forrer F, Maecke HR. Radiopeptide imaging and therapy in Europe. *J Nucl Med*. 2011;52 Suppl 2:42S-55S.
 75. Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, Daou D, Faraggi M, Petegnief Y, et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med*. 1997;38(6):853-8.
 76. Fani M, Nicolas GP, Wild D. Somatostatin Receptor Antagonists for Imaging and Therapy. *J Nucl Med*. 2017;58(Suppl 2):61S-6S.
 77. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [^{111}In -DTPA-D-Phe 1]- and [^{123}I -Tyr 3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med*. 1993;20(8):716-31.
 78. Mikolajczak R, Maecke HR. Radiopharmaceuticals for somatostatin receptor imaging. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2016;19(2):126-32.
 79. Von Udo A, Frank K, Joachim D. Das Gießener Tumordokumentationssystem GTDS.
 80. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(4):525-34.
 81. Scherubl H, Raue F, Frank-Raue K. [Neuroendocrine tumors : Classification, clinical presentation and imaging]. *Radiologe*. 2019;59(11):952-60.
 82. Scherubl H, Streller B, Stabenow R, Herbst H, Hopfner M, Schwertner C, et al. Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: epidemiological changes in Germany. *World J Gastroenterol*. 2013;19(47):9012-9.
 83. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, 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):3063-72.
 84. Korse CM, Taal BG, Vincent A, van Velthuysen ML, Baas P, Buning-Kager JC, et al. Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A,

- Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *Eur J Cancer*. 2012;48(5):662-71.
85. Korsgaard M, Pedersen L, Laurberg S. Delay of diagnosis and treatment of colorectal cancer--a population-based Danish study. *Cancer Detect Prev*. 2008;32(1):45-51.
 86. ASCO-ESMO consensus statement on quality cancer care. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3498-9.
 87. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Dunlop DJ. An evaluation of the impact of a multidisciplinary team, in a single centre, on treatment and survival in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(9):977-8.
 88. Desai KK, Khan MS, Toumpanakis C, Caplin ME. Management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs). *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2009;55(4):425-43.
 89. Oberg KE. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 7:vii72-80.
 90. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, Caplin M, O'Dorisio TM, Wiseman GA, et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas*. 2010;39(6):713-34.
 91. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, Woltering EA, Jensen RT, Goldsmith SJ, 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):753-66.
 92. Basuroy R, Bouvier C, Ramage JK, Sissons M, Kent A, Srirajaskanthan R. Presenting Symptoms and Delay in Diagnosis of Gastrointestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2018;107(1):42-9.
 93. Basuroy R, Bouvier C, Ramage JK, Sissons M, Srirajaskanthan R. Delays and routes to diagnosis of neuroendocrine tumours. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1122.