

ENDOSKOPISCHE THERAPIE NEUROENDOKRINER TUMORE IM MAGEN UND REKTUM AM ORDENSKLINIKUM LINZ – RETROSPEKTIVE ANALYSE



Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. univ.

im Masterstudium

Humanmedizin

Eingereicht von
Michaela Holzmann, BSc

Angefertigt am
**Ordensklinikum Linz –
Barmherzige
Schwestern/Interne IV -
Gastroenterologie**

Beurteiler / Beurteilerin
**Prim. Univ.-Prof. Dr.
Rainer Schöfl**

Jänner 2024

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract	5
1.1. Deutsch	5
1.2. Englisch.....	6
2. Medizinischer Hintergrund	8
2.1. Definition	8
2.2. Epidemiologie.....	8
2.2.1. Neuroendokrine Tumore des Magens.....	8
2.2.2. Neuroendokrine Tumore des Rektums	9
2.3. Ätiologie/Pathogenese.....	9
2.3.1. Magen	9
2.3.2. Rektum.....	10
2.4. Risikofaktoren.....	10
2.4.1. Magen	10
2.4.2. Rektum.....	11
2.5. Symptomatologie.....	12
2.5.1. Magen	12
2.5.2. Rektum.....	12
2.5.3. Carcinoid-Syndrom.....	12
2.5.4. Carcinoid-Krise	13
2.6. Klassifikation	13
2.6.1. TNM-Klassifikation.....	13
2.6.2. WHO-Klassifikation.....	15
2.7. Diagnostik	16
2.7.1. Endoskopie.....	16
2.7.2. Endoskopischer Ultraschall	17
2.7.3. Histologie	18
2.7.4. Bildgebung	19
2.7.5. Tumormarker	20
2.8. Stadiengerechte Therapie	21
2.8.1. Magen	21
2.8.2. Rektum.....	23
2.8.3. Therapie fortgeschrittener neuroendokriner Tumore.....	24
2.9. Nachsorge.....	25
2.9.1. Magen	25
2.9.2. Rektum.....	25

2.10.	Prognose	26
2.10.1.	Magen	26
2.10.2.	Rektum	26
2.11.	Metastasierung	26
2.11.1.	Magen	26
2.11.2.	Rektum	27
2.12.	Differentialdiagnosen	27
2.12.1.	Magen	27
2.12.2.	Rektum	27
3.	Methodik	28
3.1.	Ein- und Ausschlusskriterien	28
3.2.	Datenerhebung	28
3.3.	Statistische Auswertung	30
4.	Ergebnisse	30
4.1.	Epidemiologie	30
4.1.1.	Geburtsjahre der Patient/-innen	30
4.1.2.	Diagnosejahr der Patient/-innen	30
4.1.3.	Alter bei Diagnose	31
4.1.4.	Geschlechterverteilung	32
4.2.	Symptome	35
4.3.	Begleiterkrankungen	37
4.4.	Zusätzliche Untersuchungen	38
4.4.1.	Tumormarker	38
4.4.2.	Endoskopischer Ultraschall	38
4.4.3.	PET-CT	39
4.5.	Tumore	39
4.5.1.	Lokalisation	39
4.5.2.	Anzahl der Tumore	41
4.5.3.	Größe	41
4.5.4.	Ausbreitung	44
4.6.	Resektion	45
4.6.1.	Untersuchter Zeitraum	45
4.6.2.	Verwendete endoskopische Methoden	45
4.6.3.	Behandlungserfolg	47
4.6.4.	Interventionsdauer	48
4.6.5.	Hospitalisierung	52

4.6.6. Histologie	55
4.6.7. Lymphknotenbefall	57
4.6.8. Lymphgefäßinvasion	57
4.6.9. Fernmetastasen.....	57
4.6.10. Komplikationen	58
4.7. Nachsorge	60
4.8. Rezidive	60
4.9. Zusatztherapien.....	60
5. Diskussion der Ergebnisse	61
6. Limitationen	64
7. Fazit.....	65
8. Abkürzungsverzeichnis	66
9. Tabellenverzeichnis	67
10. Abbildungsverzeichnis	68
11. Literatur	70

1. Abstract

1.1. Deutsch

Hintergrund

Auf Grund der hohen Anzahl an durchgeführten Gastro- und Koloskopien werden unter anderem immer wieder auch neuroendokrine Tumore diagnostiziert und anschließend zu einem großen Teil im Frühstadium auch endoskopisch entfernt. Daraus ergeben sich die Fragen, wie viele dieser Tumore im Magen und Rektum am Ordensklinikum Linz diagnostiziert wurden, welche endoskopische Methoden wo und wie häufig zum Einsatz kamen, wie erfolgreich die Resektionen (en-bloc, makroskopisch komplett, histologisch komplett, kurativ) waren und welche Komplikationen wie häufig auftraten und wie diese behandelt wurden.

Methodik

Alle Patientinnen und Patienten, die am Ordensklinikum Linz eine endoskopische Therapie eines neuroendokrinen Tumors im Magen oder Rektum zwischen 2001 (soweit elektronisch erfasst) und 2023 erhalten hatten, wurden in die retrospektive Analyse eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patient/-innen, die keine endoskopische Therapie erhalten hatten, sowie Patient/-innen, für die keine elektronisch verfügbaren Unterlagen vorlagen.

Anhand dieser Kriterien wurden schlussendlich 33 Patient/-innen, mit insgesamt 40 behandelten neuroendokrinen Tumoren in die retrospektive Analyse eingeschlossen. Für diese Patient/-innen wurden vorher festgelegte Merkmale und Werte erhoben, in eine Excel-Liste pseudonymisiert eingetragen und anschließend ausgewertet.

Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Für numerische Daten wurden – abhängig von der Verteilung – Mittelwerte und Standardabweichungen oder Minimum, Maximum, Mediane und Quartile berechnet. Kategorische Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Es wurden Grafiken (Box Plots, Säulen- und Balkendiagramme) zur besseren Visualisierung erstellt.

Ergebnisse

Die Patient/-innen waren bei Diagnose 30 bis 77 Jahre alt und zu 63,6 Prozent männlich. Die entfernten Tumore wiesen eine Größe von 3 mm bis 16 mm auf, im Durchschnitt 7 mm. Die verwendeten endoskopischen Verfahren waren Endoskopische Mukosa-Resektionen (EMR, 17), Endoskopische Submukosa-Dissektion (ESD, 16), Endoskopische full-thickness-Resektion (EFTR, 1), Schlingenabtragung (4) und Biopsien (2).

Eine en-bloc Resektion konnte in 14 von 17 endoskopischen Mukosa-Resektionen und in 16 von 16 endoskopischen Submukosa-Dissektionen erreicht werden, eine histologisch komplette Resektion (R0) wurde in 13 von 17 EMR- und 10 von 16 ESD-Fällen erreicht. Werden alle verwendeten Methoden gemeinsam betrachtet, so lag die histologisch komplette Resektion bei 65 Prozent.

An Komplikationen traten Blutungen und 2 Perforationen auf. Insgesamt kam es bei 7 von 36 Interventionen (19,4 Prozent) zu Blutungen, welche alle endoskopisch gestillt werden konnten. Eine Perforation trat bei einer Schlingenentfernung im Magen und eine bei einer ESD ebenso im Magen auf.

Fazit

In der Recherche für diese Masterarbeit zeigte sich, dass zum Thema endoskopische Behandlung neuroendokriner Tumore im Magen und Rektum zurzeit kaum prospektive, randomisierte, multizentrische Studien verfügbar sind. Sehr häufig sind die Studien, wie auch diese Masterarbeit, retrospektive Analysen einzelner Krankenhäuser mit einer eher geringen Anzahl an Patient/-innen und verschiedenen Ergebnissen und daraus resultierenden Empfehlungen. Auf Grund der geringen Anzahl an Patient/-innen in dieser Studie, insbesondere wenn die Methoden miteinander verglichen beziehungsweise die Lokalisation der Tumore und die jeweilige verwendete Methode gemeinsam betrachtet werden, können aus den Ergebnissen dieser Studie keine allgemein gültigen und validen Empfehlungen abgegeben werden. An dieser Stelle wären zukünftig groß angelegte, prospektive, randomisierte, multizentrische Studien notwendig, um daraus allgemein gültige und valide Empfehlungen abgeben zu können.

1.2. Englisch

Background

Due to the high number of gastroscopies and colonoscopies, neuroendocrine tumours are diagnosed and treated endoscopically in early stages. Therefore, the questions of how many of these gastric and rectal tumours were diagnosed at the Ordensklinikum Linz, which endoscopic methods were used where and how often, how successful were these resections (en-bloc resections, macroscopically complete, histologically complete, curative) and which and how many complications did occur and how were they treated.

Methods

All patients between 2001 (as soon as electronic documentation existed) and 2023 with an endoscopically treated gastric or rectal neuroendocrine tumour were included in this retrospective study. Any patients without an endoscopic treatment of their neuroendocrine tumour or without electronic charts were excluded.

Due to this criteria, 33 patients were included in this study with a total number of 40 treated neuroendocrine tumours. For all these patients, predefined characteristics and values were raised and pseudonymized, entered into an excel-spreadsheet and analysed.

The analysis was conducted using descriptive statistics. For numerical data – depending on distribution – average and standard distribution or minimum, maximum, median and quartiles were calculated. For categorial data, absolute and relative frequencies were calculated. Graphics (Box plots and bar graphs) were used for better visualisation.

Results

The included patients were between 30 and 77 years old at diagnosis and 63.3 percent were male. The resected tumours' size was between 3 mm and 16 mm, on average 7 mm. The endoscopic procedures used were endoscopic mucosal resection (EMR, 17 times), endoscopic submucosal dissection (ESD, 16 times), endoscopic full-thickness resection (EFTR, 1 time), resection with a sling (4 times) and biopsies (2 times).

En-bloc resections could be achieved in 14 out of 17 EMR and 16 out of 16 ESD cases, a histological complete resection (R0) was achieved in 13 out of 17 EMR and 10 out of 16 ESD cases. In all methods, histological complete resection was achieved in 65 percent. Arising complications were bleedings and two perforations. All in all, there were bleedings in 7 out of 36

resections (19.4 percent), and all of them could be treated endoscopically. One perforation occurred during a gastric endoscopic resection with a snare, which was treated with an operation and one perforation occurred during a gastric ESD, which was treated endoscopically with clips.

Conclusion

The research for this master's thesis showed that there are very few prospective, randomised, multicentre studies on the topic of endoscopic resection of gastric and rectal neuroendocrine tumours. Most of these studies, including this master's thesis, are retrospective, single-centre analyses with few patients, different results and therefore different resulting recommendations. Due to the low number of patients in this study, especially when methods or localisations and methods are compared, the results cannot be generalised and validated recommendations cannot be made. Therefore, large, prospective, randomised, multi-centre studies would be necessary in the future in order to be able to make generally valid recommendations.

2. Medizinischer Hintergrund

2.1. Definition

Neuroendokrine Neoplasien stellen eine Kategorie von Neoplasien dar, die definiert werden durch ihre neuroendokrine Differenzierung und in der Histologie auf einer positiven Immunfärbung für Chromogranin A und Synaptophysin basieren. Neuroendokrine Neoplasien können überall im Körper auftreten, von endokrinen Organen, Nervenstrukturen oder dem so genannten diffusen neuroendokrinen System ausgehen. Mehr als die Hälfte werden im gastroenteropankreatischen Trakt gefunden und, obwohl relativ selten, steigt deren Inzidenz in den letzten drei Jahrzehnten stetig an. Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore sind eine eigenständige, wenn auch heterogene Krebskategorie, wenn man deren klinisches Verhalten, die Morphologie, die spezifischen beteiligten Zelltypen und die biologischen und genetischen Eigenschaften betrachtet. Neuroendokrin ist definiert, wenn zumindest zwei Marker der neuroendokrinen Differenzierung (z. B. Chromogranin A und Synaptophysin) in einer Mehrheit der neoplastischen Zellen exprimiert werden. Fälle, in denen nur zumindest 30 Prozent der neoplastischen Zellen neuroendokriner Natur sind, werden definiert als Gemischte-Neuroendokrine-Nicht-Neuroendokrine Neoplasien (MiNEN). Die Klassenunterscheidung basiert auf der Morphologie und unterteilt neuroendokrine Neoplasien (NEN) in gut und schlecht differenzierte Formen. Die gut differenzierten Neoplasien werden derzeit definiert als neuroendokrine Tumore (NET) und schlecht differenzierte Neoplasien als neuroendokrine Karzinome (NEC). In der Histologie repräsentieren neuroendokrine Tumore die strukturellen (wenn vorhanden) und zytologischen Eigenschaften ihrer nicht-neoplastischen Gegenstücke. Schlecht differenzierte neuroendokrine Neoplasien, die neuroendokrinen Karzinome, sind charakterisiert durch die ungeordnete solide Proliferation stark atypischer Zellen, mit reichlicher oder diffuser Nekrose und offensichtlichen, oft atypischen Mitosen. Bei neuroendokrinen Karzinomen werden zwei Varianten beschrieben: der kleinzellige Typ und der großzellige Typ. (1)

2.2. Epidemiologie

Neuroendokrine Neoplasien machen 0,5 Prozent aller Malignome aus. 62 bis 70 Prozent der neuroendokrinen Tumore haben ihren Ursprung im gastroenteropankreatischen System. (2)

2.2.1. Neuroendokrine Tumore des Magens

Neuroendokrine Tumore des Magens machen in verschiedenen Studien 5 bis 23 Prozent aller neuroendokrinen Tumore des Verdauungstraktes aus. (3, 4) Die Inzidenz der neuroendokrinen Tumore des Magens erhöhte sich um circa das 15-Fache (3, 5), was möglicherweise auf den vermehrten Einsatz von Gastroskopien zurückzuführen ist. (3, 6) Weitere mögliche Faktoren für die gestiegene Inzidenz sind die häufigere Evaluation von subepithelialen Läsionen mit endoskopischem Ultraschall (EUS), verbesserte immunhistochemische Färbung, höher auflösende Bildgebungsmodalitäten, PET-CTs, Tumor-Biomarker sowie ein gestiegenes Bewusstsein für die Diagnose. (6) In den letzten 40 Jahren ist die Inzidenz von neuroendokrinen Tumoren im Magen von 0.309 auf 6.149 pro 1.000.000 Personen angestiegen. (3) Bezogen auf alle Neoplasien des Magens sind etwa 2 Prozent davon neuroendokrine Tumore. Die durch eine 2015 durchgeführte Studie geschätzte Prävalenz von Neuroendokrinen Tumoren in Europa lag bei 0.32 pro 10.000. (7)

2.2.2. Neuroendokrine Tumore des Rektums

Die Inzidenz für rektale neuroendokrine Tumore erhöhte sich in den letzten 30 Jahren um das 10-Fache und liegt in etwa bei 1 pro 100.000 pro Jahr. (6) Der Anteil an rektalen neuroendokrinen Tumoren bezogen auf alle gastroenterointestinalen neuroendokrinen Tumoren liegt bei 12 bis 27 Prozent. (8) 1 bis 2 Prozent aller rektalen Tumore sind neuroendokrinen Ursprungs. (8, 9)

Das mittlere Diagnosealter von rektalen neuroendokrinen Tumoren liegt bei ungefähr 56 Jahren. Etwas häufiger sind Männer von der Erkrankung betroffen. (6) Sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz ist in der afroamerikanischen und asiatischen Population höher als bei Kaukasiern. (6, 10)

Die Inzidenz von rektalen neuroendokrinen Tumoren ist positiv assoziiert mit jungem Alter, männlichem Geschlecht, Alkohol und LDL-Spiegel. (11)

2.3. Ätiologie/Pathogenese

2.3.1. Magen

Die meisten neuroendokrinen Tumore des Magens entwickeln sich aus enterochromaffin-ähnlichen Zellen und nur ein kleiner Anteil entwickelt sich aus nicht-enterochromaffin-ähnlichen Zellen. Die neuroendokrinen Tumore des Magens werden in vier Typen eingeteilt. (6)

Den größten Anteil bilden mit 70 bis 80 Prozent Typ 1-Tumore. Diese sind assoziiert mit einer chronisch atrophen Autoimmungastritis. Patient/-innen haben Anti-Parietalzell-Antikörper oder Anti-Intrinsic-Factor-Antikörper, die zur Destruktion der Parietalzellen im Magen führen, wodurch weniger HCl gebildet wird, und eine Achlorhydrie entsteht. Als Reaktion darauf wird die Gastrinproduktion durch die G-Zellen gesteigert und es kommt zur Hypergastrinämie. Dieser Hormonexzess fördert eine Hyperplasie der enterochromaffin-ähnlichen Zellen, wodurch es zum Auftreten von multiplen kleinen Läsionen kommt, welche meist ein wenig aggressives Verhalten aufweisen und eine gute Prognose haben. (12)

5 bis 10 Prozent der neuroendokrinen Tumore des Magens bilden Typ 2-Tumore. Diese gehen ebenfalls mit einer Hypergastrinämie einher, jedoch entsteht diese aufgrund eines Zollinger-Ellison-Syndroms, welches meist in Zusammenhang mit einem MEN-1 Syndrom auftritt. Der Weg der Entstehung eines neuroendokrinen Tumors führt hier, wie auch bei Typ 1, über die exzessive Gastrinproduktion zur Hypertrophie und Hyperplasie der enterochromaffin-ähnlichen Zellen. Die Läsionen sind hier ebenfalls meist klein und multipel. (7)

Typ 3-Tumore sind sporadisch und mit keinen bisher bekannten klinischen Zuständen assoziiert. Zwischen 10 und 20 Prozent der neuroendokrinen Tumore des Magens fallen in diese Gruppe. Sowohl die Gastrin- als auch die HCl-Produktion liegen hier im Normalbereich, bis auf Ausnahmefälle, in denen der Tumor selbst Gastrin bildet. Charakteristisch für diese Untergruppe sind singuläre Läsionen, die meist größer als 1 cm sind und eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Entwickeln von regionalen und systemischen Metastasen aufweisen. Mehr als die Hälfte dieser Patient/-innen befinden sich bei Diagnose bereits in einem Stadium mit Metastasen, meist in der Leber. (7)



Abbildung 1: neuroendokriner Tumor des Magens Typ 3
(zur Verfügung gestellt von Prim. Univ.-Prof. Dr. Schöfl)

2.3.2. Rektum

Bei neuroendokrinen Tumoren des Rektums wird zwischen L-Zell- und EC-Zell-Tumoren unterschieden. Erstere sind der häufigere Typ und die Läsionen sind eher klein und oberflächlich, letztere haben eine ähnliche morphologische Charakteristik wie jene Tumoren im Dünndarm oder Colon. (13) Eine andere mögliche Einteilung erfolgt in L-Zell- und Nicht-L-Zell-Typ. Der L-Zell-Typ ist der häufigere, Nicht-L-Zell-Typ-Tumore sind meist größer und weisen ein erhöhtes Risiko für eine Lymphgefäßinvasion auf und haben eine schlechtere Prognose. (14)

2.4. Risikofaktoren

2.4.1. Magen

Zwei Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen der Familienanamnese und neuroendokrinen Tumoren des Magens. Eine Fall-Kontroll-Studie aus den USA berichtete, dass die OR für neuroendokrine Tumoren des Magens bei 2.30 (95 % CI 1.10-5.20) für jede positive Familienanamnese für Krebs (definiert als Verwandte ersten oder zweiten Grades mit einer registrierten Krebsdiagnose) und 2.50 (95 % CI 1.10-6.30) für Verwandte ersten Grades liegt. Eine positive Familienanamnese für andere spezifische Krebsarten unter erstgradig Verwandten hatte keinen signifikanten Zusammenhang für die Entwicklung eines neuroendokrinen Tumors des Magens. Die Ergebnisse einer populations-basierten Studie aus Schweden zeigte, dass das Risiko für einen neuroendokrinen Tumor des Magens (i) bei den Nachkommen von Patient/-innen, die von einem invasiven Krebs (ausgenommen Karzinoid-Tumoren) betroffen waren, nicht signifikant erhöht war; (ii) bei Nachkommen von Patient/-innen, die von einem Karzinoid-Tumor betroffen waren, nicht signifikant erhöht war; (iii) erhöht war unter Personen, deren Geschwister an Ovarialkarzinom (RR 6.06, 95 % CI 1.49-24.60) und Karzinomen der Harnorgane (RR 5.24, 95 % CI 1.29-21.40) litten. Eine Fall-Kontroll-Studie aus den USA zeigte, dass Diabetes in der

Vorgeschichte einen signifikanten Risikofaktor für einen neuroendokrinen Tumor des Magens (OR 4.90, 95 % CI 2.00-12.30) darstellt, wohingegen Zigarettenrauchen, Alkoholkonsum und BMI nicht signifikant assoziiert waren mit dem Risiko für einen neuroendokrinen Tumor des Magens. (15)

Typ 1-Tumore, der häufigste Subtyp, sind assoziiert mit chronisch atropher Gastritis, einschließlich Autoimmungastritis und Helicobacter pylori assoziierter atropher Gastritis. Patient/-innen mit einem Typ 1-Tumor im Zusammenhang mit einer Autoimmungastritis, können auch weitere Autoimmunerkrankungen (u.a. Typ 1 Diabetes mellitus, Autoimmunthyreoiditis und primär biliäre Zirrhose) oder eine perniziöse Anämie aufweisen. Typ 2-Tumore sind assoziiert mit multipler endokriner Neoplasie Typ 1 und Zollinger-Ellison-Syndrom (MEN1-ZES). Typ 2-Tumore werden bei 13 bis 27 Prozent der Patient/-innen mit MEN1-ZES entdeckt, jedoch nur bei 0 bis 2 Prozent der Patient/-innen mit sporadischem Zollinger Ellison Syndrom (ohne MEN1). (16)

2.4.2. Rektum

Patient/-innen mit entzündlichen Darmerkrankungen haben ein höheres Risiko, einen neuroendokrinen Tumor im Rektum zu entwickeln. Es wird vermutet, dass der Zusammenhang zwischen einem neuroendokrinen Tumor und der entzündlichen Darmerkrankung in der erhöhten Anzahl an neuroendokrinen Zellen in der entzündeten Mukosa liegt. Möglicherweise ist eine langjährige Entzündung der Mukosa verantwortlich für das Entwickeln einer panzellulären Dysplasie, die epitheliale Zellen, Becherzellen, Paneth-Zellen und neuroendokrine Zellen betrifft. (17)

Drei Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen der Familienanamnese und rektalen neuroendokrinen Tumoren. Eine Querschnittsstudie, die mit 62 171 Koreaner/-innen, die sich einer Screening-Koloskopie unterzogen, durchgeführt wurde, fand keinen Zusammenhang zwischen Verwandten ersten Grades mit kolorektalem Krebs und der Entwicklung eines rektalen neuroendokrinen Tumors (OR 1.70, 95 % CI 0.79-3.67). Die Ergebnisse einer schwedischen Studie zeigten, dass das Risiko für einen rektalen neuroendokrinen Tumor für Individuen mit einer elterlichen Vorgeschichte eines Karzinoidtumors bei 2.43 (95 % CI 0.34-17.40) liegt. Eine Fall-Kontroll-Studie aus den USA berichtete über einen statistisch nicht signifikanten Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines rektalen neuroendokrinen Tumors und der Familienanamnese. Die geschätzte OR für rektale neuroendokrine Tumore war 2.10 (95 % CI 0.9-4.8) für jede positive Familienanamnese für Krebs (definiert als Verwandte ersten oder zweiten Grades mit einer registrierten Krebsdiagnose) und 1.70 (95 % CI 0.7-4.40) für Verwandte ersten Grades. (15)

Eine Fallkontroll- und eine Querschnittsstudie untersuchten Tabakrauchen und rektale neuroendokrine Tumore. Beide Studien beschrieben keinen signifikanten Zusammenhang. Die Effektschätzungen für Jemals- versus Nie-Raucher waren 1.50 (95 % CI 0.70-3.30) und 1.11 (95 % CI 0.69-1.78). In der US-Studie zeigten Raucher im Vergleich zu Nicht-Rauchern keinen signifikanten Trend im Risiko für die Entwicklung eines neuroendokrinen Tumors des Rektums in Bezug auf die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag. Für Proband/-innen mit ≤ 20 Packyears war die OR 1.10 (95 % CI 0.40-2.80) verglichen mit Nicht-Rauchern. Für Proband/-innen > 20 Packyears war die OR 1.30 (95 % CI 0.50-3.70). Die Metaanalyse lieferte eine angepasste zusammenfassende Effektschätzung von 1.20 (95 % CI 0.80-1.80, $I^2=0.0\%$, $P=0.521$) für Raucher verglichen mit Nie-Rauchern. (15)

Eine Fall-Kontroll- und eine Querschnittsstudie untersuchte den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und der Entwicklung eines rektalen neuroendokrinen Tumors. Eine Studie aus den USA beschrieb keinen signifikanten Zusammenhang. Im Gegensatz dazu beschrieb eine Studie aus Korea Alkoholkonsum ($\geq 20g$ Alkohol/Tag) als einen unabhängigen Risikofaktor für

rektale neuroendokrine Tumore (OR 1.56, 95 % CI 1.01-2.42). Die Metaanalyse der Fall-Kontroll-Daten ergab eine angepasste zusammenfassende Effektschätzung von 1.53 (95 % CI 0.99-2.35, $I^2=0.0$ %, $P=0.630$) für starke Alkoholtrinker/-innen verglichen mit Nie-Trinker/-innen. (15)

Eine Fall-Kontroll-Studie und eine Querschnittsstudie untersuchte den BMI und rektale neuroendokrine Tumore. Beide Studien beschrieben keine signifikante Assoziation. Die Metaanalyse ergab eine angepasste zusammenfassende Effektschätzung von 0.67 (95 % CI 0.41-1.10, $I^2=0.0$ %, $P=0.528$) für übergewichtige Individuen verglichen mit normalgewichtigen. (15)

Eine Querschnittsstudie aus Korea fand heraus, dass ein niedriger High-Density Lipoprotein-Cholesterol Level einen unabhängigen Risikofaktor für rektale neuroendokrine Tumore (OR 1.85, 95 % CI 1.10-3.11) darstellt, während Fettleber, metabolisches Syndrom, abdominale Fettleibigkeit, Blutdruck, Nüchtern glukose, Triglyceride und Insulinresistenz, die mit dem Homöostasemodell zur Beurteilung der Insulinresistenz ermittelt wurden, nicht mit rektalen neuroendokrinen Tumoren assoziiert waren. Eine US-amerikanische Fall-Kontroll-Studie untersuchte die Rolle von Diabetes auf das Risiko von rektalen neuroendokrinen Tumoren und beschrieb keinen konsistenten Zusammenhang. (15)

2.5. Symptomatologie

2.5.1. Magen

Meist erfolgt die Diagnose eines neuroendokrinen Tumors zufällig bei einer Gastroskopie, da selten spezifische Symptome vorhanden sind. (14, 18) Häufig wird die Gastroskopie zur Abklärung einer Anämie oder bei unspezifischen abdominalen Symptomen durchgeführt. (18, 19) In seltenen Fällen kommen diese Tumore bei systemischen Syndromen, insbesondere dem Zollinger-Ellison-Syndrom, vor. (14) Auch wenn Typ 3-Tumoren ebenfalls zufällig entdeckt werden können, so präsentieren sich diese häufiger als Typ 1- oder Typ 2-Tumore mit Anorexie, Dyspepsie, Perniziöser- oder Eisenmangel-Anämie. (20)

Das klassische Karzinoid-Syndrom mit Hautrötung, Tachykardie und sekretorischem Durchfall kommt selten vor. Wenn es bei neuroendokrinen Tumoren des Magens auftritt, dann meist bei Patient/-innen mit Lebermetastasen. (4)

2.5.2. Rektum

Auch rektale neuroendokrine Tumore werden häufig zufällig im Rahmen einer Coloskopie diagnostiziert. Mögliche Symptome, die auftreten können, sind Beschwerden oder Schmerzen im Analbereich, Blut im Stuhl sowie Änderungen der Stuhlgewohnheiten. (13) Eine hormonelle Aktivität und Symptome eines Karzinoid-Syndroms kommen im Gegensatz zu neuroendokrinen Tumoren im Dünndarm selten vor. (21)

2.5.3. Carcinoid-Syndrom

Das Carcinoid-Syndrom ist ein paraneoplastisches Syndrom, das mit der Sekretion von etwa 40 verschiedenen vasoaktiven Hormonen, vorwiegend 5-Hydroxytryptamin assoziiert ist. Das Carcinoid-Syndrom beinhaltet auch die Sekretion von Histamin (primäre neuroendokrine Tumore des Magens), Kallikrein, Prostaglandin E und F und Tachykinin. Am häufigsten wird ein Carcinoid-Syndrom von Tumoren mit Ursprung im letzten Drittel des Duodenums bis zum proximalen Colon transversum (auch als „Midgut“ bezeichnet) verursacht. Tumore mit Ursprung zwischen Ösophagus und den ersten zwei Dritteln des Duodenums („Foregut“) haben einen Mangel an

aromatischer Aminosäuredecarboxylase, welche 5-Hydroxytryptophan in 5-Hydroxytryptamin umwandelt. Diese Tumore produzieren daher 5-Hydroxytryptophan und Histamin anstatt von 5-Hydroxytryptamin und erzeugen daher selten Symptome eines Carcinoid-Syndroms. Tumore mit Ursprung zwischen distalem Colon transversum und Anus („Hindgut“) sezernieren selten 5-Hydroxytryptamin oder andere vasoaktive Hormone und sind daher, auch im metastasierten Stadium, nicht assoziiert mit hormonellen Syndromen. (22) Patient/-innen mit Carcinoid-Syndrom präsentieren sich mit Episoden von Flush, Diarrhoe, abdominalen Schmerzen und selten auch Bronchospasmus. (23)

Chronische Komplikationen eines Carcinoid-Syndroms beinhalten Herzklappenerkrankungen, Mesenterialfibrose, Mangel an Niacin (Demenz, Diarrhoe, Dermatitis) und Mangel an Tryptophan (neuropsychologische Symptome). (24)

Das Carcinoid Syndrom tritt bei neuroendokrinen Tumoren des Magens selten auf und die klinische Manifestation ist atypisch und besteht ausschließlich aus Rötungen aufgrund der Histamin-Produktion. Eine Symptomkontrolle wird mittels Somatostatin-Analoga (Octreotid und Lanreotid) und in refraktären Fällen mit niedrigen Dosen von Interferon alpha erreicht. (12)

2.5.4. Carcinoid-Krise

Eine Carcinoid-Krise ist eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation eines Carcinoid-Syndrom, verursacht durch eine plötzliche Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin und anderen vasoaktiven Peptiden wie Histamin, Kallikrein oder Katecholaminen, welche durch Manipulation am Tumor während einer Operation, einer perkutanen Nadelbiopsie oder auch nur Anästhesie ausgelöst wird. Die Carcinoid-Krise manifestiert sich mit Hypo- oder Hypertension, Diarrhö, Bronchokonstriktion, Flush und Azidose. (22)

2.6. Klassifikation

2.6.1. TNM-Klassifikation

Das Tumor Node Metastasis (TNM) Klassifikationssystem ist für neuroendokrine Tumore spezifisch und auch noch weiter spezifiziert nach Ursprungsort des Tumors. Entwickelt wurde es nach den Vorschlägen der ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society). Die Einteilung basiert hier auf der Größe und/oder der Invasion des neuroendokrinen Tumors für den Buchstaben T, auf das Vorhandensein von einem oder mehreren (abhängig vom Ursprungsort des Tumors) betroffenen Lymphknoten für N und auf den pathologischen Nachweis von Fernmetastasen für M. Die Staging-Tools für neuroendokrine Tumoren unterscheiden sich von jenen, die für andere Karzinome im Verdauungstrakt verwendet werden, letztere kommen jedoch bei neuroendokrinen Karzinomen zur Anwendung. (1)

TNM - Magen	
T - Primärtumor	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
Tis	In situ Tumor/Dysplasie (< 0,5mm)
T1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa und ≤ 1cm
T2	Tumor infiltriert Muskularis propria oder Subserosa oder > 1 cm

T3	Tumor durchbricht Serosa			
T4	Tumor infiltriert angrenzende Strukturen Für jedes T, (m) ergänzen bei multiplen Tumoren			
N – regionale Lymphknoten				
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar			
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen			
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen			
M - Fernmetastasen				
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar			
M0	Keine Fernmetastasen			
M1	Fernmetastasen			
Krankheitsstadium		T	N	M
Stage	0	Tis	N0	M0
Stage	I	T1	N0	M0
Stage	IIa	T2	N0	M0
	IIb	T3	N0	M0
Stage	IIIa	T4	N0	M0
	IIIb	Jedes T	N1	M0
Stage	IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 1: TNM Klassifikation und Staging für neuroendokrine Tumore des Magens (25)

TNM - Rektum	
T - Primärtumor	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Tumor infiltriert Mukosa oder Submukosa T1a Größe < 1 cm T1b Größe 1 - 2 cm
T2	Tumor infiltriert Muskularis propria oder Größe > 2 cm
T3	Tumor infiltriert Subserosa/perikolisches/perirektales Fett
T4	Tumor infiltriert direkt andere Organe/Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
Für jedes T, (m) ergänzen bei multiplen Tumoren	
N – regionale Lymphknoten	
NX	Regionaler Lymphknotenstatus nicht beurteilbar
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
M - Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Krankheitsstadium		T	N	M
Stage	IA	T1a	N0	M0
	IB	T1b	N0	M0
Stage	IIA	T2	N0	M0
	IIB	T3	N0	M0
Stage	IIIA	T4	N0	M0
	IIIB	Jedes T	N1	M0
Stage	IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 2: TNM Klassifikation und Staging für neuroendokrine Tumore des Rektums (26)

2.6.2. WHO-Klassifikation

Das aktuelle WHO-Klassifikationssystem 2019 für die Nomenklatur von gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren basiert auf den histopathologischen Befunden, die die Tumor-Differenzierung, die Mitoserate sowie den Ki-67-Index berücksichtigen. (24)

Terminologie	Differenzierung	Grad	Mitoserate (Mitosen/2mm ²)	Ki-67-Index
NET, G1	Gut differenziert	low	< 2	< 3 %
NET, G2		intermediate	2 - 20	3 – 20 %
NET, G3		high	> 20	> 20 %
NEC, kleinzelliger Typ (SCNEC)	Schlecht differenziert	high	> 20	> 20 %
NEC, großzelliger Typ (LCNEC)			> 20	> 20 %
MINEN (gemischte neuroendokrine-nicht neuroendokrine Neoplasie)	Gut oder schlecht differenziert	variabel	variabel	variabel

Tabelle 3: Klassifikation und Grading-Kriterien für neuroendokrine Neoplasien im Gastrointestinaltrakt und von hepatopankreatobiliären Organen (27)

Die Mitoseraten werden ausgedrückt als die Anzahl an Mitosen pro 2 mm², was wiederum durch das Zählen von 50 Feldern mit je 0,2 mm² durchgeführt wird. In Summe werden dabei in einer Gesamtfläche von 10 mm² die Mitosen gezählt. Der Ki-67-Proliferationsindex wird bestimmt durch das Zählen von mindestens 500 Zellen in den Regionen, in denen die Färbung nach diesem Marker das höchste Ansprechen (hot-spots), die in der Überblicksvergrößerung identifiziert werden, zeigt. Die finale Einteilung erfolgt nach jenem Proliferationsindex, der die Neoplasie in der höheren Kategorie einordnet. Schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome werden formal nicht gegradet, werden jedoch per Definition als high-grade betrachtet. Bei den meisten gemischten neuroendokrinen-nicht-neuroendokrinen Neoplasien sind beide Komponenten schlecht differenziert. Der neuroendokrine Anteil weist dabei meist Proliferationsindices in denselben Bereichen wie andere neuroendokrine Karzinome auf. Für die Möglichkeit, dass einer der beiden Anteile gut differenziert sein könnte, lässt diese konzeptionelle Kategorie dies auch zu.

