

Aus dem Vivantes Klinikum am Urban, Klinik für Innere Medizin,
Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie und Infektiologie
Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Aktuelle Epidemiologie gastroenteropankreatischer
neuroendokriner Neoplasien

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sören Marian Zappe

aus Berlin

Datum der Promotion: 22.06.2014.....

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Abkürzungsverzeichnis	4
Abstrakt.....	5
Abstract.....	6
1. Einleitung	7
1.1. Allgemeines	7
1.2. Inzidenz:	7
1.3. Alter	8
1.4. Lokalisation.....	8
1.5. Klassifikation	8
1.6. Klinik	11
1.7. Diagnostik	12
1.8. Therapie.....	12
1.9. Prognose	13
1.10. Risikofaktoren	13
1.11. Ziel.....	14
2. Material und Methoden.....	15
2.1. Patienten.....	15
2.2. Methoden	17
3. Ergebnisse	19
3.1. Epidemiologie der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien in Mecklenburg- Vorpommern, Sachsen, Brandenburg und Thüringen	19
3.1.1 Allgemeine Informationen	19
3.1.2 Altersverteilung	19
3.1.3 Inzidenzraten	25
3.1.4 Geschlechterverhältnis.....	45

3.1.5 Vergleich der relativen Häufigkeit der verschiedenen anatomischen Lokalisationen und histopathologischen Codes nach ICD-O-3 von GEP-NEN	45
3.1.6 Überlebensstatistik	47
3.2. Zweitneoplasien	55
4. Diskussion.....	57
4.1. Stärken und Schwächen der Studie	57
4.2. Inzidenzraten allgemein	59
4.3. Alter	60
4.4.1 Magen.....	60
4.4.2 Dünndarm	61
4.4.3 Kolon.....	62
4.4.4 Appendix	63
4.4.5 Rektum:	65
4.4.6 Pankreas.....	65
4.5. Überleben	66
4.6. Zweitneoplasien	68
4.7. Ätiologie/ Prävalenz der Risikofaktoren	70
5. Literaturverzeichnis	70
Eidesstattliche Versicherung	79
Lebenslauf	80
Danksagung.....	82

Abkürzungsverzeichnis

G	Grading
GEP	gastroenteropankreatisch
GI	gastrointestinal
KI	Konfidenzintervall
MANEC	gemischte adeno-neuroendokrine Karzinome
NE	neuroendokrin
NEC	neuroendokrines Karzinom
NEN	neuroendokrine Neoplasie
NET	neuroendokriner Tumor

Abstrakt

Einleitung

Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien (GEP-NEN) sind selten und in ihrem klinischen und biologischen Verhalten eine sehr heterogene Gruppe von Neoplasien. Vor dem Hintergrund weltweit steigender Inzidenzen und zunehmenden Interesses für diese Tumorerkrankung wurde diese Dissertation verfasst.

Methoden

Sie ist die für Deutschland mit Abstand größte epidemiologische Arbeit in Bezug auf Einzugsgebiet (Daten des Nationalen Krebsregisters der DDR und des Gemeinsamen Krebsregisters der neuen Bundesländer und Berlins (GKR)) und Beobachtungszeitraum (1976-1988 und 1998-2006) für GEP-NEN. Außer auf die klassischen epidemiologischen Kennzahlen von Inzidenz, Überlebenswahrscheinlichkeit, Alter und Geschlecht hin wurden die Daten der GEP-NEN Patienten auch hinsichtlich des Auftretens von Zweit- und Mehrfachmalignomen untersucht.

Ergebnisse

Nachdem bereits in den USA, Australien und einigen europäischen Ländern eine starke Zunahme der Inzidenz von GEP-NEN nachgewiesen worden war, konnte dieser Trend auch für Deutschland eindeutig bestätigt werden. Bezogen auf die häufigste Lokalisation zeigte sich ein Wandel weg von der traditionell stark vertretenen Appendix hin zum Dünn- als auch Dickdarm. Aber auch alle anderen gastroenteropankreatischen Lokalisationen konnten Zuwächse verzeichnen. Der relativ gesehen stärkste Anstieg erfolgte für NEN des Rektums und des Magens. Die Verteilung der einzelnen Lokalisationen bezogen auf Geschlecht und Alter wiesen teils große Unterschiede auf. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass sich im Beobachtungszeitraum die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit für GEP-NEN-Patienten signifikant verbesserte. Ein besseres Gesamtüberleben konnte für alle Lokalisationen mit Ausnahme der Appendix beobachtet werden.

Knapp 20% aller GEP-NEN-Patienten litten an weiteren (Nicht-GEP-NEN)-Malignomen. Die häufigste Lokalisation dieser Malignome war der Gastrointestinaltrakt.

Schlussfolgerung

Die hier vorliegende Arbeit liefert umfangreiche Daten zu gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien in Deutschland und stellt diese in den Kontext mit

internationalen Studien zu diesem Thema. Hiermit ist sie Basis für ein besseres Verständnis der GEP-NEN weltweit.

Abstract

Introduction

Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NEN) are a rare and very heterogeneous group of neoplasms. They vary in their clinical and biological behavior. This dissertation was written due to rising global incidences and a growing interest for these tumors.

Methods

This is the largest epidemiological work in Germany for GEP-NEN. The data of the former East German National Cancer Registry (DDR Krebsregister) and its offspring registry GKR were examined between 1976-1988 and 1998-2006. The classical epidemiological indicators incidence, survival, age and gender were evaluated as well as the occurrence of second and multiple malignancies in GEP-NEN patients.

Results

The trend of a large increase in the incidence of GEP-NEN in the U.S., Australia and some European countries could also be confirmed in Germany. A change over time could be shown for the most common tumor site of GEP-NEN away from the traditionally well represented appendix to the small- and large intestine. All gastroenteropancreatic sites increased in incidence excepting the appendix. The relatively largest increase could be noticed for NEN of the rectum and stomach. The distribution of the different sites showed in part major differences based on gender and age.

The overall survival probability for GEP-NEN-patients improved significantly during the observation period. A better overall survival was observed for all sites excepting the appendix.

Nearly 20% of all GEP-NEN-patients suffered from other (Non-GEP-NEN) malignancies. The majority of these malignancies occurred in the gastrointestinal tract.

Conclusion

This work provides substantial data on gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in Germany and brings them in the context with international studies. This forms the basis for a better understanding of GEP-NEN worldwide.

1. Einleitung

1.1. Allgemeines

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) treten vor allem in der Lunge und dem Gastrointestinaltrakt auf und stellen mit 0,5-1% der bösartigen Neoplasien seltene Tumoren dar (1). Sie entstehen aus (neuro-) endokrinen Zellen. Im Gastrointestinaltrakt bilden sie sich vor allem im Rektum, der Appendix, dem Magen, dem Dünndarm, dem Dickdarm oder dem Pankreas.

Der Wortbestandteil „neuro-“ im Begriff der neuroendokrinen Neoplasie zollt einer gewissen Ähnlichkeit der endokrinen Tumorzellen mit Nervenzellen Tribut. Immunhistochemisch weisen NEN eine neuroendokrine Differenzierung auf. Im Einzelnen bedeutet dies, dass sie zum einen verschiedene Amine, Peptide oder Hormone produzieren und zum anderen sich elektronenmikroskopisch neuroendokrine Granula nachweisen lassen (2-4).

1.2. Inzidenz:

Die gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (GEP-NEN) sind mit einer Inzidenz von 1,5 - 5/100.000 Fällen selten (1, 5-7). In einigen Lokalisationen wie dem Dünndarm sind sie allerdings für 30%- 38% der Neoplasien verantwortlich (8-10).

Aus neuesten Daten des US- amerikanischen Surveillance- Epidemiology- and- End- Results- Register (SEER- Register) geht hervor, dass die Inzidenz der NEN innerhalb der letzten 35 Jahre stark zugenommen hat. Allein bei den NEN des Dünndarms stieg die Inzidenz um 420%, bezogen auf den gesamten Verdauungstrakt sogar um 720%. Auch die Prävalenz stieg im Zeitraum von 1973- 2004 um ein Mehrfaches auf 35 Fälle pro 100.000 Personen an (1, 7).

Ähnliche Berichte liegen auch aus europäischen Ländern vor. In Schweden verdoppelte sich die Inzidenz von NEN in dem Zeitraum von 1958- 1998 (11). Daten aus England und Wales aus dem Zeitraum von 1986-2001 bzw. 1976-2006 zeigen ebenso einen klaren Anstieg der Inzidenz von GEP- NEN (6, 12). In Norwegen stieg zwischen 1993- 1997 und 2000-2004 die Inzidenz neuroendokriner Neoplasien um 72% (5). Zusätzlich liegen steigende Inzidenzraten aus Australien und dem Schweizer Kanton Vaud vor (13, 14).

1.3. Alter

Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Diagnosestellung beträgt 61,4 Jahre (inklusive Bronchpulmonaltrakt), streut aber für die einzelnen Tumorlokalisationen (15). So liegt das mittlere Alter bei Diagnosestellung von Appendixkarzinoiden bei 48 Jahren, wogegen es bei NEN des Zäkums 66 Jahre sind (7).

1.4. Lokalisation

Die relative Häufigkeit einzelner Organe bei der Tumorlokalisation von NEN ist in den verschiedenen untersuchten Populationen unterschiedlich und hat sich auch mit der Zeit gewandelt. Modlin aus den USA beschreibt den Dünndarm als häufigste Lokalisation (4). Bei Ellis aus England ist es die Appendix, in Japan sind es die NEN des Kolons und des Rektums, in Taiwan wird das Rektum als häufigste Lokalisation beschrieben und in Österreich der Magen (6, 16-18).

1.5. Klassifikation

Trotz ihrer Seltenheit erfreuen sich NEN einer historisch gewachsenen, erstaunlich großen Vielfalt an Begrifflichkeiten und Synonymen.

1907 prägte der deutsche Pathologe Siegfried Oberndorfer den Begriff „Karzinoid“ für Tumore des Dünndarms, um auf den meist sehr günstigen Verlauf und die meist gute Prognose dieser Tumorerkrankung hinzuweisen. Er ordnete den Karzinoiden eine Zwischenstellung zwischen eindeutig bösartigen Tumoren und eindeutig gutartigen Tumoren zu (19).

In den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts erkannten unter anderem Isler und Hedinger (1953) sowie Thorson, Biörk, Björkman und Waldenström (1954), dass das Karzinoidsyndrom seine Ursache in einem endokrin aktiven Karzinoidtumor hat (20, 21).

Im Jahr 1963 fand eine Einteilung der Tumoren nach ihrem entwicklungsgeschichtlichen Ursprung statt und der Begriff Karzinoid fand nun über den Dünndarm hinaus Verwendung. Unterschieden wurde zwischen Vorderdarm- (Bronchien, Thymus, Magen, Duodenum, oberes Jejunum und Pankreas), Mitteldarm- (unteres Jejunum, Ileum, Appendix und rechtes Kolon) und Hinterdarm- Karzinoiden (restliches Kolon, Rektum und Ovar) (22).

Ganz aktuell ist die WHO-Klassifikation von 2010. Sie teilt die gastroenteropankreatischen, neuroendokrinen Neoplasien (GEP-NEN) nach ihrem histologischen Differenzierungsgrad in drei Gruppen ein. Dies sind im einzelnen die neuroendokrinen Tumoren (NET), welche gut differenziert sind und im Grading G1 (dann auch als Karzinoide bezeichnet) oder G2 zugeordnet werden. Davon wird noch das wenig differenzierte neuroendokrine Karzinom (NEC) unterschieden, das wiederum noch in groß- und kleinzellig unterteilt wird. Gesondert von den NET und NEC werden Neoplasien aufgeführt, die neben neuroendokrinen Merkmalen andere Differenzierungen, vor allem die von Adenokarzinomen, aufweisen. Sie werden als gemischte adeno-neuroendokrine Karzinome (MANEC) bezeichnet. Wichtigste Neuerung der Klassifikation ist, dass alle GEP-NEN als potentiell maligne Neoplasien angesehen werden, die sich nur in der Wahrscheinlichkeit zu metastasieren unterscheiden (23, 24). In Tabelle 1 ist die Klassifikation aus dem Jahr 2010 im Vergleich mit den WHO-Klassifikationen aus den Jahren 1980 und 2000 dargestellt.

Tabelle 1 Vergleich der aktuellen WHO-Klassifikation für gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien mit vorhergehenden WHO-Klassifikationen (23)

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I. Karzinoid	1. Gut-differenzierter endokriner Tumor (WDET)*	1. Neuroendokriner Tumor (NET)
		G1 (Karzinoid)
	2. Gut-differenziertes endokrines Karzinom (WDEC)*	G2 *
		2. Neuroendokrines Karzinom (NEC)
II. Pseudotumor Läsionen	3. Schlecht-differenziertes endokrines Karzinom/ kleinzelliges Karzinom (PDEC)	G3
	4. Gemischtes exokrines-endokrines Karzinom (MEEC)	Groß- oder kleinzelliger Typ
		3. Gemischtes adenoneuroendokrines Karzinom (MANEC)
	5. Tumour-like lesions (TLL)	4. Hyperplastische und präneoplastische Läsionen

G, Grade (= Differenzierungsgrad)

* Falls die Ki-67 Proliferationsrate 20% übersteigt, sollten diese NET als G3 eingestuft werden

Tabelle 2 Einteilung (Grading) gastroenteropankreatischer neuroendokriner Neoplasien nach ihrer Proliferationsaktivität (23)

Grade	Ki-67 Index (%)¹
G1	≤2
G2	3-20
G3	>20

¹ Immunhistochemische Färbung mit MIB1 Antikörpern, % von 100 Tumorzellen in Gebieten mit höchster Zellkernmarkierung

Gerade wegen ihrer Seltenheit und Heterogenität wird sich die Klassifikation der GEP-NEN in den nächsten Jahren mit weiter zunehmender epidemiologischer und klinischer Forschung kontinuierlich fortentwickeln.

1.6. Klinik

Die Klinik der GEP-NEN ist auf Grund der großen Vielfältigkeit der Tumoren sehr heterogen. Man unterscheidet funktionelle Neoplasien mit Sekretion zelltypischer Hormone oder Signalpeptide von nonfunktionellen Neoplasien, die nicht mit einem klinischen Hypersekretionssyndrom einhergehen. Letztere treten häufiger als Erstgenannte auf. Aber auch das Wachstums- und Metastasierungsverhalten, Größe und Lokalisation des Primärtumors und der Differenzierungsgrad entscheiden über die klinische Erscheinung (25).

Die nicht hormonproduzierenden NEN fallen klinisch meist erst durch verdrängendes, infiltrierendes oder obstruierendes Wachstum oder durch Fernmetastasierung auf. Die Symptome sind unspezifisch. Haben sie ihre Primärlokalisierung in der Appendix oder dem Rektum, werden sie häufig zufällig bei chirurgischen oder diagnostischen Interventionen in Frühstadien entdeckt (25).

Die von den hormonaktiven neuroendokrinen Neoplasien teils in großer Menge in die Blutbahn freigesetzten Stoffe verursachen spezifische Symptome im Körper. Abhängig von Art und Menge der Substanzen werden verschiedene klinische Syndrome verursacht (4).

Hormonell aktive Tumoren treten oftmals in der Vorderdarmanlage, d.h. im Bronchialtrakt, Magen, Duodenum und Pankreas auf. Serotonin produzierende NEN haben in bis zu 90% der Fälle ihren Ursprung im terminalen Ileum (4).

Beim Karzinoidsyndrom treten verursacht durch Serotonin anfallsartige Gesichtsrötungen (Flush-Anfälle), Diarrhoen, Bronchokonstriktion und nach längerer Erkrankungsdauer auch eine Endokardfibrose auf (25-28). Allerdings findet man das „klassische“ Karzinoidsyndrom bei gerade einmal 10% der NEN, in der Regel nur bei einer bereits erfolgten Metastasierung in die Leber.

Das durch Gastrinome verursachte Zollinger-Ellison-Syndrom ist durch rezidivierende Magen- und Duodenalulcera, Diarrhoe und Maldigestion gekennzeichnet. Beim Insulinom entstehen massive Hypoglykämien und ein Glukagonom kann sich durch Diabetes mellitus, eine Anämie und ein nekrolytisch migratorisches Erythem

manifestieren. VIPome können zum Verner-Morrison-Syndrom mit Diarrhoe, Hypokaliämie und Achlorhydrie führen (25, 29).

1.7. Diagnostik

Bei GEP-NEN lassen sich histologisch Markerproteine wie Chromogranin A (CgA), Synaptophysin oder die Neuronen-Spezifische-Enolase (NSE) nachweisen (30-34). Bei funktionellen GEP-NEN ist der Nachweis von mit klinischen Symptomen vergesellschafteten Hormonen bzw. ihrer Abbauprodukte im Serum oder Urin, wie z.B. 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin, Gastrin oder Insulin im Serum für die Diagnostik sehr hilfreich (35, 36).

Außerdem stehen verschiedene bildgebende Verfahren, wie Endoskopie, Endosonographie, abdominelle Sonographie sowie MRT und CT zur Verfügung, um Primärtumor und Fernmetastasen zu lokalisieren. Besonders die Endoskopie ist für die Früherkennung von NEN des Magens, Dünn- und Dickdarms sehr wichtig (37-39). Mit der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) und der ⁶⁸Ga DOTATATE-Positronen-Emissions-Tomographie(PET)-CT stehen hocheffektive nuklearmedizinische Verfahren zur Lokalisationsdiagnostik gut-differenzierter neuroendokriner Tumoren zur Verfügung (40-42).

Bei allen neuroendokrinen Tumoren sollte die Diagnose immer histopathologisch einschließlich des Differenzierungsgrades (Ki-67-Index) gesichert werden.

1.8. Therapie

Eine Therapieform mit kurativem Ansatz ist die Chirurgie. Frühe gut-differenzierte NET des Magens, Duodenums oder Rektums werden in der Regel endoskopisch entfernt. Auch die palliative Chirurgie in Form eines Tumordebulking hat einen Stellenwert bei G1 und G2 NET (39, 43-46). Zur medikamentösen Kontrolle hormoneller Hypersekretionssyndrome, als auch zur Verlangsamung der Tumorprogression stehen Somatostatinanaloga und Interferon α zur Verfügung (47-49). Bei schlecht-differenzierten NEN, den sog. Neuroendokrinen Karzinomen (NEC) haben sich klassische Chemotherapeutika wie Cisplatin und Etoposid bewährt (50-52). Für G1/G2-differenzierte NEN des Pankreas stehen seit kurzem neben der traditionellen Chemotherapie (Streptozocin, 5-FU, Doxorubicin) die innovativen Arzneistoffe Everolimus, ein mTOR Inhibitor, und Sunitinib, ein Multikinaseinhibitor zur Verfügung

(53). Für in die Leber metastasierte NET existieren eine Reihe von Verfahren zur Entfernung oder Reduktion der Metastasen. Hierzu zählen die Radiofrequenzablation und die transarteriellen Chemo- und Radioembolisationen (54-56).

Auch die Therapie mit Radionukliden, die an Somatostatinanaloga gekoppelt wurden, ist bei NET vielversprechend (57).

Für die Symptomkontrolle beim Zollinger-Ellison-Syndrom werden sehr erfolgreich Protonenpumpeninhibitoren eingesetzt (53).

1.9. Prognose

Parallel zur starken Zunahme der Inzidenz hat sich die Überlebensrate von Patienten mit GEP-NEN in den letzten 35 Jahren verbessert. Allerdings gibt es große Unterschiede bei der 5-Jahres-Überlebensrate zwischen den Tumorlokalisationen, aber auch in verschiedenen Populationen. Während sich die 5-Jahres-Überlebensrate für alle NEN des GI-Traktes zwischen 1973 und 1999 von 56,7% auf 67,5% verbesserte, liegt sie in den USA für NEN des Pankreas unverändert bei 30-40% (15). Für NEN der Appendix werden in einer australischen Studie 5-Jahres-Überlebensraten von mehr als 93% und für NEN des Rektums von mehr als 86% angegeben (14). Auch Modlin et al berichten von einer Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensraten für NEN des Rektums zwischen 1973 und 1999 auf über 87% für kleine lokalisierte Tumoren, die in ihren Daten 78% aller NEN des Rektums ausmachten (15).

In einer europäischen Studie wurden deutliche Unterschiede der Überlebensraten für verschiedene Tumorlokalisationen, aber auch für verschiedene geografische Regionen deutlich. So war die Überlebensrate in Osteuropa signifikant niedriger als in West- und Nordeuropa (58). Die Überlebensraten von Männern sind in den meisten Studien signifikant schlechter als die von Frauen (7, 12, 58-60). Wichtige Faktoren für das Überleben sind die Tumorausbreitung, die Lokalisation und die histologische Differenzierung bei Diagnose (7).

1.10. Risikofaktoren

Auf Grund ihrer Seltenheit und Heterogenität ist bisher wenig über die Ätiologie von GEP-NEN bekannt.

5-10% aller NEN der Vorderdarmanlage (Bronchien, Thymus, Magen, Duodenum und Pankreas) entstehen auf dem Boden einer autosomal dominanten Erbkrankheit, der

sog. multiplen endokrinen Neoplasie Typ1 (MEN1). Sehr selten sind GEP-NEN auch mit dem von- Hippel- Lindau- Syndrom, der Neurofibromatose Typ 1 oder der tuberösen Sklerose assoziiert (61-63).

Anhand einer 2008 veröffentlichten Fall- Kontroll- Studie mit 740 Patienten und 924 Kontrollen konnten Hassan et al zeigen, dass ein länger bestehender Diabetes mellitus ein Risikofaktor für neuroendokrine Neoplasien des Magens darstellt. Dies gilt sowohl für Männer (odds ratio = 5,6; 2,1-14,5) als noch vielmehr für Frauen (odds ratio = 8,4; 1,9- 38,1). Des Weiteren ergab diese Studie, dass auch maligne Neoplasien in der Familienanamnese einen eigenständigen signifikanten Risikofaktor für jede Art von NEN darstellen. Das Risiko war dabei für Frauen insgesamt etwas höher. Für NEN des Dünndarms betrug die odds ratio beispielsweise bei Männern 1,4 (KI: 0,9-2,2) und für NEN des Magens bei Frauen gar 5,2 (KI: 1,4- 19,6) (64, 65).

Hiripi et al zeigten 2009 anhand des schwedischen Familien-Krebsregisters, dass für Kinder von Eltern mit einem Karzinoidtumor eine signifikante Erhöhung des relativen Risikos (4,33), an einem Karzinoidtumor zu erkranken besteht (66).

In einer älteren Publikation, die sich ebenfalls mit Risikofaktoren für Karzinoidtumoren in Schweden beschäftigt, werden neben einem deutlich erhöhten relativen Erkrankungsrisiko von 3,3 für Patienten mit positiver Familienanamnese für NEN auch ein hoher sozioökonomischer Status und das Leben in großen Städten als Risikofaktoren genannt (11).

In einer bevölkerungsbasierten europäischen Multicenterstudie berichten Kaerlev et al über ein geringgradig erhöhtes Risiko (odds ratio von 1,9 ; KI: 1,1- 3,9) an Karzinoiden im Zusammenhang mit Rauchen zu erkranken (67). Hassan et al fanden hingegen kein erhöhtes Risiko von NEN durch Rauchen (64).

Letztendlich ist aber festzuhalten, dass die Mehrheit der GEP-NEN spontan entsteht und die Risikofaktoren nur unzureichend untersucht sind.

1.11. Ziel

Ziel dieser Studie ist es, erstmals epidemiologische Veränderungen und Trends von GEP-NEN in Deutschland an Hand eines großen Datenpools über einen langen Zeitraum zu untersuchen. Anlass gaben die bereits erwähnten steigenden Inzidenzraten in anderen Ländern, welche die Frage nach einer zunehmenden Bedeutung für die öffentliche Gesundheit auch in Deutschland aufwarf. Für diese Fragestellung standen

die Daten aus dem größten deutschen Krebsregister, d.h. dem Nationalen Krebsregister der DDR, das nach der deutschen Wiedervereinigung ab 1992 als „Gemeinsames Krebsregister der neuen Bundesländer und Berlins (GKR)“ fortgeführt wurde, zur Verfügung.

Um die Daten unabhängig vom demographischen Wandel zu analysieren, wurden neben den absoluten Neuerkrankungen auch die auf die Weltbevölkerung und die Bevölkerung Deutschlands altersstandardisierten Inzidenzraten berechnet.