Wenn möglich, dann sollte aus diesem Grund für jede Komponente ein separates Grading durchgeführt werden. (27)

2.7. Diagnostik

2.7.1. Endoskopie

2.7.1.1. Magen

Typischerweise wird eine Gastroskopie zur Anämieabklärung oder bei dyspeptischen Beschwerden durchgeführt und dabei ein neuroendokriner Tumor im Magen entdeckt. Sowohl Typ 1 als auch Typ 2 sind meist im Magenfundus lokalisiert. (20)

Das endoskopische Bild zeigt bei Typ 1-Tumoren eine vorgewölbte helle, gelbe oder orange Antrumukosa mit transparenten Blutgefäßen neben der glatten und rötlichen Schleimhaut in gesunden Bereichen. Die neuroendokrinen Typ 1-Tumore zeigen sich als kleine rötliche Polypen, die oft multipel vorkommen. Das Bild bei Typ 2-Tumoren zeigt meist kleine, multiple Läsionen, die Magenschleimhaut zeigt sich in den Biopsien normal oder hypertrophiert. (12)

Neben Proben aus dem eigentlichen Tumor sollten auch Biopsien aus der normalen umgebenden Mukosa im Corpus und Fundus genommen werden, um zu beurteilen, ob eine atrophe Gastritis, intestinale Metaplasie oder eine enterochromaffin-ähnliche Zellen-Hyperplasie zugrunde liegt. Biopsien aus dem Antrum sind zur Beurteilung einer möglichen G-Zellen Hyperplasie und des *Helicobacter pylori*-Status notwendig. (28)

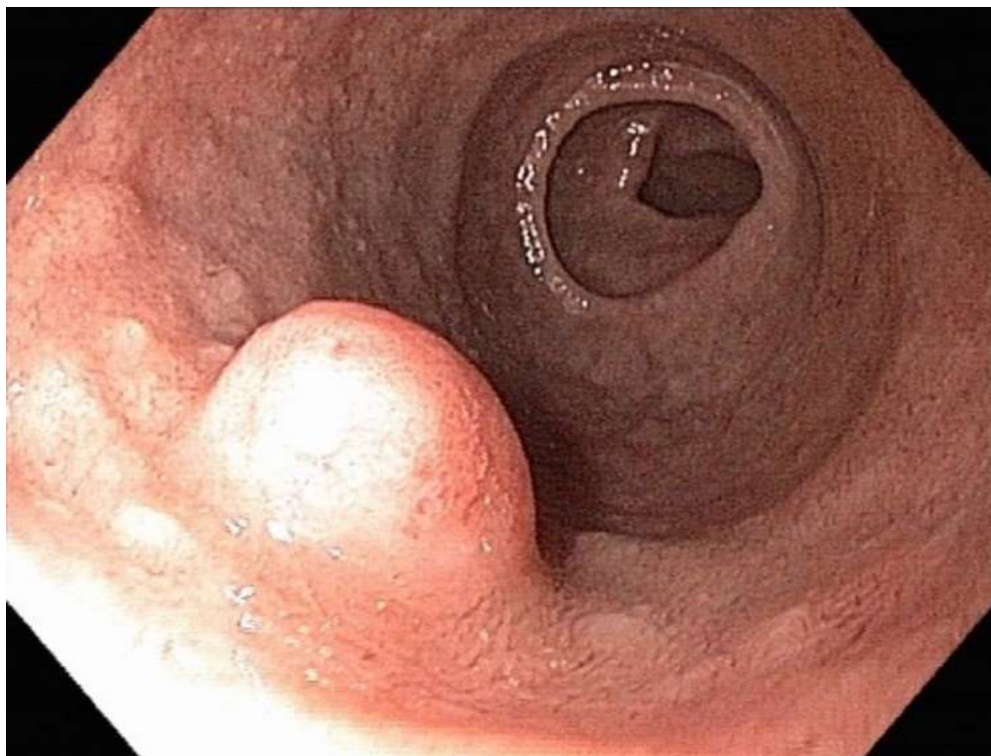


Abbildung 2: Submuköser Tumor - NET im Duodenum
(zur Verfügung gestellt von Prim. Univ.-Prof. Dr. Schöfl)

2.7.1.2. Rektum

In der Endoskopie präsentieren sich rektale neuroendokrine Tumore gewöhnlich klein (unter 10 mm Durchmesser) und sind 5 bis 10 cm von der Linea dentata entfernt. Das typische Aussehen sind regelmäßige Läsionen mit einer gelben oder weißen Reflexion und einer glatten, intakten Mukosa darüber. Atypische Manifestationen beinhalten Läsionen mit einer zentralen Einziehung, Ulzeration oder Narbe. Auch Läsionen mit einer zentralen Hyperämie oder flach sitzende kleine Polypen, die schwer von hyperplastischen Polypen zu unterscheiden sind, fallen in diese Gruppe. (21)



Abbildung 3: Submuköser Tumor im Rektum – NET
(zur Verfügung gestellt von Prim. Univ.-Prof. Dr. Schöfl)

2.7.2. Endoskopischer Ultraschall

Wurden vor der Tumoresektion Biopsien entnommen oder wird ein rektaler neuroendokriner Tumor vermutet, so spielt der endoskopische Ultraschall (EUS) eine große Rolle in der präoperativen Planung. Der endoskopische Ultraschall ist ein Endoskop, an dessen Spitze sich ein hochfrequenter Ultraschall befindet, der es ermöglicht, die histologischen Schichten der Wand des Gastrointestinaltrakts zu visualisieren. Rektale neuroendokrine Tumore erscheinen dabei als glatte, hypoechogene, submukosale Läsionen auf dem endoskopischen Ultraschallbild. In den Consensus Guidelines der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) wird der endoskopische Ultraschall empfohlen, um die Tumorgöße, die Invasionstiefe und die Beteiligung von Lymphknoten zu beurteilen und dadurch den angemessenen Folgeeingriff zu bestimmen. (10) Besonders nützlich ist der Einsatz von endoskopischem Ultraschall für neuroendokrine Tumoren im Magen, Duodenum, Pankreas und Rektum. Der endoskopische Ultraschall ist die sensitivste Methode zur Detektion von rektalen neuroendokrinen Tumoren. Ein weiterer Vorteil ist, dass mit Hilfe von endoskopischem Ultraschall Feinnadel-Aspirationen bzw. -Biopsien durchgeführt werden können, um Gewebe zu gewinnen. Dieses kann wiederum zytologisch oder histologisch und molekularbiologisch analysiert werden. Bei Kandidat/-innen, die sich schlecht für eine chirurgische Intervention eignen, kann eine Radiofrequenz-Ablationssonde platziert werden. Nachteile des endoskopischen Ultraschalls sind die Abhängigkeit von Bediener/-innen und eine auf den lokalen Bereich begrenzte Beurteilbarkeit im Vergleich zu umfassenderen Bildgebungstechniken. (2)

2.7.3. Histologie

Eine histologische Aufarbeitung ist notwendig, um die Diagnose eines gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumors stellen zu können. In der Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2019 wird bei diesen Tumoren zwischen neuroendokrinen Tumoren Grad 1, 2 und 3 und neuroendokrinen Karzinomen unterschieden. (2)

2.7.3.1. Histopathologie

Low-Grade neuroendokrine Tumore (Grad 1 und 2) zeigen dabei klassische organoide Architektur, jedoch können verschiedene Muster erkannt werden, wie trabekulär, glandulär, tubuloacinär und solid. Die Tumorzellen sind einförmig mit runden Nuclei und fein granuliertem Zytoplasma. Das Chromatin ist gepunktet und wird klassisch als „Salz und Pfeffer“ bezeichnet. High-grade neuroendokrine Tumore (Grad 3) besitzen viele überlappende Eigenschaften mit low-grade neuroendokrinen Tumoren, mit dem entscheidenden Unterschied, dass sie eine höhere mitotische Aktivität und höhere Proliferationsindices (Ki-67) aufweisen. Selten zeigen high-grade neuroendokrine Tumore auch ausgeprägte Kernpolymorphismen, diffuse Infiltrationsmuster und Nekrose. Solche Eigenschaften können eine Unterscheidung von high-grade neuroendokrinen Tumoren und neuroendokrinen Karzinomen erschweren, weshalb Zusatzstudien bei high-grade Tumoren notwendig sind. Neuroendokrine Karzinome sind schlecht differenziert, mit signifikanten Atypien und weisen häufig geografische Nekrosen auf. Neuroendokrine Karzinome können weiter unterteilt werden in klein- und großzellige neuroendokrine Karzinome. Die kleinzellige Variante wächst typischerweise in soliden, diffusen, blattartigen Mustern und die Tumorzellen haben ein spärliches Zytoplasma und Kernformationen mit hyperchromatischen Nuclei und unscheinbaren Nucleoli. Die großzellige Variante zeigt mäßig bis reichlich Zytoplasma, vesikuläre Nuclei und prominente Nucleoli. Das klassische „Salz und Pfeffer“ Chromatin wird nicht erkannt. (2) Die typischen Eigenschaften von gut-differenzierten neuroendokrinen Tumoren können in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung beobachtet werden. (20)

2.7.3.2. Immunhistochemie

Immunhistochemische Färbungen für neuroendokrine Differenzierung werden verwendet, um die Diagnose zu bestätigen. Die gebräuchlichsten sind hier Chromogranin und Synaptophysin, wobei ersteres eine höhere Spezifität und letzteres eine höhere Sensitivität für neuroendokrine Differenzierung aufweist. Weitere neuroendokrine Marker sind Neuron-spezifische Enolase und CD56. Insulinoma-associated Protein 1 ist ein erst kürzlich identifizierter Marker, von dem angenommen wird, dass er eine hohe Spezifität für neuroendokrine Differenzierung aufweist. (2) Sowohl Synaptophysin als auch Chromogranin A werden von gut-differenzierten neuroendokrinen Tumoren diffus exprimiert, wohingegen bei schlecht differenzierten Tumoren die Positivität für Synaptophysin bestehen bleibt, die Expression von Chromogranin A verloren geht und die Expression von Neuron-spezifischer Enolase erworben wird. (29) Bei weniger differenzierten neuroendokrinen Neoplasien können mehrere Marker notwendig sein, um die neuroendokrine Ätiologie zu bestätigen. In etwa 25 Prozent der neuroendokrinen Karzinome kann möglicherweise eine Expression von Chromogranin und Synaptophysin fehlen, was auf eine verringerte Zahl an dense-core Granula zurückzuführen ist. (2)

2.7.4. Bildgebung

2.7.4.1. Transabdomineller Ultraschall

Häufig wird ein transabdomineller Ultraschall aufgrund von unspezifischen abdominellen Beschwerden als erstes Screening-Tool in der Diagnose einer gastrointestinalen neuroendokrinen Neoplasie durchgeführt, obwohl er bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren nützlicher ist. Werden Läsionen gefunden, so erscheinen sie als hypoechogene Läsionen mit einem hyperechogenen Rand oder als hyperechogene Läsionen ausgehend von der Wand des Gastrointestinaltrakts. Besteht bereits ein metastasiertes Erkrankungsstadium, so kann die Leber verschiedenen große echoreiche Läsionen mit einem hypoechogenen Halo zeigen. Abhängig vom Primärtumor kann eine meseneteriale, periportale oder peripankreatische Lymphadenopathie auftreten. Diese Läsionen können in der Dopplersonografie eine interne Vaskularität aufweisen (gerne hypervaskulär). Die Sensitivität eines transabdominellen Ultraschalls in der Detektion von neuroendokrinen Tumoren variiert je nach Lokalisation von 13 bis 27 Prozent, für die Detektion von Lebermetastasen liegt die Sensitivität bei 85 bis 90 Prozent. (24)

Die Möglichkeit der Verwendung eines Kontrastmittels erhöht die Sensibilität des Ultraschalls und erlaubt es, Leberläsionen zu charakterisieren, wenn diese in der Computer- oder Magnetresonanztomografie nicht eindeutig klassifiziert werden konnten, da der Ultraschall mit Kontrastmittel bei der Biopsie von Leberläsionen helfen kann. Auch wenn der Ultraschall nicht Standard ist in der Therapieüberwachung, so kann er bei der Überwachung von Lebermetastasen, die in der Computer- oder Magnetresonanztomografie nicht klar sichtbar sind, oder bei jungen Patient/-innen, um die Strahlendosis zu reduzieren, hilfreich sein. Zusätzlich kann der intraoperative Ultraschall auch während Operationen ein Hilfsmittel sein. (30)

2.7.4.2. CT

Die Computertomografie ist eine weit verbreitete, standardisierte und reproduzierbare Technik, die im Allgemeinen zu guten diagnostischen Ergebnissen führt, wodurch sie zur radiologischen Basisbildgebungsdiagnostik für neuroendokrine Neoplasien wird. Die Sensitivität für suspektierte Tumore liegt bei 73 Prozent, für unbekannte Primärtumore bei 95 Prozent, für Lebermetastasen bei 80 Prozent und für extrahepatische Metastasen bei 75 Prozent. Die Grenze für die Detektion liegt bei 0,5 cm. Die morphologische Bildgebung kann möglicherweise scheitern bei der Detektion von kleinen Tumoren, besonders wenn diese im Magen, Duodenum oder Dünndarm lokalisiert sind. (31)

Bei rektalen neuroendokrinen Tumoren soll nach einer Evaluation mit endoskopischem Ultraschall, der die Primärläsion beschreiben kann, eine Computertomografie durchgeführt werden, um mögliche regionale Metastasen und Fernmetastasen zu entdecken. Falls sich in der Computertomografie ein unklares Bild ergibt, kann eine ergänzende Magnetresonanztomografie durchgeführt werden. Die ENETS empfiehlt, eine Computertomografie oder Magnetresonanztomografie durchzuführen, wenn der Durchmesser der Primärläsion über 10 mm beträgt oder wenn nach der Resektion ein Resttumor oder eine metastasierte Erkrankung vermutet wird. (9)

2.7.4.3. MRT

Eine MRT-Untersuchung wird immer häufiger verwendet, um die lokale Tumorausbreitung und die Lymphknotenbeteiligung zu beurteilen und das chirurgische Management für Läsionen größer als 1 cm festzulegen. (32)

2.7.4.4. Funktionelle Bildgebung

Die Bildgebung mittels Somatostatinrezeptoren ist seit der Entdeckung der Überexpression von Somatostatinrezeptoren, im speziellen SubTyp 2, in neuroendokrinen Tumorzellen in den 1980er Jahren von Interesse. Diese Art der Bildgebung wird seit über 20 Jahren klinisch eingesetzt, seit 1994 erstmals ¹¹¹In-pentetreotide (OctreoScan®) für die planare Ganzkörper- und SPECT/CT-Untersuchung zugelassen wurde. Kürzlich wurde diese Untersuchung weitgehend von ⁶⁸Ga-markierten Somatostatin-Rezeptor-Analoga-Agenten (⁶⁸Ga-DOTA-SSTR) PET/CT abgelöst. ⁶⁸Ga-DOTATATE wurde 2016 zugelassen und ⁶⁸Ga-DOTATOC wurde 2019 zugelassen. Zusätzlich zur höheren Auflösung bei PET gegenüber SPECT weisen ⁶⁸Ga-DOTA-SSTR-Agenten eine signifikant höhere Affinität zu SSTR-Sub-Typ 2 auf, verglichen mit ¹¹¹In-DTPA-Octreotide, wodurch sich für erstere eine signifikant höhere Detektionsrate von neuroendokrinen Tumoren ergibt. (33) Empfohlen wird eine ⁶⁸Ga-DOTA-konjugierte Peptide PET/CT Untersuchung zum Staging, Restaging nach Therapie und zur Beurteilung der Prognose. Des Weiteren kann durch diese Untersuchung die Expression von SSTR in vivo nachgewiesen werden, wodurch Patient/-innen, die möglicherweise von einer Radionuklid-Therapie profitieren könnten, herausgefiltert werden können. (34)

2.7.5. Tumormarker

Serum Chromogranin A ist der am meisten genutzte Biomarker zur Beurteilung der Krankheitslast und um das Therapieansprechen zu überwachen. (6) Als Screening-Tool wird Chromogranin A nicht empfohlen, der größere Nutzen liegt im Monitoring des Therapieansprechens und in der Überwachung nach der Diagnosestellung. (2) Chromogranin A kann unter anderem auch auf Grund von Protonenpumpen-Inhibitor Einnahme, chronisch atropher Gastritis oder renaler Dysfunktion erhöht sein. (35) Da die Inzidenz niedrig ist, benötigt es für eine frühe Diagnose hoch sensitive und spezifische Biomarker. Die verschiedenen neuroendokrinen Tumore sekretieren eine Vielzahl an verschiedenen Produkten. Ein einzelner Biomarker erlaubt daher meist keine akkurate Diagnose oder ausreichendes Follow-up. (36)

Sowohl bei Typ 1 als auch bei Typ 2 neuroendokrinen Tumoren des Magens ist das Serum-Gastrin erhöht. (29) Ein universeller hilfreicher Biomarker für neuroendokrine Tumore im Magen, der mit der Aggressivität der Erkrankung oder dem Fortschreiten korreliert und bei der Diagnose und der Überlebenswahrscheinlichkeit hilfreich ist, existiert derzeit nicht. Die erhöhte Fasten-Serum-Gastrin Konzentration ist nicht spezifisch und Hypergastrinämie kann ebenso durch eine chronisch atrophe Gastritis, das Zollinger-Ellison-Syndrom, eine persistierende Helicobacter pylori Infektion oder die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren verursacht sein. Eine Kombination aus niedrigem Pepsinogen I/II Verhältnis gemeinsam mit hohen Gastrin-Werten wurde daher für Patient/-innen mit Autoimmungastritis und Typ 1 neuroendokrinen Tumor des Magens als eine spezifischere Methode zur Charakterisierung und Risikostratifizierung dieser Patient/-innengruppe vorgeschlagen. Das Messen der Serum-Chromogranin A-Konzentration hat ebenso signifikante Limitationen, besonders bezogen auf die fehlende Sensitivität in Bezug auf das Bestimmen des Tumorstadiums und der Lokalisation. Auch der Einfluss des jeweils verwendeten Tests kann die direkte Vergleichbarkeit der Werte zwischen unterschiedlichen Laboren beeinflussen. Diese Einschränkungen führten zu einem Interesse an der Entwicklung von neuartigen Biomarkern für neuroendokrine Tumore des Magens. Dazu gehört auch die Entwicklung potentieller neuer immunhistochemischer Marker, die bei anderen Tumorarten wertvolle prognostische und prädiktive Informationen liefern. (18)

Ein weiterer traditioneller Biomarker für gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore, besonders bei Patient/-innen mit Karzinoid-Syndrom, ist 5-Hydroxyindolaceton-Säure (5-HIAA),

ein Produkt des Serotoninstoffwechsels. Auch wenn eine Messung im Plasma möglich ist, so ist eine Messung im Urin gebräuchlicher. Hilfreich ist dieser Marker bei Tumoren, die Serotonin sekretieren, was jedoch nur auf 15-20 Prozent aller gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumore zutrifft. Eine Erhöhung von 5-HIAA im Urin hat eine Sensitivität von 70 Prozent und eine Spezifität von 90 bis 100 Prozent, wenn ein Karzinoid-Syndrom vorliegt. Liegt kein Karzinoid-Syndrom vor, so liegt die Sensitivität dieses Biomarkers bei lediglich 35 Prozent. Wie auch bei anderen Biomarkern, kann auch 5-HIAA durch viele andere Einflüsse erhöht sein, zum Beispiel bei einer kürzlichen Konsumation von serotonin-, tryptophan oder dopaminreichen Lebensmitteln, aber auch bei Malabsorptionserkrankungen wie Zöliakie oder Whipple-Erkrankung. (2)

Der einzige kommerziell erhältliche Multianalyse-Test ist der NETest®. Dieser Test beinhaltet quantitative reverse Transkription und Polymerasekettenreaktion (PCR) Amplifikation von 51 Genen, deren Expression bei neuroendokrinen Tumoren gesteigert ist. Erste Daten deuten auf eine hohe Sensitivität (> 95 Prozent) und hohe Spezifität (> 95 Prozent) für die Detektion von gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren hin. Für NETest® gibt es keine bewiesenen Störfaktoren wie dies bei der Interaktion mit biochemischen Markern der Fall ist. Von Fachgesellschaften gibt es bisher keine Empfehlung für den NETest®. (35)

2.8. Stadiengerechte Therapie

2.8.1. Magen

Die Behandlung von neuroendokrinen Tumoren des Magens ist abhängig vom klinischen Typ, der Krankheitsausdehnung, der Differenzierung der Läsion und dem Vorhandensein oder Fehlen von schlechten prognostischen Faktoren. Eine Carcinoid-Krise sollte sowohl vor als auch nach jeder Manipulation am Tumor oder Anästhesie vermieden werden. Dies kann durch die intravenöse oder subkutane Verabreichung von Octreotid erreicht werden. (12)

Mehrere endoskopische Abtragungstechniken kommen bei Typ 1-Tumoren zum Einsatz. Dazu zählen Techniken mit Band, Kappe oder nur Schlinge nach Unterspritzung (endoskopische Mukosa-Resektion - EMR) und endoskopische Submukosa-Dissektion (ESD). Alle diese Techniken sind machbar und effektiv und weisen ein gutes Sicherheitsprofil auf, aber bisher gibt es keine veröffentlichten Forschungsdaten, die darauf schließen lassen, dass eine Technik effizienter ist als die anderen. Für lokalisierte Typ 3 neuroendokrine Tumoren des Magens größer als 1cm bleibt, den ENETS Konsensus-Guidelines folgend, aufgrund deren potenziell aggressiverem Verhalten, die chirurgische Resektion in Form einer partiellen oder totalen Gastrektomie mit Lymphknoten-Dissektion das empfohlene Vorgehen. Ein kürzlich veröffentlichtes Systematisches Review ergab jedoch, dass die Mehrheit der heute diagnostizierten Typ 3 neuroendokrinen Tumoren des Magens einen niedrigeren Grad aufweisen als in der Vergangenheit berichtet. Neben anderen Tumoren wurden nun auch gewisse Kriterien bei neuroendokrinen Typ 3-Tumoren des Magens vorgeschlagen, die jene Subgruppen definieren, die mit einer geringeren Rate an Lymphknotenmetastasen assoziiert sind. Studien ergaben, dass eine lokale Resektion in Form einer Wedge-Resektion oder endoskopischer Therapie eine geeignete Behandlungsoption für gewisse Typ 3 neuroendokrine Tumore darstellt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: histologisch gut differenziert, low-grade (Grad 1 und möglicherweise einige Grad 2 neuroendokrine Tumore mit Ki67-Index < 10 %), Tumorgöße unter 10 (möglicherweise 15) mm, Invasionstiefe auf die Submukosa beschränkt und keine Hinweise auf Lymphgefäßinvasion. (18)

Typ 1 und Typ 2 neuroendokrine Tumore des Magens, besonders jene < 1cm Durchmesser, können mittels endoskopischer Entfernung behandelt werden, oder, wenn sie nicht entfernt

werden, mittels engmaschiger endoskopischer Überwachung beobachtet werden. Typ 1 und 2 Tumoren mit einer Größe von 1 bis 2 cm und jene, bei denen sich im endoskopischen Ultraschall eine Invasion in die Submukosa zeigt, können häufig mit einer Polypektomie mit Schlinge oder mit der endoskopischen Mukosa-Resektion entfernt werden. Die nicht mit der endoskopischen Mukosa-Resektion entfernten Läsionen sollten engmaschig überwacht werden (alle 1 bis 3 Jahre), wobei es hier viele Kontroversen bezüglich der angemessenen Frequenz und Häufigkeit des Monitorings, abhängig von Tumortyp, Anzahl und Größe, gibt. (28)



Abbildung 4: NET Bulbus duodeni - Vorderwand, EMR in Gummibandligatur-Technik nach Unterspritzung (zur Verfügung gestellt von Prim. Univ.-Prof. Dr. Schöfl)

2.8.1.1. Typ 1 neuroendokrine Tumore des Magens

Das Risiko für Metastasen ist für Typ 1-Tumore gering, weshalb für kleine Läsionen gewöhnlich ein konservatives Management bevorzugt wird. In den ENETS-Guidelines von 2013 wurde die Entfernung aller Läsionen empfohlen. In den Guidelines aus dem Jahr 2016 wurde die Empfehlung dahingehend geändert, dass Läsionen > 10 mm entfernt und engmaschig kontrolliert werden sollen. Für eine endoskopische Entfernung sollen die endoskopische Mukosa-Resektion oder die endoskopische Submukosa-Dissektion zum Einsatz kommen. Letztere hat den Vorteil einer en-bloc Resektion bei größeren Läsionen, wodurch eine komplette histologische Analyse möglich ist. Vorzugsweise soll bei Läsionen über 10 mm ein endoskopischer Ultraschall zum Einsatz kommen, um die Tumordinvasion und den eventuellen Lymphknotenbefall zu evaluieren und wenn möglich soll anschließend eine endoskopische Resektion zum Einsatz kommen. (3)

Unter den chirurgischen Möglichkeiten ist die Antrektomie eine Option für wiederkehrende Typ 1-Tumore. Eine Antrektomie lindert die G-Zell medierte Hypergastrinämie, die zur Hypertrophie der enterochromaffin-ähnlichen Zellen führt. Möglicherweise kann eine Antrektomie jedoch ein Wiederauftreten des Tumors oder eine Metastasierung nicht verhindern. Des Weiteren ist die

chirurgische Therapie invasiver und mit einem höheren Risiko für Komplikationen assoziiert. Werden Patient/-innen mit einer Antrektomie behandelt, ist das Risiko eines Wiederauftretens des Tumors geringer und die Patient/-innen brauchen im Follow-up seltener eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) als Patient/-innen, die eine endoskopische Therapie erhalten haben oder ausschließlich in Observation mittels ÖGD sind. (16)

2.8.1.2. Typ 2 neuroendokrine Tumore des Magens

Die bevorzugte Behandlung für Typ 2-Tumore ist die lokale Exzision. Nicht-invasive Tumore werden endoskopisch behandelt und für invasive oder metastasierte Tumore wird die chirurgische Resektion gewählt. (3) Nach der Diagnose eines Typ 2 Tumors beinhaltet die weitere Therapie auch die Lokalisierung und Behandlung des Gastrinoms selbst und dessen chirurgische Entfernung. Des Weiteren ist auch ein Screening auf weitere assoziierte Tumore in der Hypophyse und Nebenschilddrüse notwendig. (28) Eine Antrektomie spielt bei Typ 2-Tumoren keine Rolle, da die Hypergastrinämie hier nicht von Magenantrum ausgeht. Die Säurehypersekretion bei Vorliegen eines Zollinger-Ellison-Syndroms sollte kontrolliert werden, um Komplikationen vorzubeugen. Die bevorzugte Therapie, um die Säuresekretion zu kontrollieren, ist eine Hochdosis-Protonenpumpeninhibitor-Therapie, obwohl auch langwirksame Somatostatin-Analoga verwendet werden. (37)

2.8.2. Rektum

Rektale neuroendokrine Tumore mit einem Durchmesser unter 2 cm können mittels endoskopischer Resektion (= Unterspritzung + Kappe, Gummiband, Schlinge oder ESD) oder transanaler Exzision behandelt werden. (29)

Die Rate für eine komplette Resektion mittels einer konventionellen Polypektomie mit Schlinge liegt für rektale neuroendokrine Tumore bei 20 bis 30 Prozent (10, 38) Da viele rektale neuroendokrine Tumore zufällig und erst retrospektiv diagnostiziert werden, sind tumorfreie Resektionsränder mit der konventionellen Polypektomie schwer zu erhalten, da diese Methode die meist in die Submukosa reichenden neuroendokrinen Tumore oft nicht adäquat entfernt. Ähnliches gilt für die heute obsolete stückweise Biopsieabtragung auf Grund der eingeschränkten histologischen Beurteilbarkeit der lateralen und tiefen Grenzen, was wiederum die komplette Resektionsrate beeinflusst. (10)

2.8.2.1. Konventionelle Endoskopische Mukosa-Resektion (EMR)

Bei der konventionellen endoskopischen Mukosa-Resektion erfolgt die Schlingenkauterisierung nach Anheben der Läsion mittels submukosaler Injektion, um die mukosale Läsion von der Muskularis propria abzuheben. Zu den Vorteilen zählen die Einfachheit, eine geringe Invasivität, eine kürzere Eingriffszeit (2-5 Minuten) und eine geringe Komplikationsrate (1,8 Prozent). Wie auch bei Abtragung mittels Schlinge kann die konventionelle endoskopische Mukosa-Resektion die Läsion in der Submukosa nicht immer adäquat und komplett entfernen und zusätzliche Interventionen sind möglicherweise notwendig. (38)

2.8.2.2. Modifizierte endoskopische Mukosa-Resektion (mEMR)

Um die Einschränkungen der Standard-Polypektomie und der konventionellen endoskopischen Mukosa-Resektion zu umgehen, werden verschiedene modifizierte endoskopische Mukosa-Resektionstechniken (m-EMR) eingesetzt. Dazu zählen endoskopische Mukosa-Resektionen mit einer transparenten Kappe (EMR-C), endoskopische Mukosa-Resektion mit einem Ligations-Device (EMR-L), endoskopische Submukosa-Resektion mit einer Band Ligatur (ESMR-L),

endoskopische Mukosa-Resektion mit einem Zwei-Kanal Endoskop (EMR-D), endoskopische Mukosa-Resektion nach vorherigem Umschneiden (EMR-P) und endoskopische Mukosa-Resektion mit einer verankerten Schlingenspitze (ASEMR). Diese modifizierten endoskopischen Mukosa-Resektions-Techniken werden klassifiziert nach den Details der spezifischen Methode. Weiters können diese Methoden danach eingeteilt werden, ob ein Sog zur Anwendung kommt (EMR-C und EMR-L) oder nicht (konventionelle EMR, EMR-P, ASEMR und EMR-D). (38)

2.8.2.3. ESD

Die endoskopische Submukosa-Dissektion ist ein minimalinvasives fortgeschrittenes Verfahren, das benutzt wird für eine en-bloc- und eine komplette Resektion von gastrointestinalen Tumoren. Die endoskopische Submukosa Dissektion besteht aus den folgenden drei Schritten: submukosale Injektion, um den Tumor zu elevieren, danach ein Umschneiden der den Tumor umgebenden Mukosa und anschließend eine Dissektion des verbindenden Gewebes der Submukosa unterhalb des Tumors. Eine weitere Möglichkeit ist eine hybride endoskopische Submukosa-Dissektion, bei der ähnlich zur konventionellen endoskopischen Submukosa-Dissektion nach der submukosalen Injektion eine circumferentielle Inzision erfolgt. Danach wird die submukosale Dissektion bis zumindest zum unteren Rand der Läsion fortgesetzt. Anschließend wird anstatt des Cutting Devices (Isolated tip knife, Triangle-Knife, Hook-Knife, Hybrid-Knife etc.), das bei der konventionellen endoskopischen Submukosa-Dissektion zum Einsatz kommt, eine Schlinge verwendet, um die noch nicht dissezierte Läsion herauszuschneiden. (38)

2.8.2.4. Endoscopic full thickness resection

Hierbei wird nach Identifikation der Läsion diese mit einem full-thickness resection device gefasst und in die Applikator-Kappe gezogen. Hierbei wird eine Duplikatur der Rektumwand erzeugt. Anschließend wird der Over-the-scope Clip eingesetzt und die Läsion wird mit der ganzen Wand mit einer Schlinge reseziert. (39)

2.8.3. Therapie fortgeschrittener neuroendokriner Tumore

In der Therapie von fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren kommen zur Linderung von hormonellen Symptomen Somatostatin-Analoga und Telotristatethyl zum Einsatz. Somatostatin bewirkt im Verdauungstrakt eine Inhibition der Darmmotilität, eine Reduktion des mesenterialen Blutflusses, eine Inhibition der Gallenblasenkontraktion und intestinaler Absorption, und die Suppression von Hormonen, inklusive Serotonin, Gastrin und Cholecystokinin. Der klinische Nutzen von nativem humanen Somatostatin war gering auf Grund seiner kurzen Halbwertszeit von ungefähr 2 Minuten. Um die Pharmakokinetik zu verbessern, wurden Somatostatin-Analoga mit einer verlängerten Wirkungskdauer entwickelt. Dazu gehören Octreotide und Lanreotide. Octreotide kommt auch in der Behandlung von Carcinoid-Syndrom und Carcinoid-Krise zum Einsatz. Telotristatethyl ist ein Inhibitor der Tryptophan-Hydroxylase, das limitierende Enzym in der Konversion von Tryptophan in Serotonin. Telotristatethyl und Somatostatin-Analoga können auch in Kombination gegeben werden. (29)

Um ein Tumorwachstum zu inhibieren, kommen bei fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren Somatostatin-Analoga, radioaktiv-markierte Somatostatinanaloga, Everolimus (mTOR-Inhibitor), Anti-Angiogenese Medikamente (Tyrosin-kinase Inhibitoren), Interferone und Chemotherapie sowie lokoregionale Behandlungen (z. B. cytoreduktive Leberchirurgie, Leberembolisation, Lebertransplantation) zur Anwendung. (29)

2.9. Nachsorge

2.9.1. Magen

Für Typ 1-Tumore ist nach einer kompletten endoskopischen Resektion ein Follow-Up alle 12 Monate empfohlen. Ob dieses Intervall nach einer längeren Periode ohne Nachweis eines Rezidivs verlängert werden kann oder ob das Intervall bei inkompletter Resektion (R1) oder Risikofaktoren, die mit einer Progression verbunden sein können (G2, Größe > 20 mm) verkürzt werden soll, muss mit den Patient/-innen sorgfältig besprochen werden. Ein Follow-Up ist auch empfohlen für Typ 1-Tumore, die keine Resektion erforderten. Welches das optimale Intervall darstellt, ist hier noch nicht etabliert. Alle 1 bis 2 Jahre kann hier in Betracht gezogen werden, nach einem initialen Follow-Up 6-12 Monate nach der Diagnose. (40)

Patient/-innen mit einer chronisch atrophischen Gastritis haben auch ein relevant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms des Magens. Für Patient/-innen mit chronisch atrophischer Gastritis ohne vorangegangene Diagnose eines neuroendokrinen Tumors ist eine ÖGD alle 3 Jahre empfohlen. Nach der Diagnose eines neuroendokrinen Tumors ist eine ÖGD alle 12 bis 24 Monate (je nach Tumorgöße und Histologie) empfohlen. (40)

Bei Typ 3 Tumoren soll etwa 3 Monate nach der endoskopischen Behandlung eine ÖGD stattfinden, um die Resektionsfläche zu beurteilen. Wenn makroskopisch kein Resttumor sichtbar ist, soll ein regelmäßiges Follow-Up mit Schnittbildgebung und ÖGD und EUS etabliert werden. Die Frequenz und welche Untersuchungen durchgeführt werden wird beeinflusst von der finalen Tumorgöße, dem Tumorgrad und der Fitness des Patienten/der Patientin. Meist wird es möglich sein, die Frequenz des Follow-Up zu reduzieren, je länger die Resektion zurückliegt. Ein PET-CT oder Biopsien sollen nur bei Verdacht auf ein Rezidiv durchgeführt werden und sind nicht routinemäßiger Teil des Follow-Up. (40)

2.9.2. Rektum

Im Anschluss an eine endoskopische Entfernung eines neuroendokrinen Tumors muss eine klare Unterscheidung zwischen R0-, Rx- und R1-Resektionen getroffen werden. Es sollte versucht werden, möglichst viele der Rx- und R1-Resektionen zu R0-Resektionen zu machen, um die Entscheidungen für das Follow-Up basierend auf R0-Resektionen treffen zu können. (41)

Die Rezidivrate nach endoskopischer Entfernung von neuroendokrinen Tumoren im Rektum variiert und ist abhängig von Faktoren wie der Größe und der Tumorbilogie. (41)

Spezifische Informationen zur Bildgebungsmethode, den besten Intervallen und der Dauer des Follow-Up nach einer R0-Resektion eines rektalen neuroendokrinen Tumors mit Risikofaktoren (Größe > 10 mm, G2/G3, Mikroangioinvasion) sind nicht verfügbar. (41)

Die Empfehlungen sind:

- Nach einer R0-Resektion eines rektalen neuroendokrinen Tumors G1 L0 V0 ≤ 10 mm ist kein Follow-Up notwendig.
- Nach einer R0-Resektion eines rektalen neuroendokrinen Tumors G1 L1 oder V1 oder G2/G3 ≤ 10mm sind 6-monatige Abdomen- und Becken-MRT-Untersuchungen und jährliche Sigmoidoskopie für zumindest 5 Jahre empfohlen. Zusätzlich wird empfohlen, initial und nach 12 Monaten eine 68Ga-SSR-PET-CT-Untersuchung durchzuführen.
- Nach einer R1-Resektion eines rektalen neuroendokrinen Tumors G1/low G2 ≤ 10 mm (ohne zweite endoskopische Resektion, um R0 zu erreichen) sind eine Endoskopie und ein endoskopischer Ultraschall oder MRT alle 12 Monate für zumindest 5 Jahre empfohlen.
- Nach einer R0-Resektion eines rektalen neuroendokrinen Tumors G1/G2 > 10 mm sind 6-monatige MRT- und jährliche Sigmoidoskopie-Kontrollen für zumindest 5 Jahre empfohlen.

Zusätzlich wird empfohlen, initial und nach 12 Monaten eine 68Ga-SSR-PET-CT-Untersuchung durchzuführen.

- Nach einer R0-Resektion eines rektalen neuroendokrinen Tumors G3 sind 3-monatige MRT-Untersuchungen für 2 Jahre, anschließend 6-monatige MRT-Untersuchungen für 5 Jahre und 6-monatige Sigmoidoskopien für 2 Jahre, gefolgt von jährlichen endoskopischen Untersuchungen für 5 Jahre empfohlen. Zusätzlich wird empfohlen, initial und nach 12 Monaten eine 68Ga-SSR-PET-CT-Untersuchung durchzuführen. Eine 18F-FDG PET/CT-Untersuchung kann in Betracht gezogen werden. (41)

2.10. Prognose

2.10.1. Magen

Typ 1 neuroendokrine Tumore haben eine gute Prognose und das erwartete 5-Jahres-Überleben liegt bei über 95 Prozent. Auch für Typ 2 neuroendokrine Tumore ist die Prognose gut mit unter 10 Prozent tumorbedingten Todesfällen beziehungsweise einem 5-Jahres-Überleben von 70 - 90 Prozent. (3, 6) Typ 3 neuroendokrine Tumore präsentieren sich meist größer, ulzeriert und tiefer infiltriert als die anderen Untergruppen und in mehr als 50 % der Fälle mit Lymphknoten- und Fernmetastasen. Da die Gesamtmortalität bei Typ 3 neuroendokrinen Tumoren schlechter ist als bei den anderen Untergruppen, wird meist ein aggressiver chirurgischer Ansatz als Therapie gewählt. Sind Typ 3 neuroendokrinen Tumoren kleiner als 20 mm, auf die Submukosa beschränkt und weisen keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen auf, so kam es in einer Studie, die für diese einen endoskopischen Therapieansatz wählte, wie dieser auch bei den anderen neuroendokrinen Tumoren im Magen zur Anwendung kommt, nach 5 Jahren zu keinen Rezidiven oder Todesfällen. (42)

2.10.2. Rektum

Die 5-Jahres-Überlebensrate von rektalen neuroendokrinen Tumoren bei lokalisierter Erkrankung, lokoregionalen Metastasen und Fernmetastasen liegt bei 90 Prozent, 62 Prozent und 24 Prozent. (24) Eine andere Quelle beschreibt die 5-Jahres-Überlebensrate mit 98,9 - 100 Prozent für rektale neuroendokrine Tumore bis 1 cm ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen, 54 - 73 Prozent für Tumore mit Lymphknotenbefall und 15 - 30 Prozent beim Vorhandensein von Fernmetastasen. (19)

2.11. Metastasierung

Die klinische Aggressivität von neuroendokrinen Tumoren variiert sehr je nach Primärlokalisierung. Als Faustregel kann man sagen, dass neuroendokrine Tumore des Dünndarms ein relativ hohes malignes Potential aufweisen, aber im metastasierten Stadium tendenziell langsam voranschreiten. Umgekehrt haben neuroendokrine Tumore des Magen und Rektums eine geringe Tendenz zur Metastasierung, schreiten aber schnell voran, sobald sie metastasiert sind. (29)

2.11.1. Magen

Ein endoskopischer Ultraschall kann hilfreich sein im Auffinden von lokalen Metastasen in Lymphknoten. Bei Typ 1-Tumoren kommen Lymphknotenmetastasen in 5 Prozent der Fälle vor. Eine CT- oder MRT-Untersuchung sollte zum Ausschluss von Fernmetastasen, welche in 2

Prozent der Fälle mit Typ 1-Tumoren vorkommen, durchgeführt werden. Bei Typ 2 neuroendokrinen Tumoren kommen Metastasen in 10 bis 13 Prozent der Fälle vor. Bei Typ 3 neuroendokrinen Tumoren können Lebermetastasen das Erstsymptom sein. Histologisch sind Typ 3-Tumore aggressive Grad 3 neuroendokrine Karzinome mit einem hohen Potential von lokalen Metastasen und Fernmetastasen (> 50 Prozent), unabhängig von deren Größe. (6)

2.11.2. Rektum

Zahlreiche Studien haben die Risikofaktoren für Metastasierung untersucht. Der essenzielle prognostische Faktor für rektale neuroendokrine Tumore ist das Stadium der Erkrankung. Bei scheinbar lokalisierten Tumoren sind die Hauptfaktoren, die mit Lymphknotenmetastasen und damit einhergehender schlechterer Prognose verbunden sind, die Invasion in die Muskularis-Schicht (Stage T2) oder darüberhinausgehend, die Tumorgöße, Depression oder Ulzeration der Läsion, der histoprognostische Grad und die lymphovaskuläre Invasion. Die meisten rektalen neuroendokrinen Tumore sind auf die Submukosa beschränkt, jedoch infiltrieren 8 - 19 Prozent die Muskularis Propria (T2). T-Stage ≥ 2 ist assoziiert mit einem unabhängigen Anstieg des Risikos für Lymphknotenmetastasen. Zwischen 70 und 85 Prozent der rektalen neuroendokrinen Tumore haben eine Größe < 10mm. Das Risiko für Metastasen ist < 10 mm sehr niedrig (< 3 Prozent) und sehr hoch (30 - 80 Prozent) für rektale neuroendokrine Tumore mit einem Durchmesser ≥ 20 mm. Neben diesen zwei Extremen haben 4 - 20 Prozent der Patient/-innen mit Tumoren, die zwischen 10 und 19 mm Durchmesser haben, synchrone oder metachrone Metastasen. In einigen großen Studien ($n > 300$) war der optimale Cut-off zur Vorhersage des Metastasenrisikos < 15 mm. Dennoch sind auch bei Patient/-innen mit Tumoren < 15 mm Lymphknotenmetastasen möglich. Daher reicht die Größe allein nicht aus, um das Risiko für Metastasen bei rektalen neuroendokrinen Tumoren < 15mm mit ausreichender Genauigkeit vorherzusagen, aber sie sollte neben dem Vorhandensein oder Fehlen von anderen prädiktiven Faktoren mit einbezogen werden. (43)

2.12. Differentialdiagnosen

2.12.1. Magen

Die Differentialdiagnosen für Typ 1 und Typ 2 neuroendokrine Tumoren des Magens beinhalten Polypen und Metastasen. Für Typ 3 und Typ 4 neuroendokrine Tumore des Magens zählen Adenokarzinom, Lymphom und Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) zu den Differentialdiagnosen. (24)

2.12.2. Rektum

Während die Differentialdiagnosen von epithelialen (Adenome, hyperplastische Polypen) und submukösen (Lipome, GISTs u.a.) Polypen bei lokalisierten Erkrankungen kein großes Problem darstellt, können im metastasierten Setting ungewöhnliche Immunfärbungsmuster zu Verwirrung führen. L-Zell neuroendokrine Tumore des Rektums können Pankreasmarker wie Islet-1 und PAX8 exprimieren und den nichts ahnenden Pathologen in die Irre führen. (13) Gewöhnlich sind rektale neuroendokrine Tumore klein und asymptomatisch. Größere Tumore können in der Bildgebung Karzinome und Sarkome imitieren. (24)

3. Methodik

Diese Studie hat durch die Ethikkommission der Johannes Kepler Universität Linz ein positives Votum erhalten.

3.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Für die retrospektive Datenanalyse wurden alle Patient/-innen, die am Ordensklinikum Linz (Elisabethinen und Barmherzige Schwestern) die Diagnose eines neuroendokrinen Tumors im Magen oder Rektum erhalten haben, herausgefiltert und analysiert. Als Zeitraum wurde 2001 (soweit elektronisch verfügbar) bis 2023 gewählt.

All jene Patient/-innen, die in diesem Zeitraum keine endoskopische Therapie eines neuroendokrinen Tumors im Magen oder Rektum erhalten haben, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

3.2. Datenerhebung

Die Suche nach den Patient/-innen, auf die die gewählten Kriterien zutreffen, gestaltete sich etwas schwierig, da für neuroendokrine Tumore kein eigener ICD-Code existiert. Daher musste aus einer Vielzahl an Patient/-innen, deren Codierung potenziell einen neuroendokrinen Tumor im Magen oder Rektum als tatsächliche Diagnose haben könnten, händisch selektiert werden.

Ein weiterer Faktor, der die Suche nach Patient/-innen beziehungsweise deren Nachverfolgung verkomplizierte, war, dass die Abteilung für Gastroenterologie während des gewählten Zeitraumes im Jahr 2018 vom Standort der Elisabethinen an den Standort der Barmherzigen Schwestern übersiedelt ist, und somit zwei EDV-Zugänge nötig waren. Bei Patient/-innen, die die Erstdiagnose und Behandlung am Standort der Elisabethinen erhalten haben, war für die Nachverfolgung bezüglich Komplikationen und Rezidive stets auch eine Suche im System der Barmherzigen Schwestern notwendig.

Insgesamt wurden für die oben beschriebenen Kriterien und den genannten Zeitraum im Ordensklinikum Linz 25 Patient/-innen gefunden.

Für diese Patient/-innen wurden folgende Daten erhoben:

- Allgemeines
 - Geburtsjahr
 - Diagnosejahr
 - Alter bei Diagnose [Jahre]
 - Geschlecht [m/w]
 - Symptome [ja,nein]
- Begleiterkrankungen:
 - Autoimmungastritis [ja/nein]
 - MEN 1/Zollinger Ellison Syndrom [ja/nein]
- Voruntersuchungen:
 - Tumormarker [CgA, Gastrin]
 - EUS [ja/nein]
 - CT/MRT/spezielle Bildgebung [ja/nein]
- Tumor:
 - Anzahl
 - Lokalisation [Magen/Rektum/Duodenum]

- Größe [mm]
- Infiltrationstiefe [Mucosa, Submucosa, Muskularis]
- Lymphknotenbefall [ja/nein]
- Lymphgefäßinvasion [ja/nein]
- Fernmetastasen [ja/nein]
- Lokalisation der Fernmetastasen
- Bei Magen NET: [Corpus, Fundus, Cardia, Antrum]
- Bei Rektum NET: [cm ab ano]
- Bei Duodenum NET: [Bulbus duodeni, Pars descendens]
- Resektion:
 - Datum [TTMMJJJJ]
 - verwendete Methode [konventionelle endoskopische Abtragung, EMR, modifizierte EMR, ESD, TEM]
 - En-bloc-Resektion [ja/nein]
 - makroskopisch komplette/inkomplette Resektion
 - Dauer der Intervention [min]
 - ambulant/stationär
 - Hospitalisierungsdauer [Tage]
- Histologie des Resektats:
 - WHO-Grad [1, 2, 3, NEC]
 - bei Magen NET TumorTyp [1, 2, 3]
 - Tumorausbreitung nach T/N/M bis T1m, T1sm, T2 ...)
 - histologisch komplette/inkomplette Resektion
- Komplikationen:
 - Komplikation [ja/nein]
 - Akut
 - Blutung [ja/nein]
 - Perforation [ja/nein]
 - Chronisch:
 - Rezidiv [ja/nein]
 - endoskopische Reintervention notwendig [ja/nein]
- Nachsorge
 - Nachsorge [ja/nein]
 - Länge des Follow up [Monate]
 - progression free survival [Monate, keine Progression bis zum Ende des Studienzeitraumes]
- Zusatztherapie
 - Chemotherapie [ja/nein]
 - Somatostatin-Analoga [ja/nein]
 - Sonstiges [ja/nein]
- Sonstiges
 - Carcinoidsyndrom [ja/nein]
 - Carcinoidkrise [ja/nein]

3.3. Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Für numerische Daten wurden – abhängig von der Verteilung – Mittelwerte und Standardabweichungen oder Minimum, Maximum, Mediane und Quartile berechnet. Kategorische Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Es wurden Grafiken (Box Plots, Säulen- und Balkendiagramme) erstellt.

4. Ergebnisse

4.1. Epidemiologie

4.1.1. Geburtsjahre der Patient/-innen

Die Geburtsjahre der analysierten Patient/-innen lagen zwischen 1935 und 1989. Durchschnittlich wurden die Patient/-innen im Jahr 1956 geboren.

Werden Männer und Frauen getrennt voneinander analysiert, so lagen die Geburtsjahre der Patienten zwischen 1937 und 1980, die der Patientinnen zwischen 1935 und 1989.

Durchschnittlich wurden die eingeschlossenen Männer 1955 geboren, die eingeschlossenen Frauen 1960.

4.1.2. Diagnosejahr der Patient/-innen

Die Diagnosejahre lagen zwischen 2006 und 2023. Hier ist anzumerken, dass vor 2006 keine elektronisch erfassten Daten im System verfügbar waren, sodass davor keine Patient/-innen in die Analyse eingeschlossen wurden. Durchschnittlich wurden Patient/-innen 2015 diagnostiziert.

Werden Männer und Frauen getrennt voneinander analysiert, so lagen die Diagnosejahre der Patienten zwischen 2007 und 2023, die der Patientinnen zwischen 2006 und 2019. Im Durchschnitt wurden Männer im Jahr 2015 diagnostiziert, Frauen im Jahr 2014.

Wurde ein Patient/eine Patientin im selben Jahr beziehungsweise zeitgleich mit mehreren Tumoren diagnostiziert, so wurde das Diagnosejahr lediglich einmal einberechnet, wurden Tumore in verschiedenen Jahren beim selben Patienten/derselben Patientin diagnostiziert, so wurden beide Jahre in die Berechnungen miteinbezogen.

Diagnosejahr	Anzahl der Diagnosen
2006	1
2007	3
2008	2
2009	0
2010	0
2011	1
2012	4
2013	3
2014	3
2015	2
2016	3

2017	0
2018	1
2019	5
2020	0
2021	1
2022	3
2023	2

Tabelle 4: Anzahl der Diagnosen mit endoskopischer Therapie pro Jahr

Wird der untersuchte Zeitraum in zwei Teile geteilt (2009 - 2014 und 2015 – 2023), so wurden sowohl im ersten als auch im zweiten Zeitraum je 17 neuroendokrine Tumore diagnostiziert, die anschließend endoskopisch behandelt wurden.

4.1.3. Alter bei Diagnose

Die jüngste Patientin der Analyse war bei ihrer Diagnose 30 Jahre alt. Die älteste Patientin der Analyse war bei ihrer Diagnose 77 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter bei Diagnose lag bei 58 Jahren. Wurde ein Patient/eine Patientin im selben Jahr beziehungsweise zeitgleich mit mehreren Tumoren diagnostiziert, so wurde das Alter bei Diagnose lediglich einmal einberechnet, wurden Tumore in verschiedenen Jahren beim selben Patienten/derselben Patientin diagnostiziert, so wurden beide Werte in die Berechnungen miteinbezogen.

Werden die männlichen und weiblichen Patient/-innen getrennt voneinander analysiert, so waren männliche Patienten bei der Diagnose zwischen 35 und 76, weibliche Patientinnen waren bei Diagnose zwischen 30 und 77 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter bei Diagnose der Patienten lag bei 60,5 Jahren, jenes der Patientinnen bei 53,5.

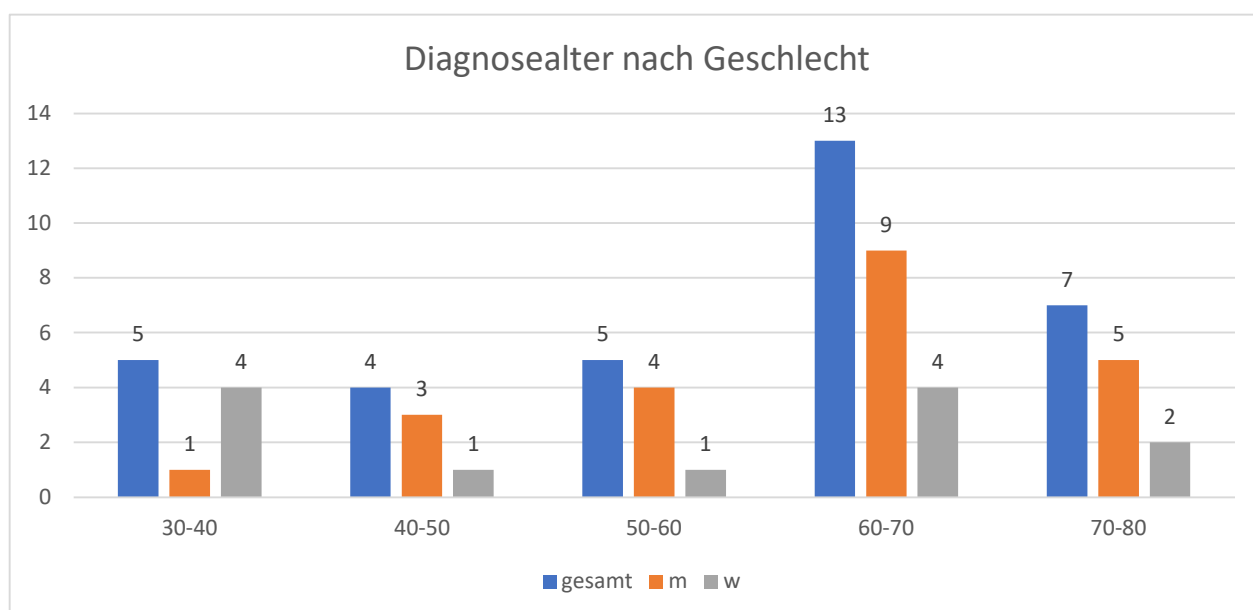


Abbildung 5: Diagnosealter nach Geschlecht

Für einen endoskopisch behandelten neuroendokrinen Tumor im Magen lag das Alter bei Diagnose zwischen 33 und 77 Jahren, durchschnittlich bei 55,6 Jahren.

Für das Rektum lag das Diagnosealter zwischen 30 und 72 Jahren, durchschnittlich bei 56,6 Jahren.

Im Duodenum war das Diagnosealter zwischen 58 und 75 Jahren, durchschnittlich bei 66,7 Jahren.

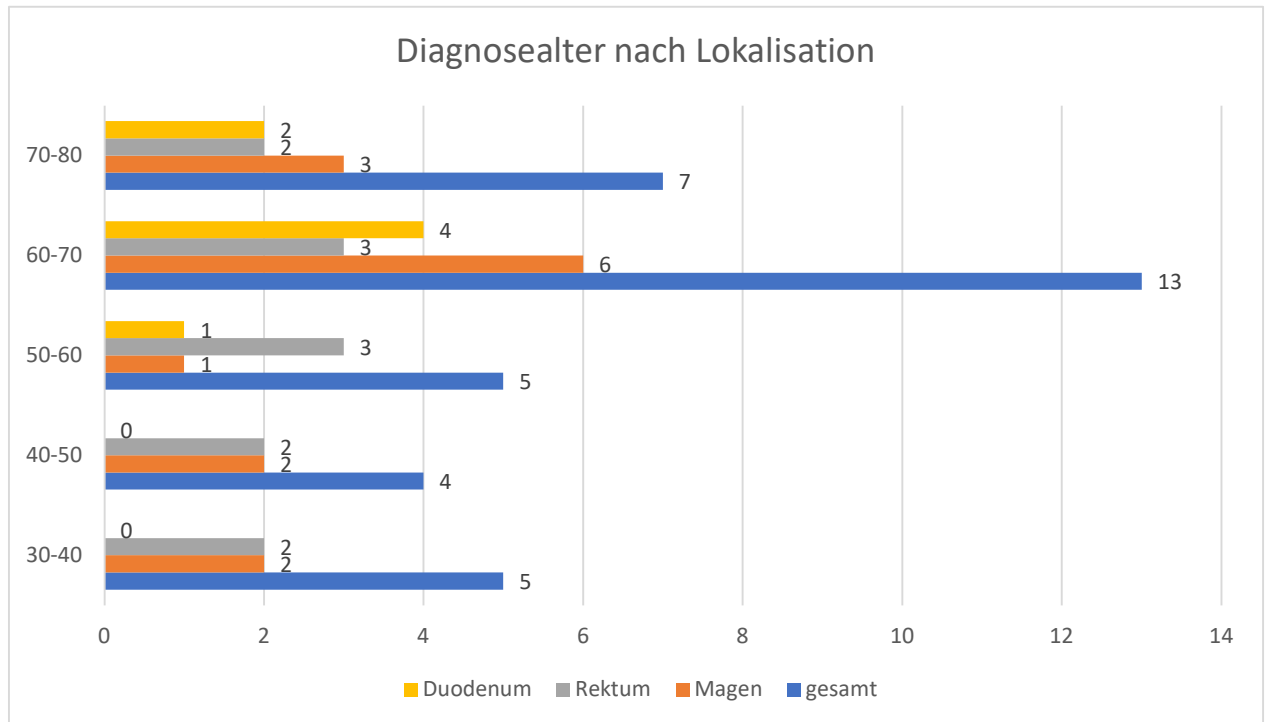


Abbildung 6: Diagnosealter nach Lokalisation

4.1.4. Geschlechterverteilung

4.1.4.1. Allgemein

Das Geschlecht aller 33 eingeschlossenen Patient/-innen verteilte sich auf 21 Männer und 12 Frauen.