Neben dem Errechnen der Inzidenzen sollten die Alters- und Geschlechterverteilung, die Tumorlokalisationen und ihre jeweilige Häufigkeit aufgedeckt werden.

Die sich sowohl von Organ zu Organ als auch zwischen den Geschlechtern teils stark unterscheidenden Überlebensraten in anderen Studien und die Verbesserung der Überlebensraten z.B. in den USA (4, 7) gaben Anlass, die Ein-, Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebensraten zu untersuchen.

Da für die einzelnen Dünndarmabschnitte bisher insgesamt sehr wenige, und wenn dann überwiegend Studien zu den Inzidenzraten und nur eine zum Überleben der Patienten vorliegen, erschien eine zusätzliche getrennte Analyse der NEN-Daten für die Lokalisationen Duodenum, Jejunum und Ileum als sinnvoll (6-8, 68).

Interessant war außerdem die Frage, ob bei GEP-NEN-Patienten gehäuft Zweit- oder Mehrfachmalignome auftraten, da dies in einigen Studien festgestellt wurde (4, 59, 69, 70). Für den Fall des Auftretens weiterer Neoplasien sollte auch untersucht werden, welche anatomischen Lokalisationen diese besitzen, in welchem Alter sie auftraten und ob sie gehäuft bei männlichen oder weiblichen Patienten entstanden.

Mit der Beantwortung der o. g. Fragestellungen will diese Arbeit Basisdaten für weiterführende Fragen hinsichtlich Risikofaktoren, Prävention, Verbesserung von Früherkennung, Diagnostik und Therapie, Versorgungsplanung und -forschung dieser sehr seltenen Tumorerkrankung bereitstellen.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Da keine epidemiologischen Daten für ganz Deutschland verfügbar waren, fanden die Daten aus dem größten deutschen Krebsregister, d.h. dem Nationalen Krebsregister

der DDR fortgeführt als „Gemeinsames Krebsregister der neuen Bundesländer und Berlins“ (GKR) Verwendung.

Es wurden Patienten mit Erstdiagnose in den Jahren 1976-1988 (DDR) und den Jahrgängen 1998-2006 (GKR) untersucht. Die Sterbedaten wurden von 1976- 1.1.1990 und von 1998 - einschließlich März 2009 einbezogen.

Nach der deutschen Wiedervereinigung 1990 war ein starker Melderückgang der Erstdiagnosen zu verzeichnen, so dass die Daten der Jahre 1989 bis einschließlich 1997 nicht sinnvoll auszuwerten waren. In den Jahren 1976-1988 bestand hingegen eine Melderate von nahezu 100%. Ab 1998 stiegen in den Ländern Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Brandenburg und bedingt auch in Thüringen die Melderaten auf 68%-93% (Schätzungen des Robert-Koch-Instituts von September 2009) an, so dass die Daten der Jahre 1998-2006 valide ausgewertet werden konnten (71). Deshalb wurden zur Datenauswertung nur diese vier neuen Bundesländer herangezogen.

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit folgenden Tumorlokalisationen nach „ICD10“: C15.0-9 (Ösophagus), C16.0-9, D37.1 (Magen), C17.0-9, D37.2 (Dünndarm), C18.0, C18.2-9, D37.4 (Dickdarm), C18.1, D37.3 (Appendix), C19. (Rektosigmoid), C20., D37.5 (Rektum), C21.0-2, C21.8 (Anus), C25.0-9 (Pankreas), C26.0, C26.8-9, D37.7, D37.9 (nicht näher bezeichneter Sitz innerhalb der Verdauungsorgane).

Für die Tumorphistologie nach „ICD-O-3“ galten folgende Einschlusskriterien: 8150/1 (Inselzelltumor o.n.A), 8150/3 (Inselzellkarzinom), 8151/3 (malignes Insulinom), 8152/1 (Glukagonom o.n.A), 8152/3 (malignes Glukagonom), 8153/1 (Gastrinom o.n.A), 8153/3 (malignes Gastrinom), 8155/1 (Vipom), 8155/3 (malignes Vipom), 8156/1 (Somatostatinom), 8156/3 (malignes Somatostatinom), 8157/1 (Enteroglukagonom), 8157/3 (malignes Enteroglukagonom), 8240/1 (Karzinoidtumor fraglicher Dignität inklusive Appendix), 8240/3 (Karzinoidtumor o.n.A exklusive Appendix), 8241/3 (Enterochromaffinzell- Karzinoid), 8242/1 (Enterochromaffin- like- cell- Karzinoid), 8242/3 (malignes Enterochromaffin- like- cell- Karzinoid), 8243/3 (Becherzellkarzinoid), 8244/3 (kombiniertes Karzinoid), 8245/1 (tubuläres Karzinoid), 8245/3 (Adenokarzinoidtumor), 8246/3 (Neuroendokrines Karzinom o.n.A), 8249/3 (Atypischer Karzinoidtumor), 8574/3 (Neuroendokrines Karzinom).

Die Daten aller Patienten mit mindestens einer der o.g. Tumorphistologien in einer der eingeschlossenen Lokalisationen wurden auch auf weitere Neoplasien jeglicher Art hin untersucht und als Zweit- bzw. Mehrfachneoplasien aufgelistet. Einbezogen wurden alle

an das Nationale Krebsregister der DDR bzw. das GKR gemeldeten Neoplasien die vor, nach oder mit einer GEP-NEN diagnostiziert wurden und selbst keine GEP-NEN darstellten. Einbezogen wurden die Diagnosejahre 1961-1988 sowie 1998-2008.

2.2. Methoden

Die Bevölkerungszahlen der einzelnen Bundesländer der ausgewerteten Jahre stammen von den statistischen Landesämtern und vom statistischen Bundesamt. Um die altersstandardisierten Inzidenzen zu berechnen wurden die 1966 veröffentlichte Weltstandardbevölkerung sowie die Standardbevölkerung Deutschlands von 1987 verwendet (72). Die Inzidenzen wurden als Rate pro 100.000 Personen der jeweiligen Bevölkerung pro Jahr berechnet. Zur Berechnung der altersstandardisierten Inzidenzen fand die Methode der direkten Standardisierung Anwendung. Die Inzidenzen wurden für jedes Kalenderjahr unter Nutzung der jährlichen Bevölkerungsdaten berechnet. Dabei erfolgte eine Einteilung der Bevölkerung eines Jahres in Altersgruppen zu je fünf Jahren (0-4; 5-9; 10-14; ...; 80-84; 85+) und die in jeder Altersgruppe bestehenden Inzidenzen wurden folgendermaßen berechnet:

$$(d / y) \times w = x.$$

d= Anzahl der neu aufgetretenen Fälle dieser Altersgruppe

y= Anzahl der Personen mit dem Risiko zu erkranken (Bevölkerung der jeweiligen Altersgruppe im jeweiligen Jahr)

w= Anzahl der Personen in der jeweiligen Altersgruppe pro 100.000, der Standardbevölkerung Deutschlands- oder der Weltstandardbevölkerung

x= altersstandardisierte Inzidenzrate für die jeweilige Altersgruppe.

Nach Addition aller x- Werte ergaben sich die Gesamtinzidenzen des entsprechenden Jahres.

Die Methode der direkten Standardisierung gibt eine Aussage darüber, welche Inzidenzraten in den vier neuen Bundesländern zu erwarten wären, wenn dort die Bevölkerungsstruktur der Welt von 1966 bzw. Deutschlands von 1987 herrschen würde. Standardisiert wurde nach Geschlecht, Alter und Kalenderjahr. Auf diese Art wurden Inzidenzraten ermittelt, welche nicht durch eine z.B. immer älter werdende und somit für GEP-NEN evtl. anfälliger Bevölkerung beeinflusst werden. Außerdem konnte damit gleichzeitig der Einfluss einer sich ändernden Altersverteilung innerhalb des Beobachtungszeitraums vermieden werden.

Um bei evtl. sehr kleinen Fallzahlen und Inzidenzen zufällige Schwankungen zu minimieren wurden auch die durchschnittlichen jährlichen Inzidenzraten für Zeiträume von drei bzw. vier (1985-1986) Jahren berechnet. Dabei wurden die absolute und die relative Änderung der Inzidenzen zwischen Anfangszeitraum (1976-1978) und Endzeitraum (2004-2006) ermittelt.

Zusätzlich wurde die durchschnittliche jährliche Steigerung der Inzidenzen berechnet. Wegen des erwähnten Melderückgangs und der hieraus folgenden unterbrochenen Kontinuität der Datenfolge konnte diese nur getrennt für die beiden Untersuchungszeiträume 1976 bis 1988 (DDR) und 1998 bis 2006 (GKR) berechnet werden.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mit Hilfe von Sterbetafelanalysen berechnet. Da nur Daten zum Todeszeitpunkt, nicht jedoch zur Todesursache vorlagen, wurde ausschließlich das Gesamtüberleben der Patienten mit GEP-NEN ermittelt. Das tumorspezifische Überleben wurde somit nicht berechnet. Als Signifikanztest beim Vergleich der Überlebensraten wurde der Wilcoxon-Gehan-Test verwendet. Für die o.g. statistischen Auswertungen wurden die Programme PASW Statistics 18 und Microsoft Office Excel 2007 benutzt. Zur Erstellung des Literaturverzeichnisses fand das Programm EndNote X5 Verwendung.

3. Ergebnisse

3.1. Epidemiologie der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien in Mecklenburg- Vorpommern, Sachsen, Brandenburg und Thüringen

3.1.1 Allgemeine Informationen

Im Zeitraum von 1976 bis 1988 und von 1998 bis 2006 wurden insgesamt 2821 Fälle von GEP-NEN beobachtet, 1001 Fälle von 1976-1988 und 1820 Fälle von 1998-2006. Davon waren 1291 (45,8%) männliche und 1530 (54,2%) weibliche Patienten.

In Mecklenburg- Vorpommern, Sachsen, Brandenburg und Thüringen lebten im Jahr 2006 insgesamt 10837539 Personen, davon waren 5329539 männlich (49,2%) und 5508000 weiblich (50,8%).

In den letzten drei Jahrzehnten hat sich der Altersaufbau der Bevölkerung deutlich von den jüngeren zu den älteren Jahrgängen verschoben. Waren 1976 noch 20,8 % der Einwohner jünger als 15 Jahre, so ging dieser Anteil bis 2006 auf 10,4% zurück. Dagegen erreichte die Gruppe der 15- bis unter 65- Jährigen 68,2% (1976: 62,8%). Die stärkste Zunahme war bei den Personen im Alter von 65 und mehr Jahren festzustellen. 2006 brachten sie es auf einen Anteil von 21,4%; 1976 waren es hingegen nur 16,4%. Ähnliche Verschiebungen des Altersaufbaus wie in den vier untersuchten neuen Bundesländern haben auch in der gesamten Bundesrepublik Deutschland stattgefunden.

3.1.2 Altersverteilung

Das Alter bei Diagnosestellung lag im Mittel für alle Patienten bei 57,2 (KI: 56,5-57,9) Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter lag für Männer bei 58,1 (KI: 57,2-59,0) Jahren und für Frauen bei 56,4 (KI: 55,4-57,3) Jahren. Patienten mit einem Tumor der Appendix waren bei Diagnosestellung mit 40 (KI: 38,6-41,4) Jahren deutlich jünger als Patienten mit NEN des Magens mit 65,5 (KI: 64,0-67,0) Jahren, NEN des Dünndarms mit 64,2 (KI: 63,3-65,2) Jahren, NEN des Kolons mit 66,2 (KI: 65,0-67,4) Jahren und NEN des Pankreas mit 59,4 (KI: 58,1-60,7) Jahren. Für alle Patienten zusammen stieg

das mittlere Erkrankungsalter von 52,1 (KI:50,8-53,4) Jahren zwischen 1976 und 1988 auf 60 (KI:59,2-60,7) Jahre zwischen 1998 und 2006.

Der relative Anteil verschiedener Altersgruppen insgesamt, für Männer und Frauen, für die Zeiträume 1976-1988 und 1998-2006 sowie für die einzelnen untersuchten Lokalisationen ist in den Abbildungen 1-5 dargestellt.

Altersverteilung von GEP-NEN für Männer und Frauen sowie die Zeiträume 1976-1988 und 1998-2006 zusammen

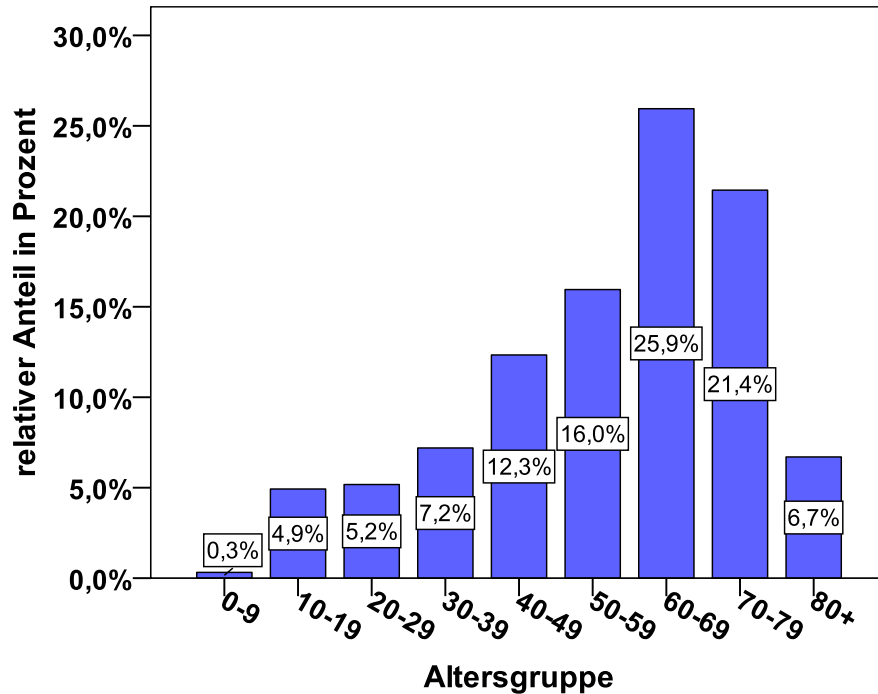
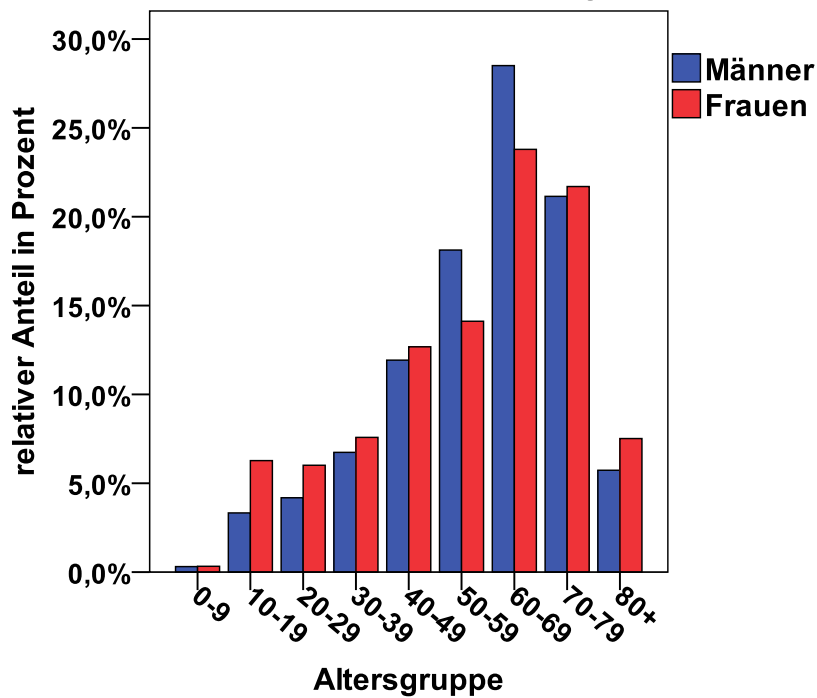


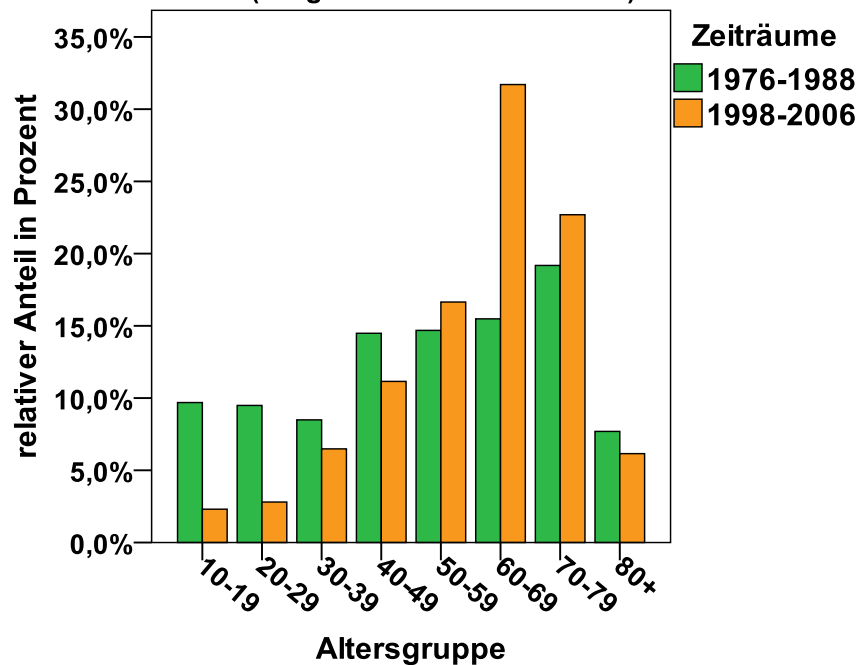
Abb. 1: Altersverteilung in relativen Anteilen nach Altersgruppen für GEP-NEN aller untersuchten Lokalisationen für männliche und weibliche Patienten und die Zeiträume 1976-1988 und 1998-2006 zusammen.

Altersverteilung für GEP-NEN von 1976-1988 und 1998-2006 für Männer und Frauen im Vergleich



a)

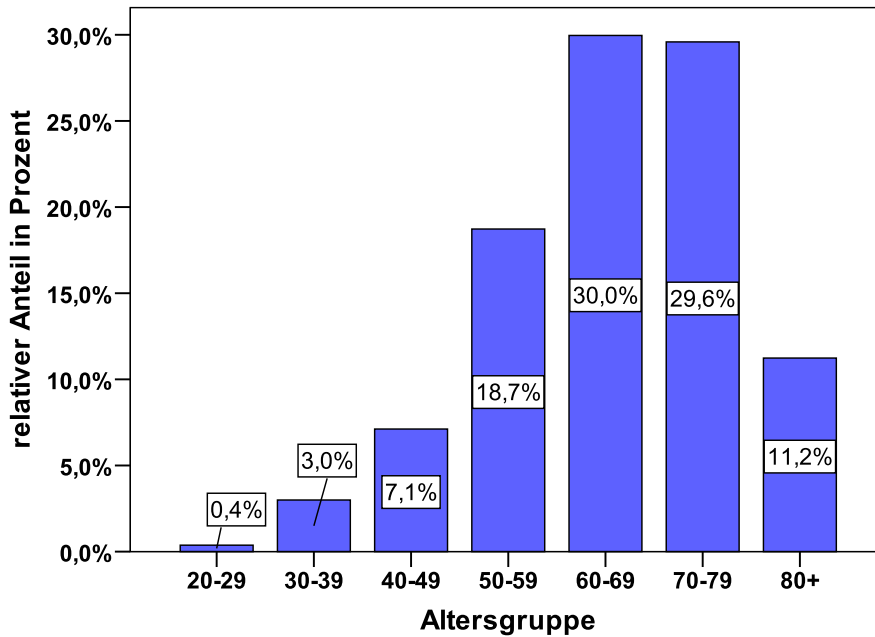
Altersverteilung für GEP-NEN für Männer und Frauen zusammen (Vergleich von 2 Zeiträumen)



b)

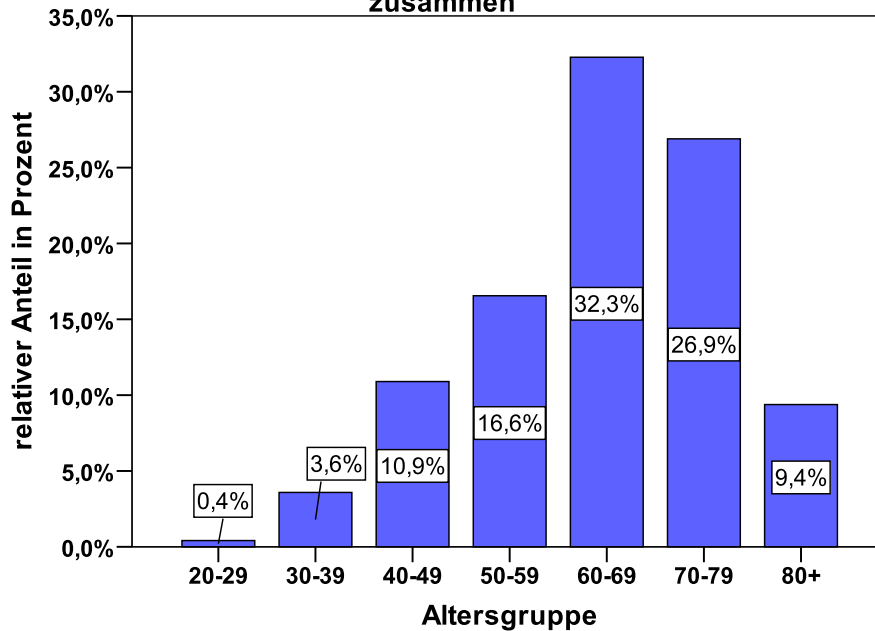
Abb. 2: Altersverteilung in relativen Anteilen nach Altersgruppen für GEP-NEN aller untersuchten Lokalisationen. Es werden männliche und weibliche Patienten (a) und die Zeiträume 1976-1988 und 1998-2006 (b) miteinander verglichen.

Altersverteilung für NEN des Magens für Männer und Frauen und die Zeiträume 1976-1988 und 1998-2006 zusammen



a)

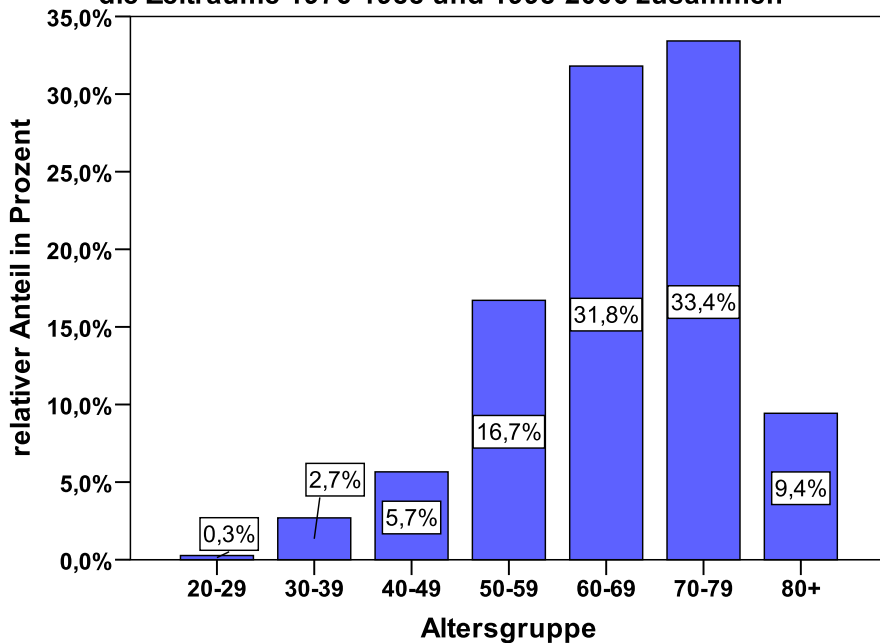
Altersverteilung für NEN des gesamten Dünndarms für Männer und Frauen und die Zeiträume 1976-1988 und 1998-2006 zusammen



b)

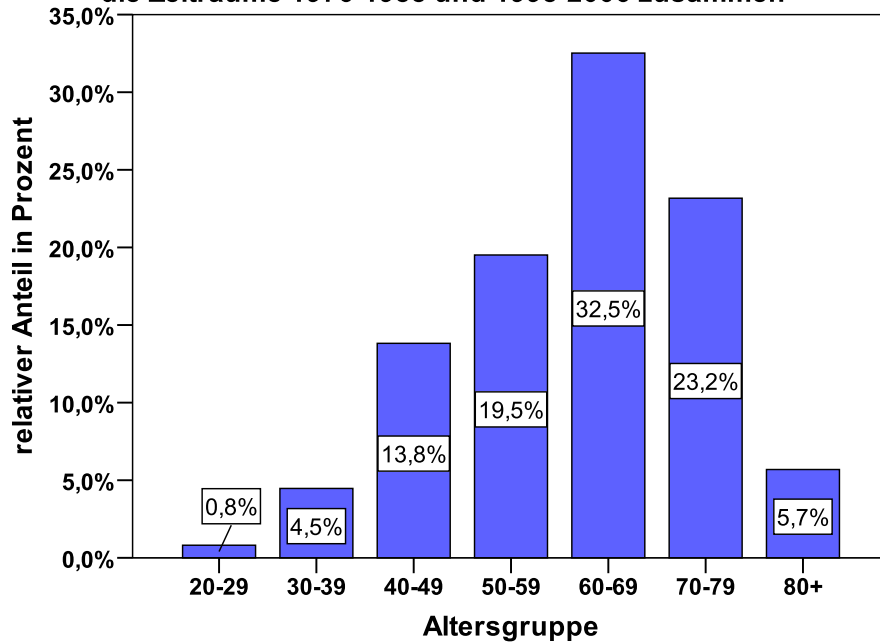
Abb. 3: Altersverteilung in relativen Anteilen nach Altersgruppen für NEN des Magens (a) und des gesamten Dünndarms (b) für männliche und weibliche Patienten und die Zeiträume 1976-1988 und 1998-2006 zusammen.

Altersverteilung für NEN des Kolons für Männer und Frauen und die Zeiträume 1976-1988 und 1998-2006 zusammen



a)

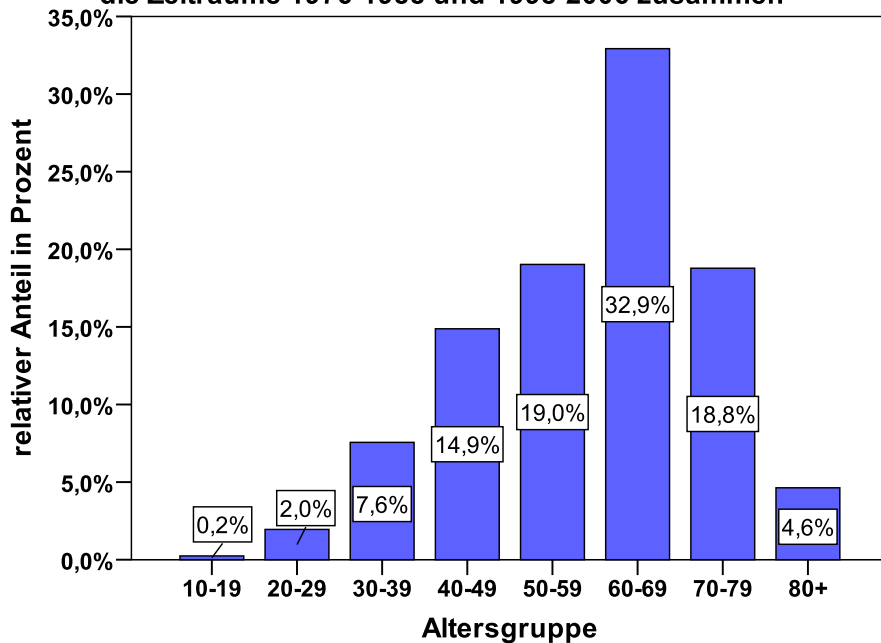
Altersverteilung für NEN des Rektums für Männer und Frauen und die Zeiträume 1976-1988 und 1998-2006 zusammen



b)

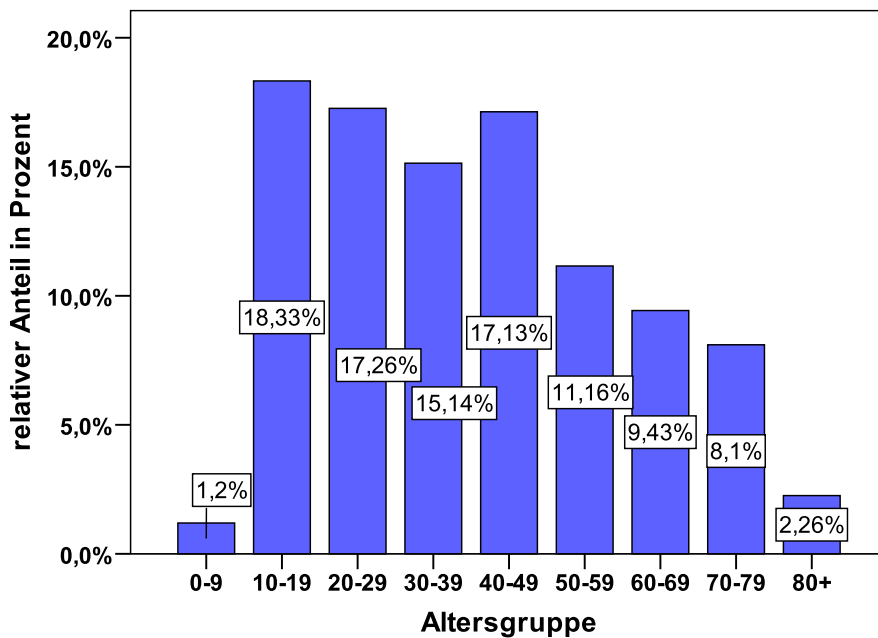
Abb. 4: Altersverteilung in relativen Anteilen nach Altersgruppen für NEN des Kolons (a) und des Rektums (b) für männliche und weibliche Patienten und die Zeiträume 1976-1988 und 1998-2006 zusammen.

Altersverteilung für NEN des Pankreas für Männer und Frauen und die Zeiträume 1976-1988 und 1998-2006 zusammen



a)

Altersverteilung für NEN der Appendix für Männer und Frauen und die Zeiträume 1976-1988 und 1998-2006 zusammen



b)

Abb. 5: Altersverteilung in relativen Anteilen nach Altersgruppen für NEN des Pankreas (a) und der Appendix (b) für männliche und weibliche Patienten und die Zeiträume 1976-1988 und 1998-2006 zusammen.

3.1.3 Inzidenzraten

Für alle gastroenteropankreatischen Lokalisationen zusammen stieg die nicht altersstandardisierte Inzidenzrate pro Jahr und 100.000 Einwohner von 0,45 im Jahr 1976 auf 2,53 im Jahr 2006. Für die auf die Weltbevölkerung von 1966 und die Bevölkerung Deutschlands von 1987 altersstandardisierten Inzidenzraten ergaben sich Werte von 0,37 bzw. 0,47 für 1976 und 1,38 bzw. 2,06 für 2006. Das entspricht einer Zunahme um 462% der nicht altersstandardisierten Inzidenzrate und 270% bzw. 342% der altersstandardisierten Inzidenzraten.

Der Anstieg der nicht altersstandardisierten Inzidenzraten bei den Männern war mit 0,31 im Jahr 1976 auf 2,7 im Jahr 2006 größer als bei den Frauen mit 0,57 (1976) und 2,38 (2006).

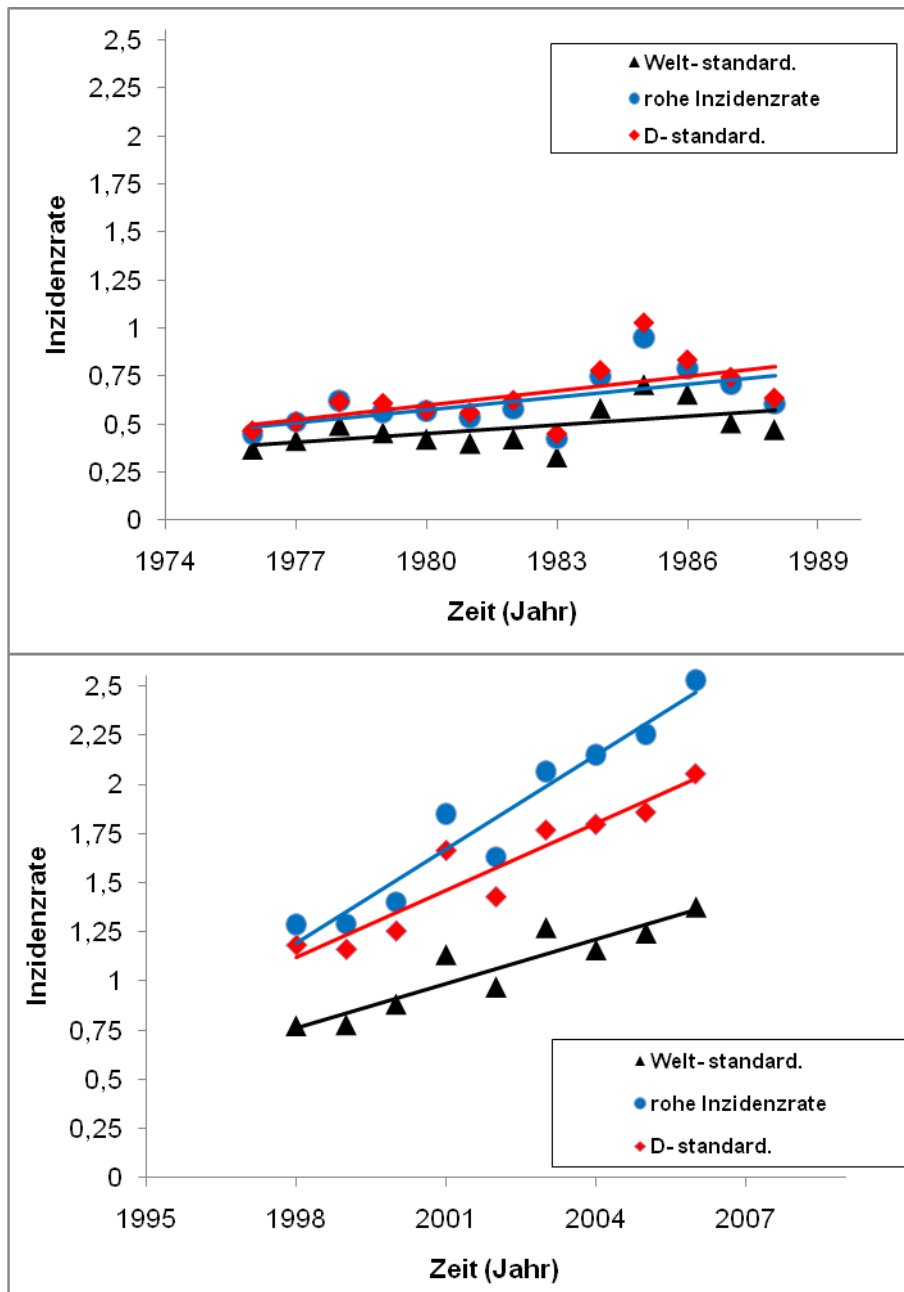


Abb. 6: Dargestellt sind die auf die Bevölkerung Deutschlands von 1987 (D-standard.) und die Weltbevölkerung von 1966 (Welt-standard.) altersstandardisierten Inzidenzraten sowie die nicht altersstandardisierten Inzidenzraten (rohe Inzidenzrate) pro 100.000 Einwohner und Jahr für GEP-NEN getrennt für die Zeiträume 1976-1988 (obere Abbildung) und 1998-2006 (untere Abbildung) jeweils für die männliche und weibliche Bevölkerung zusammen. Dargestellt sind außerdem die linearen Trendlinien der Inzidenzveränderungen.

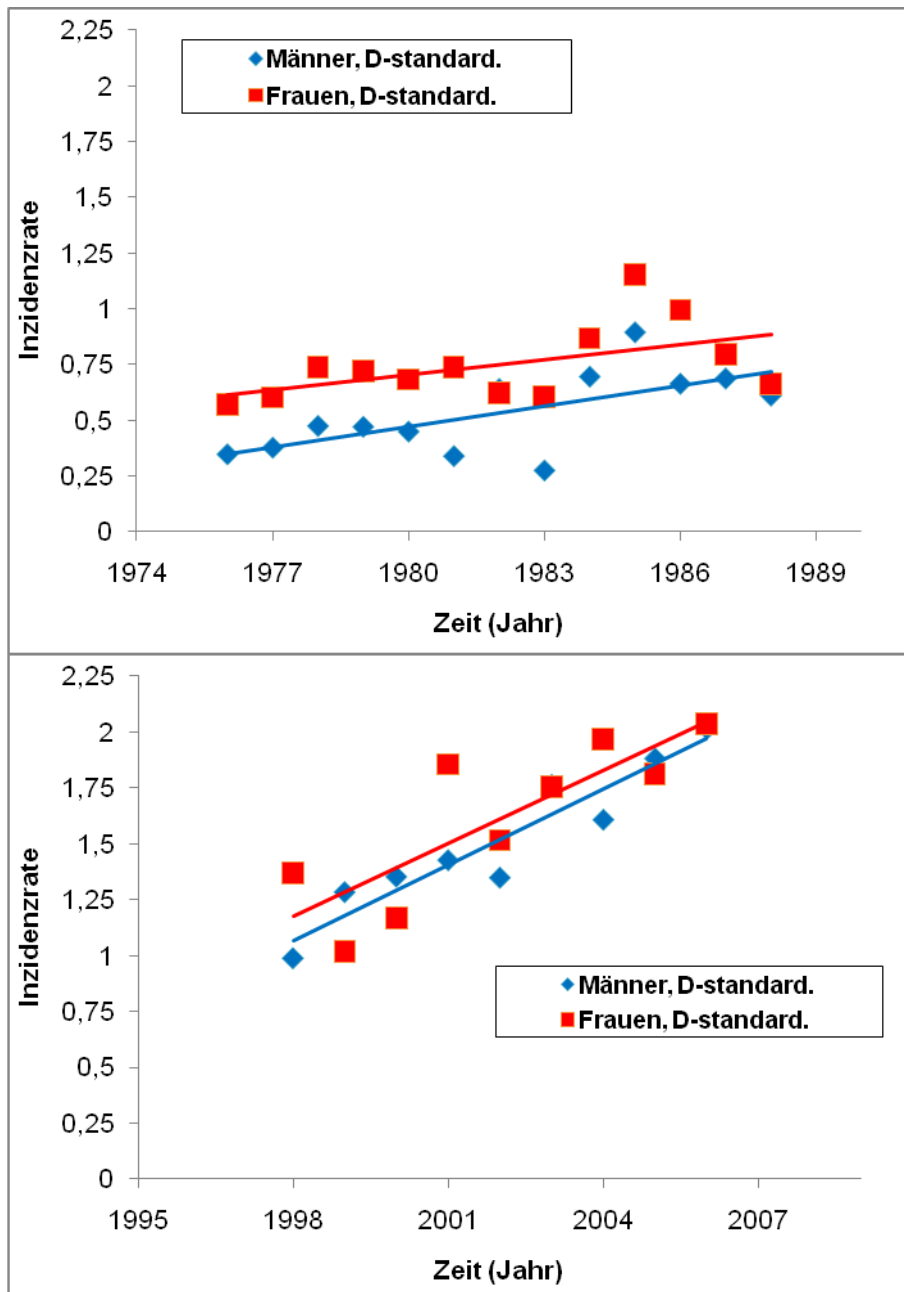


Abb. 7: Dargestellt sind die auf die Bevölkerung Deutschlands von 1987 altersstandardisierten Inzidenzraten von GEP-NENs pro 100.000 Einwohner und Jahr getrennt für die Zeiträume 1976-1988 (obere Abbildung) und 1998-2006 (untere Abbildung) und getrennt für die männliche und weibliche Bevölkerung. Dargestellt sind außerdem die linearen Trendlinien der Inzidenzveränderungen.

Im einzelnen beträgt der durchschnittliche jährliche Anstieg der auf die Bevölkerung Deutschlands von 1987 altersstandardisierten Inzidenzrate von NEN im Zeitraum 1976-1988 bei der weiblichen Bevölkerung für den gesamten Dünndarm 2,3%, für das

Pankreas -0,8%, für das Kolon 11% und für die Appendix 0,1% sowie für die männliche Bevölkerung für den gesamten Dünndarm 6%, für das Pankreas 10,8%, für das Kolon 3,9% und für die Appendix 1,8%. Im Zeitraum 1998-2006 waren es bei der weiblichen Bevölkerung für den Magen 9,6%, für den gesamten Dünndarm 8,5%, für das Pankreas 2,6%, für das Kolon 5,3%, für die Appendix 3,8% und für das Rektum 13,2% sowie für die männliche Bevölkerung für den Magen 9,6%, für den gesamten Dünndarm 4,9%, für das Pankreas 2,3%, für das Kolon 2,1%, für die Appendix 13,6% und für das Rektum 15,6%.

Im Vergleich dazu beträgt der durchschnittliche jährliche Anstieg der nicht altersstandardisierten Inzidenzrate von NEN im Zeitraum 1976-1988 bei der weiblichen Bevölkerung für den gesamten Dünndarm 2,1%, für das Pankreas -1,5%, für das Kolon 10,1% und für die Appendix -0,5% sowie für die männliche Bevölkerung für den gesamten Dünndarm 5%, für das Pankreas 11,3%, für das Kolon 4,1% und für die Appendix 2%. Im Zeitraum 1998-2006 waren es bei der weiblichen Bevölkerung für den Magen 11,8%, für den gesamten Dünndarm 10,6%, für das Pankreas 4,1%, für das Kolon 7,3%, für die Appendix 3,7% und für das Rektum 14% sowie für die männliche Bevölkerung für den Magen 11,4%, für den gesamten Dünndarm 7,2%, für das Pankreas 5,2%, für das Kolon 5,8%, für die Appendix 14,3% und für das Rektum 17,3%.

Für die einzelnen Dünndarmabschnitte errechneten sich folgende durchschnittlichen jährlichen Anstiege der nicht altersstandardisierten Inzidenzraten für den Zeitraum 1998-2006: für die weibliche Bevölkerung und (die männliche Bevölkerung) für NEN des Duodenums 18,9% (20,0%), des Ileums 12,9% (10,1%) und der sonstigen nicht näher klassifizierten Lokalisationen im Dünndarm 1,7% (-2,4%).

Für das Jejunum konnte bei sehr geringen Fallzahlen und wegen einiger Jahre ohne Fälle keine aussagekräftige Auswertung hinsichtlich eines Trends vorgenommen werden. Gleiches gilt für NEN des Magens zwischen 1976 und 1988.

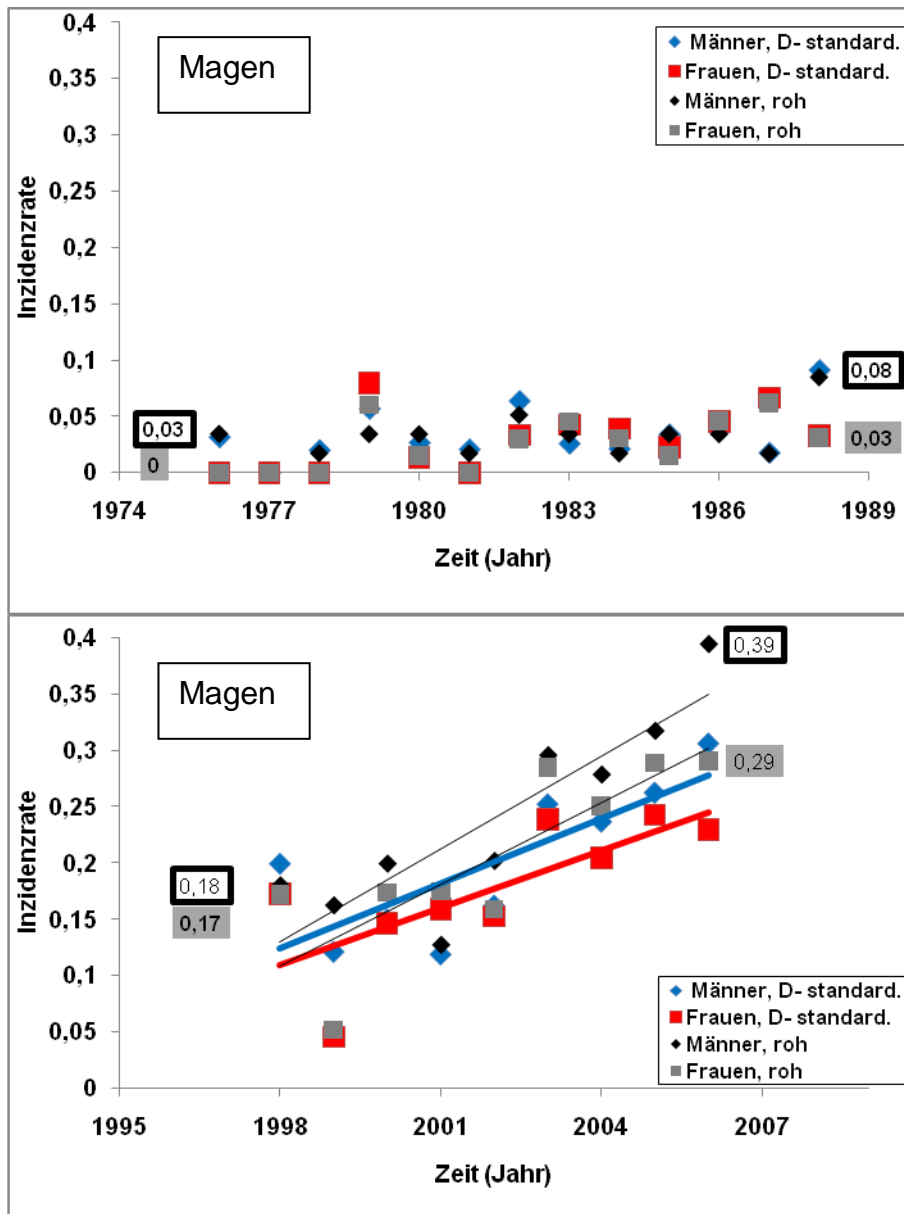


Abb. 8: Nicht altersstandardisierte (roh) und auf die Bevölkerung Deutschlands von 1987 altersstandardisierte Inzidenzraten (D- standard.) von **NEN des Magens** pro 100.000 Einwohner und Jahr getrennt für die Zeiträume 1976-1988 (obere Abbildung) und 1998-2006 (untere Abbildung) und getrennt für die männliche und weibliche Bevölkerung. Dargestellt sind außerdem die linearen Trendlinien der Inzidenzveränderungen für den Zeitraum von 1998-2006 und die genauen Werte (■, □) der nicht altersstandardisierten Inzidenzraten der Jahre 1976, 1988, 1998 und 2006.