Da bei 2 Patient/-innen 3 endoskopische Interventionen stattfanden, und bei 3 weiteren jeweils 2 Interventionen stattfanden, liegt die Geschlechterverteilung, wenn alle 40 Interventionen betrachtet werden, bei 25 männlichen Patienten und 15 weiblichen Patientinnen.

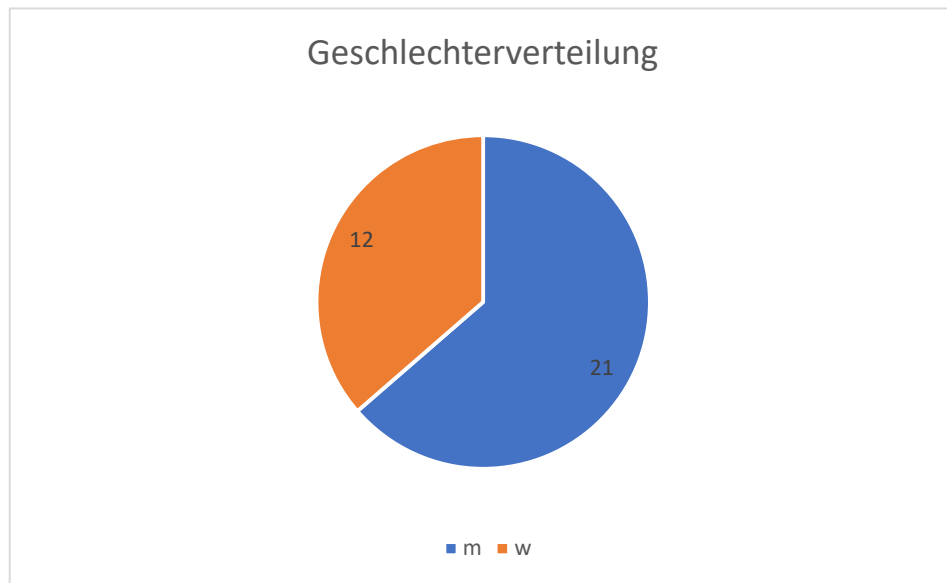


Abbildung 7: Geschlechterverteilung

4.1.4.2. Magen

Bei den endoskopisch behandelten neuroendokrinen Tumoren des Magens war die Geschlechterverteilung 9 männliche Patienten und 6 weibliche Patientinnen, wenn jeder und jede in der Analyse eingeschlossene Patient und Patientin einmal gezählt wird, unabhängig von der Anzahl seiner/ihrer Interventionen beziehungsweise Tumoren.

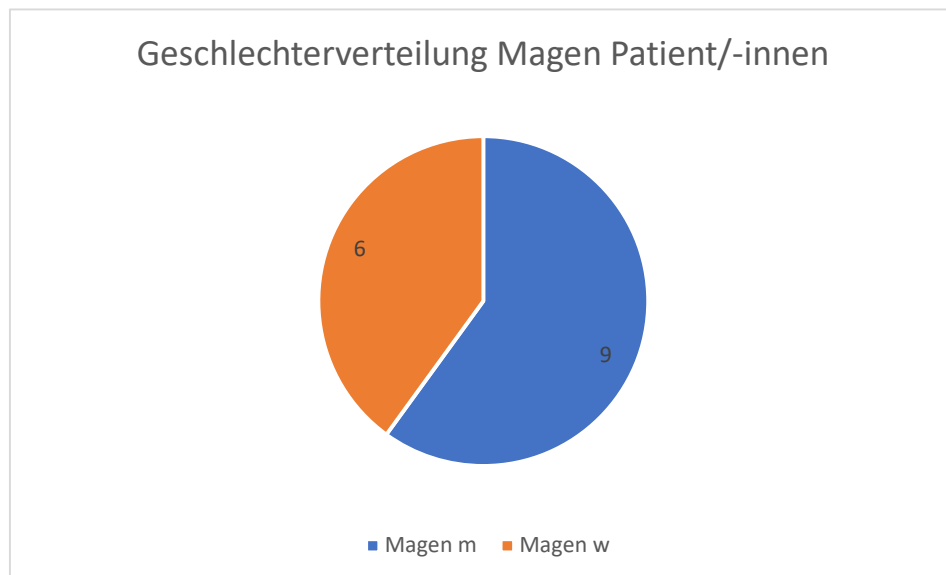


Abbildung 8: Geschlechterverteilung Magen

Wird jede Intervention beziehungsweise Tumor gesondert gewertet, so wurden insgesamt 13 Interventionen bei männlichen Patienten durchgeführt beziehungsweise Tumore entfernt, und 7 bei weiblichen Patientinnen.

Werden Magen und Bulbus Duodeni funktionell gemeinsam gewertet, so wurden 14 männliche und 8 weibliche Patient/-innen beziehungsweise 18 Interventionen bei männlichen und 9 bei weiblichen Patient/-innen in die Analyse eingeschlossen.

4.1.4.3. Rektum

Für neuroendokrine Tumore im Rektum mit endoskopischer Therapie stellt sich das Geschlechterverhältnis der eingeschlossenen Patient/-innen mit 7 männlichen Patienten zu 4 weiblichen Patientinnen dar.

Dies bleibt auch gleich, wenn die Interventionen beziehungsweise Tumore einzeln gewertet werden, was wiederum bedeutet, dass die eingeschlossenen Patient/-innen mit einem neuroendokrinen Tumor im Rektum jeweils nur einen Tumor hatten und auch stets nur eine Intervention stattgefunden hat.

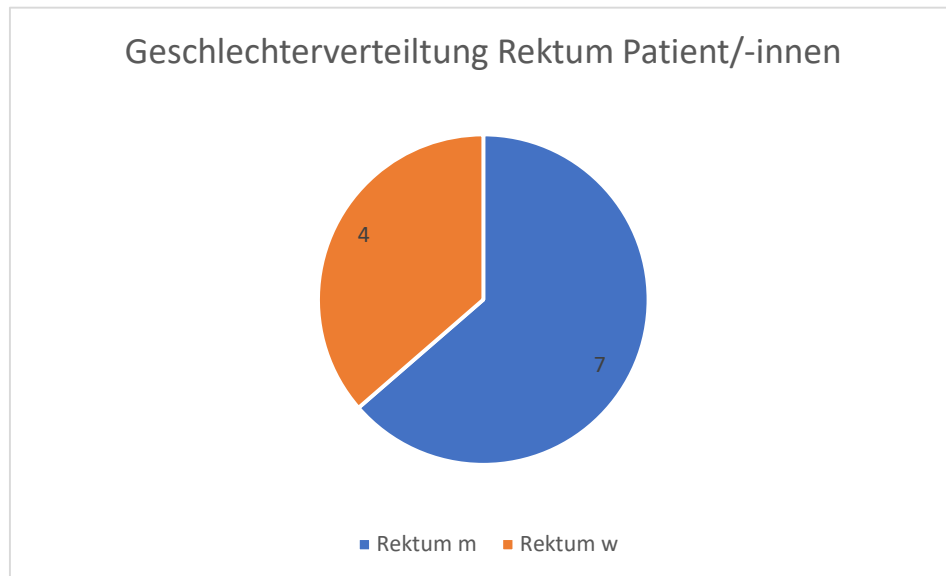


Abbildung 9: Geschlechterverteilung Rektum

4.1.4.4. Duodenum

Endoskopisch behandelte neuroendokrine Tumore im Duodenum kamen bei 5 männlichen Patienten und 2 weiblichen Patientinnen vor.

Auch hier ändert sich an der Verteilung nichts, wenn die einzelnen Interventionen beziehungsweise Tumoren betrachtet werden, sodass auch hier jeder Patient und jede Patientin nur einen Tumor im Duodenum mit einer Intervention hatte.

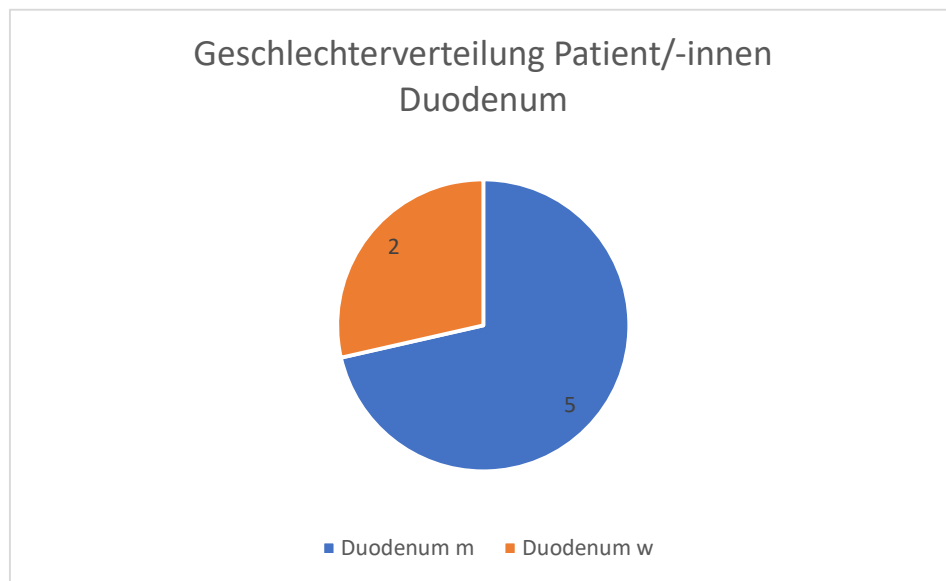


Abbildung 10: Geschlechterverteilung Duodenum

4.2. Symptome

Bei 13 der 33 Patient/-innen konnten in den zugänglichen Unterlagen Hinweise auf die Symptome gefunden werden. Bei 9 Patient/-innen wurde in den Unterlagen dokumentiert, dass die Patient/-innen unter keinen Symptomen litten. Bei weiteren 11 Patient/-innen konnte in den Unterlagen weder ein Hinweis auf Symptome noch ein Hinweis, dass die Patient/-innen symptomfrei waren, gefunden werden.

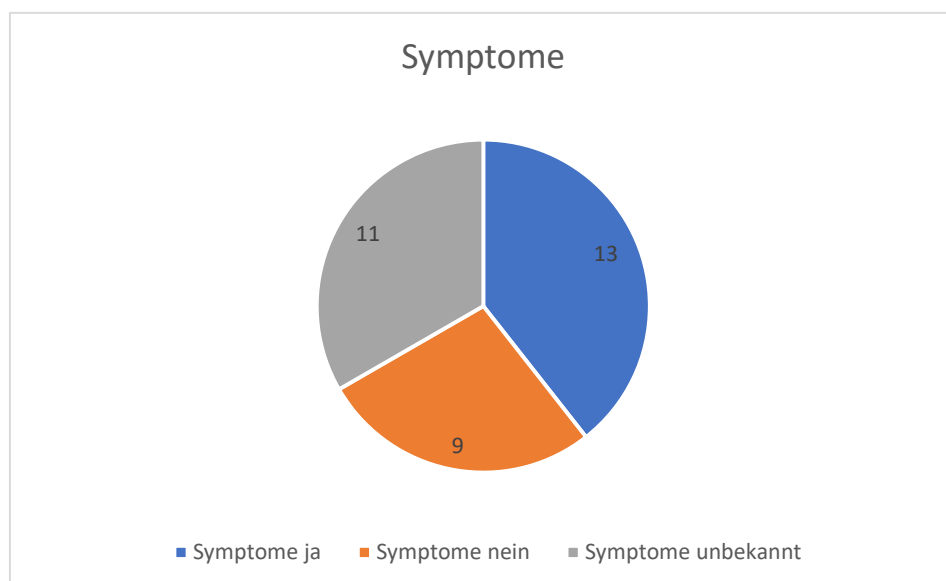


Abbildung 11: Symptome

Werden die Symptome nach Geschlechtern getrennt, so litten 7 Patienten und 6 Patientinnen unter Symptomen. 6 Patienten und 3 Patientinnen hatten keine Symptome. Bei 8 Männern und 3 Frauen gab es keine Hinweise auf Symptome, jedoch auch keine Hinweise, dass die Patient/-innen symptomfrei waren.

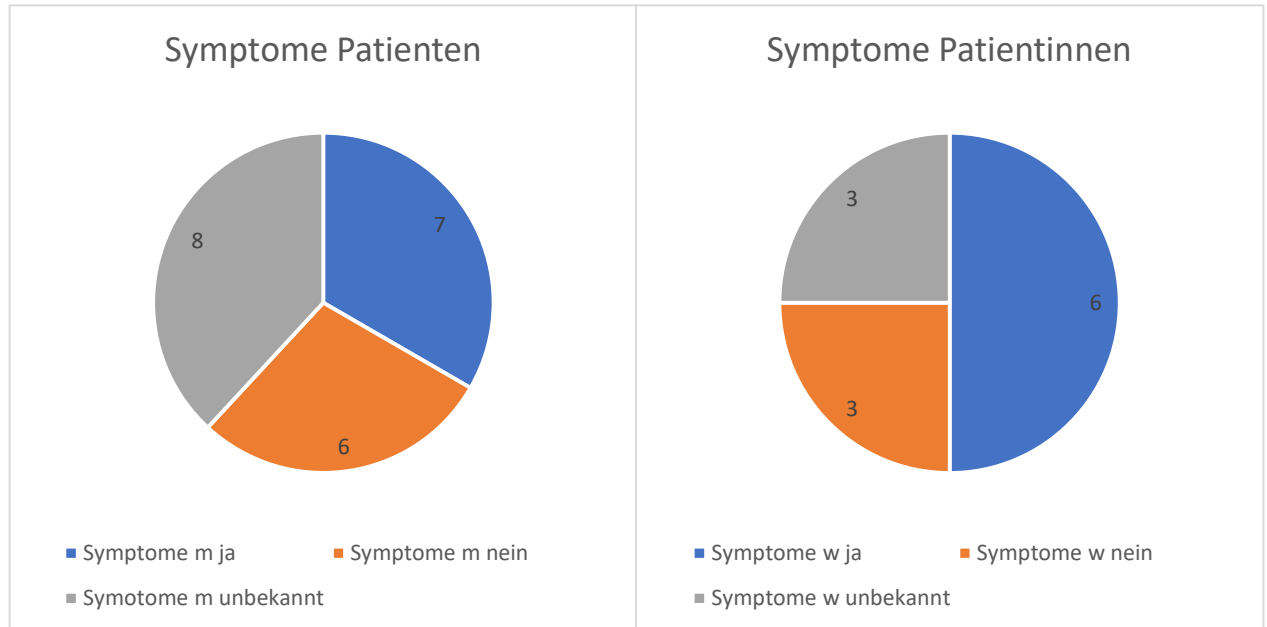


Abbildung 12: Vergleich Symptome Patienten und Patientinnen

Analysiert man die untersuchten Lokalisationen getrennt auf Symptome, so hatten 7 Patient/-innen mit einem neuroendokrinen Tumor im Magen Symptome, 3 hatten keine Symptome und bei 5 Patient/-innen waren keine Hinweise auf Symptome oder Symptomfreiheit zu finden.

Bei Patient/-innen mit neuroendokrinen Tumor im Rektum litten 4 Patient/-innen an Symptomen, 4 hatten keine Symptome und bei 3 Patient/-innen waren keine Hinweise auf Symptome oder Symptomfreiheit zu finden.

Bei Patient/-innen mit neuroendokrinen Tumor im Duodenum hatten je 2 Patient/-innen Symptome und keine Symptome und 3 keine Hinweise auf Symptome oder Symptomfreiheit.

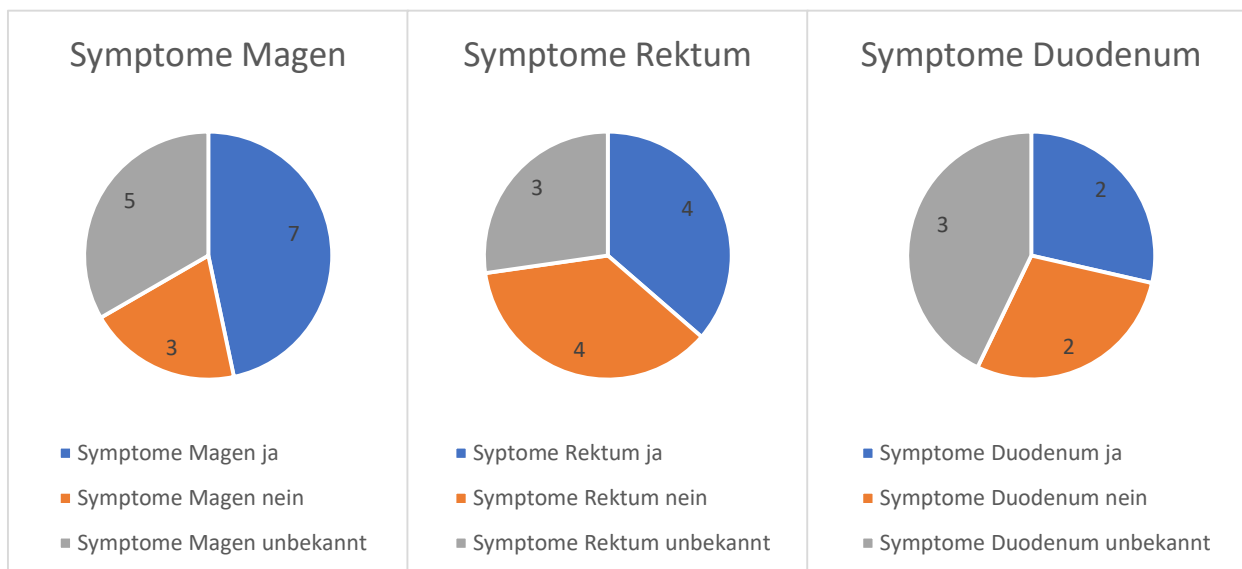


Abbildung 13: Vergleich Symptome nach Lokalisation

Die beschriebenen Symptome waren: unspezifische Magen- und Darmbeschwerden, eine substitutionspflichtige gastrointestinale Blutung, rezidivierende Fieberschübe, unklare Anämie, Lipaseerhöhung, unklare epigastrische Schmerzen, latente Übelkeit, Schüttelfrost, Durchfall, Krämpfe nach dem Essen, Gastroenteritis, Völlegefühl, stechende Schmerzen im Oberbauch, abdominelle Beschwerden, Anämie, Dyspnoe, rezidivierende abdominelle Schmerzen, Dysphagie und Refluxbeschwerden.

Werden die Symptome getrennt nach Lokalisation betrachtet, so hatten Patient/-innen mit neuroendokrinen Tumoren im Magen eine konservenpflichtige gastrointestinale Blutung, Anämie, latente Übelkeit, Schüttelfrost, Durchfall, Krämpfe nach dem Essen, Gastroenteritis, Dysphagie und Völlegefühl.

Patient/-innen mit neuroendokrinem Tumor im Rektum hatten unspezifische Magen-Darmbeschwerden, rezidivierende Fieberschübe, unklare Anämie, Lipaseerhöhung, unklare epigastrische Schmerzen, stechende Schmerzen im rechten Oberbauch und abdominelle Beschwerden.

Jene Patient/-innen mit neuroendokrinem Tumor im Duodenum hatten Anämie, Dyspnoe und rezidivierende abdominelle Schmerzen und Refluxbeschwerden als Symptome.

Bei keinem und keiner der in die retrospektive Analyse eingeschlossenen Patient/-innen konnten in den Unterlagen Hinweise auf ein Carcinoidsyndrom oder eine Carcinoidkrise gefunden werden.

4.3. Begleiterkrankungen

Als Begleiterkrankung hatten 16 Patient/-innen eine Form der Gastritis, davon 2 Patientinnen mit einem neuroendokrinen Tumor im Rektum. Bei 2 Patient/-innen ging aus den Unterlagen eindeutig hervor, dass es sich um eine Autoimmungastritis handelt.

Bei einem Patienten und einer Patientin wurde der Verdacht auf ein MEN-Syndrom geäußert. Eine Bestätigung oder ein Widerlegen dieses Verdachtes konnte in den Unterlagen allerdings in beiden Fällen nicht gefunden werden.

4.4. Zusätzliche Untersuchungen

4.4.1. Tumormarker

Der Tumormarker Chromogranin A (CgA) wurde bei 20 von 33 Patient/-innen bestimmt. Bei 7 Patient/-innen wurden zumindest einmalig erhöhte Werte festgestellt. In den Normgrenzen gab es innerhalb des analysierten Zeitraums eine Veränderung von bis 4 nmol/l als unauffällig auf bis 10 nmol/l als unauffällig.

Weitere Werte, die bestimmt wurden, hängten davon ab, welche zusätzlichen Erkrankungen vorher beziehungsweise parallel bestanden beziehungsweise vermutet wurden.

Somit wurden unter anderem Gastrin, NSE, CEA und CA19-9, Parietalzell-Antikörper, Intrinsic-Factor-Antikörper, PSA und AFP bestimmt.

4.4.2. Endoskopischer Ultraschall

Zur erweiterten Beurteilung des Tumors vor der Therapie, zur Beurteilung nach der Therapie oder im Verlauf wurde bei 23 der 33 Patient/-innen ein endoskopischer Ultraschall durchgeführt.

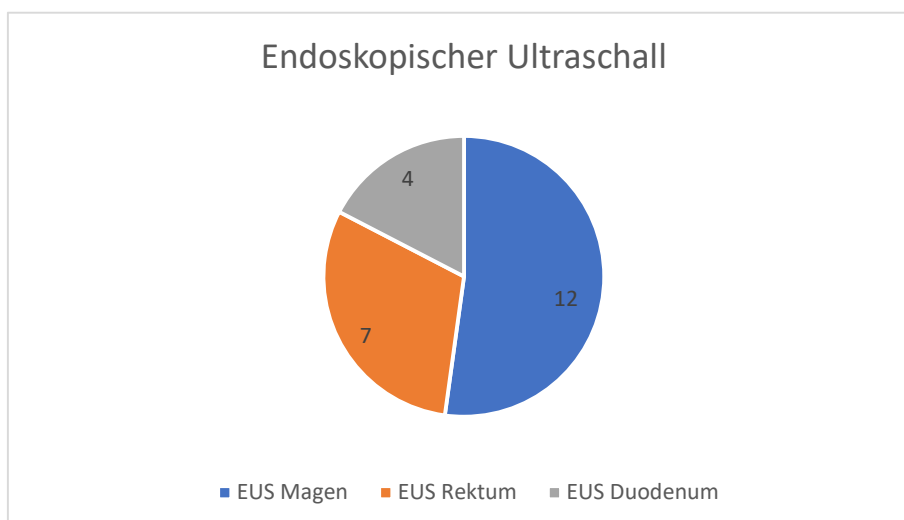


Abbildung 14: Endoskopischer Ultraschall nach Lokalisation

4.4.2.1. Magen

Bei 12 von 15 Patient/-innen mit neuroendokrinem Tumor im Magen wurde ein endoskopischer Ultraschall durchgeführt.

4.4.2.2. Rektum

Bei 7 von 11 Patient/-innen mit neuroendokrinem Tumor im Rektum wurde ein endoskopischer Ultraschall durchgeführt.

4.4.2.3. Duodenum

Bei 4 von 7 Patient/-innen mit neuroendokrinen Tumor im Duodenum wurde ein endoskopischer Ultraschall durchgeführt.

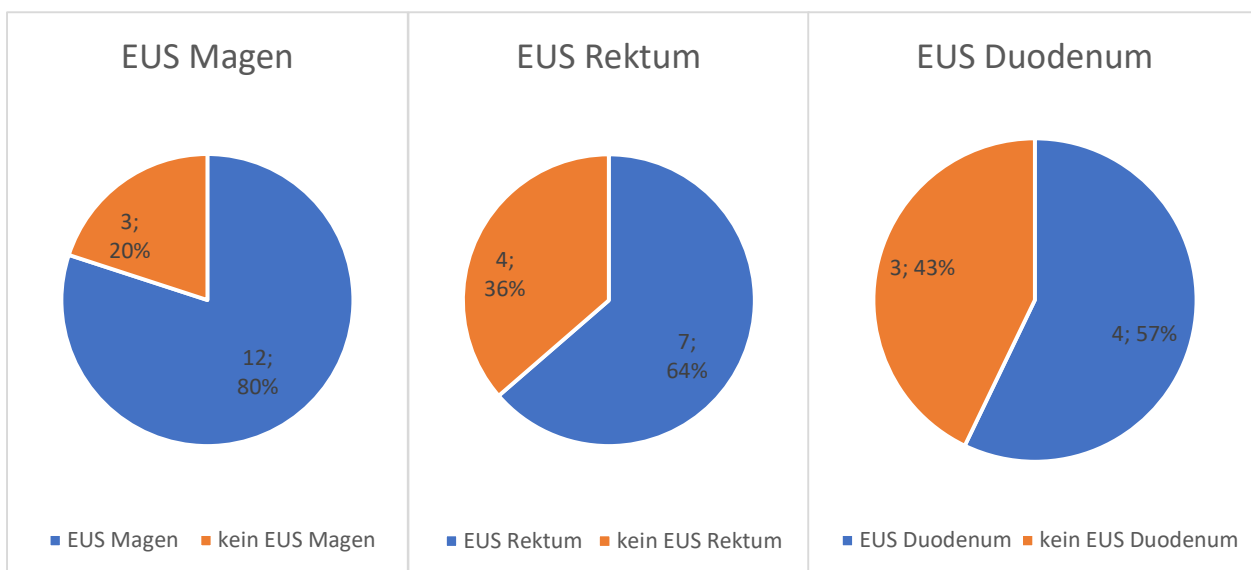


Abbildung 15: Endoskopischer Ultraschall vs. kein endoskopischer Ultraschall: Vergleich der Lokalisationen

4.4.3. PET-CT

Bei 12 Patient/-innen wurde eine PET-CT-Untersuchung im Rahmen der Erst-Untersuchung zur Therapieentscheidung, zum Staging nach Diagnose oder zur weiteren Therapieentscheidung im Verlauf durchgeführt. Bei 4 Patient/-innen wurde eine Rezeptorszintigrafie durchgeführt.

Wird die Untersuchung für die Lokalisationen getrennt gezählt, so erhielten 7 Patient/-innen mit einem neuroendokrinen Tumor im Magen, 2 mit einem neuroendokrinen Tumor im Rektum und 3 mit einem neuroendokrinen Tumor im Duodenum eine PET-CT Untersuchung. Eine Szintigrafie erhielten 1 Patientin mit neuroendokrinen Tumor im Magen, 1 Patient mit neuroendokrinen Tumor im Rektum und 2 Patient/-innen mit neuroendokrinen Tumor im Duodenum.

4.5. Tumore

4.5.1. Lokalisation

Untersucht wurden neuroendokrine Tumore, die im Magen oder Rektum sowie im Bulbus und der Pars descendens duodeni lokalisiert waren. Insgesamt wurden 40 Tumore bei 33 Patient/-innen abgetragen. Dabei wurden 22 Tumore im Magen, 11 Tumore im Rektum und 7 Tumore im Duodenum gefunden.

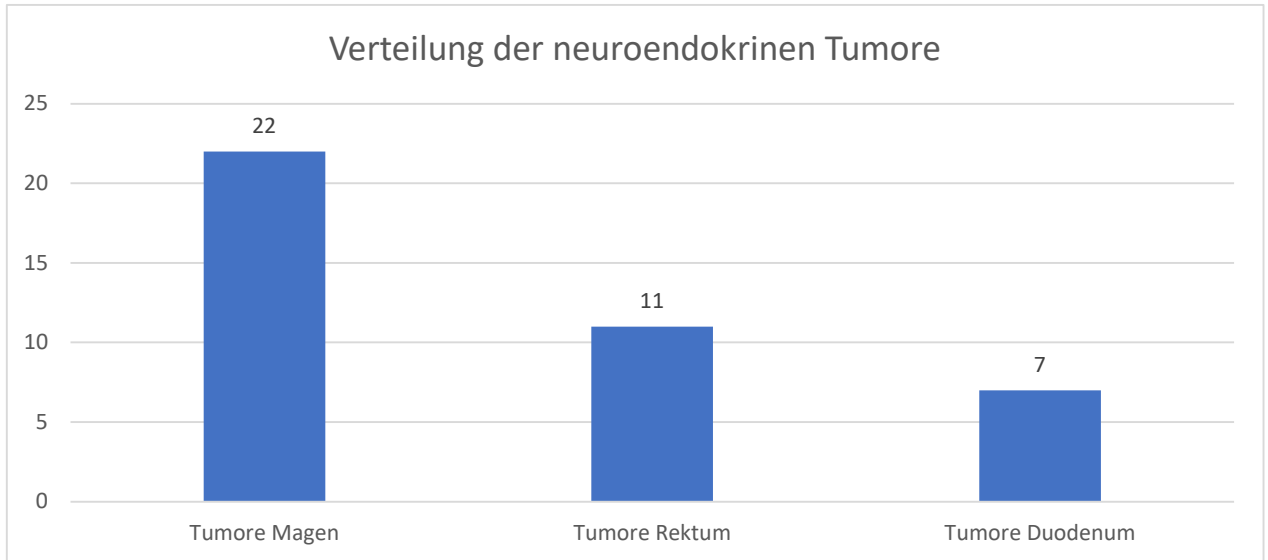


Abbildung 16: Anzahl der Tumore nach Lokalisation

4.5.1.1. Magen

Im Magen wurde die Lokalisation des Tumors noch unterteilt in Cardia, Fundus, Corpus, Antrum und Pylorus.

Dabei fanden sich keine Tumore im Antrum und Pylorus. Im Bereich der Cardia fanden sich 3 Tumore, im Bereich des Fundus 2 Tumore und im Bereich des Corpus 17 Tumore.

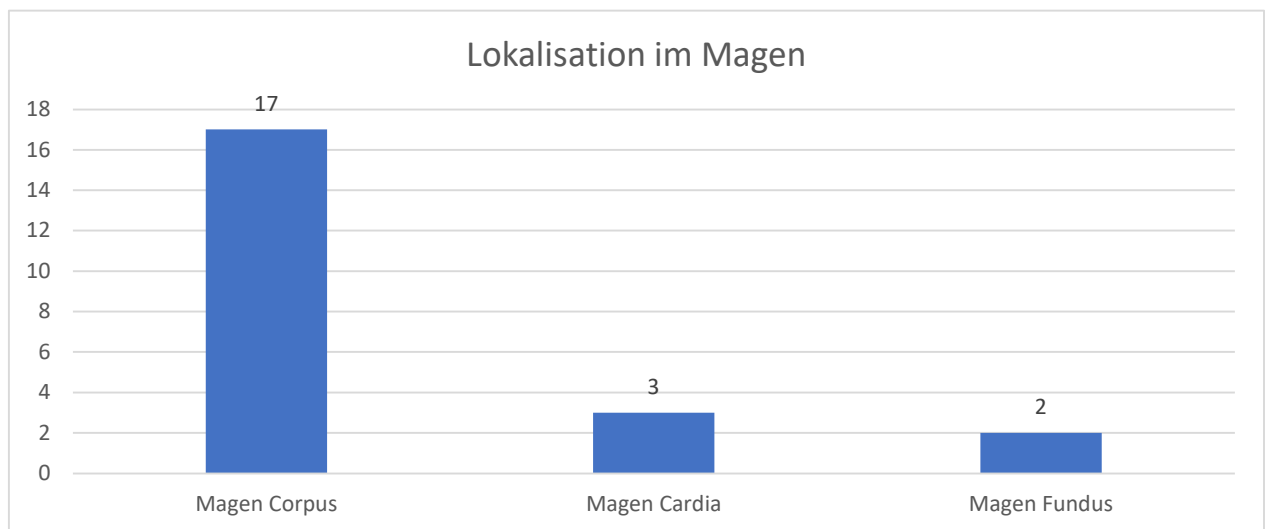


Abbildung 17: Lokalisation der neuroendokrinen Tumore im Magen

4.5.1.2. Rektum

Für das Rektum wurde die Lokalisation mittels „cm ab ano“ bestimmt. Die Tumore befanden sich zwischen 5 und 15 cm ab ano.