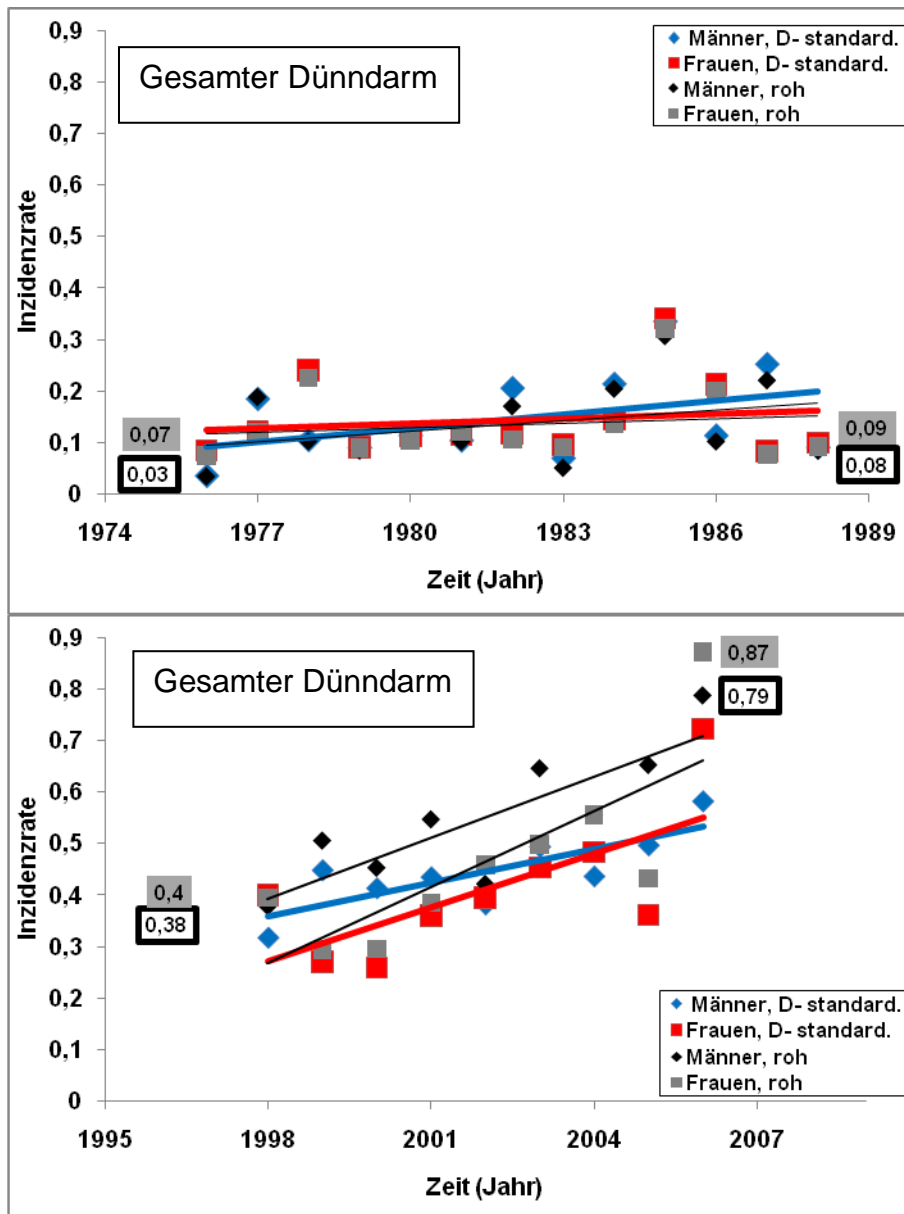


Abb. 9: Nicht altersstandardisierte (roh) und auf die Bevölkerung Deutschlands von 1987 altersstandardisierte Inzidenzraten (D- standard.) von **NEN des gesamten Dünndarms** pro 100.000 Einwohner und Jahr getrennt für die Zeiträume 1976-1988 (obere Abbildung) und 1998-2006 (untere Abbildung) und getrennt für die männliche und weibliche Bevölkerung. Dargestellt sind außerdem die linearen Trendlinien der Inzidenzveränderungen und die genauen Werte (■, □) der nicht altersstandardisierten Inzidenzraten der Jahre 1976, 1988, 1998 und 2006.

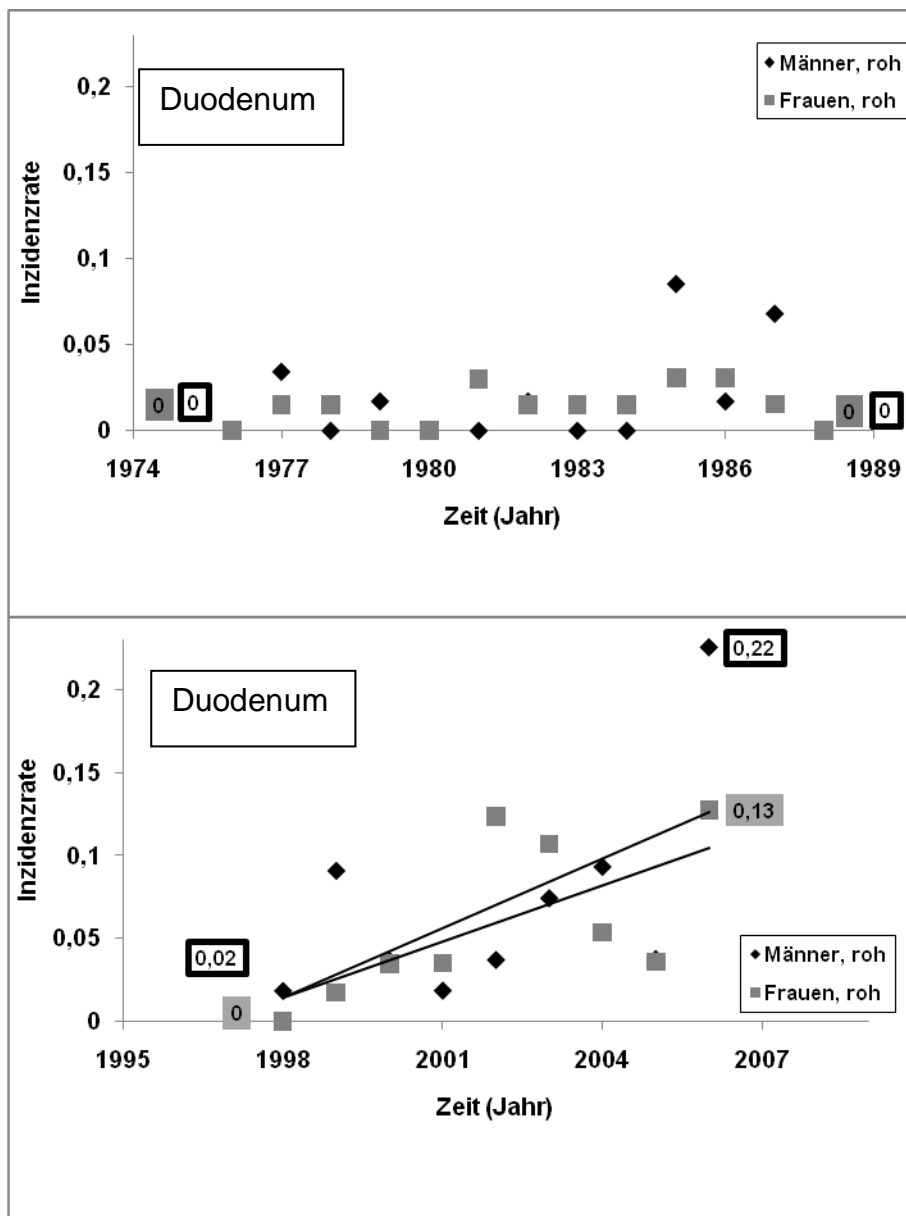


Abb. 10: Nicht altersstandardisierte (roh) Inzidenzraten von **NEN des Duodenums** pro Jahr und 100.000 Einwohner getrennt für die Zeiträume 1976-1988 (obere Abbildung) und 1998-2006 (untere Abbildung) und getrennt für die männliche und weibliche Bevölkerung. Dargestellt sind außerdem die linearen Trendlinien der Inzidenzveränderungen für den Zeitraum 1998-2006 und die genauen Werte (■, □) der nicht altersstandardisierten Inzidenzraten der Jahre 1976, 1988, 1998 und 2006.

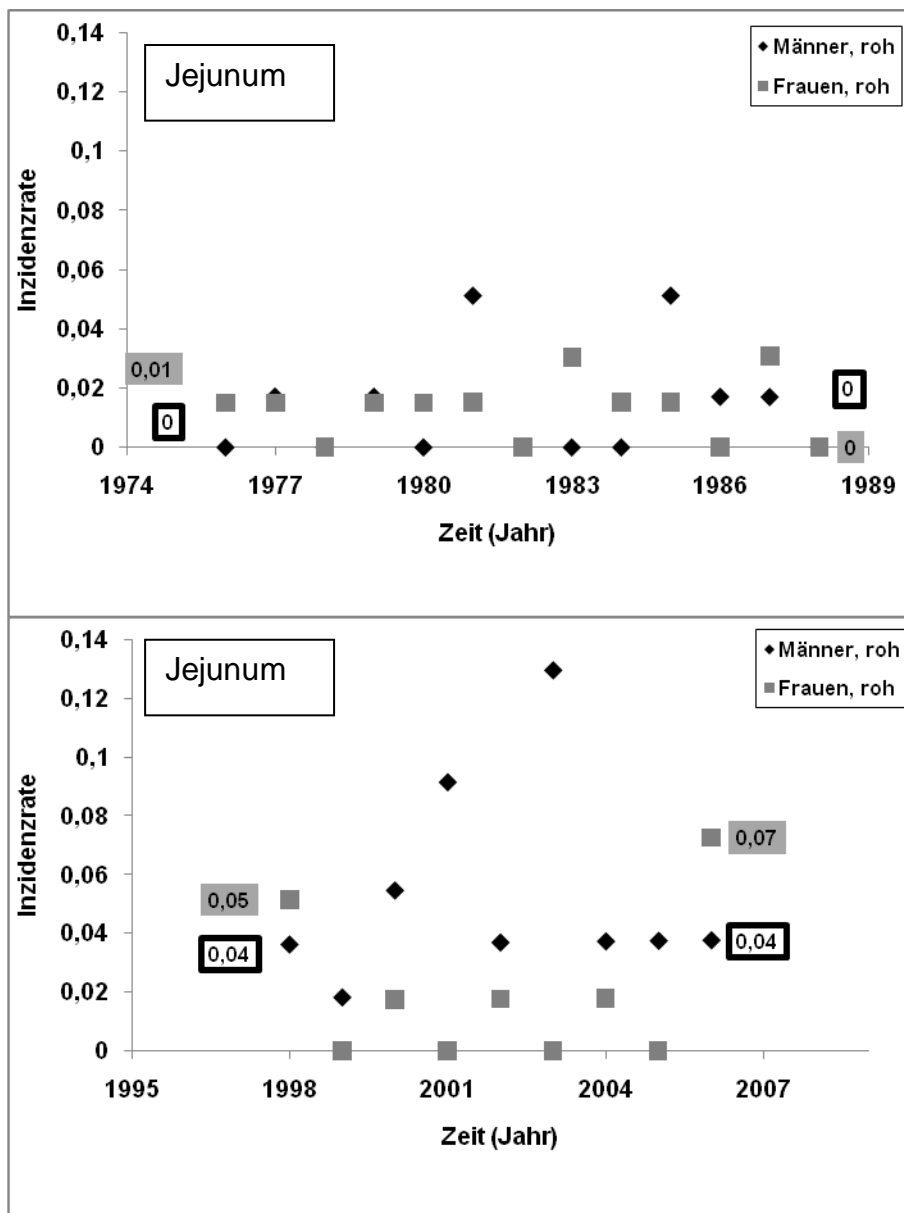


Abb. 11: Nicht altersstandardisierte (roh) Inzidenzraten von **NEN des Jejunums** pro Jahr und 100.000 Einwohner getrennt für die Zeiträume 1976-1988 (obere Abbildung) und 1998-2006 (untere Abbildung) und getrennt für die männliche und weibliche Bevölkerung. Dargestellt sind außerdem die genauen Werte (■, □) der nicht altersstandardisierten Inzidenzraten der Jahre 1976, 1988, 1998 und 2006.

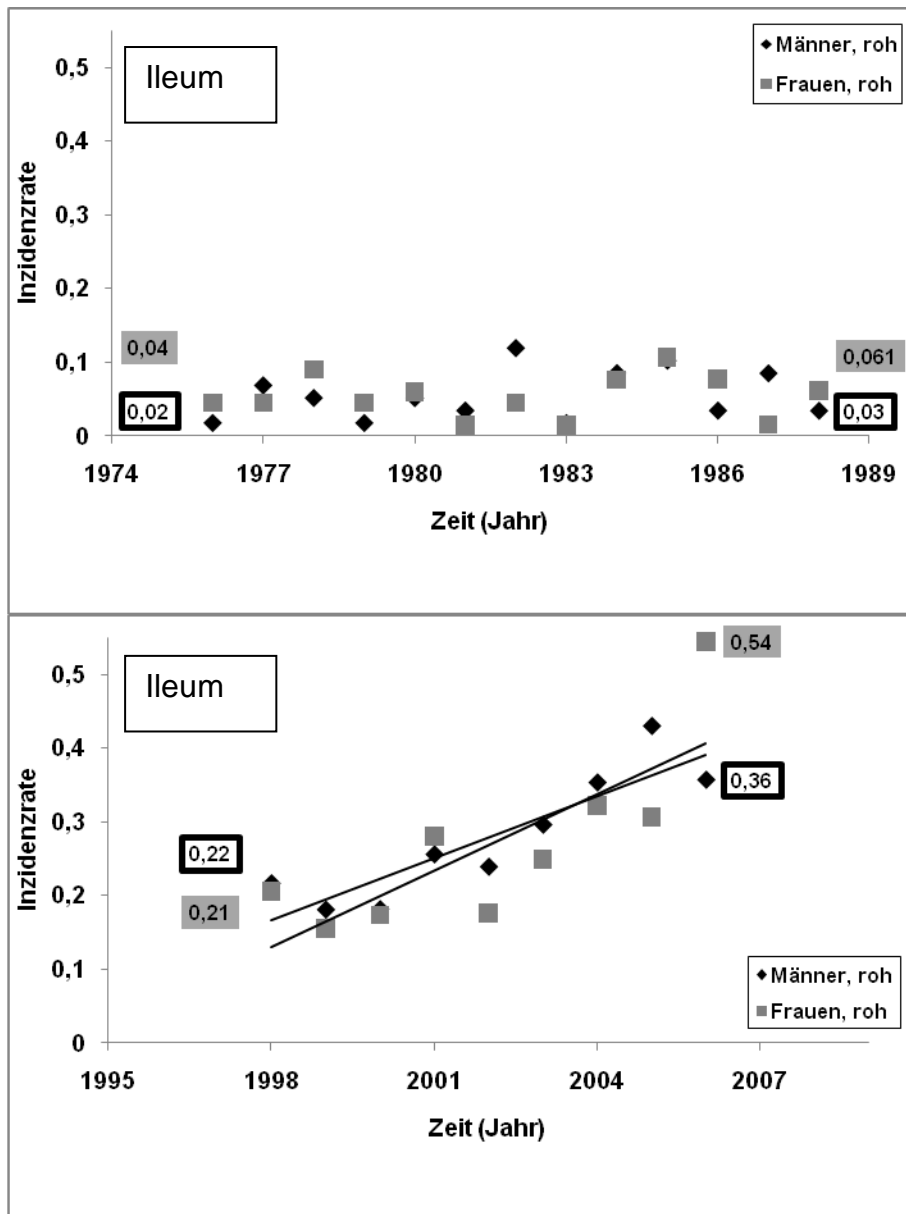


Abb. 12: Nicht altersstandardisierte (roh) Inzidenzraten von **NEN des Ileums** pro Jahr und 100.000 Einwohner getrennt für die Zeiträume 1976-1988 (obere Abbildung) und 1998-2006 (untere Abbildung) und getrennt für die männliche und weibliche Bevölkerung. Dargestellt sind außerdem die linearen Trendlinien der Inzidenzveränderungen für den Zeitraum 1998-2006 und die genauen Werte (■, □) der nicht altersstandardisierten Inzidenzraten der Jahre 1976, 1988, 1998 und 2006.

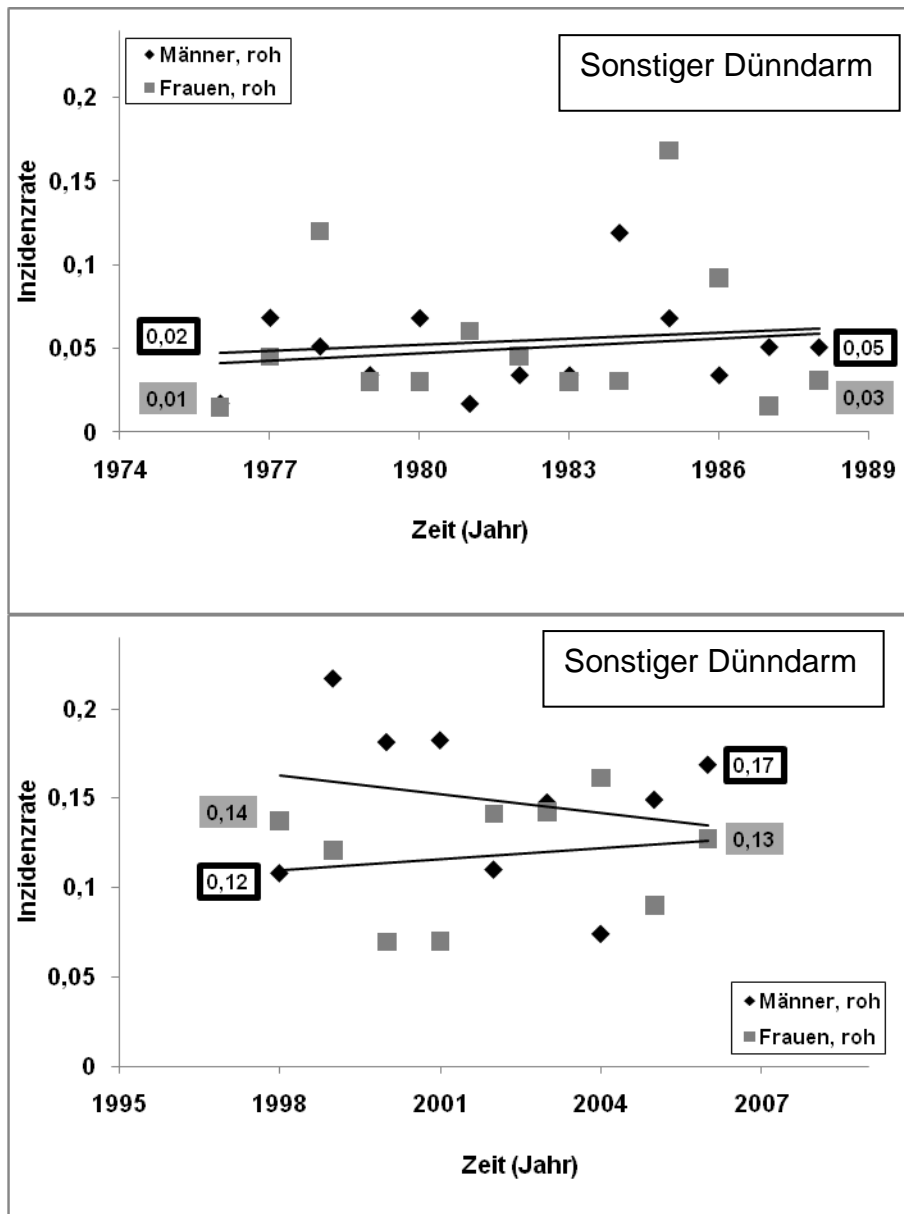


Abb. 13: Nicht altersstandardisierte (roh) Inzidenzraten von **NEN des sonstigen Dünndarms**, d.h. ohne nähere Angabe der Lokalisation oder mit überlappendem Wachstum zwischen verschiedenen Dünndarmabschnitten (entspricht ICD-10 D37.2, C17.8, C17.9) pro Jahr und 100.000 Einwohner getrennt für die Zeiträume 1976-1988 (obere Abbildung) und 1998-2006 (untere Abbildung) und getrennt für die männliche und weibliche Bevölkerung. Dargestellt sind außerdem die linearen Trendlinien der Inzidenzveränderungen und die genauen Werte (■,◆) der altersstandardisierten Inzidenzraten der Jahre 1976, 1988, 1998 und 2006.

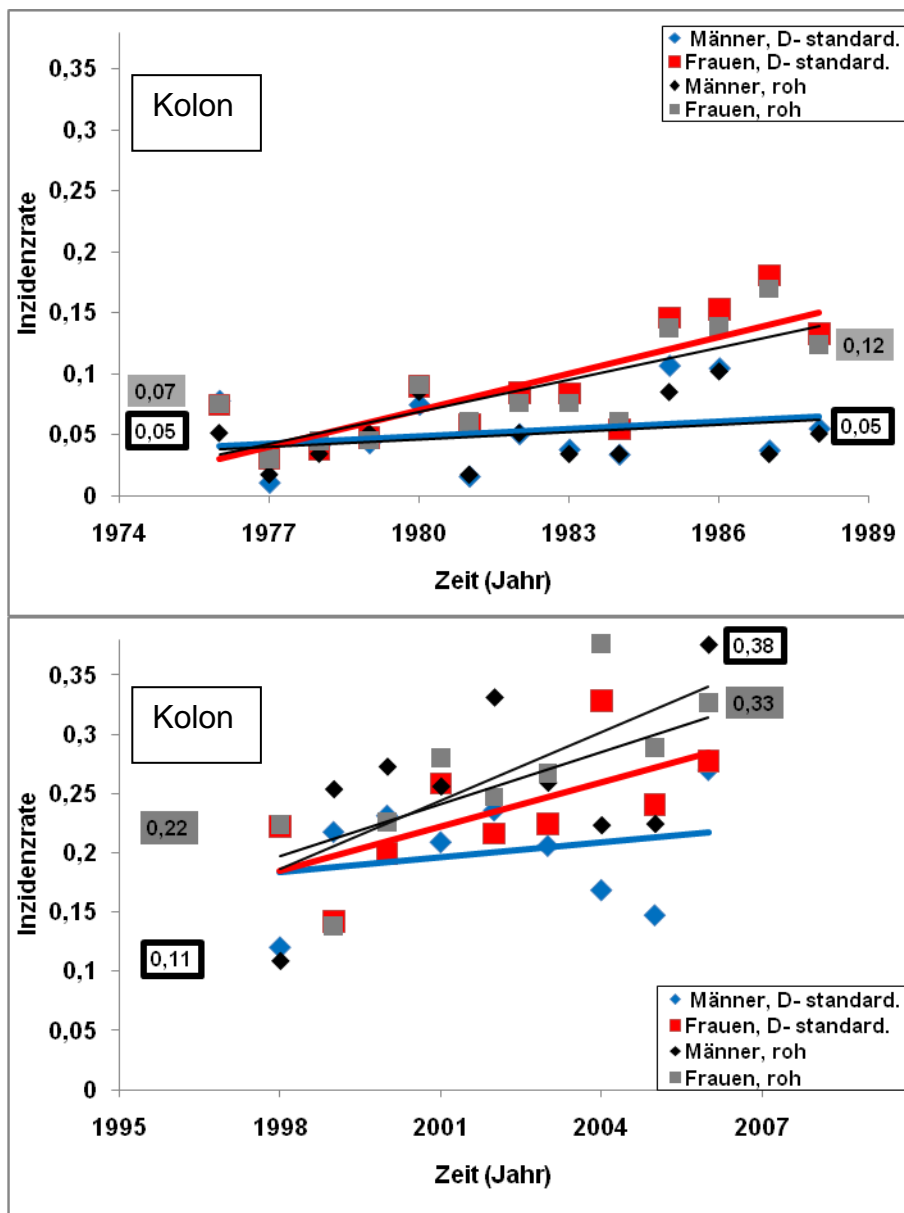


Abb. 14: Nicht altersstandardisierte (roh) und auf die Bevölkerung Deutschlands von 1987 altersstandardisierte Inzidenzraten (D- standard.) von **NEN des Kolons** pro 100.000 Einwohner und Jahr getrennt für die Zeiträume 1976-1988 (obere Abbildung) und 1998-2006 (untere Abbildung) und getrennt für die männliche und weibliche Bevölkerung. Dargestellt sind außerdem die linearen Trendlinien der Inzidenzveränderungen und die genauen Werte (■, □) der nicht altersstandardisierten Inzidenzraten der Jahre 1976, 1988, 1998 und 2006.

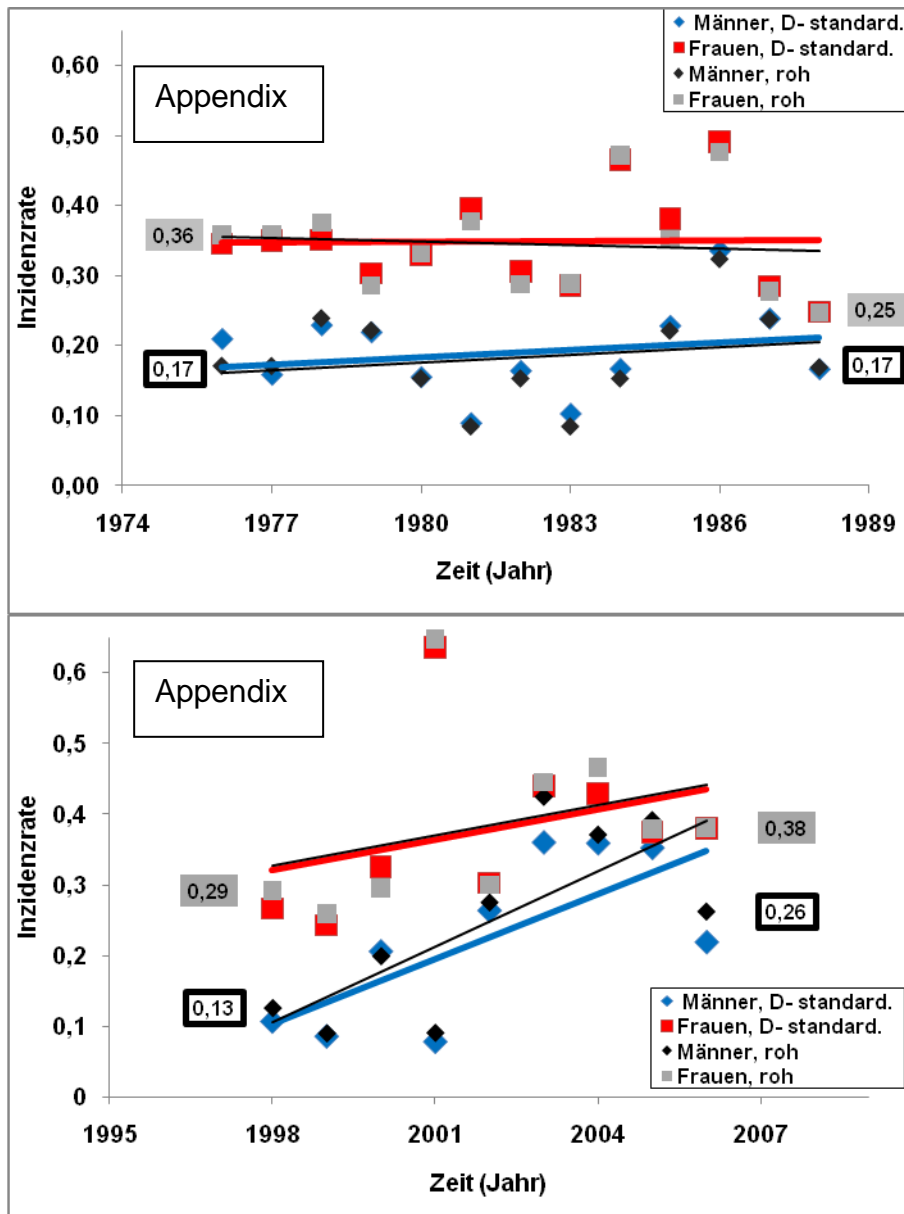


Abb. 15: Nicht altersstandardisierte (roh) und auf die Bevölkerung Deutschlands von 1987 altersstandardisierte Inzidenzraten (D- standard.) von **NEN der Appendix** pro 100.000 Einwohner und Jahr getrennt für die Zeiträume 1976-1988 (obere Abbildung) und 1998-2006 (untere Abbildung) und getrennt für die männliche und weibliche Bevölkerung. Dargestellt sind außerdem die linearen Trendlinien der Inzidenzveränderungen und die genauen Werte (■, □) der nicht altersstandardisierten Inzidenzraten der Jahre 1976, 1988, 1998 und 2006.

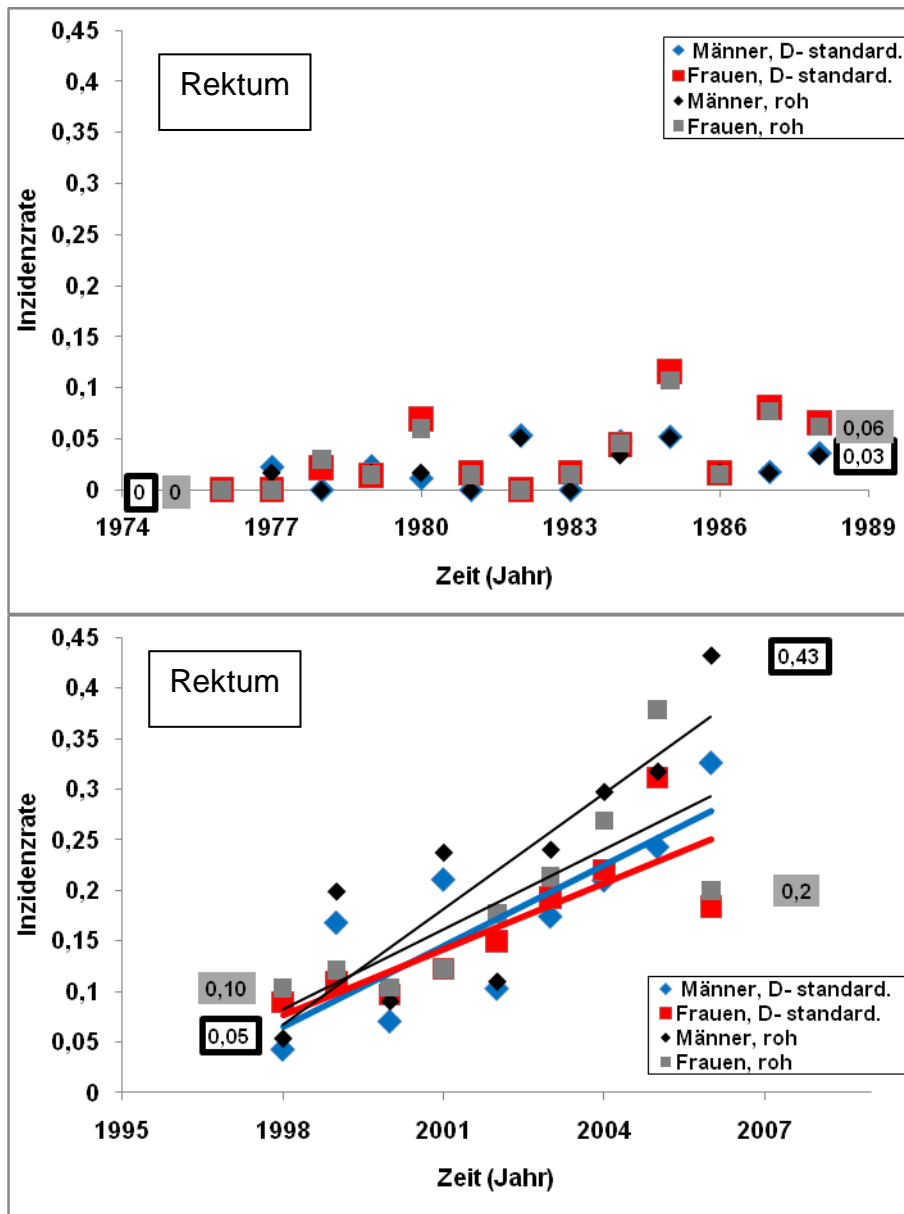


Abb. 16: Nicht altersstandardisierte (roh) und auf die Bevölkerung Deutschlands von 1987 altersstandardisierte Inzidenzraten (D- standard.) von **NEN des Rektums** pro 100.000 Einwohner und Jahr getrennt für die Zeiträume 1976-1988 (obere Abbildung) und 1998-2006 (untere Abbildung) und getrennt für die männliche und weibliche Bevölkerung. Dargestellt sind außerdem die linearen Trendlinien der Inzidenzveränderungen für den Zeitraum von 1998-2006 und die genauen Werte (■, □) der nicht altersstandardisierten Inzidenzraten der Jahre 1976, 1988, 1998 und 2006.

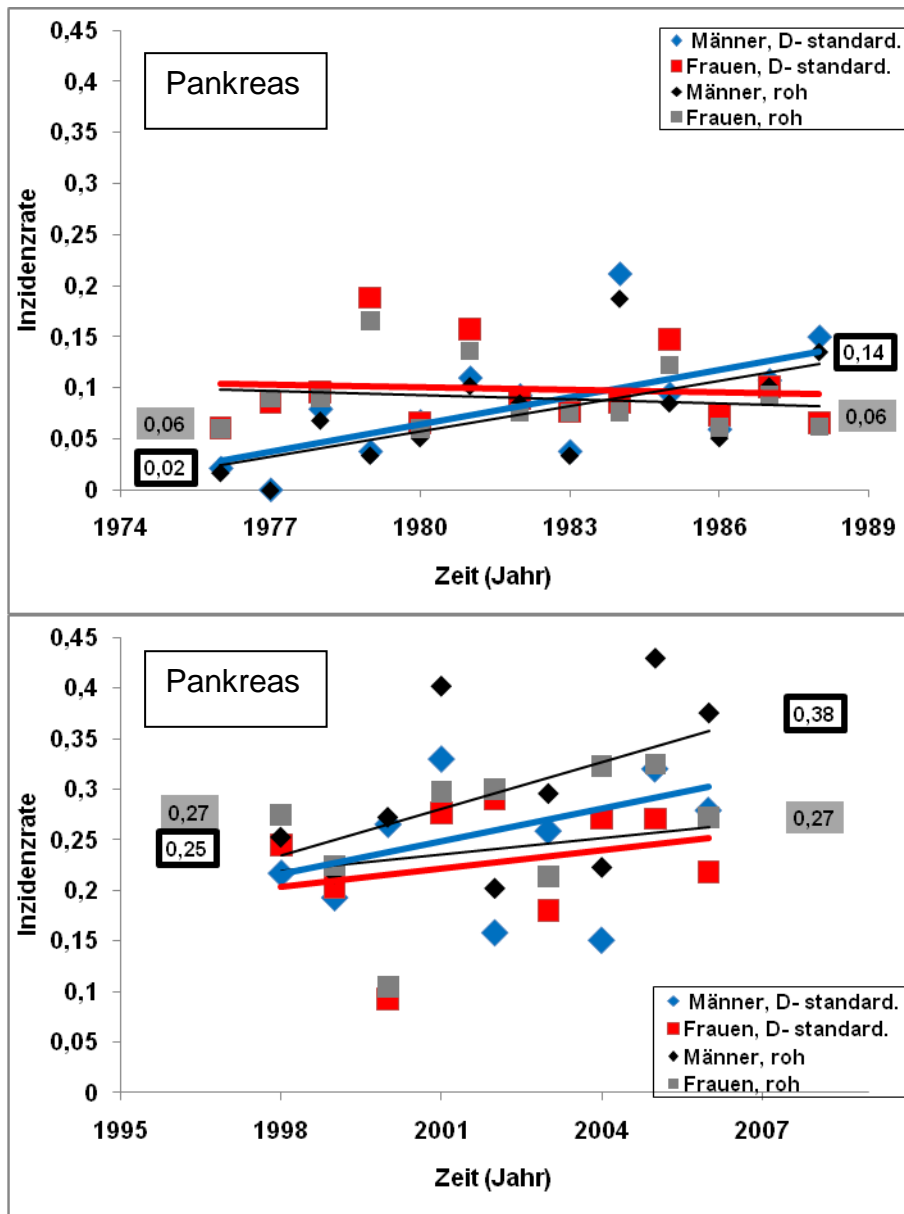


Abb. 17: Nicht altersstandardisierte (roh) und auf die Bevölkerung Deutschlands von 1987 altersstandardisierte Inzidenzraten (D- standard.) von **NEN des Pankreas** pro 100.000 Einwohner und Jahr getrennt für die Zeiträume 1976-1988 (obere Abbildung) und 1998-2006 (untere Abbildung) und getrennt für die männliche und weibliche Bevölkerung. Dargestellt sind außerdem die linearen Trendlinien der Inzidenzveränderungen und die genauen Werte (■, □) der nicht altersstandardisierten Inzidenzraten der Jahre 1976, 1988, 1998 und 2006.

Tabelle 3 Absolute Fallzahlen von NEN nach Zeiträumen, Lokalisation und Geschlecht

Zeitraum	1976-1978	1979-1981	1982-1984	1985-1988	1998-2000	2001-2003	2004-2006	Summe
Anatomische Lokalisation								
Alle Lokalisationen¹								
Männer	68	72	85	158	227	300	381	1291
Frauen	130	135	133	220	221	316	375	1530
Gesamt	198	207	218	378	448	616	756	2821
Magen								
Männer	3	5	6	10	30	34	53	141
Frauen	0	5	7	10	23	35	46	126
Dünndarm gesamt								
Männer	19	18	25	42	74	88	107	373
Frauen	28	21	22	45	57	76	103	352
Duodenum								
Männer	2	1	1	10	8	7	19	48
Frauen	2	2	3	5	3	15	12	42
Jejunum								
Männer	1	4	0	5	6	14	6	36
Frauen	2	3	3	3	4	1	5	21
Ileum								
Männer	8	6	13	15	32	43	61	178
Frauen	12	8	9	17	31	40	65	182
sonst. Dünndarm²								
Männer	8	7	11	12	28	24	21	111
Frauen	12	8	7	20	19	20	21	107
Kolon								
Männer	6	9	7	16	35	46	44	163
Frauen	10	13	14	37	34	45	55	208
Appendix								
Männer	34	27	23	56	23	43	55	261
Frauen	73	66	69	88	49	79	68	492
Rektum								
Männer	1	2	5	7	19	32	56	122
Frauen	2	6	4	17	19	29	47	124
Pankreas								
Männer	5	11	18	22	41	49	55	201
Frauen	16	24	15	22	35	46	51	209

¹ Enthält alle registrierten GEP-NEN inklusive der nicht gesondert aufgeführten Tumoren des Ösophagus, des Rektosigmoids, des Anus und ohne nähere Lokalisationsbeschreibung.

² Entspricht ICD-10 D37.2, C17.8, C17.9 und kann somit Tumoren aus allen Teilen des Dünndarms oder mit überlappendem Wachstum zwischen Dünndarmabschnitten enthalten.

Tumore des Ösophagus traten in 15 Fällen, Tumore des Rektosigmoids in 11 Fällen, Tumore des Anus in 3 Fällen, sowie Tumore ohne nähere Lokalisationsbeschreibung in 19 Fällen auf und wurden nicht detailliert analysiert.

Bezogen auf verschiedene Altersgruppen ergaben sich folgende Änderungen zwischen den Zeiträumen 1976-1978 und 2004-2006 für die auf die Bevölkerung Deutschlands von 1987 altersstandardisierten Inzidenzraten für alle Lokalisationen und beide Geschlechter zusammen:

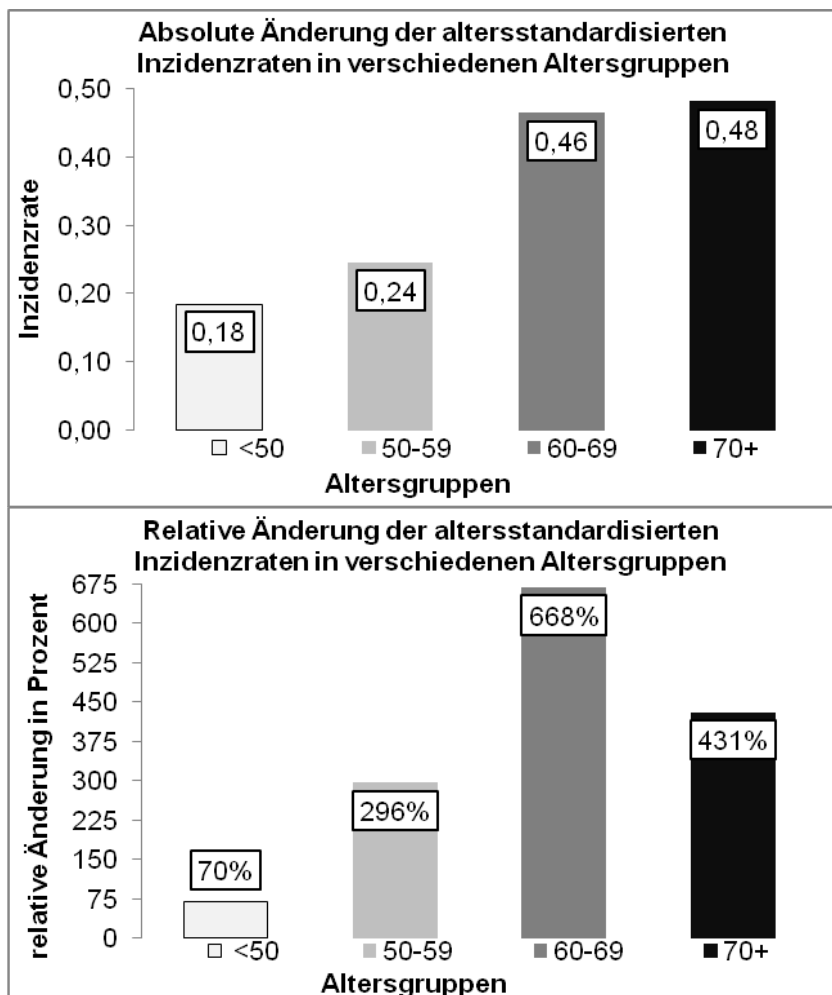


Abb. 18: Dargestellt sind die absolute und relative Veränderung der auf die Bevölkerung Deutschlands von 1987 altersstandardisierten Inzidenzraten von GEP-NEN pro 100.000 Einwohner und Jahr für verschiedene Altersgruppen jeweils für die männliche und weibliche Bevölkerung zusammen. Verglichen wurde jeweils die durchschnittliche Inzidenzrate von 1976-1978 mit der durchschnittlichen Inzidenzrate von 2004-2006.

Die Änderungen der nicht altersstandardisierten und der auf die Bevölkerung Deutschlands von 1987 altersstandardisierten mittleren jährlichen Inzidenzrate pro 100.000 Einwohnern zwischen den Zeiträumen 1976-1978 und 2004-2006 für verschiedene Organe nach Männern und Frauen getrennt sind in den Abbildungen 19-21 dargestellt und die Inzidenzraten nach verschiedenen Zeiträumen in Tabelle 4.

Tabelle 4 Auf die Bevölkerung Deutschlands von 1987 altersstandardisierte durchschnittliche jährliche Inzidenzraten von NEN pro 100.000 Einwohner nach anatomischer Lokalisation, Geschlecht und Diagnosezeitraum getrennt

	Appendix (m/w) ¹	Kolon (m/w)	Dünndarm ² (m/w)	Magen (m/w)	Pankreas (m/w)	Rektum (m/w)
1976-1978	0,20/ 0,35	0,04/ 0,05	0,11/ 0,15	0,02/ 0	0,03/ 0,08	0,01/ 0,01
1979-1981	0,15/ 0,34	0,04/ 0,07	0,10/ 0,11	0,04/ 0,03	0,07/ 0,14	0,01/ 0,03
1982-1984	0,15/ 0,35	0,04/ 0,07	0,16/ 0,12	0,04/ 0,04	0,11/ 0,08	0,03/ 0,02
1985-1988	0,24/ 0,35	0,08/ 0,15	0,20/ 0,18	0,05/ 0,04	0,10/ 0,10	0,03/0,07
1989-1997						
1998-2000	0,13/ 0,28	0,19/ 0,19	0,39/ 0,31	0,16/ 0,12	0,22/ 0,18	0,09/ 0,10
2001-2003	0,23/ 0,46	0,22/ 0,23	0,44/ 0,40	0,18/ 0,18	0,25/ 0,25	0,16/ 0,15
2004-2006	0,31/ 0,39	0,20/ 0,28	0,51/ 0,52	0,27/ 0,23	0,25/ 0,25	0,26/ 0,24

¹m/w (männliche/weibliche Patienten) ²gesamter Dünndarm

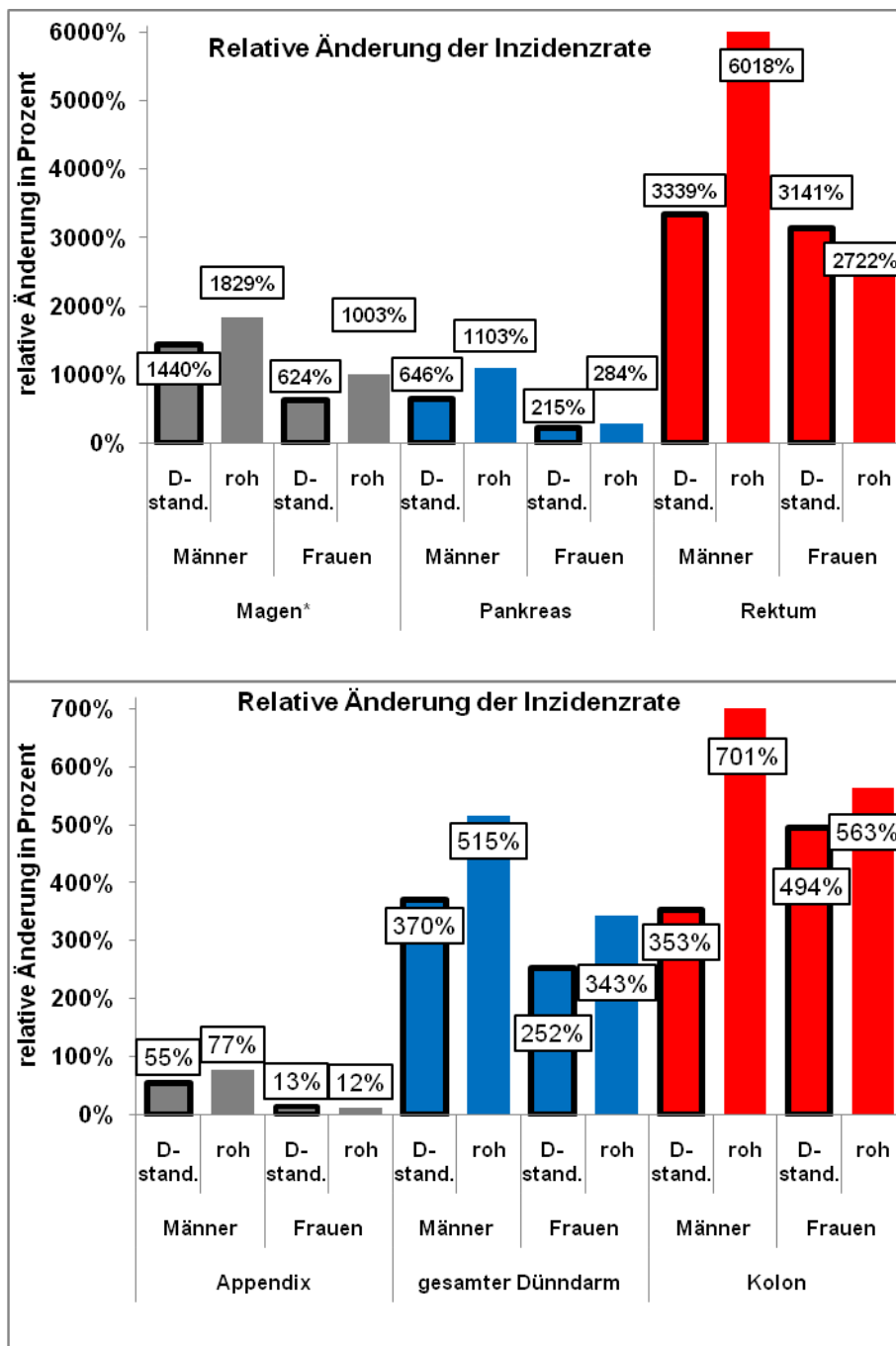


Abb. 19: Relative Änderungen der nicht altersstandardisierten (roh) und der auf die Bevölkerung Deutschlands von 1987 altersstandardisierten (D-stand.) Inzidenzrate von NEN pro 100.000 Einwohner und Jahr getrennt für Männer und Frauen und getrennt für verschiedene anatomische Lokalisationen. Verglichen wurde jeweils die durchschnittliche Inzidenzrate von 1976-1978 (*für den Magen 1979-1981, da zwischen 1976 und 1978 bei der weiblichen Bevölkerung für den Magen keine NEN registriert wurden) mit der durchschnittlichen Inzidenzrate von 2004-2006.