Durchschnittlich befanden sich die Tumore bei circa 10 cm ab ano, mit einer Standardabweichung von 3 cm.

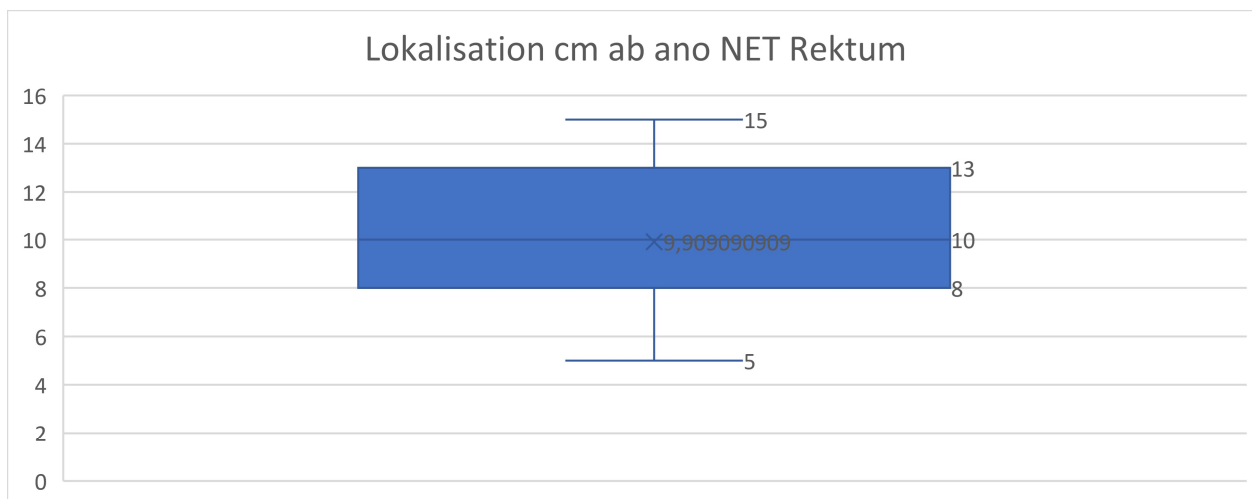


Abbildung 18: Lokalisation der neuroendokrinen Tumore im Rektum nach cm ab ano

4.5.1.3. Duodenum

Alle der 7 im Duodenum analysierten Tumore befanden sich im Bulbus duodeni. In der Pars descendens befand sich keiner der in die Analyse eingeschlossenen Tumore.

4.5.2. Anzahl der Tumore

Insgesamt wurden 33 Patient/-innen mit insgesamt 40 neuroendokrinen Tumoren gefunden. 28 der Patient/-innen hatten einen Tumor. 4 Patient/-innen hatten mehrere Tumore gleichzeitig, 2 Patient/-innen 2 im Magen lokalisiert und 2 Patient/-innen 3 im Magen lokalisiert. 1 Patient hatte 2 neuroendokrine Tumore zu verschiedenen Zeitpunkten im Magen.

4.5.3. Größe

Die Größe der Tumore reichte von 3 mm bis 16 mm im Durchmesser. Durchschnittlich hatten die Tumore eine Größe von 7 mm. Die Standardabweichung betrug 3 mm. Die Quartile 1 und 3 lagen bei 5 und 9 mm, der Median bei 7 mm.

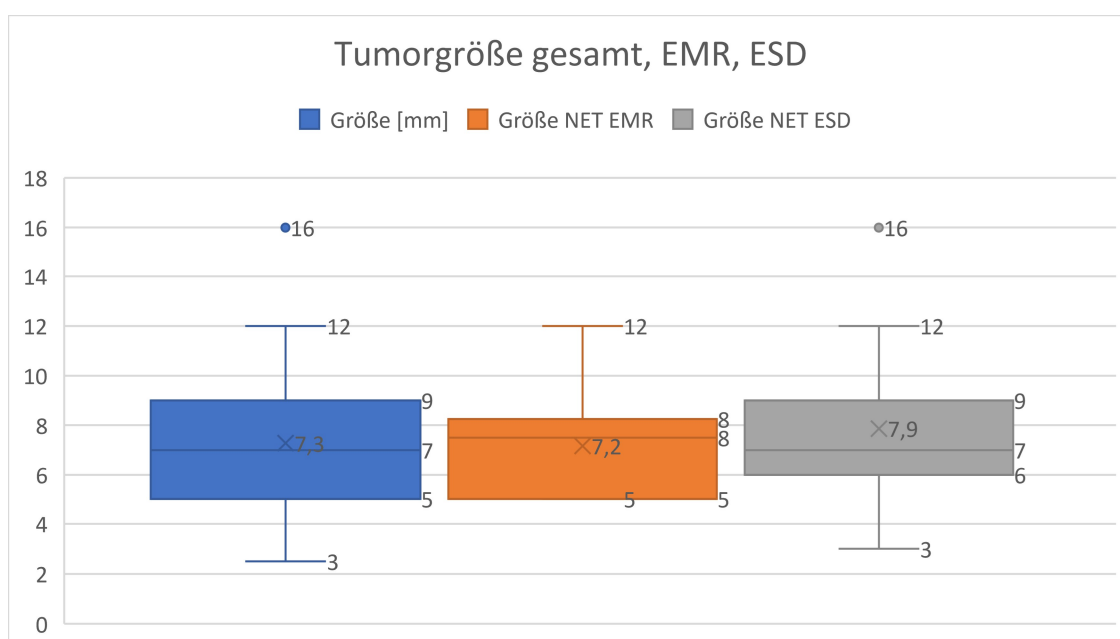


Abbildung 19: Tumorgröße gesamt, EMR und ESD

4.5.3.1. Magen

Für die Lokalisation Magen ergaben sich Tumore von 3 bis 16 mm, durchschnittlich 8 mm. Hier lag die Standardabweichung bei 4 mm.

Median, Quartil 1 und Quartil 3 lagen bei 7 mm, 5 mm und 10 mm.

4.5.3.2. Rektum

Für Tumore im Rektum wurden Durchmesser von 5 bis 12 mm, durchschnittlich 7 mm gefunden. Die Standardabweichung betrug 2 mm.

Median, Quartil 1 und Quartil 3 lagen bei 7 mm, 6 mm und 9 mm.

4.5.3.3. Duodenum

Tumore im Duodenum hatten Durchmesser von 5 bis 8 mm, durchschnittlich 6 mm. Die Standardabweichung betrug 1 mm.

Median, Quartil 1 und Quartil 3 lagen bei 6 mm, 5 mm und 8 mm.

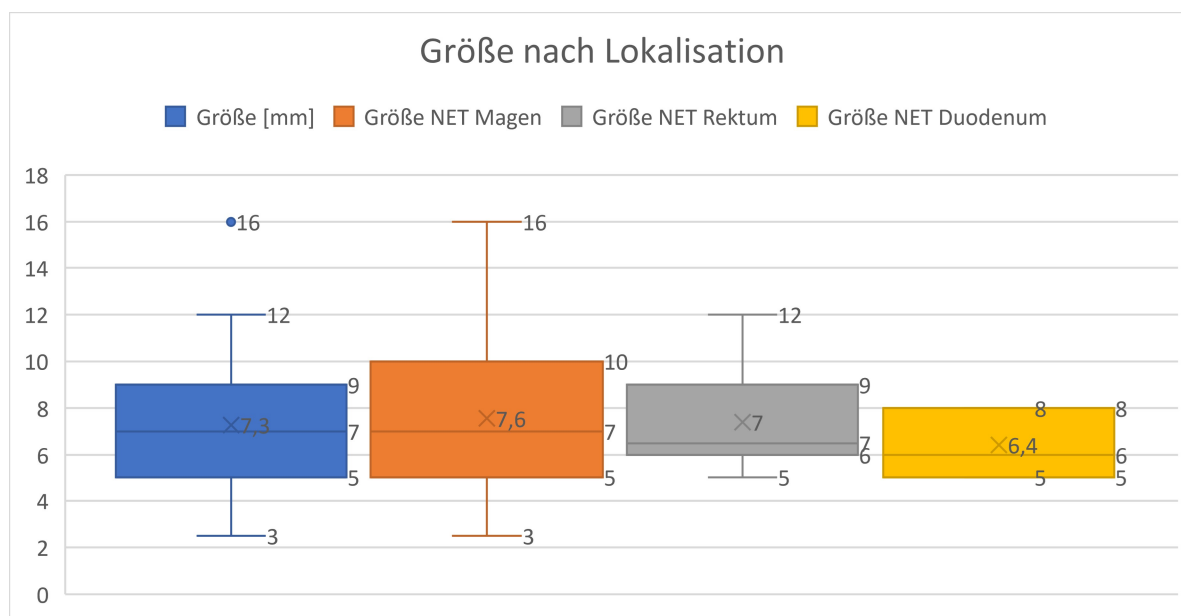


Abbildung 20: Tumorgroße gesamt, Magen, Rektum und Duodenum

4.5.3.4. Größe EMR

Neuroendokrine Tumore, die mittels endoskopischer Mukosa-Resektion entfernt wurden, waren zwischen 5 und 12 mm groß, im Durchschnitt 7 mm mit einer Standardabweichung von 2 mm. Der Median lag bei 8, das Quartil 1 bei 5 mm und das Quartil 3 bei 8 mm.

Neuroendokrine Tumore im Magen, die mittels EMR entfernt wurden, waren zwischen 5 und 12 mm groß, im Durchschnitt 8 mm mit einer Standardabweichung von 3 mm. Der Median lag bei 7 mm, das Quartil 1 bei 5 mm und das Quartil 3 bei 9 mm.

Neuroendokrine Tumore im Rektum, die mittels EMR entfernt wurden, waren zwischen 5 und 9 mm groß, im Durchschnitt 7 mm mit einer Standardabweichung von 2 mm. Der Median lag bei 7 mm, das Quartil 1 bei 6 mm und das Quartil 3 bei 8 mm.

Neuroendokrine Tumore im Duodenum, die mittels EMR entfernt wurden, waren zwischen 5 und 8 mm groß, im Durchschnitt 7 mm mit einer Standardabweichung von 2 mm. Der Median lag bei 8 mm, das Quartil 1 bei 5 mm und das Quartil 3 bei 8 mm.

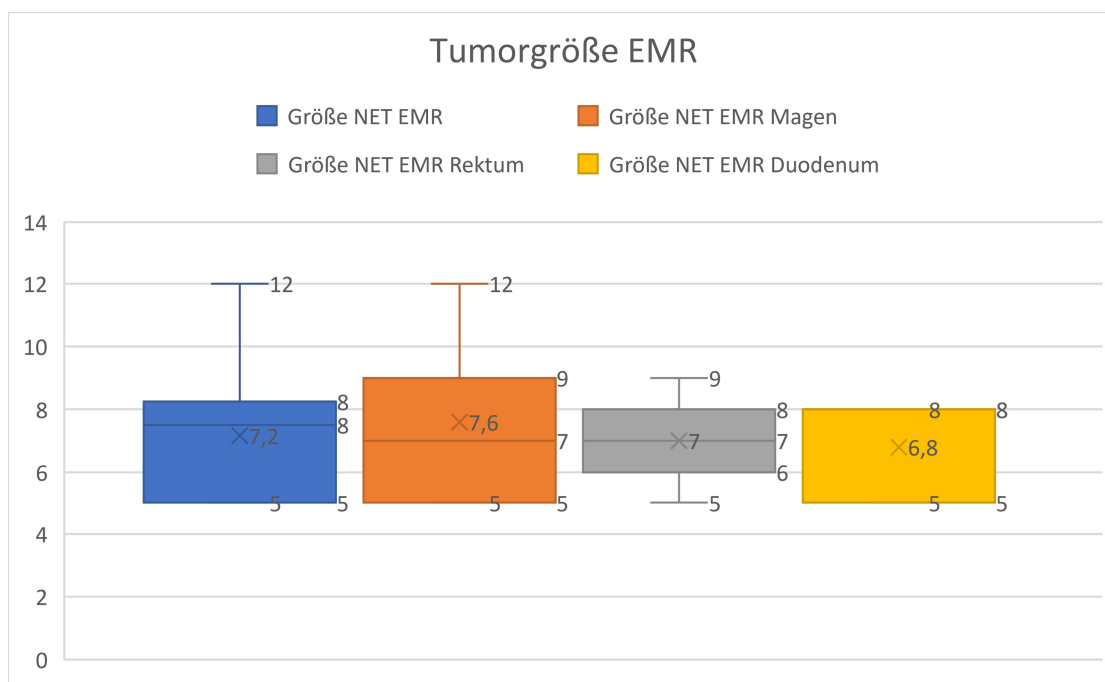


Abbildung 21: Tumorgröße EMR nach Lokalisation

4.5.3.5. Größe ESD

Neuroendokrine Tumore, die mittels endoskopischer Submukosa-Dissektion entfernt wurden, waren zwischen 3 und 16 mm groß, im Durchschnitt 8 mm mit einer Standardabweichung von 3 mm. Der Median lag bei 7 mm, das Quartil 1 bei 6 mm und das Quartil 3 bei 9 mm.

Neuroendokrine Tumore im Magen, die mittels ESD entfernt wurden, waren zwischen 3 mm und 16 mm groß, im Durchschnitt 8 mm mit einer Standardabweichung von 4 mm. Der Median lag bei 7 mm, das Quartil 1 bei 5 und das Quartil 3 bei 11 mm.

Neuroendokrine Tumore im Rektum, die mittels ESD entfernt wurden, waren zwischen 6 und 12 mm groß, im Durchschnitt 8 mm mit einer Standardabweichung von 2 mm. Der Median lag bei 7 mm, das Quartil 1 bei 6 mm und das Quartil 3 bei 9 mm.

Der einzige neuroendokrine Tumor, der im Duodenum mittels ESD entfernt wurde, war 6 mm groß.

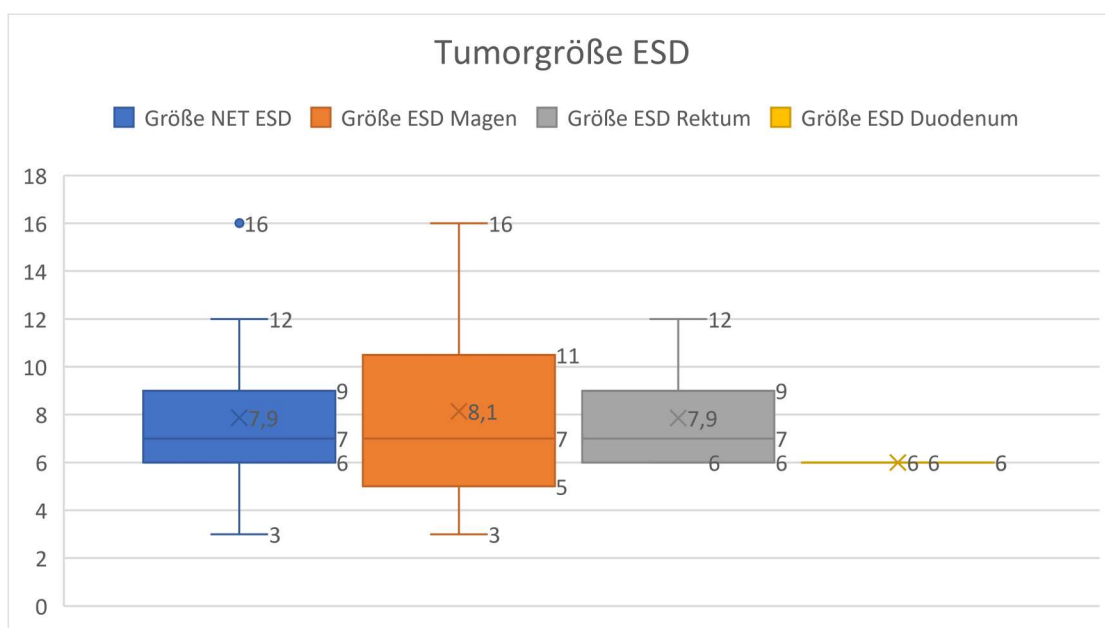


Abbildung 22: Tumorgröße ESD nach Lokalisation

4.5.4. Ausbreitung

Hierbei wurde die Infiltrationstiefe der neuroendokrinen Tumore analysiert. Diese konnte nicht mehr bei allen Tumoren festgestellt werden, da es bei 10 neuroendokrinen Tumoren vorkam, dass die endoskopische Therapie nach einer auswärtigen Biopsie oder Entfernung eines neuroendokrinen Tumors stattfand und sich in der Aufarbeitung des Präparates kein Tumor mehr nachweisen ließ, sodass sich aus den zur Verfügung stehenden Unterlagen kein eindeutiger Hinweis auf die Infiltrationstiefe eruieren ließ.

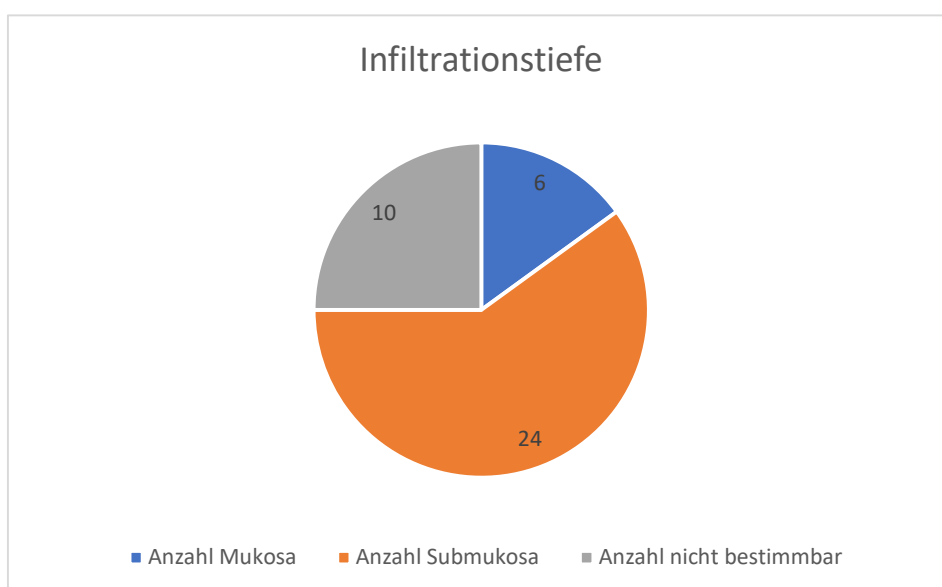


Abbildung 23: Infiltrationstiefe

Von allen neuroendokrinen Tumoren, für die eine Infiltrationstiefe beschrieben war, waren 6 auf die Mukosa beschränkt und 24 bis in die Submukosa infiltriert. Keiner der untersuchten Tumore war tiefer als in die Submukosa infiltriert.

Werden die Infiltrationstiefen für die Lokalisationen getrennt voneinander gezählt, so waren 5 der im Magen lokalisierten Tumore auf die Mukosa beschränkt und 9 Tumore auch in der Submukosa. Im Rektum war kein Tumor auf die Mukosa beschränkt und 10 Tumore waren in der Submukosa. Bei Tumoren im Duodenum war 1 Tumor in der Mukosa lokalisiert und bei 5 auch die Submukosa betroffen.

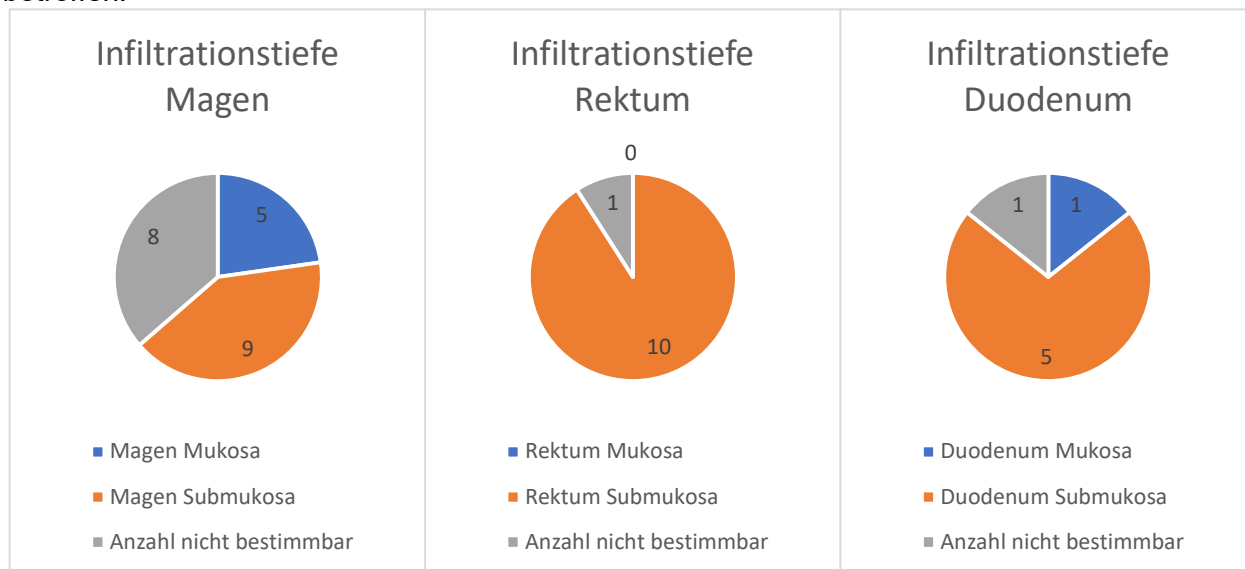


Abbildung 24: Infiltrationstiefe nach Lokalisation

4.6. Resektion

4.6.1. Untersuchter Zeitraum

Alle Patient/-innen, die in die retrospektive Analyse eingeschlossen wurden, erhielten die endoskopische Therapie zwischen 2006 und 2023. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 33 Patient/-innen mit insgesamt 40 Tumoren.

Zwischen 2001 und 2005 waren noch keine elektronischen Daten durchgehend verfügbar, wodurch aus diesem Zeitraum keine Patient/-innen eingeschlossen wurden.

4.6.2. Verwendete endoskopische Methoden

Zur Anwendung bei der Entfernung der neuroendokrinen Tumore kamen verschiedene endoskopische Methoden. Jene Patient/-innen, die eine operative Therapie erhalten haben, keine Therapie wollten, oder die Behandlung in einem anderen Krankenhaus in Anspruch nehmen wollten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen und werden somit in den hier beschriebenen Daten nicht analysiert.

Zur Anwendung kamen neben der ESD (endoskopischen Submukosa-Dissektion, 16) und der EMR (endoskopischen Mukosa-Resektion, 17) auch Schlingenabtragungen (4), Biopsien (2) und EFTR (endoskopische Full Thickness Resektion, 1). Dies ergibt eine prozentuale Aufteilung von 40 % ESD, 43 % EMR, 3 % EFTR, 5 % Biopsie und 10 % Schlingenabtragung.

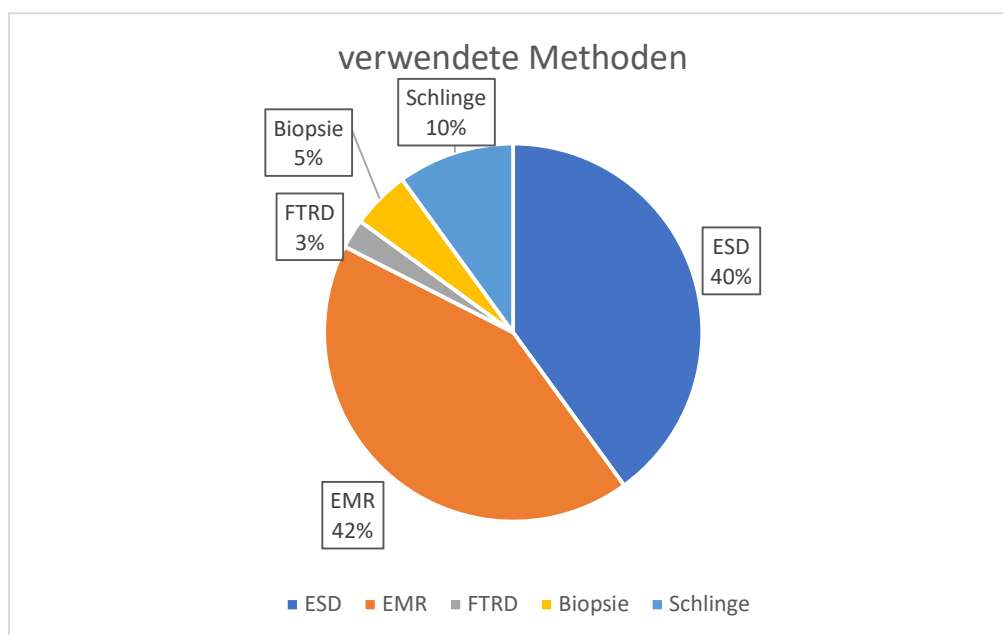


Abbildung 25: Verteilung der verwendeten Methoden

Die EMR kam 17-mal zur Anwendung, davon 9 mal im Magen, 3 mal im Rektum und 5 mal im Duodenum. In Prozent ausgedrückt, ergibt dies folgende Verteilung: 53 % im Magen, 18 % im Rektum und 29 % im Duodenum.

Die ESD kam 16-mal zur Anwendung, davon 8 mal im Magen, 7 mal im Rektum und 1 mal im Duodenum. In Prozent ausgedrückt, ergibt dies folgende Verteilung: 50 % im Magen, 44 % im Rektum und 6 % im Duodenum.

Bei den weiteren verwendeten Methoden kam die EFTR einmal im Rektum, die Schlingenabtragung 4 mal im Magen und Biopsien einmal im Duodenum und einmal im Magen zur Anwendung.

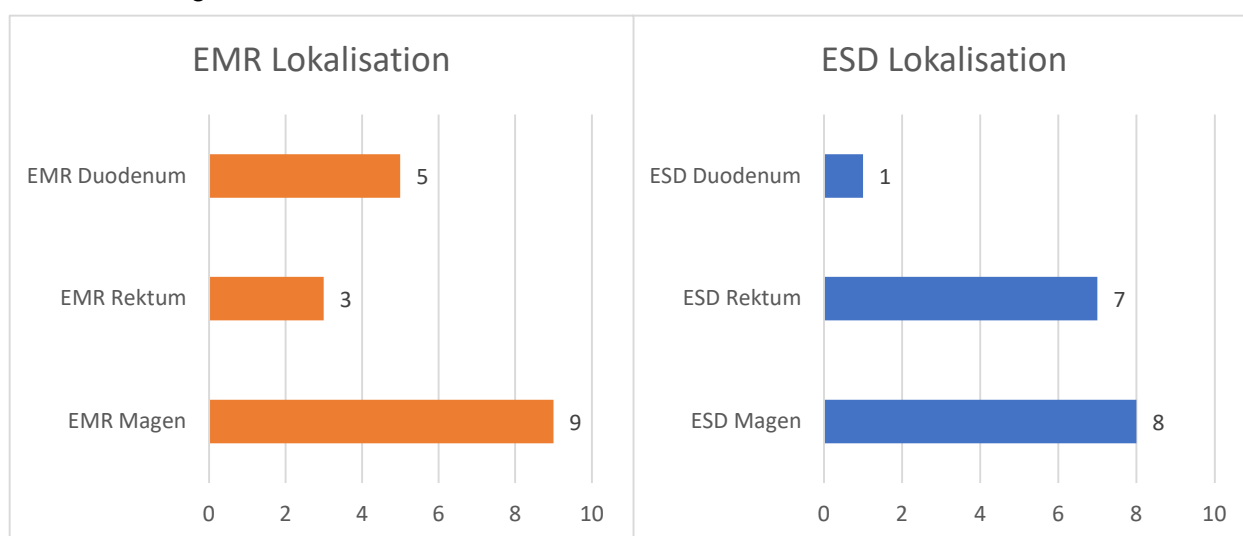


Abbildung 26: Verteilung EMR und ESD nach Lokalisation

4.6.3. Behandlungserfolg

Eine endoskopische en-bloc Resektion konnte in 35 von 40 Resektionen erreicht werden. Dies entspricht einem Prozentwert von 87,5 %.

Bei endoskopischen Mukosa-Resektionen konnte dies in 14 von 17 Fällen erreicht werden, für endoskopische Submukosa-Dissektionen in 16 von 16 Fällen.

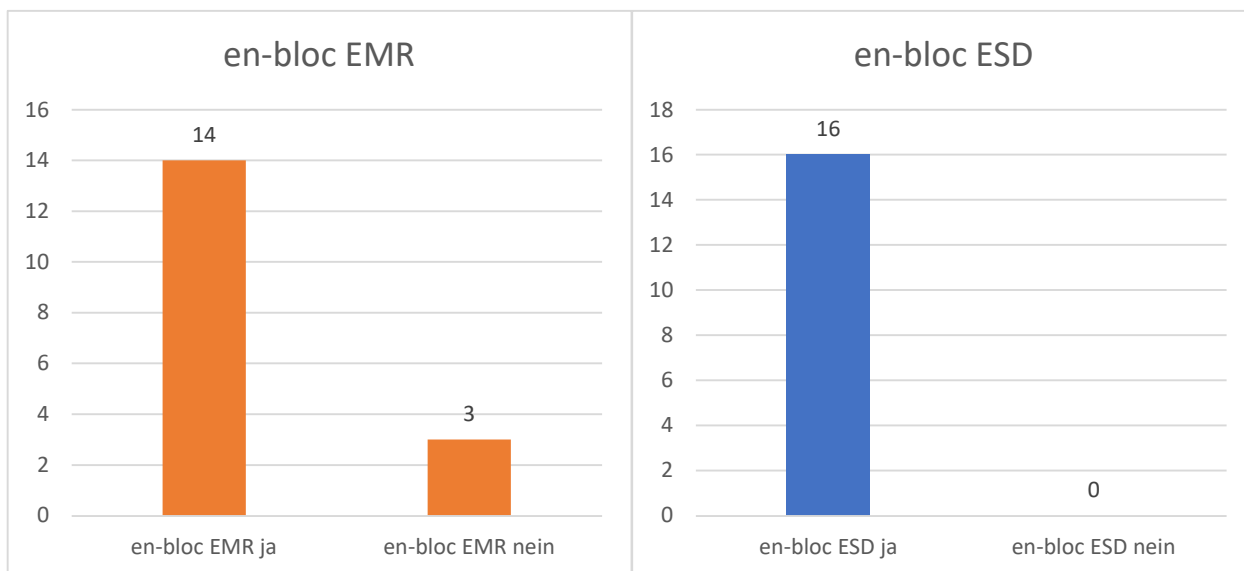


Abbildung 27: En-bloc Resektionen, Vergleich EMR und ESD

Werden die en-bloc Resektionen der unterschiedlichen Lokalisationen getrennt voneinander analysiert, so konnten im Magen 20 von 22 Tumoren en-bloc entfernt werden, im Rektum 11 von 11 und im Duodenum 4 von 7 Tumoren.