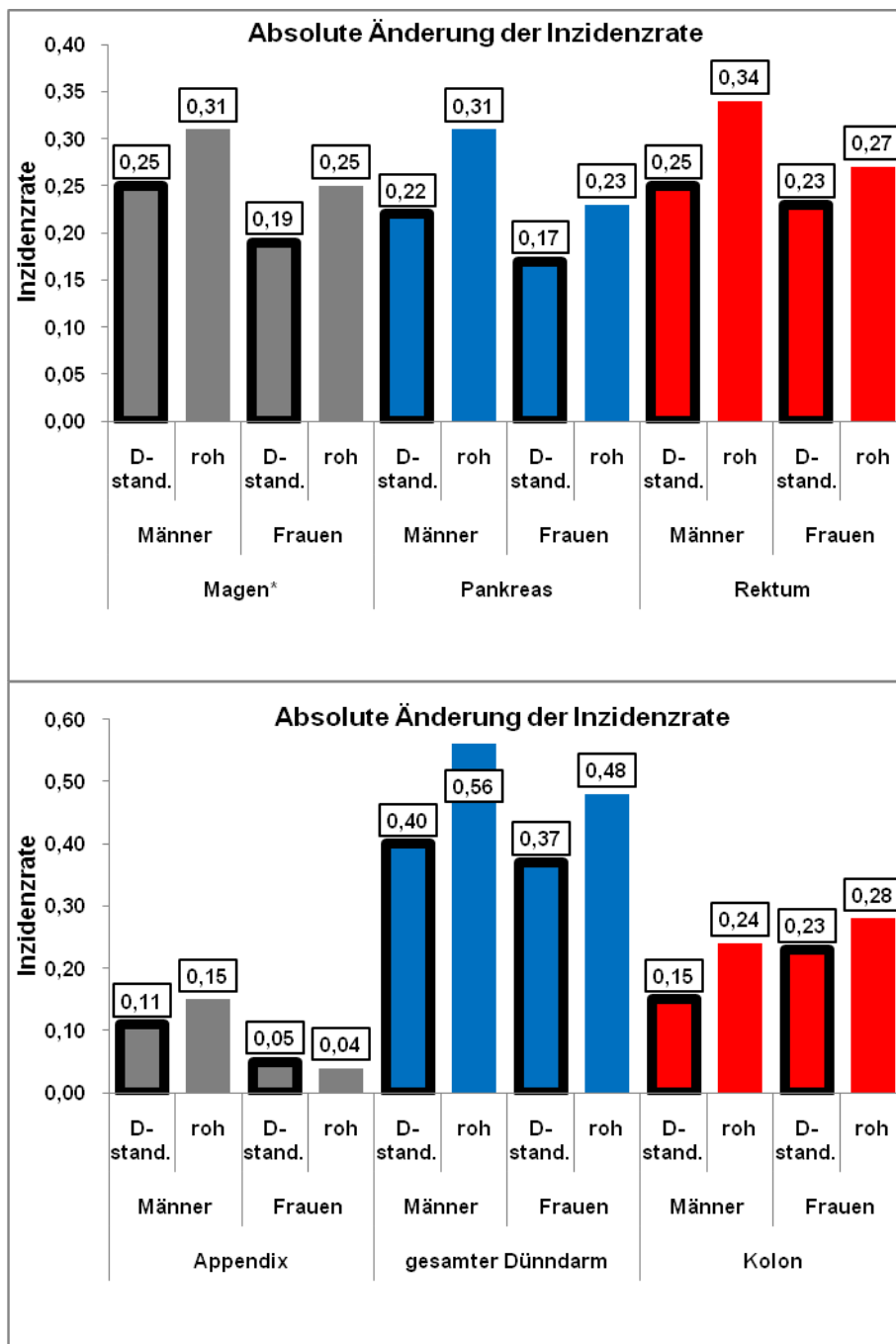


Abb. 20: Absolute Änderungen der nicht altersstandardisierten (roh) und der auf die Bevölkerung Deutschlands von 1987 altersstandardisierten (D-stand.) Inzidenzrate von NEN pro 100.000 Einwohner und Jahr getrennt für Männer und Frauen und getrennt für verschiedene anatomische Lokalisationen. Verglichen wurde jeweils die durchschnittliche Inzidenzrate von 1976-1978 (*für den Magen 1979-1981, da zwischen 1976 und 1978 bei der weiblichen Bevölkerung für den Magen keine NEN registriert wurden) mit der durchschnittlichen Inzidenzrate von 2004-2006.

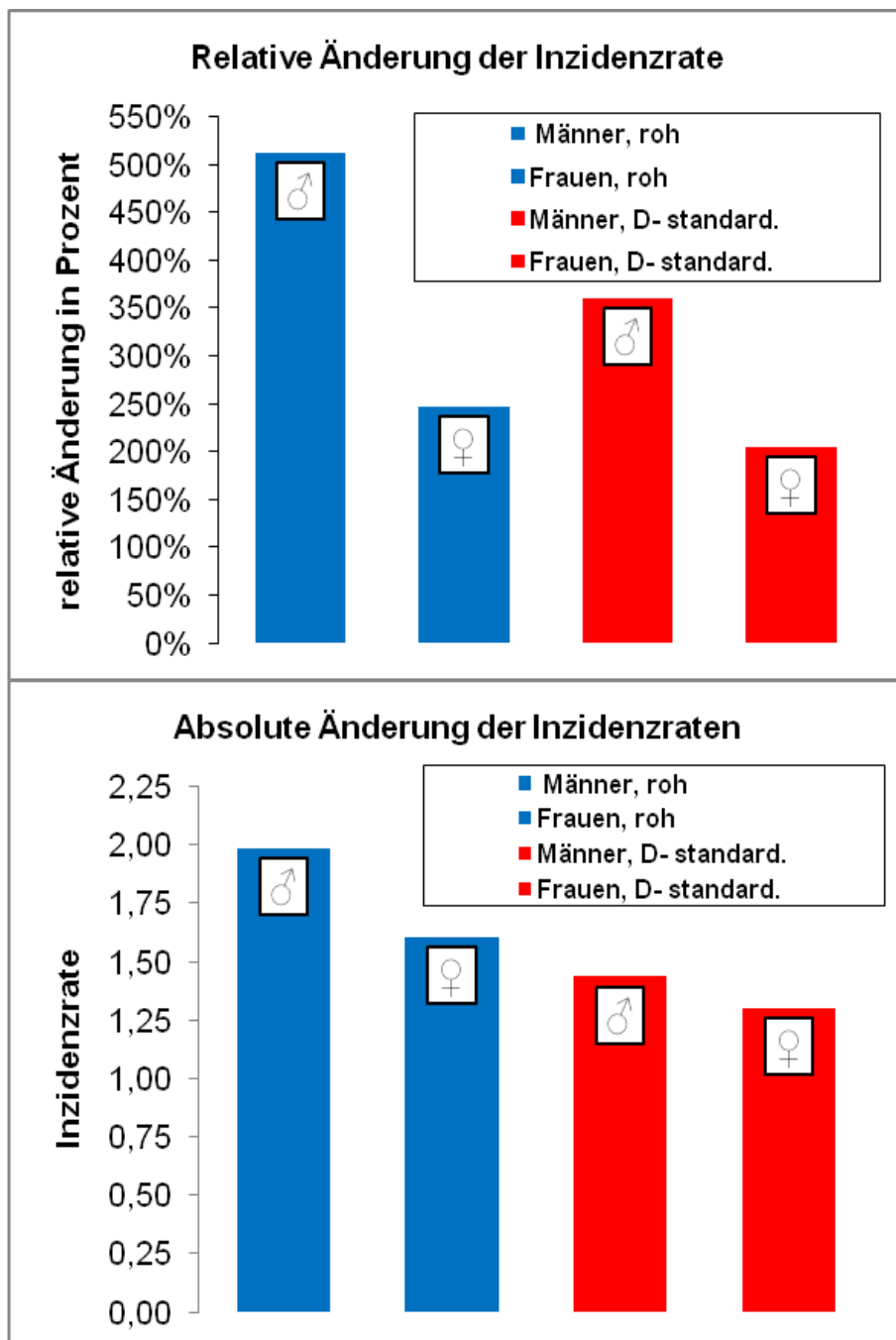


Abb. 21: Absolute und relative Veränderungen der nicht altersstandardisierten (roh) und der auf die Bevölkerung Deutschlands von 1987 altersstandardisierten (D-standard.) Inzidenzraten von NEN pro 100.000 Einwohner und Jahr getrennt für Männer und Frauen. Verglichen wurde jeweils die durchschnittliche Inzidenzrate von 1976-1978 mit der durchschnittlichen Inzidenzrate von 2004-2006.

In allen untersuchten Lokalisationen stiegen sowohl die nicht altersstandardisierten als auch die altersstandardisierten Inzidenzraten an. Die größte absolute Veränderung bei

der nicht altersstandardisierten Inzidenz pro 100.000 Einwohner ergab sich für NEN des Dünndarms mit einer Steigerung um 0,56 für die männliche und 0,48 für die weibliche Bevölkerung beim Vergleich der Zeiträume 1976-1978 und 2004-2006. Die größte relative Veränderung für die genannten Zeiträume zeigten die NEN des Rektums mit einer Zunahme der Inzidenz um über 6000% für die männliche und über 2700% für die weibliche Bevölkerung. Die geringsten Anstiege gab es bei NEN der Appendix bei der weiblichen Bevölkerung (siehe Abb. 19 und 20).

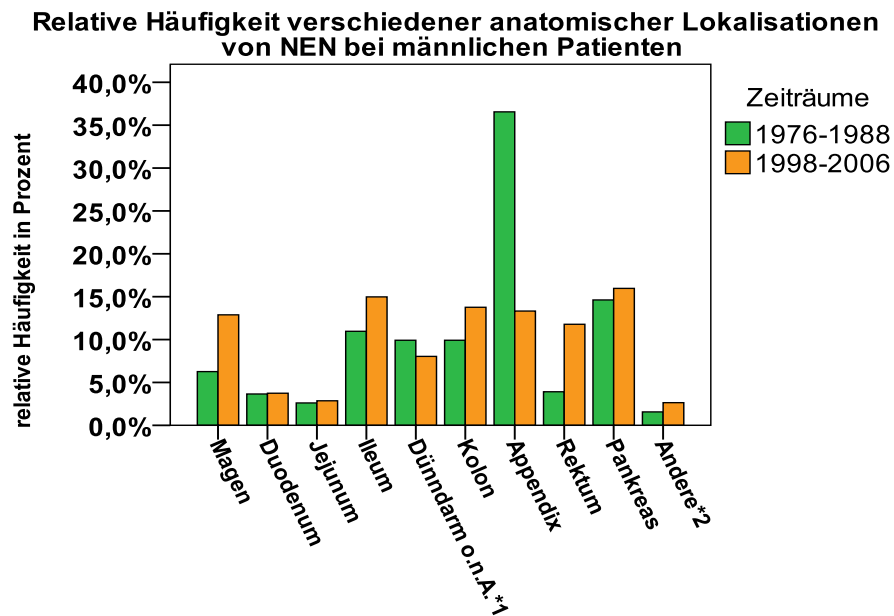
3.1.4 Geschlechterverhältnis

Bei zu Grunde legen der auf die Bevölkerung Deutschlands von 1987 altersstandardisierten Inzidenzraten aller untersuchten Zeiträume zusammen (1976-1988 und 1998-2006) ergaben sich für die untersuchten Lokalisationen folgende Geschlechterverhältnisse (Männer/Frauen): Magen 1,15:1, Dünndarm 1,06:1, Kolon 0,77:1, Appendix 0,56:1, Rektum 0,96:1, Pankreas 0,97:1.

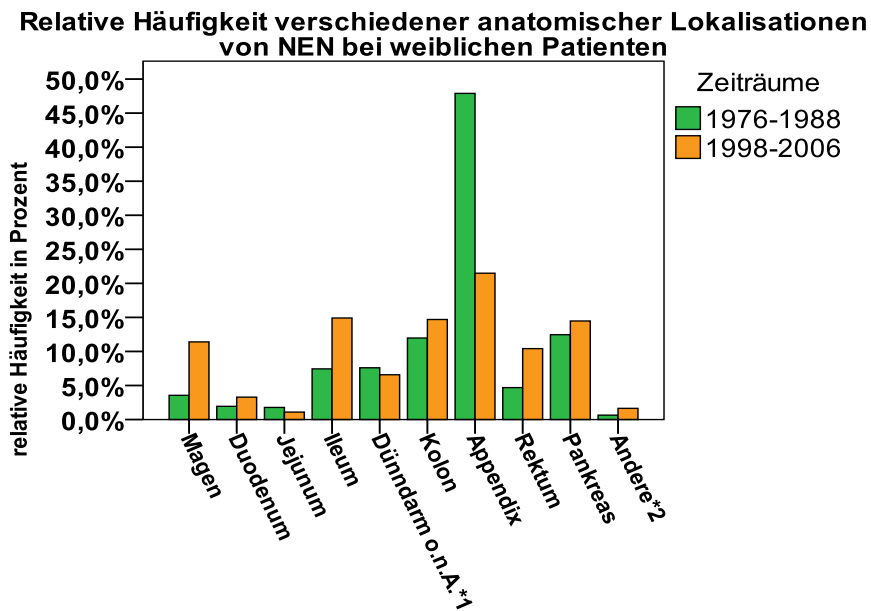
3.1.5 Vergleich der relativen Häufigkeit der verschiedenen anatomischen Lokalisationen und histopathologischen Codes nach ICD-O-3 von GEP-NEN

Für den Zeitraum von 2004-2006 war das Auftreten der Tumore nach Lokalisationen für Frauen (Männer) folgendermaßen aufgeteilt: Magen 12,3% (13,9%), Dünndarm gesamt 25,4% (28,1%), Kolon 14,7% (11,5%), Appendix 18,1% (14,4%), Rektum 12,5% (14,7%) und Pankreas 13,6% (14,4%).

a)



b)



*1Dünndarm o.n.A. entspricht ICD-10 D37.2, C17.8, C17.9 und kann somit Tumore aus allen Teilen des Dünndarms oder mit überlappendem Wachstum zwischen Dünndarmabschnitten enthalten.

*2 Andere enthält Tumore des Ösophagus, des Rektosigmoids, des Anus und nicht näher bezeichneter Lokalisationen.

Abb. 22: Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten verschiedener anatomischer Lokalisationen bei a) männlichen und b) weiblichen Patienten mit GEP-NEN getrennt für die Zeiträume 1976-1988 und 1998-2006.

Tabelle 5 Relative und absolute Häufigkeit der histopathologischen Codes nach ICD-O-3 der GEP-NEN für die Zeiträume 1976-1988 und 1998-2006, sowie beide Geschlechter zusammen

ICD - O – 3	Fälle	Prozent
8240/3 Karzinoidtumor o.n.A.	1128	40
8246/3 Neuroendokrines Karzinom o.n.A.	752	26,7
8240/1 Karzinoidtumor fraglicher Dignität inklusive Appendix	573	20,3
8150/3 Insellzellkarzinom	100	3,5
8241/1 Enterochromaffinzell- Karzinoid	100	3,5
8243/3 Becherzellkarzinoid	54	1,9
8244/3 kombiniertes Karzinoid	49	1,7
8153/3 malignes Gastrinom	19	0,7
8151/3 malignes Insulinom	15	0,5
8245/3 Adenokarzinoidtumor	12	0,4
8152/3 malignes Glukagonom	4	0,1
8153/1 Gastrinom o.n.A.	4	0,1
8152/1 Glukagonom o.n.A.	2	0,1
8155/3 malignes Vipom	2	0,1
8156/3 malignes Somatostatinom	2	0,1
8150/1 Insellzelltumor o.n.A.	1	<0,1
8156/1 Somatostatinom	1	< 0,1
8242/3 malignes Enterochromaffin- like-cell- Karzinoid	1	< 0,1
8245/1 tubuläres Karzinoid	1	< 0,1
8574/3 Neuroendokrines Karzinom	1	< 0,1

3.1.6 Überlebensstatistik

Die folgenden Diagramme zeigen die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten mit GEP-NEN. Zwischen 1976-1988 waren 49,5% der Fälle zensiert, d.h., dass sie nicht bis Ende des dokumentierten Beobachtungszeitraumes verstorben waren und ihre Überlebenswahrscheinlichkeit nur geschätzt werden konnte. Von 1998-2006 waren 60,2% der Fälle zensiert.

Dargestellt ist das Gesamtüberleben ohne Bezugnahme auf die Todesursache.

Es fällt auf, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit beim Vergleich der Zeiträume 1976-1988 und 1998-2006 hoch signifikant ($p < 0,001$) angestiegen ist. Lebten im Zeitraum 1976-1988 nach einem Jahr noch 59%, nach 5 Jahren 50% und nach 10 Jahren 47%, so waren es im Zeitraum 1998-2006 nach einem Jahr 79%, nach 5 Jahren 63% und nach 10 Jahren 50% der Patienten (siehe Abb. 23).

Das mediane Überleben aller GEP-NEN Patienten im Diagnosezeitraum 1976-1988 betrug 5,1 Jahre, im Diagnosezeitraum 1998-2006 stieg es auf 9,7 Jahre an.

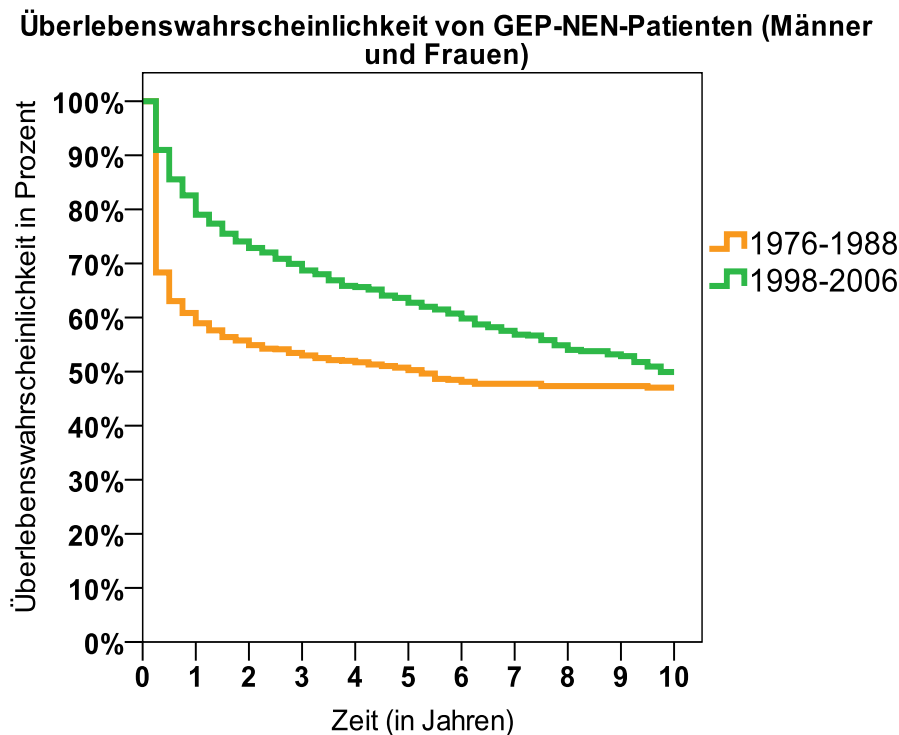
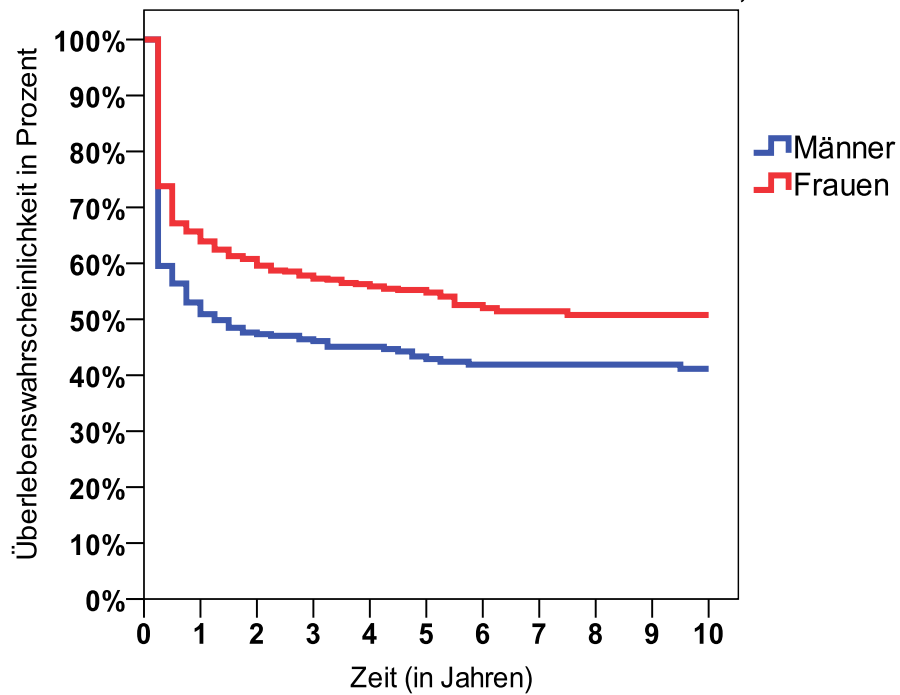


Abb. 23: Dargestellt ist die Überlebenswahrscheinlichkeit (Gesamtüberleben) für männliche und weibliche Patienten mit GEP-NEN für die Zeiträume 1976-1988 und 1998-2006 im Vergleich.

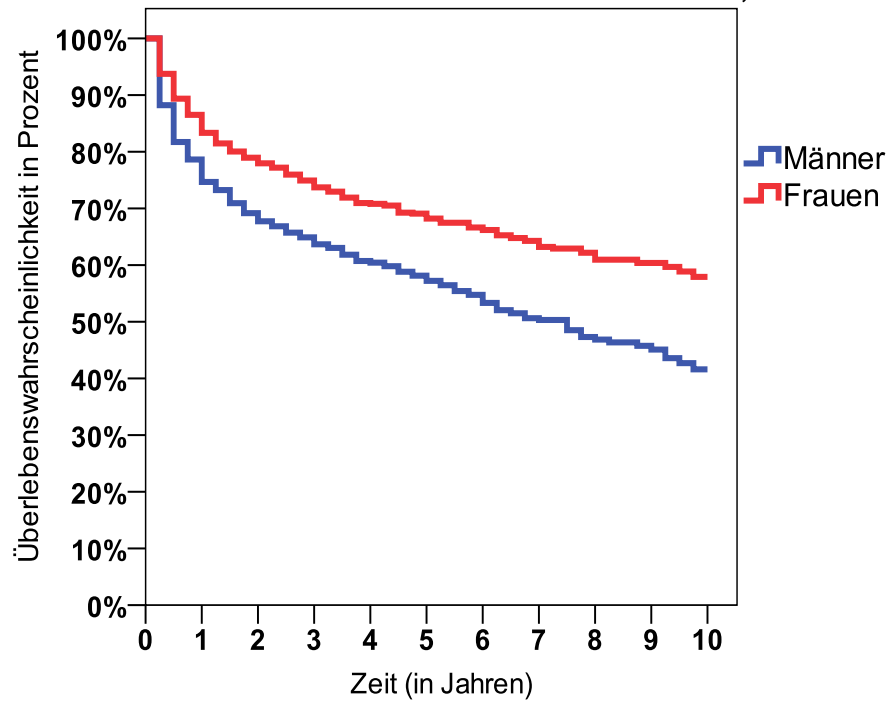
Bei Betrachtung der Beobachtungszeiträume von 1976-1988 und 1998-2006 fallen hoch signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) im Überleben zwischen den Geschlechtern auf. Im Zeitraum 1976-1988 lebten nach einem Jahr noch 51% der Männer und 64% der Frauen, nach 5 Jahren 43% der Männer und 55% der Frauen und nach 10 Jahren waren es 41% der Männer und 51% der Frauen (siehe Abb. 24 a). Bei den zwischen 1998 und 2006 gemeldeten Fällen lebten nach einem Jahr 75% der Männer und 83% der Frauen, nach 5 Jahren 57% der Männer und 68% der Frauen und nach 10 Jahren 42% der Männer und 58% der Frauen (siehe Abb. 24 b).

Überlebenswahrscheinlichkeit von GEP-NEN-Patienten, 1976-1988



a)

Überlebenswahrscheinlichkeit von GEP-NEN-Patienten, 1998-2006



b)

Abb. 24: Dargestellt ist die Überlebenswahrscheinlichkeit (Gesamtüberleben) für männliche und weibliche GEP-NEN Patienten getrennt für die Zeiträume 1976-1988 (a) und 1998-2006 (b).

Beim Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten mit NEN verschiedener anatomischer Lokalisation fallen signifikante Unterschiede auf. Die 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Dünndarmabschnitte unterscheiden sich nicht signifikant und werden deshalb nicht getrennt voneinander dargestellt. Für NEN des Magens, des Pankreas und des Rektums bestehen signifikante Überlebensunterschiede zwischen den Geschlechtern im Zeitraum 1998-2006: Für weibliche Patienten mit NEN des Magens betrug die 1-, 5- und 10- Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 78%, 62% und 58%, bei NEN des Pankreas 79%, 63% und 44% und bei mit NEN des Rektums 80%, 75% und 61%. Für männliche Patienten betrug die 1-, 5- und 10- Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit bei NEN des Magens 64%, 47% und 31%, bei NEN des Pankreas 70%, 47% und 24%, sowie bei NEN des Rektums 68%, 58%, 46%.

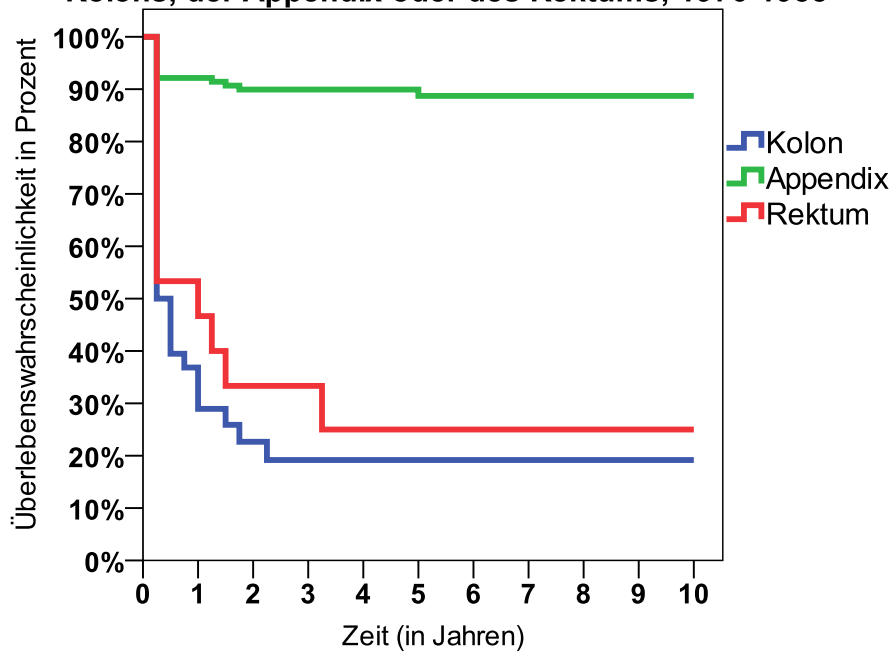
Tabelle 6 Gesamt- Überlebenswahrscheinlichkeiten in Prozent getrennt nach Lokalisationen und den Zeiträumen 1976-1988 und 1998-2006

	Appendix	Kolon	Dünndarm ²	Magen	Pankreas	Rektum
1-Jahres-ÜLW ¹ -1976-1988 in%	95	35	30	22	26	50
5-Jahres-ÜLW-1976-1988 in%	92	16	18	11	11	37
10-Jahres-ÜLW-1976-1988 in%	90	13	10	5	8	37
1-Jahres-ÜLW-1998-2006 in%	95	68	85	71	74	74
5-Jahres-ÜLW-1998-2006 in%	86	48	68	53	52	65
10-Jahres-ÜLW-1998-2006 in%	81	34	53	43	35	50

¹ ÜLW: Überlebenswahrscheinlichkeit ² gesamter Dünndarm

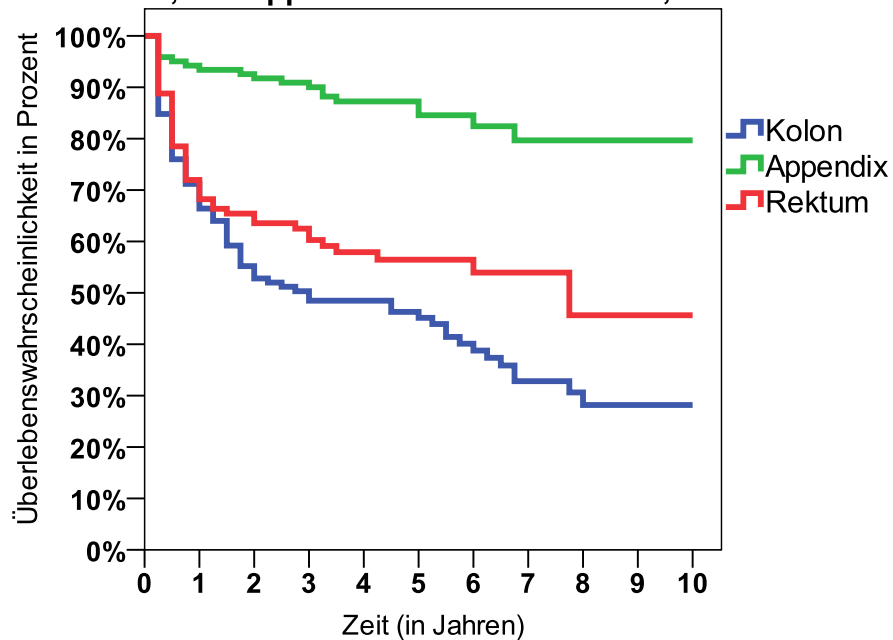
Die Abbildungen 25 bis 28 zeigen das Überleben der GEP-NEN Patienten getrennt nach den Zeiträumen 1976-1988 und 1998-2006 sowie nach Geschlechtern und Lokalisationen.

Überlebenswahrscheinlichkeit der Männer mit NEN des Kolons, der Appendix oder des Rektums, 1976-1988



a)

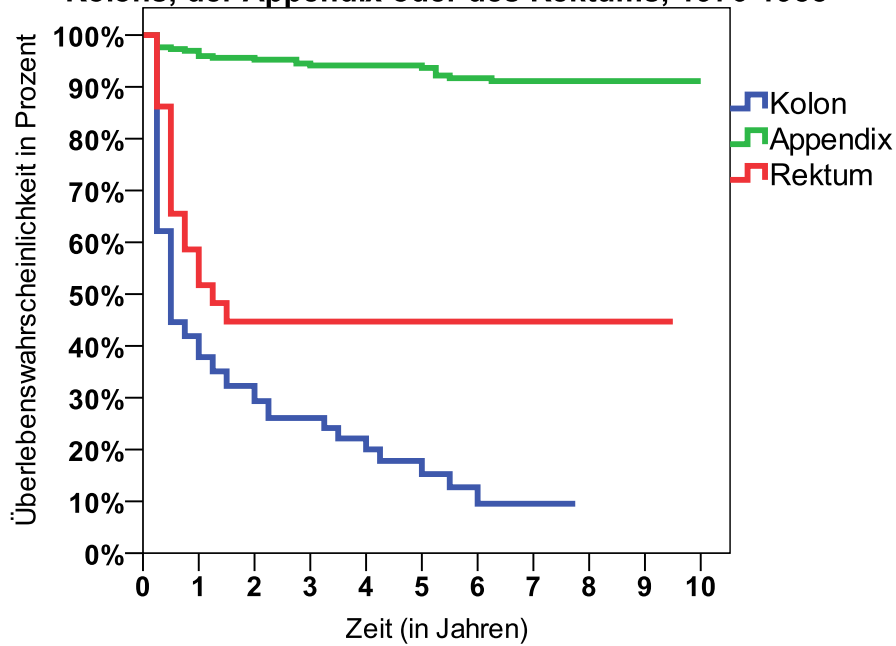
Überlebenswahrscheinlichkeit der Männer mit NEN des Kolons, der Appendix oder des Rektums, 1998-2006



b)

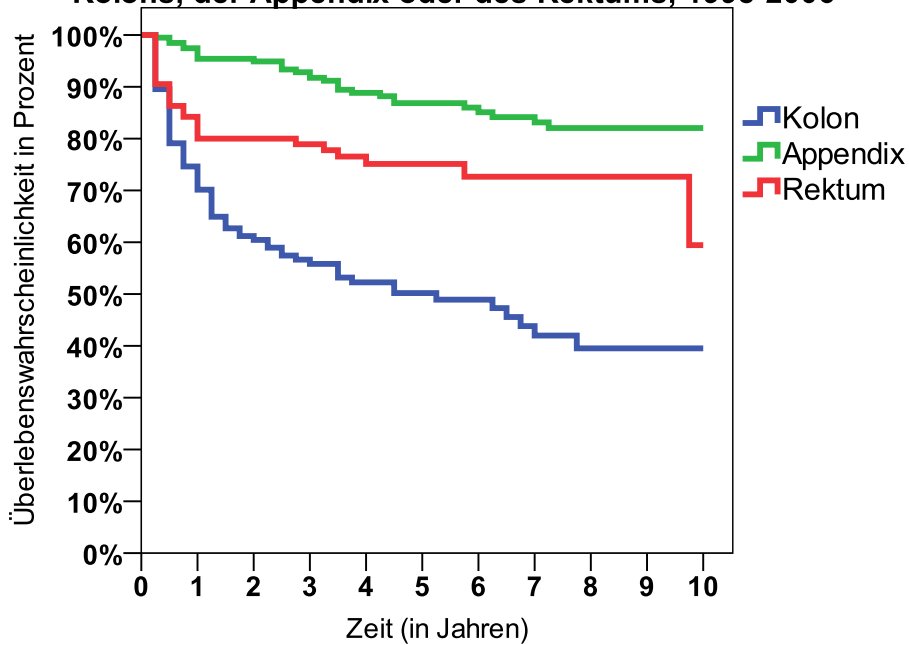
Abb. 25: Dargestellt ist die Überlebenswahrscheinlichkeit (Gesamtüberleben) von männlichen Patienten mit NEN des Kolons der Appendix oder des Rektums, getrennt für die Zeiträume 1976-1988 (a) und 1998-2006 (b).

Überlebenswahrscheinlichkeit der Frauen mit NEN des Kolons, der Appendix oder des Rektums, 1976-1988



a)

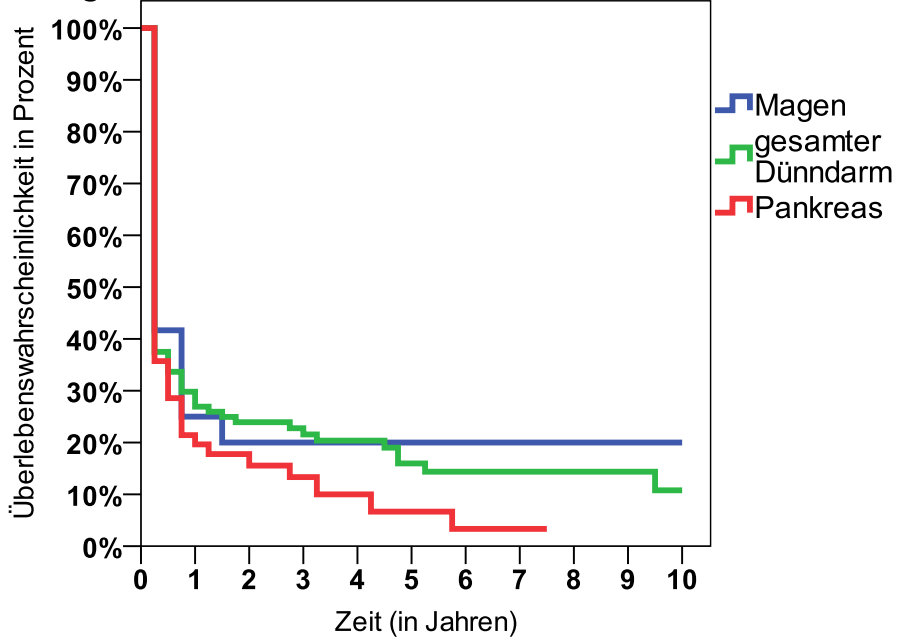
Überlebenswahrscheinlichkeit der Frauen mit NEN des Kolons, der Appendix oder des Rektums, 1998-2006



b)

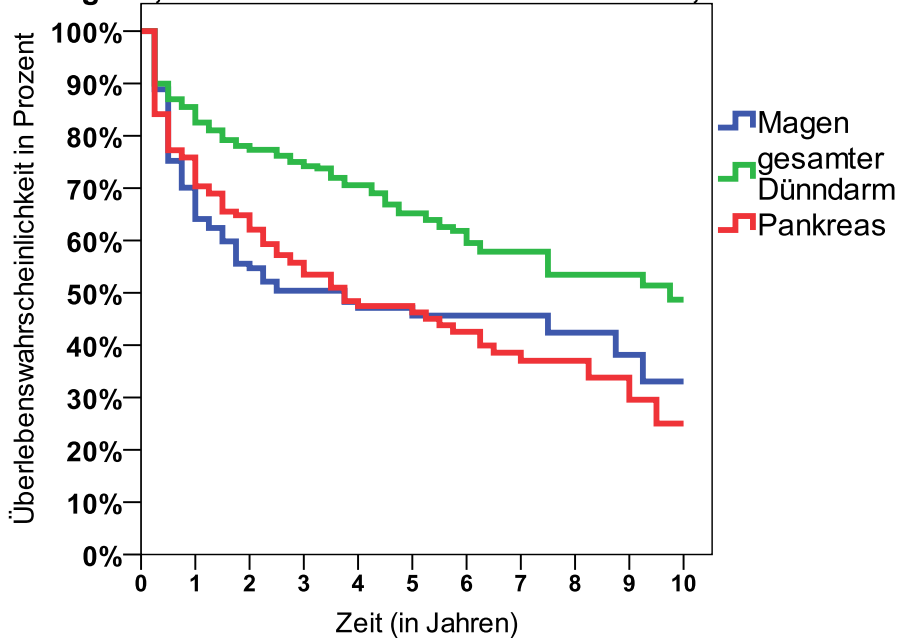
Abb. 26: Dargestellt ist die Überlebenswahrscheinlichkeit (Gesamtüberleben) von weiblichen Patienten mit NEN des Kolons, der Appendix oder des Rektums, getrennt für die Zeiträume 1976-1988 (a) und 1998-2006 (b).

Überlebenswahrscheinlichkeit der Männer mit NEN des Magens, des Dünndarms oder des Pankreas, 1976-1988



a)

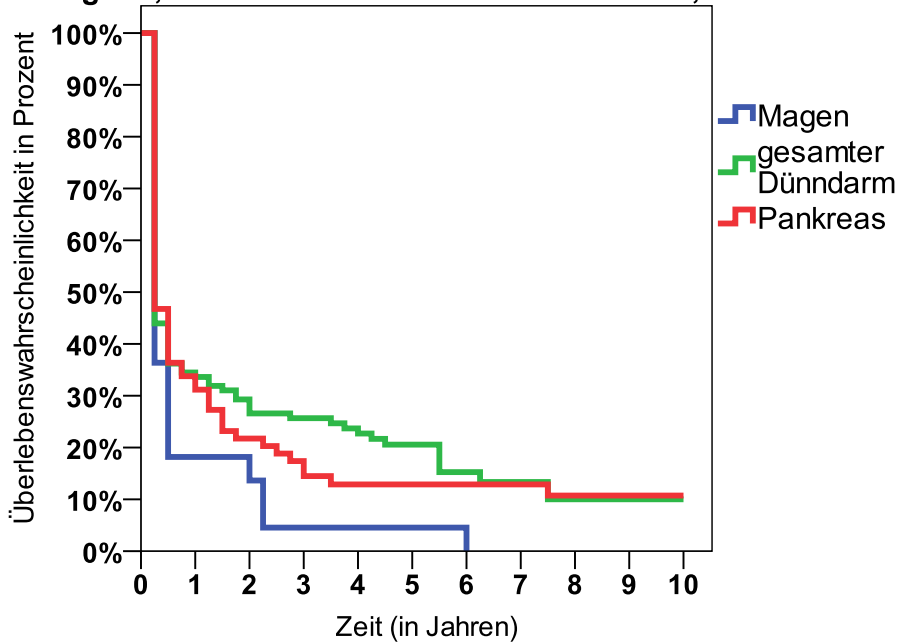
Überlebenswahrscheinlichkeit der Männer mit NEN des Magens, des Dünndarms oder des Pankreas, 1998-2006



b)

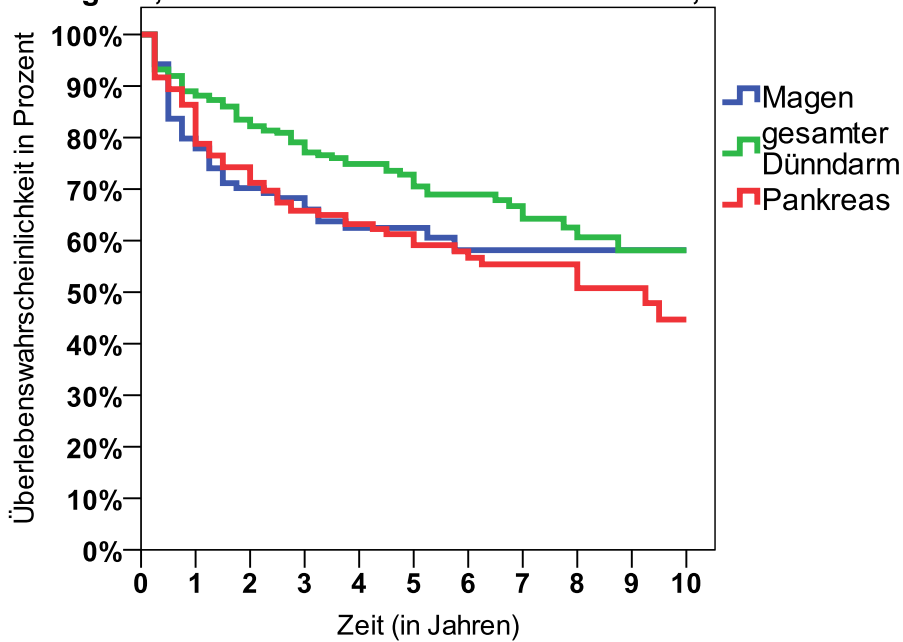
Abb. 27: Dargestellt ist die Überlebenswahrscheinlichkeit (Gesamtüberleben) von männlichen Patienten mit NEN des Magens, des gesamten Dünndarms oder des Pankreas, getrennt für die Zeiträume 1976-1988 (a) und 1998-2006 (b).

Überlebenswahrscheinlichkeit der Frauen mit NEN des Magens, des Dünndarms oder des Pankreas, 1976-1988



a)

Überlebenswahrscheinlichkeit der Frauen mit NEN des Magens, des Dünndarms oder des Pankreas, 1998-2006



b)

Abb. 28: Dargestellt ist die Überlebenswahrscheinlichkeit (Gesamtüberleben) von weiblichen Patienten mit NEN des Magens, des gesamten Dünndarms oder des Pankreas, getrennt für die Zeiträume 1976-1988 (a) und 1998-2006 (b).

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten haben sich für NEN jedweder Lokalisation (außer Appendix) beim Vergleich der Zeiträume 1976-1988 und 1998-2006 bei beiden Geschlechtern signifikant verbessert. Nur die Appendix-NEN bilden eine Ausnahme. Bei weiblichen Patienten mit Appendix-NEN hat sich die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant verschlechtert. Bei männlichen Patienten mit NEN der Appendix hat sich die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht signifikant geändert.

3.2. Zweitneoplasien

Bei den 2821 GEP-NEN Patienten wurden 615 Fälle von Zweitneoplasien gemeldet. Diese Zweitneoplasien wurden zwischen 1961 und 1988 sowie zwischen 1998 und 2008 diagnostiziert. Es handelt sich hierbei um Neoplasien, die keine GEP-NEN waren und entweder vor, nach oder mit dem Auftreten der GEP-NEN diagnostiziert wurden. Insgesamt hatten 18,7% der Patienten mit GEP-NEN mindestens eine weitere Neoplasie.

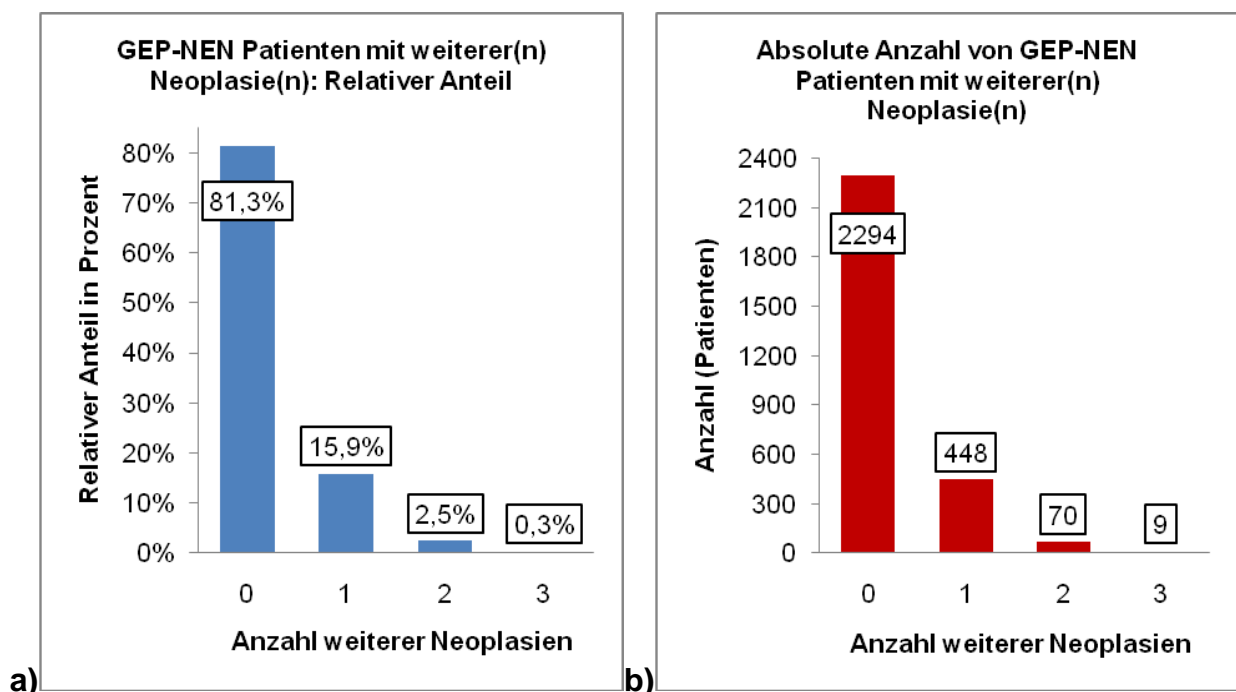
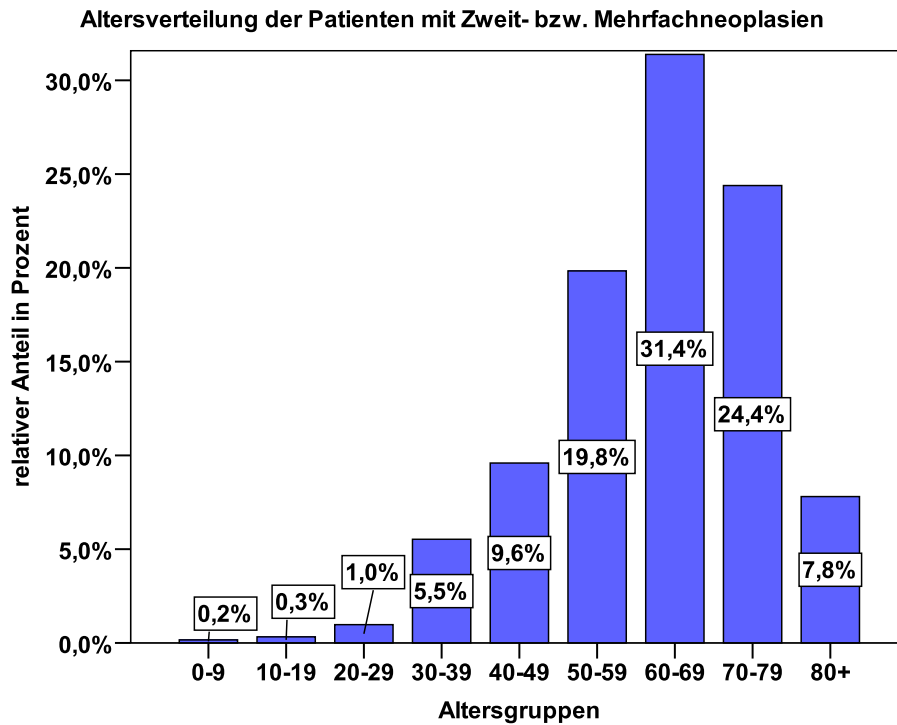


Abb. 29: Dargestellt sind der relative Anteil (a) und die absolute Anzahl (b) von GEP-NEN Patienten mit multiplen bzw. Zweitneoplasien

75,6% der Zweitneoplasien traten in der Altersgruppe zwischen 50 und 79 Jahren auf (Abb.30). Das Geschlechterverhältnis war so gut wie ausgeglichen (Abb.31).



Es wurden die Diagnosejahre von 1961-1988 und 1998-2008 zusammengefasst (615 Fälle).

Abb. 30: Altersverteilung in relativen Anteilen nach Altersgruppen für die Zweit- bzw. Mehrfachneoplasie-Fälle bei GEP-NEN-Patienten für männliche und weibliche Patienten und die Zeiträume 1961-1988 und 1998-2008 zusammen.