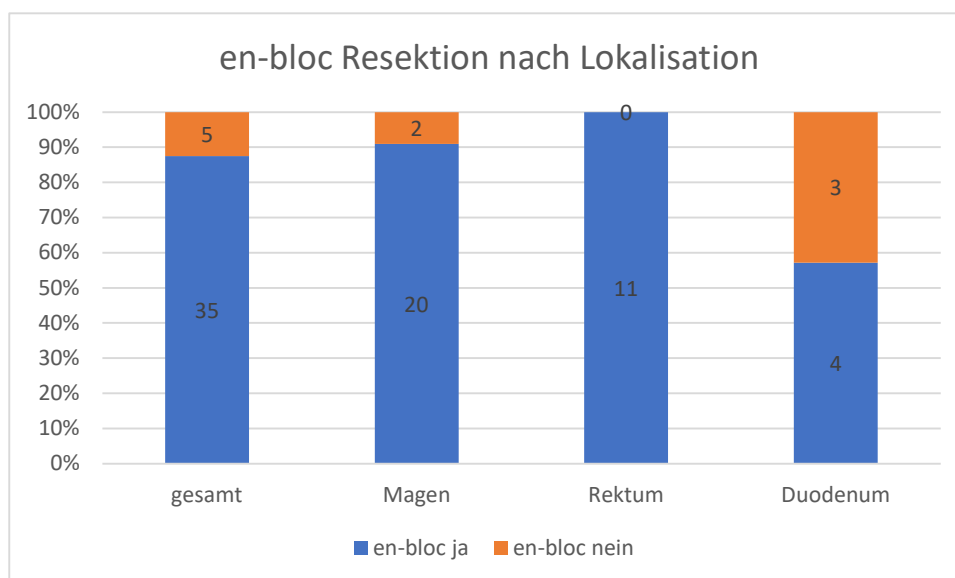


Abbildung 28: En-bloc Resektionen nach Lokalisation

Für die endoskopische Mukosa-Resektion ergaben sich nach Lokalisation getrennt gezählt für den Magen in 8 von 9 Fällen, im Rektum in 3 von 3 Fällen und im Duodenum in 3 von 5 Fällen en-bloc Resektionen.

Wurde eine endoskopische Submukosa-Dissektion durchgeführt, so gelang im Magen in 8 von 8 Fällen, im Rektum in 7 von 7 Fällen und im Duodenum in 1 von 1 Fällen eine en-bloc-Resektion.

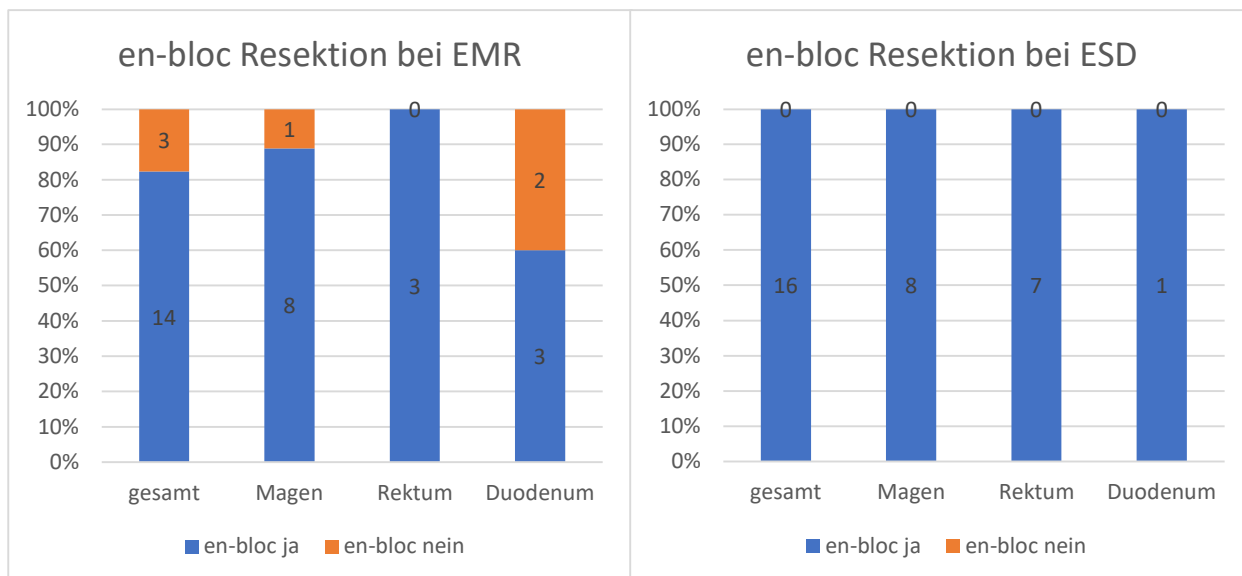


Abbildung 29: En-bloc Resektionen nach Lokalisation EMR und ESD im Vergleich

Bei 2 neuroendokrinen Tumoren wurden ausschließlich Biopsien des Tumors durchgeführt, woraus sich ebenfalls keine en-bloc Resektion ergibt.

Wird die makroskopisch komplette Abtragung analysiert, so konnte diese in 34 von 40 Resektionen erreicht werden. Dies entspricht einem Wert von 85 %.

Eine makroskopisch inkomplette Resektion war bei 4 endoskopischen Mukosa-Resektionen (1 Tumor im Magen, 1 Tumor im Rektum und 2 Tumore im Duodenum) und bei der Patientin mit neuroendokrinen Tumor im Duodenum, die ausschließlich Biopsien als Therapie erhalten hat, sowie bei der Patientin mit neuroendokrinen Tumoren im Magen, wo einer der Tumore nur mittels Biopsie behandelt wurde, der Fall.

4.6.4. Interventionsdauer

Die minimale Interventionsdauer betrug 26 Minuten und die maximale Interventionsdauer lag bei 7 Stunden 28 Minuten.

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Interventionsdauer von 1 Stunde 18 Minuten mit einer Standardabweichung von 1 Stunde 13 Minuten. Der Median liegt bei 57 Minuten, das erste Quartil bei 39 Minuten und das dritte Quartil bei 1 Stunde 29 Minuten.

Für 2 Patient/-innen konnte aus den zugänglichen Unterlagen keine Interventionsdauer eruiert werden.

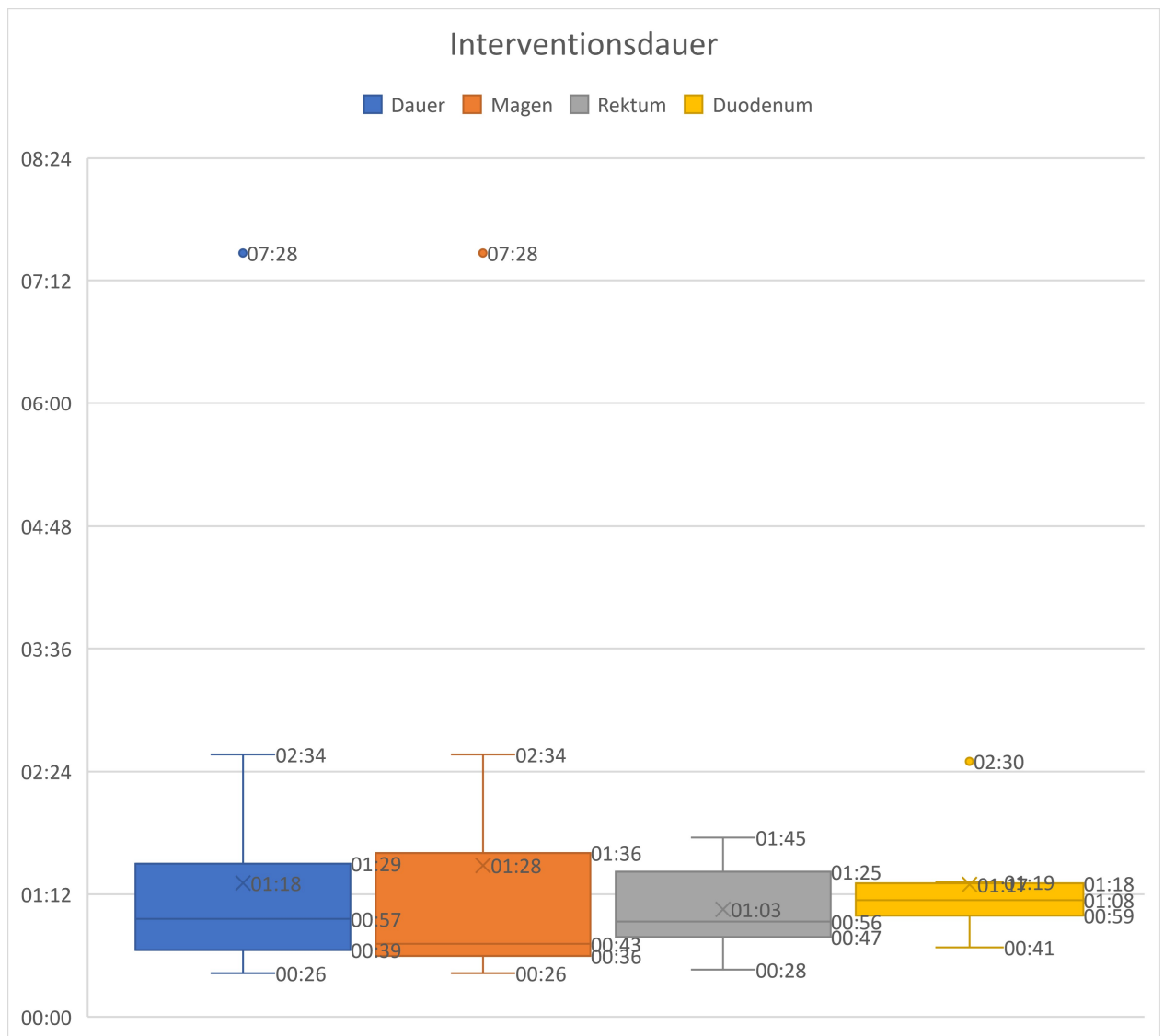


Abbildung 30: Interventionsdauer gesamt und nach Lokalisation

4.6.4.1. Interventionsdauer nach Lokalisation

Interventionen im Magen dauerten zwischen 26 Minuten und 7 Stunden 28 Minuten, durchschnittlich 1 Stunde 28 Minuten mit einer Standardabweichung von 1 Stunde 39 Minuten. Median, Quartil 1 und Quartil 3 lagen bei 43 Minuten, 36 Minuten und 1 Stunde 36 Minuten. Interventionen im Rektum dauerten zwischen 28 Minuten und 1 Stunden 45 Minuten, durchschnittlich 1 Stunde 3 Minuten mit einer Standardabweichung von 24 Minuten. Median, Quartil 1 und Quartil 3 lagen bei 56 Minuten, 47 Minuten und 1 Stunde 25 Minuten. Interventionen im Duodenum dauerten zwischen 41 Minuten und 2 Stunden 30 Minuten, durchschnittlich 1 Stunde 17 Minuten mit einer Standardabweichung von 34 Minuten. Median, Quartil 1 und Quartil 3 lagen bei 1 Stunde 8 Minute, 59 Minuten und 1 Stunde 18 Minuten.

4.6.4.2. Endoskopische Mukosa-Resektion

Wird die Interventionsdauer für endoskopische Submukosa-Resektionen betrachtet, so lag diese zwischen 28 Minuten und 1 Stunde 20 Minuten. Die durchschnittliche Dauer lag bei 48 Minuten, mit einer Standardabweichung von 16 Minuten. Der Median lag bei 42 Minuten, das erste Quartil bei 36 und das dritte Quartil bei 59 Minuten.

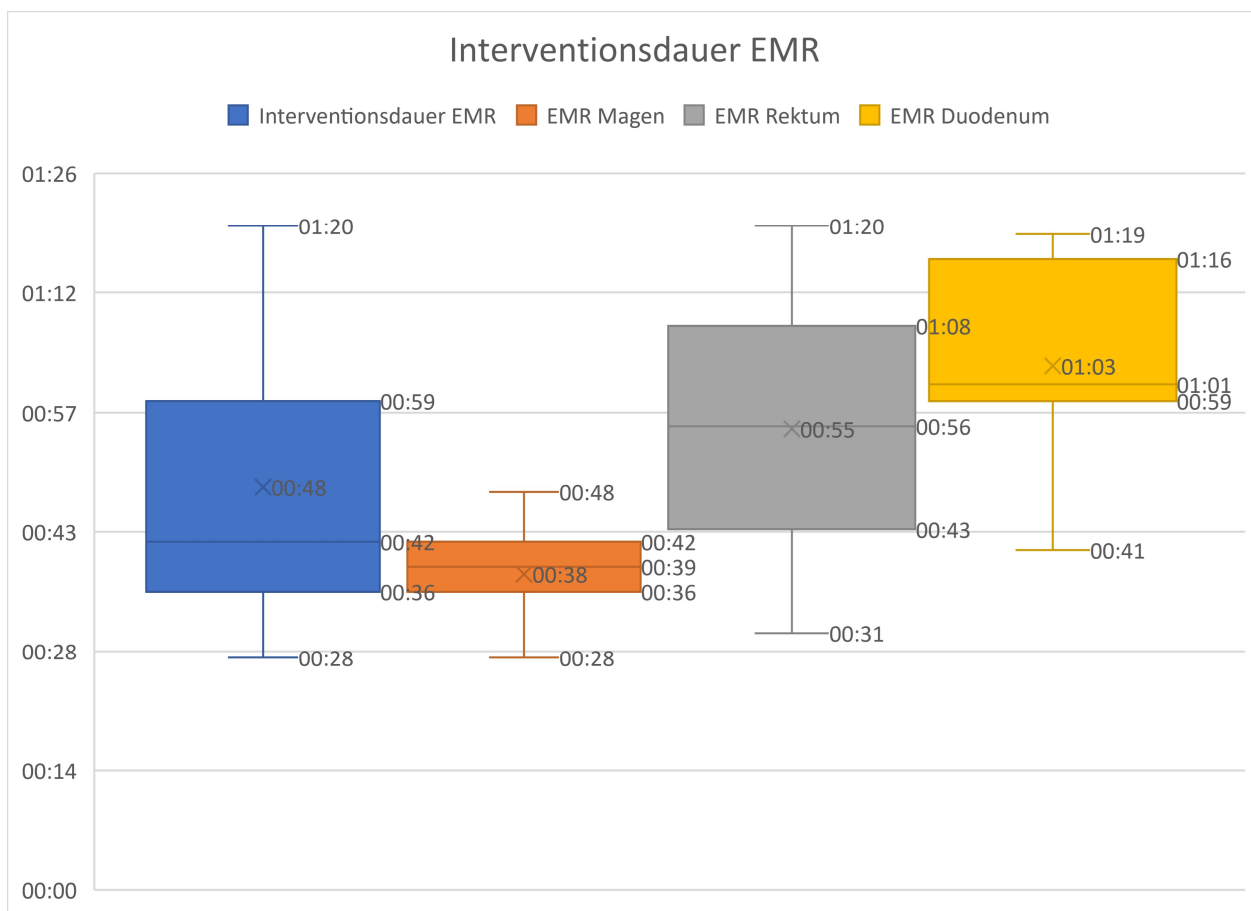


Abbildung 31: Interventionsdauer EMR gesamt und nach Lokalisation

4.6.4.2.a Magen

Betrachtet man die untersuchten Lokalisationen getrennt voneinander, so lag diese bei endoskopischen Mukosa-Resektionen im Magen zwischen 28 Minuten und 48 Minuten, im Durchschnitt bei 38 Minuten mit einer Standardabweichung von 5 Minuten. Median, Quartil 1 und Quartil 3 lagen bei 39 Minuten, 36 Minuten und 42 Minuten.

4.6.4.2.b Rektum

Im Rektum lag die Dauer zwischen 31 Minuten und 1 Stunde 20 Minuten, durchschnittlich bei 55 Minuten mit einer Standardabweichung von 20 Minuten. Median, Quartil 1 und Quartil 3 lagen bei 56 Minuten, 43 Minuten und 1 Stunde 8 Minuten.

4.6.4.2.c Duodenum

Im Duodenum dauerte die Intervention zwischen 41 Minuten und 1 Stunde 19, durchschnittlich 1 Stunde 3 Minuten mit einer Standardabweichung von 13 Minuten. Median, Quartil 1 und Quartil 3 lagen bei 1 Stunde 1 Minuten, 59 Minuten und 1 Stunde 16 Minuten.

4.6.4.3. Endoskopische Submukosa-Dissektion

Die Interventionsdauer bei endoskopischen Submukosa-Dissektionen lag zwischen 43 Minuten und 7 Stunden 28 Minuten. Im Durchschnitt dauerte die Intervention 1 Stunde 59 Minuten mit einer Standardabweichung von 1 Stunde 35 Minuten.

Der Median lag bei 1 Stunde 35 Minuten, das Quartil 1 bei 4 Minuten und das Quartil 3 bei 2 Stunden 22 Minuten.

Hier ist zu erwähnen, dass bei einem Patienten die Entfernung des neuroendokrinen Tumors im Magen in einer Intervention gemeinsam mit einem Magenkarzinom, welches von der Lokalisation und der technischen Schwierigkeit sehr herausfordernd war, durchgeführt wurde, wodurch sich eine Interventionszeit von 7 Stunden 28 Minuten für diesen Patienten ergab.

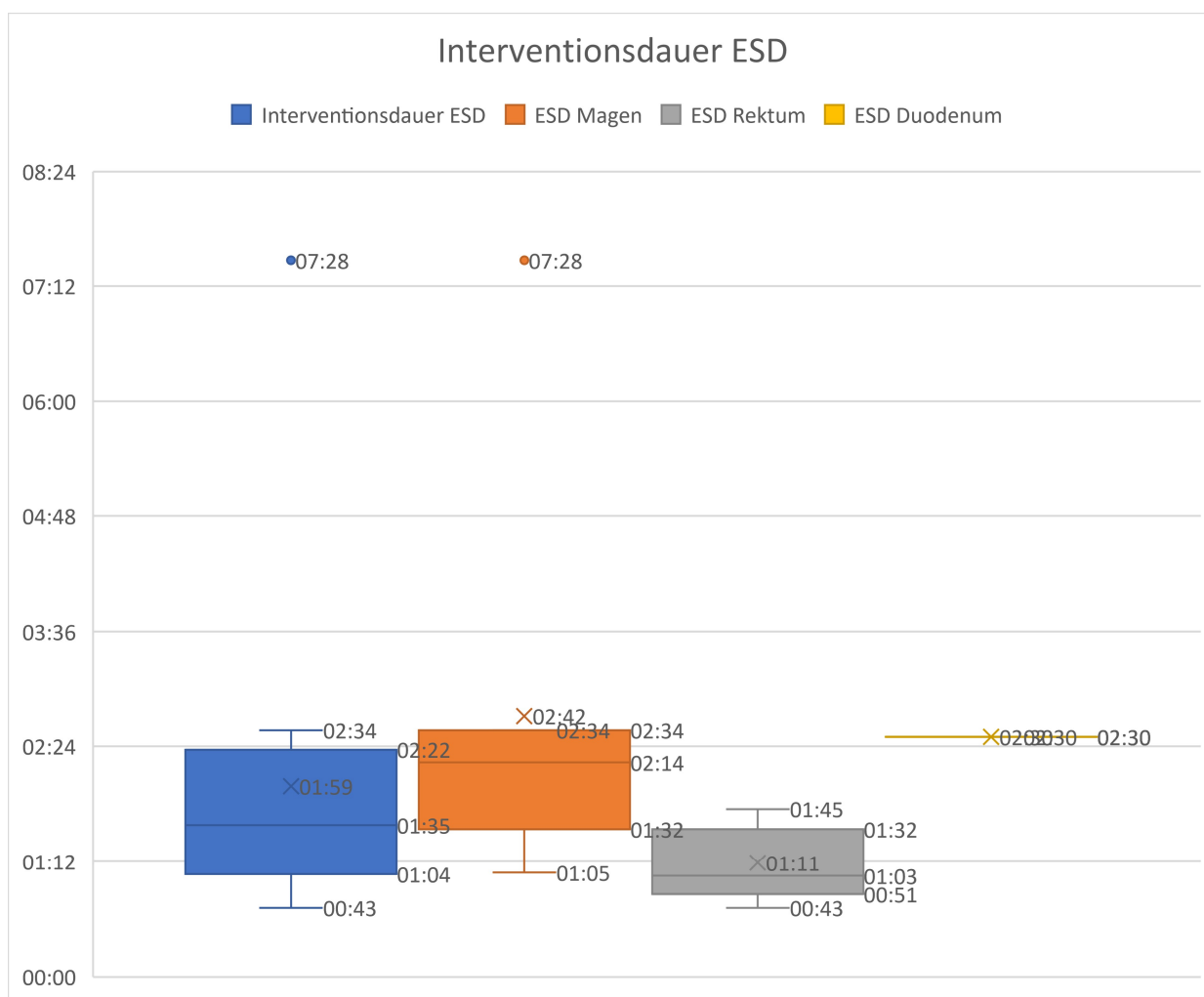


Abbildung 32: Interventionsdauer ESD gesamt und nach Lokalisation

4.6.4.3.a Magen

Betrachtet man die untersuchten Lokalisationen getrennt voneinander, so lag diese bei endoskopischen Submukosa-Dissektionen im Magen zwischen 1 Stunde 5 Minuten und 7 Stunden 28 Minuten. Durchschnittlich lag die Interventionsdauer im Magen bei 2 Stunden 42 mit einer Standardabweichung von 2 Stunden. Median, Quartil 1 und Quartil 3 lagen bei 2 Stunden 14 Minuten, 1 Stunde 32 Minuten und 2 Stunden 34 Minuten.

4.6.4.3.b Rektum

Im Rektum betrug die Interventionsdauer zwischen 43 Minuten und 1 Stunde 45 Minuten, bei durchschnittlich 1 Stunde 11 Minuten mit einer Standardabweichung von 23 Minuten. Median, Quartil 1 und Quartil 3 lagen bei 1 Stunde 3 Minuten, 51 Minuten und 1 Stunde 32 Minuten.

4.6.4.3.c Duodenum

Im Duodenum wurde eine endoskopische Submukosa-Dissektion durchgeführt. Diese dauerte 2 Stunden 30 Minuten.

4.6.5. Hospitalisierung

Alle Patient/-innen erhielten ihre Therapie im Rahmen eines stationären Aufenthaltes, kein Patient und keine Patientin wurde ambulant endoskopisch therapiert.

Die Aufenthaltsdauer lag zwischen 2 und 10 Tagen. Durchschnittlich waren die Patient/-innen 4,3 Tage stationär. Der Median lag bei 4 Tagen, Quartil 1 bei 3 Tagen und Quartil 3 bei 5 Tagen. Die Standardabweichung lag bei 2,2 Tagen.

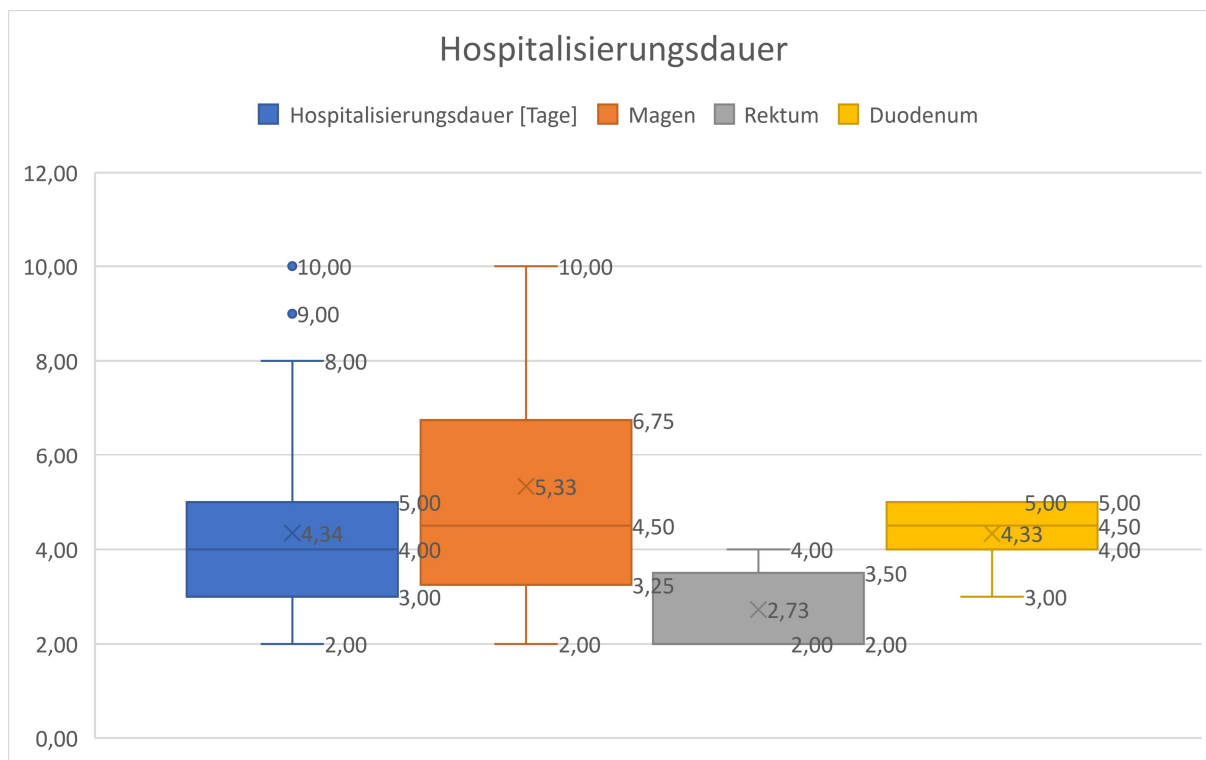


Abbildung 33: Hospitalisierungsdauer gesamt und nach Lokalisation

4.6.5.1. Hospitalisierungsdauer nach Lokalisation

4.6.5.1.a Magen

Für die endoskopische Therapie eines neuroendokrinen Tumors im Magen waren die Patient/-innen zwischen 2 und 10 Tage hospitalisiert. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer lag bei 5,33 Tagen. Die Standardabweichung betrug 3,07 Tage. Median, Quartil 1 und Quartil 3 lagen bei 4, 2,25 und 6 Tagen.

4.6.5.1.b Rektum

Für die endoskopische Therapie eines neuroendokrinen Tumors im Rektum waren die Patient/-innen zwischen 2 und 4 Tage hospitalisiert. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer lag bei 2,73

Tagen. Die Standardabweichung betrug 0,86 Tage. Median, Quartil 1 und Quartil 3 lagen bei 2, 2 und 3,5 Tagen.

4.6.5.1.c Duodenum

Für die endoskopische Therapie eines neuroendokrinen Tumors im Duodenum waren die Patient/-innen zwischen 3 und 5 Tage hospitalisiert. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer lag bei 4,33 Tagen. Die Standardabweichung betrug 1,67 Tage. Median, Quartil 1 und Quartil 3 lagen bei 4, 3,5 und 5 Tagen.

4.6.5.2. Hospitalisierungsdauer EMR

Bei endoskopischen Mukosa-Resektionen lagen die Patient/-innen zwischen 2 und 8 Tagen stationär im Krankenhaus. Daraus ergibt sich ein Durchschnittswert von 3,76 Tagen mit einer Standardabweichung von 1,66 Tagen. Der Median lag bei 3 Tagen, Quartil 1 bei 3 und Quartil 3 bei 4 Tagen.

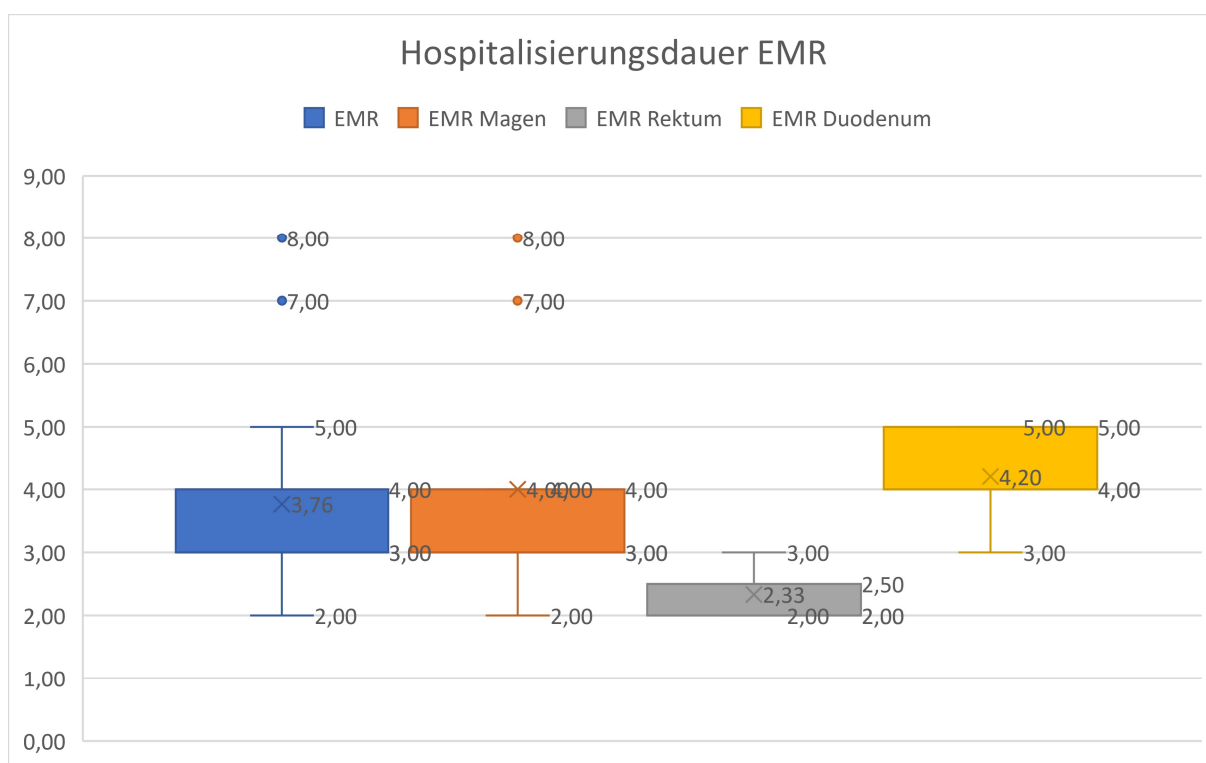


Abbildung 34: Hospitalisierungsdauer EMR gesamt und nach Lokalisation

4.6.5.2.a Magen

Werden die Werte für die Lokalisation Magen bei endoskopischen Mukosa-Resektionen berechnet, so ergibt sich eine Hospitalisierungsdauer von 2 bis 8 Tagen, im Durchschnitt 4 Tage mit einer Standardabweichung von 2 Tagen. Der Median lag bei 3 Tagen, Quartil 1 bei 3 und Quartil 3 bei 4 Tagen.

4.6.5.2.b Rektum

Für endoskopische Mukosa-Resektionen im Rektum ergeben sich Aufenthaltsdauern zwischen 2 und 3 Tagen, im Durchschnitt 2,33 Tage mit einer Standardabweichung von 0,47 Tagen. Der Median lag bei 2 Tagen, Quartil 1 bei 2 und Quartil 3 bei 2,5 Tagen.

4.6.5.2.c Duodenum

Patient/-innen mit endoskopischen Mukosa-Resektionen im Duodenum waren zwischen 3 und 5 Tagen stationär. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer betrug 4,2 Tage mit einer Standardabweichung von 0,75 Tage. Der Median lag bei 4 Tagen, Quartil 1 bei 4 und Quartil 3 bei 5 Tagen.

4.6.5.3. Hospitalisierungsdauer ESD

Werden endoskopische Submukosa-Dissektionen betrachtet, so waren die Patient/-innen zwischen 2 und 10 Tagen stationär im Krankenhaus. Im Durchschnitt waren die Patient/-innen 4,73 Tage stationär. Die Standardabweichung betrug 2,6 Tage. Der Median lag bei 4 Tagen, Quartil 1 bei 2,75 und Quartil 3 bei 5,25 Tagen.

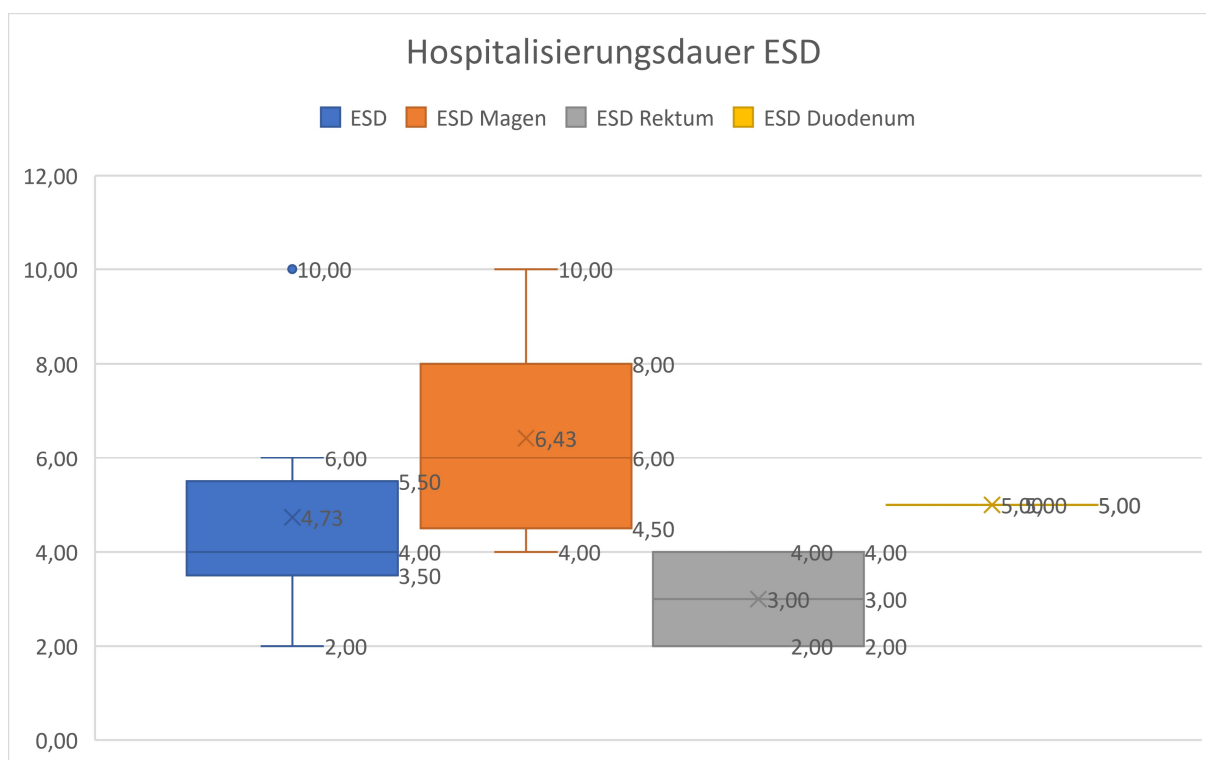


Abbildung 35: Hospitalisierungsdauer ESD gesamt und nach Lokalisation

4.6.5.3.a Magen

Für endoskopische Submukosa-Dissektionen im Magen betrug die Aufenthaltsdauer zwischen 4 und 10 Tagen. Durchschnittlich waren die Patient/-innen 6,43 Tage mit einer Standardabweichung von 2,38 Tagen stationär. Der Median betrug 6 Tage, das Quartil 1 lag bei 4,5 Tagen und das Quartil 3 bei 8 Tagen.

4.6.5.3.b Rektum

Werden die endoskopischen Submukosa-Dissektionen betrachtet, so lag die Aufenthaltsdauer zwischen 2 und 4 Tagen. Durchschnittlich waren die Patient/-innen 3 Tage stationär mit einer Standardabweichung von 0,93 Tagen. Der Median betrug 3 Tage, das Quartil 1 lag bei 2 Tagen und das Quartil 3 bei 4 Tagen.

4.6.5.3.c Duodenum

Im Duodenum wurde eine endoskopische Submukosa-Dissektion durchgeführt. Bei dieser betrug die Hospitalisierungsdauer 5 Tage.

4.6.6. Histologie

Um histologisch zu beurteilen, ob das Behandlungsziel erreicht wurde, wurde analysiert, ob die neuroendokrinen Tumore histologisch komplett beziehungsweise im Gesunden (R0) entfernt wurden.

Das Ziel einer histologisch kompletten Resektion wurde für 26 von 40 Tumoren erreicht, was einem Prozentsatz von 65 entspricht. Davon war in 6 Fällen histologisch kein Tumor nachweisbar.

In 14 Fällen konnte der Pathologe/die Pathologin den Resektionsrand nicht mit ausreichender Sicherheit beurteilen (Rx, 8 Tumore) beziehungsweise handelte es sich um eine histologisch inkomplette (R1, 6 Tumore) Resektion.

Im Magen konnte das Ziel einer histologisch kompletten Entfernung in 14 von 22 Fällen erreicht werden. Für das Rektum konnte das Ziel in 8 von 11 Fällen erreicht werden, und für das Duodenum in 4 von 7 Fällen.

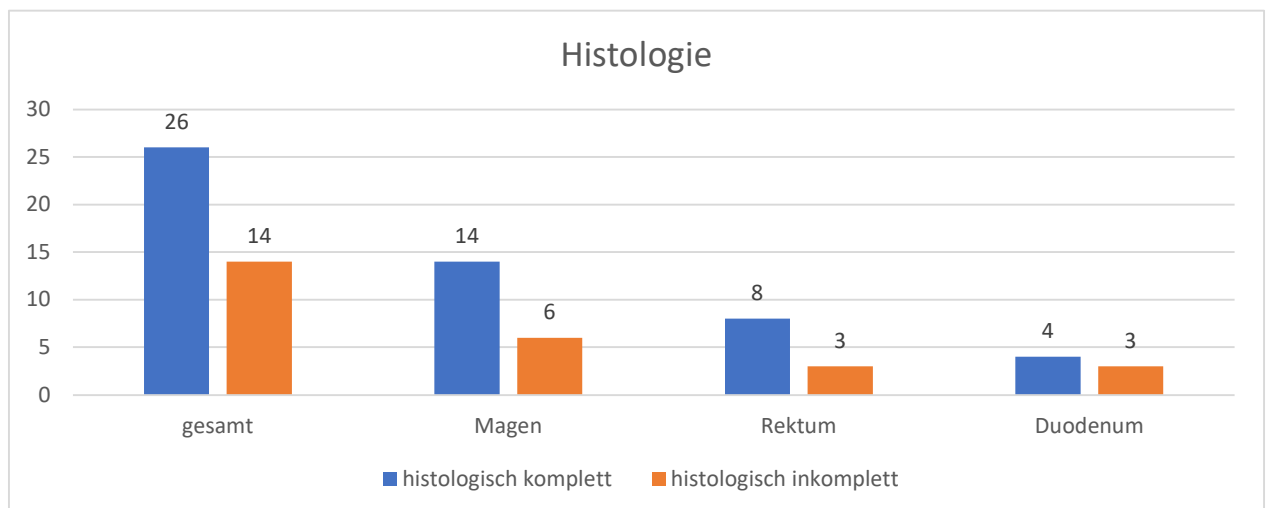


Abbildung 36: Histologie gesamt und nach Lokalisation

4.6.6.1. Histologie endoskopische Mukosa-Resektion

Für die endoskopische Mukosa-Resektion konnte das Ziel in 13 von 17 Fällen erreicht werden.

Im Magen erreichte die endoskopische Mukosa-Resektion in 7 von 9 Fällen eine komplette Resektion, im Rektum in 2 von 3 Fällen und im Duodenum in 4 von 5 Fällen.

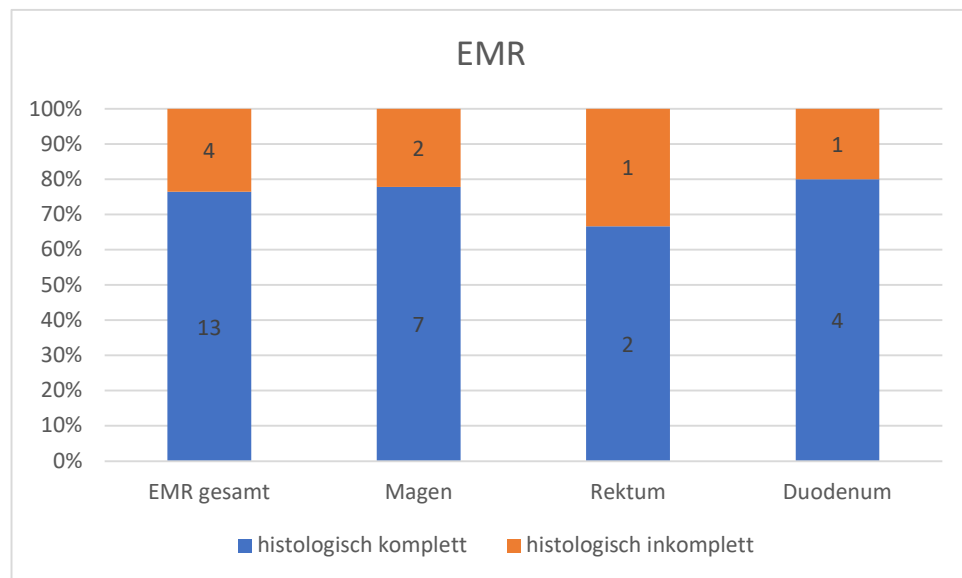


Abbildung 37: Histologie EMR gesamt und nach Lokalisation

4.6.6.2. Histologie endoskopische Submukosa-Dissektion

Betrachtet man die endoskopische Submukosa-Dissektion, so wurden damit 10 von 16 Tumoren histologisch komplett entfernt. Im Magen konnten 5 von 8 Tumoren und im Rektum 5 von 7 Tumoren komplett entfernt werden. Im Duodenum fand 1 inkomplette endoskopische Submukosa-Dissektion statt.

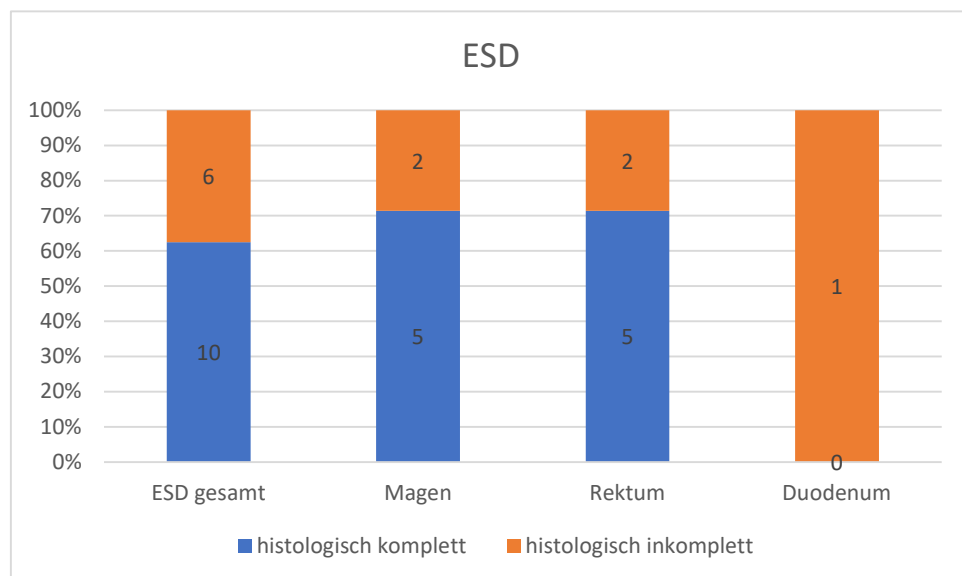


Abbildung 38: Histologie ESD gesamt und nach Lokalisation

4.6.6.3. Weitere verwendete Methoden

Von den 4 Tumoren, die mittels Schlinge abgetragen wurden, wurden 2 histologisch komplett entfernt, 2 histologisch inkomplett. Alle 4 Tumore waren im Magen lokalisiert.

Die einzige FTDR in der Studie fand im Rektum statt und erreichte das Ziel einer histologisch kompletten Resektion.

Der im Duodenum biopsierte Tumor wurde nach der ersten Biopsie mit randbildenden Ausläufern beschrieben. Anschließend wurden immer wieder Biopsien durchgeführt. Warum die empfohlene endoskopische Mukosa-Resektion nicht stattgefunden hat, sondern immer wieder Biopsien durchgeführt wurden, ist aus den zugänglichen Unterlagen nicht ersichtlich.

Ein im Magen ausschließlich biopsierter Tumor konnte in der Histologie nicht ausreichend beurteilt werden, ob dieser komplett entfernt wurde.

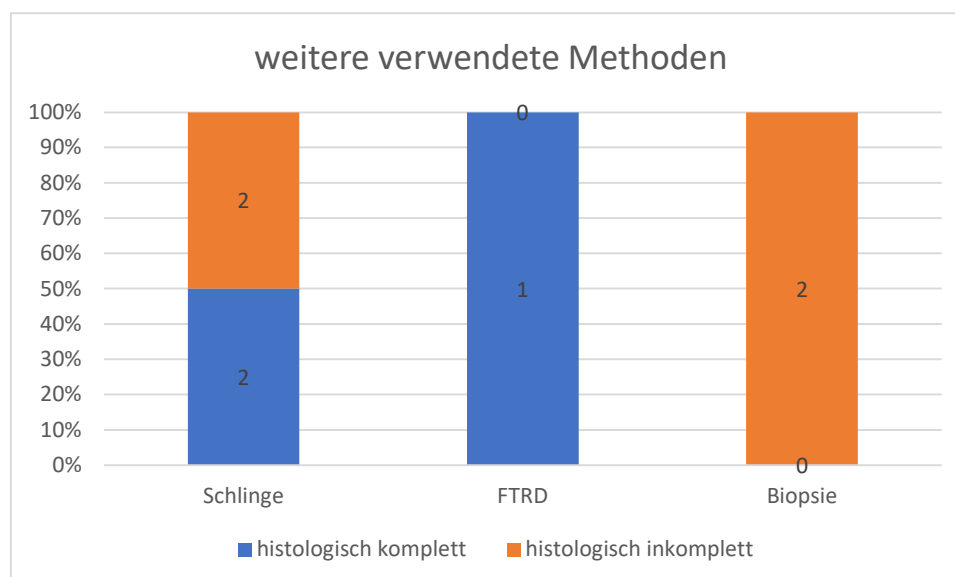


Abbildung 39: Histologie von weiteren verwendeten Methoden

4.6.7. Lymphknotenbefall

Ein Lymphknotenbefall wurde bei einem der untersuchten Patient/-innen nachgewiesen. Dieser Patient hatte multiple neuroendokrine Tumore im Magen, welche teilweise mit einer Schlingenabtragung entfernt wurden (histologischer Befund dieser Tumore: pT2 Nx, R0 L0 V0 G1), wobei es zur Magenperforation und anschließendem operativen Verschluss kam. Auf Grund des Tumorboardbeschlusses wurde eine Gastrektomie durchgeführt, wobei sich hier in der Histologie folgender Befund ergab: pT2 pN1 (2/29) R0-Resektion L1 Grad 2.

4.6.8. Lymphgefäßinvasion

Eine Lymphgefäßinvasion konnte bei zwei der untersuchten Patient/-innen festgestellt werden. Bei einem Patienten, wie im Kapitel Lymphknotenbefall beschrieben, wurde die Lymphgefäßinvasion nicht bei den endoskopisch entfernten Tumoren, sondern nach der Gastrektomie und den dabei entfernten Tumoren festgestellt.

Der zweite Patient hatte ein Adenokarzinom des Magens und zwei neuroendokrine Tumore. Das Adenokarzinom und ein neuroendokriner Tumor wurden mittels einer endoskopische Submukosa-Dissektion entfernt (Histologie des neuroendokrinen Tumors: pT1 pNx R0 L0 V0 Pn0 G1). Eineinhalb Monate später wurde der zweite neuroendokrine Tumor mittels endoskopischer Mukosa-Resektion entfernt (Histologie: pT1 L1 R0 G1). In den Nachkontrollen seit den Interventionen 2016 bis zum Ende der Datenauswertung 2023 zeigte sich kein Rezidiv.

4.6.9. Fernmetastasen

Fernmetastasen wurden bei keinen in der Studie analysierten Patient/-innen nachgewiesen.

4.6.10. Komplikationen

Komplikationen, die bei Patient/-innen in der Analyse auftraten, waren Blutung und Perforation.

4.6.10.1. Blutung

Zu einer Blutung kam es bei 7 von 36 Interventionen, davon 5-mal während der Intervention und 2-mal nach der Intervention. Die Gesamtzahl von 36 Interventionen kommt hier zustande, da bei 33 Patient/-innen insgesamt 40 Tumore entfernt wurden, wobei bei 2 Patient/-innen 3 Tumore in einer Sitzung und bei weiteren 3 Patient/-innen 2 Tumore, aber in unterschiedlichen Sitzungen entfernt wurden.

Alle Blutungen konnten endoskopisch gestillt werden. Bei den 5 Blutungen, die während des Primäreingriffes auftraten, gelang auch die endoskopische Blutstillung im Primäreingriff. Von den zwei Patient/-innen mit Blutungen nach Beenden des Primäreingriffes wurde eine Patientin durch einen Hämoglobin-Abfall zwei Tage nach der Intervention symptomatisch. In der Zweit-Endoskopie zeigten sich reichlich Koagel und ein minimal sickerndes Schleimhautareal, welches unterspritzt wurde, jedoch keine aktive Blutung. Der zweite Patient wurde in einem auswärtigen Krankenhaus mit einer substitutionspflichtigen gastrointestinalen Blutung vorstellig und anschließend verlegt. In der daraufhin durchgeführten Gastroskopie zeigte sich ein residuales flaches Ulkus im Bereich der Mukosektomiestelle im Duodenum ohne sichtbare Blutungsstigmata.

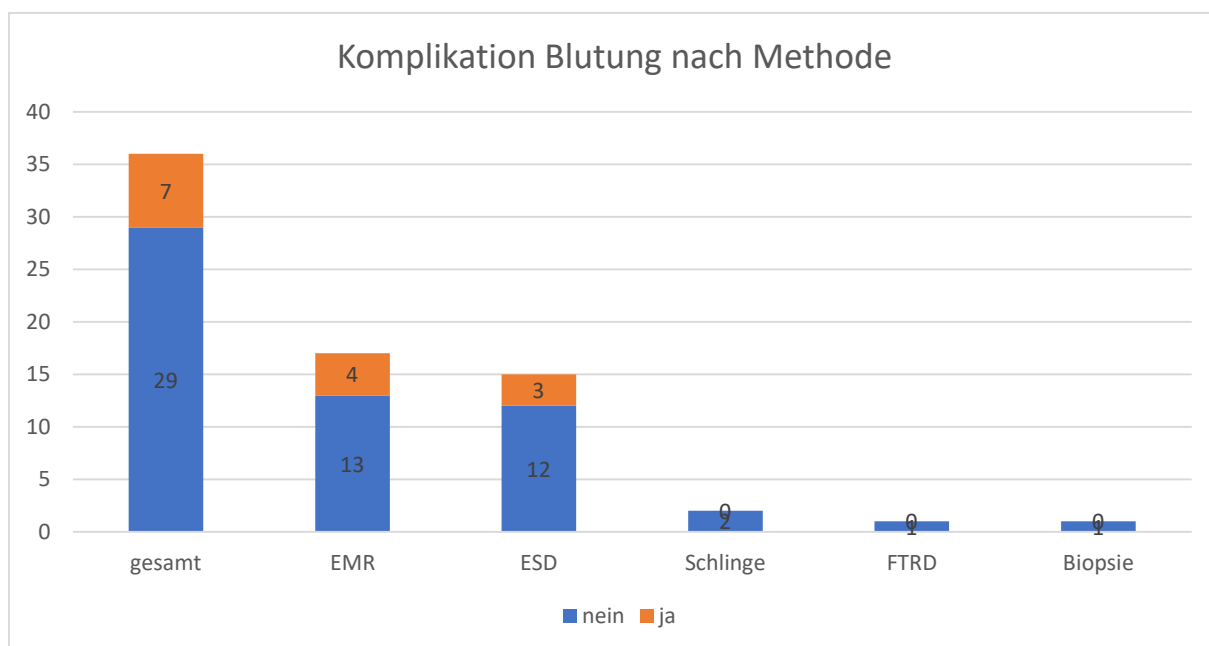


Abbildung 40: Komplikation Blutung gesamt und nach Methode

4.6.10.1.a Blutung bei EMR

Bei 4 von 17 endoskopischen Mukosa-Resektionen kam es zu Blutungen.

Für die einzelnen Lokalisationen ergab sich folgende Verteilung: bei 2 von 9 Interventionen im Magen, bei 1 von 3 Interventionen im Rektum und bei 1 von 5 Interventionen im Duodenum kam es zu einer Blutung.

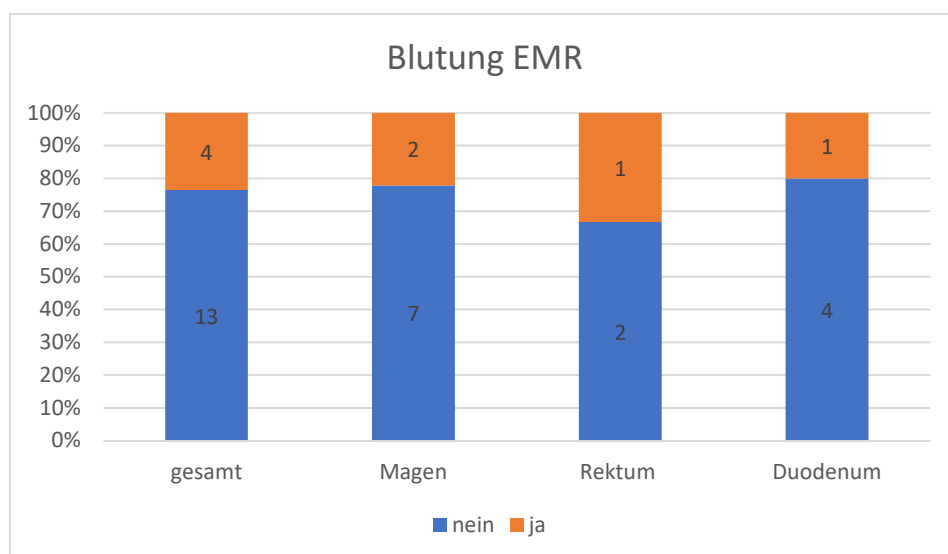


Abbildung 41: Komplikation Blutung EMR gesamt und nach Lokalisation

4.6.10.1.b Blutung bei ESD

Eine Blutung bei einer endoskopischen Submukosa-Dissektion trat bei 3 von 15 Fällen auf. Für die einzelnen Lokalisationen ergab sich folgende Verteilung: bei 2 von 7 Interventionen im Magen und bei 1 von 7 Interventionen im Rektum kam es zu einer Blutung. Bei der im Duodenum durchgeführten ESD kam es zu keiner Blutung.

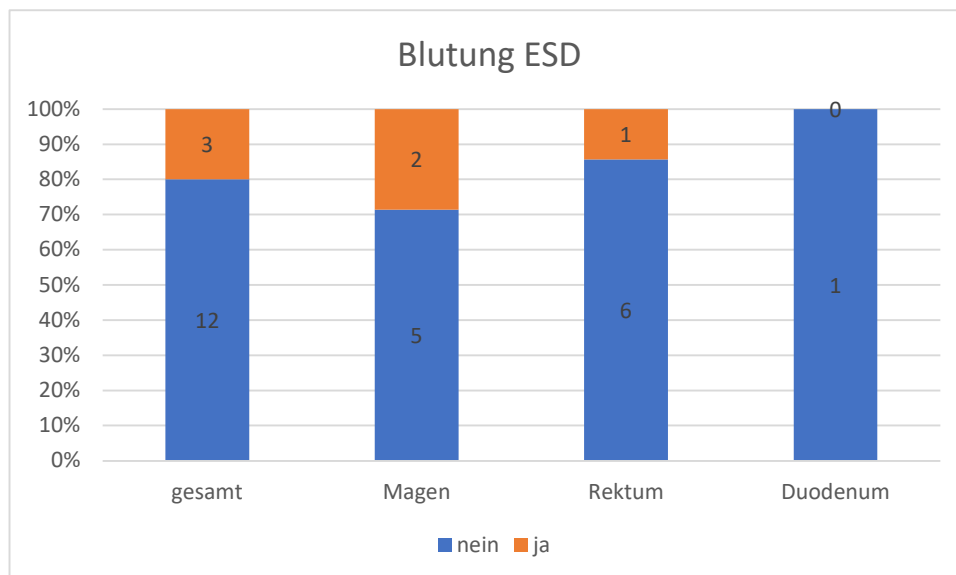


Abbildung 42: Komplikation Blutung ESD gesamt und nach Lokalisation

4.6.10.1.c Blutung bei weiteren verwendeten Methoden

Weder bei den 2 Interventionen mit einer Schlinge noch bei der Patientin mit den wiederholten Biopsien, bei dem biopsierten neuroendokrinen Tumor im Magen oder dem Patienten mit der EFTR kam es zu einer Blutungskomplikation.

4.6.10.2. Perforation

Eine Perforation trat bei 2 Patienten der Studie auf. Dabei handelte es sich um einen männlichen Patienten mit multiplen neuroendokrinen Tumoren im Magen, wobei es bei der endosonografisch gezielten Schlingenabtragung mehrerer Herde großkurvaturseitig zu einer Magenperforation kam.

Anschließend erfolgte eine Oberbauchlaparotomie mit Verschluss der Gastrotomie. Das Tumorboard empfahl anschließend eine Gastrektomie, welche auch durchgeführt wurde. Der zweite Patient mit einer Perforation als Komplikation hatte einen neuroendokrinen Tumor im Korpus des Magens. Dieser wurde mittels einer ESD entfernt, wobei es zur Perforation kam. Diese konnte mittels Klipps endoskopisch erfolgreich behandelt werden.

4.7. Nachsorge

Bei 6 der 33 Patient/-innen in der Studie konnte aus den zugänglichen Unterlagen kein Hinweis auf Nachuntersuchungen im Ordensklinikum gefunden werden. Mögliche Untersuchungen im Rahmen einer Nachsorge im niedergelassenen Bereich oder in anderen Krankenhäusern können im Rahmen der Studie weder ausgeschlossen noch bestätigt werden, da die Unterlagen dazu nicht verfügbar waren.

Bei 3 weiteren Patient/-innen wurde laut den zugänglichen Unterlagen eine Nachsorge geplant, diese hatte jedoch zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch nicht stattgefunden, wodurch auch diese Ergebnisse nicht in die Analyse einfließen.

Bei allen anderen Patient/-innen der Studie fand eine Nachsorge im Ordensklinikum nach Empfehlung des endoskopierenden Arztes/der endoskopierenden Ärztin beziehungsweise nach Empfehlung des Tumorboard-Beschlusses statt.

4.8. Rezidive

Ein Patient mit Autoimmungastritis hatte in den regelmäßigen Nachkontrollen immer wieder kleine neuroendokrine Tumore im Magen, welche wegbiopsiert wurden. 10 Jahre nach der ersten Intervention mittels endoskopischer Mukosa-Resektion wurde erneut eine endoskopische Mukosa-Resektion durchgeführt.

Eine weitere Patientin hatte in den Nachkontrollen immer wieder kleine Polypen, welche sich in der Histologie nach der Biopsie als Hyperplasie von neuroendokrinen Zellen herausstellten und keine weitere Therapie erforderten.

Bei 2 weiteren Patient/-innen bestand der Verdacht eines Rezidivs, wobei hier bei einem Patienten mit neuroendokrinem Tumor im Rektum die Histologie ein submuköses Lipom ergab und bei einem weiteren Patienten mit neuroendokrinem Tumor im Duodenum die Histologie keinen Tumornachweis ergab.

4.9. Zusatztherapien

Ein Patient erhielt auf Grund eines Pankreaskarzinoms, welches im selben Zeitraum diagnostiziert wurde wie der neuroendokrine Tumor, eine Chemotherapie.

Eine Somatostatintherapie oder Chemotherapie wegen eines neuroendokrinen Tumors erhielt kein Patient und keine Patientin, die in die retrospektive Analyse eingeschlossen wurden.

Bis auf den Patienten mit der Perforation als Komplikation und der darauffolgenden Gastrektomie musste sich laut den zugänglichen Unterlagen keine Patientin und kein Patient aufgrund eines neuroendokrinen Tumors einem sekundären radikalen chirurgischen Eingriff unterziehen.

5. Diskussion der Ergebnisse

Neuroendokrine Tumore umfassen eine heterogene Gruppe an bösartigen Erkrankungen. In den letzten Jahrzehnten wurden diese Tumore zunehmend erkannt, was vermutlich auf das erhöhte Bewusstsein für diese Erkrankungen und die verbesserten radiologischen Modalitäten zurückzuführen ist. Gleichzeitig haben eine frühe Detektion sowie potente Therapieoptionen zu einem verbesserten Überleben der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren geführt. (44)

Das mittlere Alter für einen neuroendokrinen Tumor im Magen lag in dieser retrospektiven Analyse bei 58,2 Jahren.

In der Literatur finden sich Werte von 56,6 und 58 Jahre für neuroendokrine Tumore des Magens. (45) Für Typ 1-Tumore wird in diesem Review ein gewöhnliches Diagnosealter von 60 - 70 Jahren angegeben. (3) In einer Studie mit Patient/-innen mit neuroendokrinen Tumoren im Vorderdarm, die mittels endoskopischer Submukosa-Dissektion behandelt wurden, waren die 9 Patienten zwischen 35 und 71 Jahre alt und die 15 Patientinnen zwischen 35 und 82 Jahre alt. (46)

Das mittlere Alter für einen neuroendokrinen Tumor im Rektum lag in dieser retrospektiven Analyse bei 56,6 Jahren.

In der Literatur finden sich Werte für das durchschnittliche Alter bei Diagnose mit 50,9 Jahren, 53,5 Jahren, 55 Jahren und 56 Jahren. (6, 47–49) In einer Studie zur EFTR bei rektalen neuroendokrinen Tumoren waren die Patient/-innen durchschnittlich 57 Jahre alt. (39) Ein weiterer Artikel beschreibt das Auftreten von rektalen neuroendokrinen Tumoren in der sechsten Lebensdekade, womöglich im Zusammenhang mit dem Start des Koloskopie-Screening-Programmes. (43)

Die Patient/-innencharakteristika stellten sich in der vorliegenden Studie wie folgt dar: 63,6 % (21 der 33 Patient/-innen) waren männlich. Bei neuroendokrinen Tumoren im Magen waren 60 % männlich, im Rektum 63,6 % und im Duodenum 71,4 %.

In der Studie von Pimentel-Nunes et al. waren 49 % männliche Patienten (48 % bei neuroendokrinen Tumoren im Magen, 60 % im Duodenum und 38 % im Rektum). (50)

Bei Sivandzadeh et al. lag der Anteil an männlichen Patienten bei 52,8 %. (44) Bei Sun et al. war das Geschlechterverhältnis 45 Männer zu 53 Frauen. (51)

Die durchgeführten Resektionen verteilen sich in der vorliegenden Studie wie folgt auf die unterschiedlichen Verfahren: die endoskopische Mukosa-Resektion kam 17-mal zur Anwendung (9 im Magen, 3 im Rektum und 5 im Duodenum), die endoskopische Submukosa-Dissektion kam 16-mal zur Anwendung (8 im Magen, 7 im Rektum und 1 im Duodenum), die endoskopische full-thickness Resektion kam einmal im Rektum, die Schlingenabtragung 4-mal im Magen und nur Biopsien kamen einmal im Duodenum und bei einem Tumor im Magen zur Anwendung.

Bei Pimentel-Nunes et al. verteilten sich die durchgeführten endoskopischen Resektionen wie folgt: konventionelle endoskopische Mukosa-Resektionen wurden 21 durchgeführt (5 im Magen, 5 im Duodenum und 11 im Rektum), endoskopische Mukosa-Resektionen mit einer Kappe 19 (11 im Magen, 7 im Duodenum und 1 im Rektum) und endoskopische Submukosa-Dissektionen wurden 13 durchgeführt (9 im Magen, 3 im Duodenum und 1 im Rektum). (50)

Die Tumorgöße lag in der vorliegenden Studie zwischen 3 und 16 mm, durchschnittlich bei 7 mm. Im Magen lag die Größe durchschnittlich bei 8 mm (3 – 16 mm), im Rektum bei 7 mm (5 – 12 mm) und im Duodenum bei 6 mm (5 – 8 mm). Die Tumorgößen lagen bei endoskopischen Mukosa-

Resektionen bei durchschnittlich 7 mm (5 – 12 mm), bei endoskopischen Submukosa-Dissektionen bei 8 mm (3 – 16 mm).

Sun et al. berichten in ihrer Studie von Tumorgrößen in der endoskopischen Mukosa-Resektionsgruppe von durchschnittlich 6,7 mm (SD \pm 2,4 mm) und in der endoskopischen Submukosa-Dissektionsgruppe von 7,4 mm (SD \pm 2,6 mm). (51)

In der Studie von Pimentel-Nunes et al. war die Tumorgröße durchschnittlich 11 mm (4 – 20 mm), im Magen 12 mm (5 - 22 mm), im Duodenum 10 mm (4 – 18 mm) und im Rektum 9 mm (4 – 15 mm). Die durchschnittliche Tumorgröße bei konventionellen endoskopischen Mukosa-Resektionen war 8,7 mm, bei endoskopischen Mukosa-Resektionen mit einer Kappe 11,1 mm und bei endoskopischen Submukosa-Dissektionen 12,3 mm. (50)

In 3 von 17 Fällen konnte mittels endoskopischer Mukosa-Resektion keine en-bloc Resektion erzielt werden. Alle 16 in dieser Studie durchgeführten endoskopischen Submukosa-Dissektionen erreichten eine en-bloc Resektion.

Pimentel-Nunes et al. erreichten in ihrer Studie für alle konventionellen endoskopischen Mukosa-Resektionen (21 von 21 Fälle) und alle endoskopischen Submukosa-Dissektionen (13 von 13 Fälle) eine en-bloc Resektion. Lediglich bei einer endoskopischen Mukosa Resektion mit einer Kappe (1 von 19 Fälle) gelang keine en-bloc Resektion. (50)

Das große Ziel der endoskopischen Resektion stellt eine R0-Resektion dar. Eine histologisch komplette Resektion konnte in der vorliegenden Studie bei endoskopischen Mukosa-Resektionen in 13 von 17 Fällen (76,5 %) und bei endoskopischen Submukosa-Dissektionen in 10 von 16 Fällen (62,5 %) erreicht werden. Über alle verwendeten Methoden gerechnet trat die Situation einer Rx- oder R1-Resektion 8-mal beziehungsweise 6-mal auf, es kam jedoch lediglich bei einem Patienten mit einer initialen R1-Resektion zu einem mittels EMR behandelten Rezidiv auf dem Boden einer Typ A Gastritis und immer wieder auftretenden kleinsten neuroendokrinen Tumoren. Bei einer weiteren Patientin kam es zu nicht behandlungsbedürftigen neuroendokrinen Hyperplasien im Magen, bei initial nicht sicher im Gesunden entfernten neuroendokrinen Tumoren.

In der Studie von Pimentel-Nunes et al. gelang in 71 % für konventionelle endoskopische Mukosa-Resektionen (15 von 21 Fälle), für 63 % für endoskopische Mukosa-Resektionen mit einer Kappe (12 von 19 Fälle) und für 69 % der endoskopischen Submukosa-Dissektionen (9 von 13 Fälle) eine histologisch komplette Resektion. Für alle Methoden gemeinsam ergab sich eine histologisch komplette Resektion in 68 % der Fälle (39 von 53 Fälle). (50)

Sun et al. beschrieben in ihrer Studie komplette Resektionsraten von 75,6 % (31 von 41 Fälle) für die endoskopische Mukosa-Resektion und 85,7 % (30 von 35 Fällen) für die endoskopische Submukosa-Dissektion. In der endoskopische Mukosa-Resektions- und der endoskopischen Submukosa-Dissektions-Gruppe traten während des Follow-ups in dieser Studie keine Rezidive auf. (51)

In der Studie von Sivandzadeh et al. wurden die Patient/-innen ausschließlich mit endoskopischer Mukosa-Resektion behandelt. Dabei hatten lediglich 38,9 % (14 von 36) tumorfreie Resektionsränder, dennoch kam es bei keinem Patienten und keiner Patientin zu einem Rezidiv während des Follow-ups. (44)

Es wird angenommen, dass der Elektrokauterisationseffekt durch die Hitzeerzeugung möglicherweise die verbliebenen malignen Zellen zerstört und so ein Tumorrezidiv trotz pathologisch festgestellter Randbeteiligung im entfernten Tumorpräparat verhindert wird. (44, 51) Besonders wichtig scheint hier, das Bewusstsein für neuroendokrine Tumore unter endoskopierenden Ärztinnen und Ärzten weiter zu schärfen, sodass neuroendokrine Tumore

richtig erkannt und anschließend für die Entfernung adäquate endoskopische Methoden gewählt werden und sich so das Outcome für die Patient/-innen verbessert. (52)

Als Komplikationen traten in der vorliegenden retrospektiven Analyse Perforation und Blutung auf. Insgesamt kam es bei 7 von 36 Interventionen zu Blutungen, wobei alle endoskopisch gestillt werden konnten. Von den 7 Blutungen traten 4 Blutungen bei insgesamt 17 endoskopischen Mukosa-Resektionen auf und 3 Blutungen bei 16 endoskopischen Submukosa-Dissektionen. Das entspricht insgesamt einer Blutungskomplikation von 19,4 %, bei endoskopischen Mukosa-Resektionen von 23,5 % und bei endoskopischen Submukosa-Dissektionen von 18,8 %. In der vorliegenden Studie konnten alle Blutungskomplikationen endoskopisch erfolgreich behandelt werden und es musste keine Patientin und kein Patient auf Grund einer Blutungskomplikation einem chirurgischen Eingriff unterzogen werden. Insgesamt kam es zu 2 Perforationen. Eine davon trat im Rahmen einer Schlingenabtragung im Magen auf, welche operativ versorgt werden musste. Die zweite Perforation trat im Rahmen einer endoskopischen Submukosa-Dissektion im Magen (1 von 16 ESD-Behandlungen; 6 %) auf und konnte endoskopisch erfolgreich verschlossen werden. Im Rahmen von endoskopischen Mukosa-Resektionen kam es zu keiner Perforation (0 von 17 Fälle).

In der Studie von Pimentel-Nunes et al. kam es bei keiner konventionellen endoskopischen Mukosa-Resektion (0 von 21 Fälle) und bei keiner endoskopischen Submukosa-Dissektion zu einer Blutung (0 von 13 Fälle). Bei 3 von 19 endoskopischen Mukosa-Resektionen mit einer Kappe (16 %) kam es zu einer Blutung, welche alle ohne Operation gestillt werden konnten. Ebenso kam es bei 3 von 19 endoskopischen Mukosa-Resektionen mit einer Kappe (16 %) zu einer Perforation, welche auch keine Operation erforderten. Eine weitere Perforation trat in dieser Studie im Rahmen einer endoskopischen Submukosa-Dissektion (1 von 13 Fälle, 8 %) auf. Diese musste mittels einer Operation behandelt werden. (50)

Noh et al. beschreiben in ihrer Studie das klinische Outcome der endoskopischen Behandlung (EMR und ESD) von neuroendokrinen Typ 1-Tumoren im Magen. Dabei kam es in 14 von 114 Fällen zu einer Blutung, wovon alle endoskopisch versorgt werden konnten, und in 2 Fällen zu einer Perforation, die ebenfalls endoskopisch verschlossen werden konnten. (53)

In der vorliegenden Studie musste sich, bis auf den Patienten, der aufgrund einer Perforation im Rahmen einer Schlingenabtragung von neuroendokrinen Tumoren eine Gastrektomie erhielt, keine weitere Patientin und kein weiterer Patient wegen eines neuroendokrinen Tumors oder Rezidivs einem großen chirurgischen Eingriff unterziehen. Des Weiteren ist kein Patient und keine Patientin wegen seines/ihrer neuroendokrinen Tumors oder dessen Folgen, soweit aus den zugänglichen Unterlagen eruiert werden konnte, verstorben. Auch zusätzliche Therapien, wie eine Chemotherapie oder eine Somatostatintherapie, benötigte kein Patient und keine Patientin auf Grund eines endoskopisch behandelten neuroendokrinen Tumors.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine endoskopische Resektion eine sichere und hoch effektive Behandlungsmethode für neuroendokrine Tumore darstellt. (50) Wird eine endoskopische Mukosa-Resektion durchgeführt, wenn das Equipment, die Instrumente oder adäquate Expertise für das Durchführen einer endoskopischen Submukosa-Dissektion nicht vorhanden sind, so stellt eine inkomplette Resektion, insbesondere wenn die Tumorränder kauterisiert werden, keinen relevanten Faktor für die Prognose dar. Dies stellt einen interessanten Fakt dar und könnte das Thema zukünftiger Studien sein. (44)

6. Limitationen

In der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse, wodurch sich aus dem Studiendesign eine Reihe von Limitationen ergeben.

Die in die Studie eingeflossenen Daten stammen ausschließlich aus elektronisch verfügbaren Unterlagen wie Arztbriefen, Protokollen, Anamnesen und ähnlichem. Da dies in den ersten Jahren des Studienzeitraumes elektronisch noch nicht verfügbar war, konnten keine Patient/-innen vor dem Jahr 2006 eingeschlossen werden und die Anzahl der Patient/-innen wurde dadurch verringert.

Weiters konnten nur jene Informationen verwendet werden, die in den Unterlagen vorhanden waren. Da keine Anamnesen mit den Patient/-innen persönlich geführt wurden, konnten insbesondere Angaben zum Beispiel zu Symptomen nicht verifiziert werden beziehungsweise gab es hier oft in den Unterlagen keine Hinweise für oder gegen das Vorliegen von Symptomen.

Auch die Durchführung eines endoskopischen Ultraschalls oder die Bestimmung von Tumormarkern erfolgte nicht zu denselben Zeitpunkten bei verschiedenen Patient/-innen, sondern es konnten nur mit den vorhandenen, unterschiedlichen Daten gearbeitet werden.

Ein weiterer entscheidender Punkt ist, dass es sich bei neuroendokrinen Tumoren um relativ seltene Erkrankungen handelt, wodurch sich trotz eines weit gewählten Studienzeitraumes nur eine geringe Anzahl an Teilnehmer/-innen ergibt und dadurch die Aussagekraft stark abgeschwächt wird und sich einzelne Ausreißer bedeutend auswirken können. Auch der Vergleich der verschiedenen endoskopischen Methoden und der Vergleich der Methoden in verschiedenen Lokalisationen gestaltet sich schwierig, da bei der Anzahl an eingeschlossenen Patient/-innen für die einzelne Methode oder Lokalisation nur sehr wenige Fälle vorhanden sind. Dadurch sind - wie bei allen seltenen Krankheiten oder seltenen Therapien - kaum statistisch valide und reproduzierbare Aussagen möglich.

Da neuroendokrine Tumore keine eigene ICD-Kodierung besitzen, mussten aus der von Seiten der IT zur Verfügung gestellten Liste aus einer hohen Anzahl an Patient/-innen händisch diejenigen Patient/-innen herausgefiltert werden, auf die die Einschlusskriterien zutrafen. Weiters kam hinzu, dass die Abteilung für Gastroenterologie am Ordensklinikum Linz den Standort wechselte, wodurch immer eine Recherche in beiden elektronischen Dokumentationssystemen notwendig war.

Ein weiterer Punkt war, dass nicht immer genau nachvollziehbar war, wie die Nachsorge geplant war, und wann diese beendet wurde. Auch wurden nicht alle Nachsorge-Untersuchungen wie empfohlen wahrgenommen beziehungsweise diese möglicherweise im niedergelassenen Bereich oder einem anderen Krankenhaus durchgeführt, wo im Rahmen der Studie kein Zugriff auf diese Daten bestand, sodass hier Rezidive nicht auszuschließen sind, die jedoch nicht in der Studie erfasst sind.

Da in der Studie verschiedene Lokalisationen von neuroendokrinen Tumoren miteinander verglichen oder zusammengefasst werden, muss die Interpretation und Generalisierung der Ergebnisse vorsichtig durchgeführt werden, da neuroendokrine Tumore verschiedener

Lokalisationen eine unterschiedliche Biologie aufweisen. Das große gemeinsame Ziel für alle Methoden und Lokalisationen ist dennoch dasselbe, nämlich das Erreichen einer R0-Resektion.

7. Fazit

In der Recherche für diese Masterarbeit zeigte sich, dass zum Thema endoskopische Behandlung neuroendokriner Tumore im Magen und Rektum kaum prospektive, randomisierte, multizentrische Studien verfügbar sind. Sehr häufig sind die Studien, wie auch diese Masterarbeit, retrospektive Analysen einzelner Krankenhäuser mit einer eher geringen Anzahl an Patient/-innen und verschiedenen Ergebnissen und daraus resultierenden Empfehlungen. Auf Grund der geringen Anzahl an Patient/-innen in dieser Studie, besonders wenn die Methoden miteinander verglichen beziehungsweise Lokalisation der Tumore und die jeweilige verwendete Methode gemeinsam betrachtet werden, können aus den Ergebnissen dieser Studie keine allgemein gültigen und validen Empfehlungen abgegeben werden. Hier wären zukünftig groß angelegte, prospektive, randomisierte, multizentrische Studien notwendig, um daraus allgemein gültige und valide Empfehlungen abgeben zu können. Ideal wäre dafür ein nationales oder multinationales prospektives Register, das müsste ÖGGH, ACOASSO, ÖGC oder ENETS organisieren.

8. Abkürzungsverzeichnis

ACOASSO	Austrian Society of Surgical Oncology
BMI	Body-Mass-Index
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
EFTR	endoscopic full-thickness resection
EMR	Endoskopische Mukosa-Resektion
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
ESD	endoskopische Submukosa-Dissektion
NEC	neuroendokrines Karzinom
NET	neuroendokriner Tumor
ÖGC	Österreichische Gesellschaft für Chirurgie
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
ÖGGH	Österreich-ische Gesellschaft für Gastro-enterologie und Hepatologie
OR	Odds Ratio
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RR	Relatives Risiko
SD	Standard deviation; Standardabweichung
TNM	Tumor Node Metastasis

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM Klassifikation und Staging für neuroendokrine Tumore des Magens (25).....	14
Tabelle 2: TNM Klassifikation und Staging für neuroendokrine Tumore des Rektums (26)	15
Tabelle 3: Klassifikation und Grading-Kriterien für neuroendokrine Neoplasien im Gastrointestinaltrakt und von hepatopankreatobiliären Organen (27).....	15
Tabelle 4: Anzahl der Diagnosen mit endoskopischer Therapie pro Jahr	31

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: neuroendokriner Tumor des Magens Typ 3 (zur Verfügung gestellt von Prim. Univ.-Prof. Dr. Schöfl)	10
Abbildung 2: Submuköser Tumor - NET im Duodenum (zur Verfügung gestellt von Prim. Univ.-Prof. Dr. Schöfl)	16
Abbildung 3: Submuköser Tumor im Rektum – NET (zur Verfügung gestellt von Prim. Univ.-Prof. Dr. Schöfl).....	17
Abbildung 4: NET Bulbus duodeni - Vorderwand, EMR in Gummibandligatur-Technik nach Unterspritzung (zur Verfügung gestellt von Prim. Univ.-Prof. Dr. Schöfl).....	22
Abbildung 5: Diagnosealter nach Geschlecht.....	31
Abbildung 6: Diagnosealter nach Lokalisation.....	32
Abbildung 7: Geschlechterverteilung.....	33
Abbildung 8: Geschlechterverteilung Magen.....	33
Abbildung 9: Geschlechterverteilung Rektum	34
Abbildung 10: Geschlechterverteilung Duodenum	35
Abbildung 11: Symptome.....	35
Abbildung 12: Vergleich Symptome Patienten und Patientinnen.....	36
Abbildung 13: Vergleich Symptome nach Lokalisation	37
Abbildung 14: Endoskopischer Ultraschall nach Lokalisation	38
Abbildung 15: Endoskopischer Ultraschall vs. kein endoskopischer Ultraschall: Vergleich der Lokalisationen.....	39
Abbildung 16: Anzahl der Tumore nach Lokalisation	40
Abbildung 17: Lokalisation der neuroendokrinen Tumore im Magen.....	40
Abbildung 18: Lokalisation der neuroendokrinen Tumore im Rektum nach cm ab ano.....	41
Abbildung 19: Tumorgöße gesamt, EMR und ESD	41
Abbildung 20: Tumorgöße gesamt, Magen, Rektum und Duodenum.....	42
Abbildung 21: Tumorgöße EMR nach Lokalisation	43
Abbildung 22: Tumorgöße ESD nach Lokalisation.....	44
Abbildung 23: Infiltrationstiefe	44
Abbildung 24: Infiltrationstiefe nach Lokalisation.....	45
Abbildung 25: Verteilung der verwendeten Methoden.....	46
Abbildung 26: Verteilung EMR und ESD nach Lokalisation.....	46
Abbildung 27: En-bloc Resektionen, Vergleich EMR und ESD.....	47
Abbildung 28: En-bloc Resektionen nach Lokalisation.....	47
Abbildung 29: En-bloc Resektionen nach Lokalisation EMR und ESD im Vergleich.....	48
Abbildung 30: Interventionsdauer gesamt und nach Lokalisation.....	49
Abbildung 31: Interventionsdauer EMR gesamt und nach Lokalisation	50
Abbildung 32: Interventionsdauer ESD gesamt und nach Lokalisation.....	51
Abbildung 33: Hospitalisierungsdauer gesamt und nach Lokalisation	52
Abbildung 34: Hospitalisierungsdauer EMR gesamt und nach Lokalisation	53
Abbildung 35: Hospitalisierungsdauer ESD gesamt und nach Lokalisation	54
Abbildung 36: Histologie gesamt und nach Lokalisation.....	55
Abbildung 37: Histologie EMR gesamt und nach Lokalisation	56
Abbildung 38: Histologie ESD gesamt und nach Lokalisation	56
Abbildung 39: Histologie von weiteren verwendeten Methoden	57
Abbildung 40: Komplikation Blutung gesamt und nach Methode.....	58
Abbildung 41: Komplikation Blutung EMR gesamt und nach Lokalisation	59

Abbildung 42: Komplikation Blutung ESD gesamt und nach Lokalisation.....59

11. Literatur

1. Inzani F, Rindi G. Introduction to neuroendocrine neoplasms of the digestive system: definition and classification. *Pathologica* 2021; 113(1):1–4. doi: 10.32074/1591-951X-227.
2. Fang JM, Li J, Shi J. An update on the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol* 2022; 28(10):1009–23. doi: 10.3748/wjg.v28.i10.1009.
3. Köseoğlu H, Duzenli T, Sezikli M. Gastric neuroendocrine neoplasms: A review. *World J Clin Cases* 2021; 9(27):7973–85. doi: 10.12998/wjcc.v9.i27.7973.
4. Boeriu A, Dobru D, Fofiu C, Brusnic O, Onişor D, Mocan S. Gastric neuroendocrine neoplasms and precursor lesions: Case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101(2):e28550. doi: 10.1097/MD.00000000000028550.
5. 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. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.
6. Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. *World J Gastrointest Oncol* 2020; 12(8):791–807. doi: 10.4251/wjgo.v12.i8.791.
7. Roberto GA, Rodrigues CMB, Peixoto RD, Younes RN. Gastric neuroendocrine tumor: A practical literature review. *World J Gastrointest Oncol* 2020; 12(8):850–6. doi: 10.4251/wjgo.v12.i8.850.
8. Gallo C, Rossi RE, Cavalcoti F, Barbaro F, Boškoski I, Invernizzi P et al. Rectal neuroendocrine tumors: Current advances in management, treatment, and surveillance. *World J Gastroenterol* 2022; 28(11):1123–38. doi: 10.3748/wjg.v28.i11.1123.
9. Maione F, Chini A, Milone M, Gennarelli N, Manigrasso M, Maione R et al. Diagnosis and Management of Rectal Neuroendocrine Tumors (NETs). *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(5). doi: 10.3390/diagnostics11050771.
10. Chablaney S, Zator ZA, Kumta NA. Diagnosis and Management of Rectal Neuroendocrine Tumors. *Clin Endosc* 2017; 50(6):530–6. doi: 10.5946/ce.2017.134.
11. Ramage JK, Herder WW de, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, Ito T et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103(2):139–43. doi: 10.1159/000443166.
12. Dias AR, Azevedo BC, Alban LBV, Yagi OK, Ramos MFKP, Jacob CE et al. GASTRIC NEUROENDOCRINE TUMOR: REVIEW AND UPDATE. *Arq Bras Cir Dig* 2017; 30(2):150–4. doi: 10.1590/0102-6720201700020016.
13. Volante M, Grillo F, Massa F, Maletta F, Mastracci L, Campora M et al. Neuroendocrine neoplasms of the appendix, colon and rectum. *Pathologica* 2021; 113(1):19–27. doi: 10.32074/1591-951X-230.
14. Yin F, Wu Z-H, Lai J-P. New insights in diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol* 2022; 28(17):1751–67. doi: 10.3748/wjg.v28.i17.1751.
15. Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, Boccia S, Rindi G. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016; 27(1):68–81. doi: 10.1093/annonc/mdv505.

16. Sato Y, Hashimoto S, Mizuno K-I, Takeuchi M, Terai S. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2016; 22(30):6817–28. doi: 10.3748/wjg.v22.i30.6817.
17. Li K, Liu Y, Han J, Gui J, Zhang X. The genetic alterations of rectal neuroendocrine tumor and indications for therapy and prognosis: a systematic review. *Endocr J* 2023; 70(2):197–205. doi: 10.1507/endocrj.EJ22-0262.
18. Exarchou K, Stephens NA, Moore AR, Howes NR, Pritchard DM. New Developments in Gastric Neuroendocrine Neoplasms. *Curr Oncol Rep* 2022; 24(1):77–88. doi: 10.1007/s11912-021-01175-y.
19. Scherübl H, Cadiot G. Early Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Endoscopic Therapy and Surveillance. *Visc Med* 2017; 33(5):332–8. doi: 10.1159/000459404.
20. Crosby DA, Donohoe CL, Fitzgerald L, Muldoon C, Hayes B, O'Toole D et al. Gastric neuroendocrine tumours. *Dig Surg* 2012; 29(4):331–48. doi: 10.1159/000342988.
21. Dąbkowski K, Szczepkowski M, Kos-Kudła B, Starzynska T. Endoscopic management of rectal neuroendocrine tumours. How to avoid a mistake and what to do when one is made? *Endokrynol Pol* 2020; 71(4):343–9. doi: 10.5603/EP.a2020.0045.
22. Gade AK, Olariu E, Douthit NT. Carcinoid Syndrome: A Review. *Cureus* 2020; 12(3):e7186. doi: 10.7759/cureus.7186.
23. Alexandraki KI, Karapanagioti A, Karoumpalis I, Boutzios G, Kaltsas GA. Advances and Current Concepts in the Medical Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Biomed Res Int* 2017; 2017:9856140. doi: 10.1155/2017/9856140.
24. Malla S, Kumar P, Madhusudhan KS. Radiology of the neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: a comprehensive review. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46(3):919–35. doi: 10.1007/s00261-020-02773-3.
25. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, Herder WW de et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449(4):395–401. doi: 10.1007/s00428-006-0250-1.
26. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner 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. doi: 10.1007/s00428-007-0452-1.
27. 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. doi: 10.1111/his.13975.
28. Gluckman CR, Metz DC. Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids). *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21(4):13. doi: 10.1007/s11894-019-0684-7.
29. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6):471–87. doi: 10.3322/caac.21493.
30. Pellegrino F, Granata V, Fusco R, Grassi F, Tafuto S, Perrucci L et al. Diagnostic Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Technique Optimization and Tips and Tricks for Radiologists. *Tomography* 2023; 9(1):217–46. doi: 10.3390/tomography9010018.

31. Takayanagi D, Cho H, Machida E, Kawamura A, Takashima A, Wada S et al. Update on Epidemiology, Diagnosis, and Biomarkers in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Cancers (Basel)* 2022; 14(5). doi: 10.3390/cancers14051119.
32. Granata V, Fusco R, Setola SV, Di Castelguidone EdL, Camera L, Tafuto S et al. The multidisciplinary team for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the radiologist's challenge. *Radiol Oncol* 2019; 53(4):373–87. doi: 10.2478/raon-2019-0040.
33. Pollard J, McNeely P, Menda Y. Nuclear Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2020; 29(2):209–21. doi: 10.1016/j.soc.2019.11.007.
34. Fortunati E, Argalia G, Zanoni L, Fanti S, Ambrosini V. New PET Radiotracers for the Imaging of Neuroendocrine Neoplasms. *Curr Treat Options Oncol* 2022; 23(5):703–20. doi: 10.1007/s11864-022-00967-z.
35. Dillon JS. Workup of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2020; 29(2):165–83. doi: 10.1016/j.soc.2019.10.002.
36. Aluri V, Dillon JS. Biochemical Testing in Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46(3):669–77. doi: 10.1016/j.ecl.2017.04.004.
37. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Prachalias A, Quaglia A, Ramage JK. Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39(10):1071–84. doi: 10.1111/apt.12698.
38. Hong SM, Baek DH. Endoscopic treatment for rectal neuroendocrine tumor: which method is better? *Clin Endosc* 2022; 55(4):496–506. doi: 10.5946/ce.2022.115.
39. Meier B, Albrecht H, Wiedbrauck T, Schmidt A, Caca K. Full-thickness resection of neuroendocrine tumors in the rectum. *Endoscopy* 2020; 52(1):68–72. doi: 10.1055/a-1008-9077.
40. Panzuto F, Ramage J, Pritchard DM, van Velthuysen M-LF, Schrader J, Begum N et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1-G3. *J Neuroendocrinol* 2023; 35(8):e13306. doi: 10.1111/jne.13306.
41. Rinke A, Ambrosini V, Dromain C, Garcia-Carbonero R, Haji A, Koumarianou A et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for colorectal neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol* 2023; 35(6):e13309. doi: 10.1111/jne.13309.
42. Kwon YH, Jeon SW, Kim GH, Kim JI, Chung I-K, Jee SR et al. Long-term follow up of endoscopic resection for type 3 gastric NET. *World J Gastroenterol* 2013; 19(46):8703–8. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8703.
43. Mestier L de, Lorenzo D, Fine C, Cros J, Hentic O, Walter T et al. Endoscopic, transanal, laparoscopic, and transabdominal management of rectal neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33(5):101293. doi: 10.1016/j.beem.2019.101293.
44. Sivandzadeh GR, Ejtehadi F, Shoaee S, Aminlari L, Niknam R, Taghavi AR et al. Endoscopic mucosal resection: still a reliable therapeutic option for gastrointestinal neuroendocrine tumors. *BMC Gastroenterol* 2021; 21(1):238. doi: 10.1186/s12876-021-01821-6.

45. Hanna A, Kim-Kiselak C, Tang R, Metz DC, Yang Z, DeMatteo R et al. Gastric Neuroendocrine Tumors: Reappraisal of Type in Predicting Outcome. *Ann Surg Oncol* 2021; 28(13):8838–46. doi: 10.1245/s10434-021-10293-7.
46. Li Q-L, Zhang Y-Q, Chen W-F, Xu M-D, Zhong Y-S, Ma L-L et al. Endoscopic submucosal dissection for foregut neuroendocrine tumors: an initial study. *World J Gastroenterol* 2012; 18(40):5799–806. doi: 10.3748/wjg.v18.i40.5799.
47. Goo JJ, Baek DH, Kim HW, Lee HS, Lee JY, Park SB et al. Clinical outcomes and risk factors associated with poor prognosis after endoscopic resection of 10-20 mm rectal neuroendocrine tumors: a multicenter, retrospective study of 10-year experience. *Surg Endosc* 2023. doi: 10.1007/s00464-023-09999-4.
48. Folkert IW, Sinnamon AJ, Concors SJ, Bennett BJ, Fraker DL, Mahmoud NN et al. Grade is a Dominant Risk Factor for Metastasis in Patients with Rectal Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg Oncol* 2020; 27(3):855–63. doi: 10.1245/s10434-019-07848-0.
49. Kim J, Kim JH, Lee JY, Chun J, Im JP, Kim JS. Clinical outcomes of endoscopic mucosal resection for rectal neuroendocrine tumor. *BMC Gastroenterol* 2018; 18(1):77. doi: 10.1186/s12876-018-0806-y.
50. Pimentel-Nunes P, Ortigão R, Afonso LP, Bastos RP, Libânio D, Dinis-Ribeiro M. Endoscopic Resection of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Long-Term Outcomes and Comparison of Endoscopic Techniques. *GE Port J Gastroenterol* 2023; 30(2):98–106. doi: 10.1159/000521654.
51. Sun W, Wu S, Han X, Yang C. Effectiveness of Endoscopic Treatment for Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(15):e3308. doi: 10.1097/MD.0000000000003308.
52. Keating E, Bennett G, Murray MA, Ryan S, Aird J, O'Connor DB et al. Rectal neuroendocrine tumours and the role of emerging endoscopic techniques. *World J Gastrointest Endosc* 2023; 15(5):368–75. doi: 10.4253/wjge.v15.i5.368.
53. Noh JH, Kim DH, Yoon H, Hsing L-C, Na HK, Ahn JY et al. Clinical Outcomes of Endoscopic Treatment for Type 1 Gastric Neuroendocrine Tumor. *J Gastrointest Surg* 2021; 25(10):2495–502. doi: 10.1007/s11605-021-04997-0.