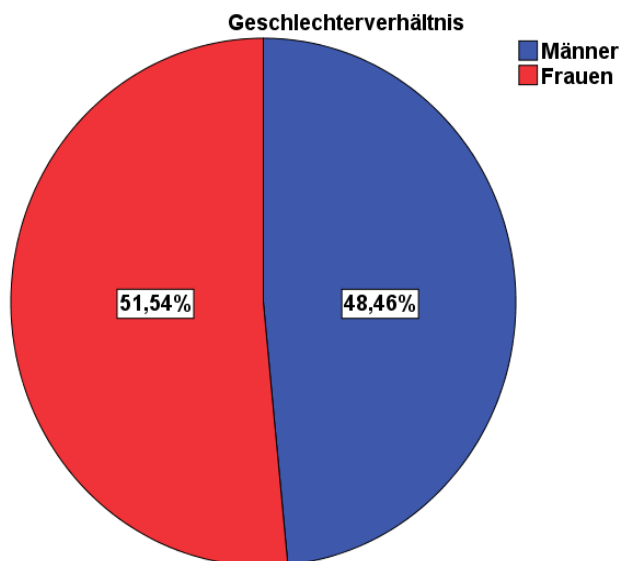


Abb. 31: Dargestellt sind die relativen Anteile der Geschlechter an den Zweit- bzw. Mehrfachneoplasie-Fällen bei GEP-NEN-Patienten.

Die Lokalisationen der Zweit- und Mehrfachneoplasien sind sehr heterogen. Den größten Anteil machen Neoplasien des Gastrointestinaltraktes aus (siehe Abb. 32).

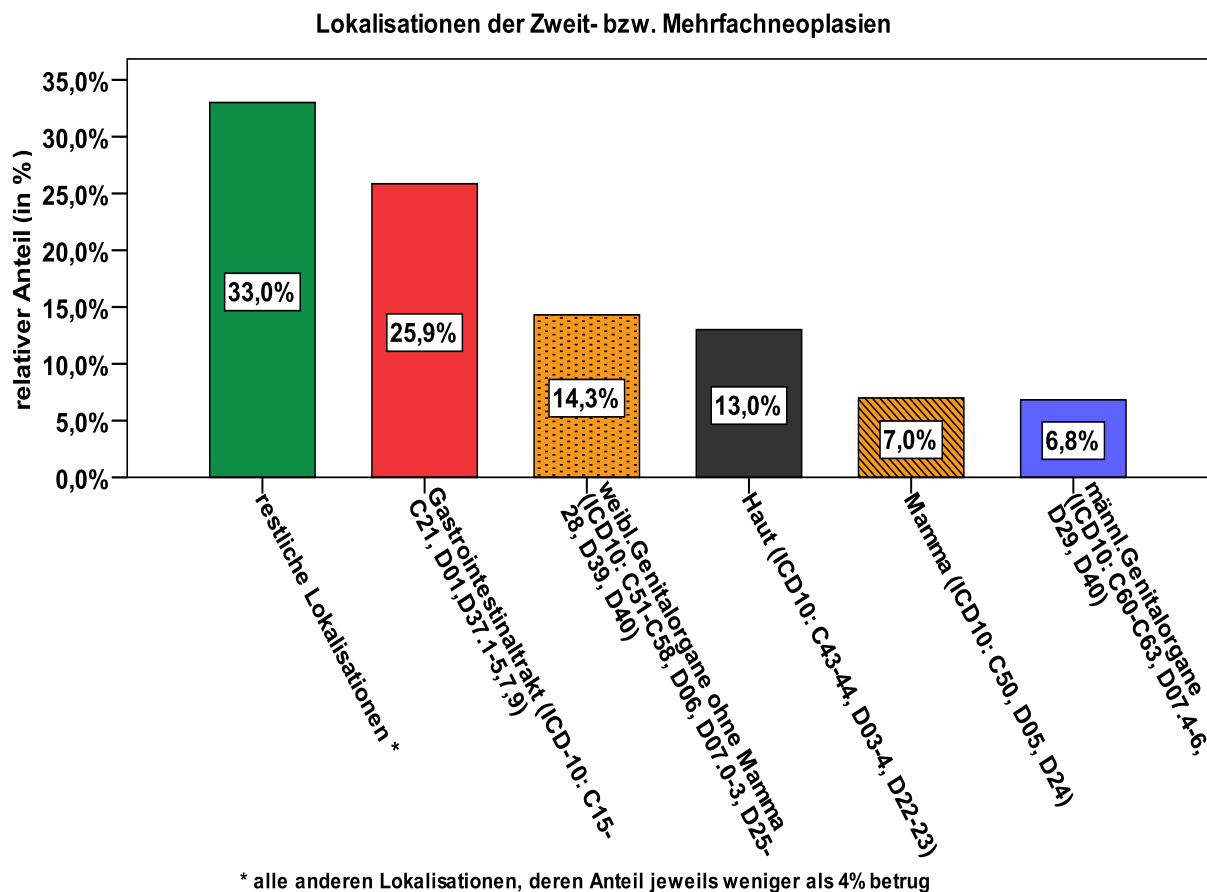


Abb. 32: Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten der Lokalisationen der bei GEP-NEN-Patienten festgestellten Zweit- bzw. Mehrfachneoplasien.

4. Diskussion

4.1. Stärken und Schwächen der Studie

Die Daten des Nationalen Krebsregisters der DDR sind auf Grund ihrer Vollzähligkeit und der Größe der erfassten Population in Deutschland einzigartig. Auch die nachfolgende Institution das GKR ist sowohl territorial als auch im Hinblick auf die Basisbevölkerung eines der wertvollsten epidemiologischen Krebsregister Deutschlands. Die Daten aus der Zeit der DDR sind hinsichtlich der Vollzähligkeit von nahezu 100% qualitativ als sehr hochwertig einzuschätzen. Nach der deutschen Wiedervereinigung ließ die rechtliche Unsicherheit bei der Krebsregistrierung die

Melderaten sinken. Erst nach dem Gesetz über Krebsregister von 1994 stiegen die gemeldeten Fälle wieder an, haben allerdings bis zum Jahr 2006 in Sachsen-Anhalt und Berlin noch nicht die nötige Vollzähligkeit zur validen epidemiologischen Auswertung erreicht. In den untersuchten Bundesländern (Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Thüringen und Brandenburg) lag die Vollzähligkeit der gemeldeten Fälle nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts zwischen 1998 und 2006 teils niedriger als 90%, so dass die Inzidenzraten zwischen 1998 und 2006 tatsächlich etwas höher liegen dürften, als hier dargestellt. Mit der hier vorliegenden Studie stehen erstmals Daten des größten Kollektivs von deutschen GEP-NEN Patienten zur Verfügung. Durch die Altersstandardisierung auf die Bevölkerung Deutschlands von 1987 und auf die Weltbevölkerung von 1966 wird eine gute Vergleichbarkeit mit internationalen Studien möglich, die meist ebenfalls auf ihre nationalen Bevölkerungen altersstandardisiert wurden.

Dem DDR- bzw. GKR- Krebsregister wurden nur maligne Tumoren gemeldet. Gut-differenzierte NEN wurden bis zur WHO-Klassifikation von 2010 oftmals als benigne eingeschätzt und deshalb ebenso wie in situ Tumoren nicht an das Krebsregister gemeldet. Erst seit der neuen WHO-Klassifikation für NEN von 2010 gelten alle NEN als potentiell maligne (23). Es kann also sein, dass in der Vergangenheit vermehrt oder überwiegend schlecht differenzierte NEN und NEN in einem eher fortgeschrittenen Tumorstadium gemeldet wurden und somit überrepräsentiert sind. Hieraus könnten insgesamt schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeiten resultiert haben, als wenn auch die gut differenzierten vermeintlich benignen NEN (in frühem Tumorstadium) gemeldet und in die Berechnungen mit einbezogen worden wären.

Hinsichtlich des Stagings der NEN konnte keine Auswertung erfolgen, da nur bei ca. 60% der Fälle Angaben zum TNM-Stadium gemacht wurden. Wenn Angaben vorhanden waren, so waren diese in der Mehrzahl der Fälle unvollständig. Dieser Umstand mag der Tatsache geschuldet sein, dass es lange kein allgemein gültiges TNM-Staging-System für GEP-NEN gab. Seit dem Jahr 2007 existiert das von der ENETS vorgeschlagene System und seit 2009 gilt die von der UICC veröffentlichte Klassifikation (73-75). Es blieb unklar, nach welchen Kriterien die meldenden Ärzte vor dem Jahr 2007 überhaupt Angaben zum TNM-Stadium machten.

Mögliche Unterschiede im Überleben und der Inzidenz konnten so nur nach Geschlechtern und anatomischer Lokalisation nach ICD10 ausgewertet werden. Eine

Differenzierung nach histologischen Entitäten war auf Grund der sich zwischen 1960 und 2006 stetig im Wandel befindenden Klassifikationen wenig sinnvoll bzw. nicht möglich.

4.2. Inzidenzraten allgemein

Die Daten des Nationalen Krebsregisters der DDR und des GKR für die Bundesländer Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Brandenburg und Thüringen hinsichtlich des Auftretens von GEP-NEN zeigen einen signifikanten Anstieg der Inzidenzrate für die untersuchten Zeiträume von 1976-1988 und 1998-2006. Aufgrund der niedrigen Basisrate führten bereits sehr geringe absolute Steigerungen zu sehr großen relativen Anstiegen von teils 2000% bis 6000%.

Die Anstiege waren sowohl bei den rohen Inzidenzraten aber auch bei den auf die Weltbevölkerung und die Bevölkerung Deutschlands altersstandardisierten Inzidenzraten deutlich. Der geringere Anstieg bei den auf die Weltbevölkerung altersstandardisierten Inzidenzen ist einer im Vergleich zur deutschen Bevölkerung jüngeren Weltpopulation zuzurechnen, die insgesamt weniger anfällig für Neoplasien ist.

Die Inzidenzraten der GEP-NEN in Deutschland entsprechen weitgehend den Zahlen aus den USA, Europa und Australien, die sich zwischen den Jahren 2000 bis 2006 auf einem Niveau zwischen 1,33 und 3,8 pro 100.000 Einwohner und Jahr bewegen (6, 7, 14). Die Inzidenzrate in England ist mit 1,33 für beide Geschlechter und alle Lokalisationen in den Jahren 2000-2006 auffallend gering, wohingegen Yao et al für die Daten des SEER-Registers für die Jahre 2000-2004 für die weiße US-amerikanische Bevölkerung eine Inzidenzrate um 3,5 berichten (6, 7). Auch in Japan (Jahr 2005) und Österreich (Jahre 2004-2005) sind Inzidenzraten von 3,2 bzw. 2,39 pro 100.000 Einwohner und Jahr ermittelt worden (16, 17). In Vaud in der Schweiz lag die Inzidenzrate pro 100.000 Einwohner bereits im Zeitraum von 1986-1997 bei 2,34 (13). Die weitgehende Übereinstimmung der Inzidenzraten legt nahe, dass die oben diskutierte mögliche Unvollständigkeit der GKR-Daten nicht gravierend ist.

Neben einem Anstieg der Inzidenzrate durch Änderungen von Lebensstil, Ernährung, Bewegungsmangel und anderen Umweltfaktoren könnte eine größere Sensibilisierung der Pathologen und allgemein der Ärzte für NEN und eine Verbesserung der

Immunhistochemie zu einem häufigeren Erkennen und der korrekten Diagnose von GEP-NEN geführt haben.

4.3. Alter

Das mittlere Diagnosealter der GEP-NEN Patienten der untersuchten Bundesländer liegt mit 57,2 Jahren in einer ähnlichen Größenordnung wie in Japan oder den USA (7, 16). Auch das signifikant niedrigere Erkrankungsalter für Patienten mit NEN der Appendix im Gegensatz zu NEN anderer Lokalisationen wird in Studien aus den USA, Schweden und England bestätigt (6, 7, 11).

4.4.1 Magen

Die Inzidenzrate von NEN des Magens hat zwischen 1976 und 2006 stark zugenommen. Es ist auffallend, dass im Nationalen Krebsregister der DDR die Inzidenzraten beinahe gleichbleibend niedrig waren und erst im zweiten Untersuchungszeitraum von 1998-2006 ein deutlicher Anstieg um mehr als 11,6% pro Jahr zu beobachten war. Diese starke Zunahme nach der deutschen Wiedervereinigung lässt sich zu einem erheblichen Teil durch eine starke Zunahme der durchgeführten Ösophagogastroduodenoskopien und damit der Zufallsdiagnosen von asymptomatischen NEN des Magens erklären (76, 77). Auch die häufige Anwendung von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) zur Blockade der Magensäureproduktion, die in der DDR kaum eingesetzt wurden, wird in verschiedenen Studien diskutiert und dürfte seit 1989 eine Rolle spielen. Obwohl in Tierstudien ein klarer Zusammenhang zwischen PPI-Einnahme und Entwicklung von gut-differenzierten Magen-NET nachgewiesen wurde, ist diese Assoziation beim Menschen bislang nicht eindeutig belegt (78, 79).

In den untersuchten Bundesländern betrug die durchschnittliche, auf die Bevölkerung Deutschlands altersstandardisierte Inzidenzrate von NEN des Magens in den Jahren 2004 und 2006 0,23 für die weibliche und 0,27 für die männliche Bevölkerung. In England lag die Inzidenzrate bei 0,15 (Jahre 2000-2006), in Australien bei 0,18 (Frauen) und 0,07 (Männer) (Jahre 2000-2006) und in den USA bei 0,31 (Frauen) und 0,29 (Männer) (Jahre 2000-2004) (6, 7, 14). In Schweden betrug die Inzidenzrate zwischen 1983 und 1998 0,1, in Vaud in der Schweiz zwischen 1986 und 1997 0,03 (Frauen) bzw. 0,17 (Männer) und in Norwegen standardisiert auf die US-Bevölkerung des Jahres 2000 zwischen 1993 und 2004 0,16 (Frauen) und 0,19 (Männer) (5, 11, 13). Die Inzidenzraten der untersuchten Bundesländer liegen somit gemeinsam mit denen aus

den USA an der Spitze. In einer aktuellen prospektiven Studie aus Österreich stellte der Magen die häufigste Lokalisation von NEN dar (17). Auch in den untersuchten deutschen Bundesländern haben die Magen-NEN stärker als andere Lokalisationen an Häufigkeit zugenommen. Im letzten Untersuchungsintervall (2004-2006) traten Magen-NEN genauso häufig auf wie NEN des Rektums oder des Pankreas.

Wie in England und den USA war hierzulande die beobachtete Inzidenzrate für die männliche und weibliche Bevölkerung etwa gleich groß (6, 7).

4.4.2 Dünndarm

NEN des Dünndarms waren im untersuchten Einzugsgebiet mit mehr als 25% aller GEP-NEN am häufigsten. Wie bereits bei NEN des Magens beobachtet, ist eine besonders starke Zunahme der Inzidenzrate im zweiten Untersuchungszeitraum festzustellen. Die NEN des Dünndarms verzeichnen den größten absoluten Zuwachs bei der Inzidenzrate. Bei den einzelnen Abschnitten des Dünndarms zeigen vor allem Duodenum und Ileum jährliche Zunahmen der Inzidenzraten um 10%-20% zwischen 1998 und 2006. Eine Ausnahme bilden die NEN des Dünndarms ohne genaue Lokalisationen oder mit überlappender Ausbreitung über verschiedene Abschnitte. Die Inzidenzrate von NEN dieser Lokalisation steigt zwar zunächst zwischen 1988 und 1998 an, zeigt jedoch danach keinen weiteren kontinuierlichen Anstieg und sinkt zumindest für die männliche Bevölkerung zwischen 1998 und 2006 wieder ab. Das könnte bedeuten, dass sich bei insgesamt für den Dünndarm gestiegenen Inzidenzraten die Klassifikation und Lokalisationszuordnung der NEN verbessert haben oder mehr kleinere Tumore in früheren Tumorstadien ohne überlappendes Wachstum diagnostiziert wurden. Trotzdem sind die Dünndarm NEN ohne genaue Lokalisation nach NEN des Ileums über den gesamten Beobachtungszeitraum die häufigsten innerhalb des Dünndarms und eine bessere Zuordnung wäre in Zukunft wünschenswert. Über einen möglichen Anstieg der Inzidenzraten des Jejunums kann auf Grund der geringen Fallzahlen keine zuverlässige Aussage getroffen werden. Die Beobachtungen zu den einzelnen Dünndarmabschnitten decken sich mit denen von Bilimoria et al zu Dünndarmneoplasien (8). Auch hier sind Ileum und nicht näher bezeichnete Lokalisationen des Dünndarms die Untergruppen mit den meisten NEN des Dünndarms (8).

Die Inzidenzraten für Ileum-NEN schwanken für die männliche Bevölkerung zwischen 0,8 (USA Jahre 2000-2004) und 0,17 (England Jahre 2000-2006) und für NEN des Duodenums zwischen 0,24 und 0,04 (USA und England) (6, 7). Für die weibliche Bevölkerung liegen die Raten zwischen 0,57 und 0,12 für das Ileum und zwischen 0,16 und 0,04 für das Duodenum (6, 7). Die nicht altersstandardisierten Inzidenzraten der hier untersuchten Bundesländer liegen im Jahr 2006 also mit 0,22 bzw. 0,13 für das Duodenum und 0,36 bzw. 0,54 für das Ileum für die männliche bzw. weibliche Bevölkerung in der Größenordnung der US-Raten.

Für die starke jährliche Zunahme der NEN des Duodenums um 20% bzw. 18,9% bei der männlichen bzw. weiblichen Bevölkerung im Zeitraum von 1998-2006 könnten wie bei NEN des Magens die starke Zunahme der durchgeführten Ösophagogastroduodenoskopien verantwortlich sein (80). Für die anderen Lokalisationen ist eine mögliche Erklärung nicht ganz so leicht zu finden, da kleine (< 1cm) NEN auch heutzutage nur sehr unzulänglich mit den zur Verfügung stehenden radiologischen Methoden zu detektieren sind. NEN des Jejunums und Ileums manifestieren sich auch heute meist erst im fortgeschrittenen Stadium z. B. durch Karzinoidsyndrome. Auch im amerikanischen SEER-Register ist der Dünndarm gegen Ende der untersuchten Zeiträume zur häufigsten Lokalisation aller GEP-NEN geworden (7). In den untersuchten deutschen Bundesländern betrug die durchschnittliche auf die Bevölkerung Deutschlands altersstandardisierte Inzidenzrate von NEN des gesamten Dünndarms zwischen den Jahren 2004 und 2006 0,52 für die weibliche und 0,51 für die männliche Bevölkerung. In England lag die Inzidenzrate bei 0,32 (Frauen) bzw. 0,46 (Männer) (Jahre 2000-2006), in Australien bei 0,66 (Frauen) und 0,80 (Männer) (Jahre 2000-2006) und in den USA bei 0,73 (Frauen) und 1,04 (Männer) (Jahre 2000-2004) (6, 7, 14). In Schweden betrugen die Inzidenzraten zwischen 1983 und 1998 0,6 (Frauen) bzw. 0,8 (Männer), in Vaud in der Schweiz zwischen 1986 und 1997 0,4 (Frauen) bzw. 0,9 (Männer) und in Norwegen standardisiert auf die US-Bevölkerung des Jahres 2000 zwischen 1993 und 2004 0,67 (Frauen) und 0,98 (Männer) (5, 11, 13).

4.4.3 Kolon

Relativ gesehen verzeichnen NEN des Kolons nach NEN des Rektums den zweitgrößten Anstieg an Häufigkeit. Auffällig ist, dass die Inzidenzrate von NEN des Kolons zumindest bei der weiblichen Bevölkerung bereits im Zeitraum 1976-1988

anstieg und das Geschlechterverhältnis insgesamt zu Gunsten der weiblichen Bevölkerung verschoben ist. Ursächlich könnten häufigere Zufallsdiagnosen im Rahmen gynäkologischer Diagnostik und Eingriffe sein. Der Anstieg der Inzidenzraten hängt möglicherweise auch mit der Einführung des flächendeckenden Koloskopie-Screenings der über 55-Jährigen im Jahr 2002 zusammen. In den USA lag nach Einführung eines Sigmoido-/Koloskopie-Screeningprogramms im Jahr 2001 die Screeningprävalenz im Jahr 2006 bereits bei über 50% der über 50-Jährigen (81).

In den untersuchten Bundesländern betrug die durchschnittliche auf die Bevölkerung Deutschlands altersstandardisierte Inzidenzrate von NEN des Kolons zwischen den Jahren 2004 und 2006 0,28 für die weibliche und 0,20 für die männliche Bevölkerung. In England lag die Inzidenzrate bei 0,17 (Frauen) bzw. 0,17 (Männer) (Jahre 2000-2006), in Australien für Rektum und Kolon zusammen bei 0,44 (Frauen) und 0,61 (Männer) (Jahre 2000-2006) und in den USA bei 0,34 (Frauen) und 0,39 (Männer) (Jahre 2000-2004) (6, 7, 14). In Schweden betrug die Inzidenzraten zwischen 1983 und 1998 0,2 (Frauen) bzw. 0,1 (Männer) und in Norwegen standardisiert auf die US-Bevölkerung des Jahres 2000 zwischen 1993 und 2004 0,28 (Frauen) und 0,22 (Männer) (5, 11). Bei den hohen Inzidenzraten aus den USA ist zu beachten, dass in der Studie von Yao et al die afroamerikanische Bevölkerung eine beinahe doppelt so große Inzidenzrate aufweist und die Inzidenzrate für Weiße beider Geschlechter zusammen bei 0,35 liegt (7).

4.4.4 Appendix

NEN der Appendix stiegen im Vergleich zu den anderen Lokalisationen relativ gesehen kaum an. Absolut gesehen liegt der Anstieg der Inzidenzraten der männlichen Bevölkerung in einem vergleichbaren Rahmen mit dem Anstieg bei NEN des Kolons. Waren NEN der Appendix zwischen 1976-1988 mit ca. 50% bei der weiblichen und ca. 40% bei der männlichen Bevölkerung die häufigsten GEP-NEN, liegen sie zwischen 2004 und 2006 bei beiden Geschlechtern nur noch an zweiter Stelle und treten bei der männlichen Bevölkerung kaum häufiger auf als NEN des Rektums oder des Pankreas. Auch im amerikanischen SEER-Register sank die relative Häufigkeit der Appendix-NEN (7, 15, 82). In England hingegen zeigten zwischen 1971 und 2006 NEN der Appendix noch vor NEN des Magens den größten absoluten Anstieg in der Inzidenzrate und stellten mit 38% die größte Gruppe von GEP-NEN dar (6).

In den untersuchten Bundesländern betrug die durchschnittliche auf die Bevölkerung Deutschlands altersstandardisierte Inzidenzrate von NEN der Appendix zwischen den Jahren 2004 und 2006 0,39 für die weibliche und 0,31 für die männliche Bevölkerung. In England lag die Inzidenzrate bei 0,59 (Frauen) bzw. 0,41 (Männer) (Jahre 2000-2006), in Australien bei 0,30 (Frauen) und 0,23 (Männer) (Jahre 2000-2006) und in den USA bei 0,16 (Frauen) und 0,14 (Männer) (Jahre 2000-2004) (6, 7, 14). In Schweden betrug die Inzidenzraten zwischen 1983 und 1998 0,8 (Frauen) bzw. 0,4 (Männer) und in Norwegen standardisiert auf die US-Bevölkerung des Jahres 2000 zwischen 1993 und 2004 0,20 (Frauen) und 0,13 (Männer) (5, 11).

Appendektomien gehören mit ca. 135.000 Eingriffen pro Jahr schon lange zu den am häufigsten durchgeführten operativen Eingriffen in Deutschland und führen zur häufigen Diagnose von frühen und zufällig entdeckten Appendix-NEN (83). Die Prävalenz von NEN der Appendix liegt bei appendektomierten Patienten bei 0,3% bis 0,9% (76). Die Appendektomierate hat allerdings bis 1990 und in einigen Studien auch bis 1995 kontinuierlich abgenommen und ist erst ab Anfang der 1990er Jahre mit der Verbreitung laparoskopischer Operationstechniken wieder angestiegen (83). Das zu Gunsten der weiblichen Bevölkerung verschobene Geschlechterverhältnis, welches auch in vielen anderen Studien beschrieben wird, lässt sich zumindest teilweise durch die Zufallsdiagnostik von Appendix-NEN im Rahmen laparoskopischer Eingriffe in der Gynäkologie erklären (6, 7, 14, 84).

Das signifikant niedrigere Diagnosealter von Patienten mit NEN der Appendix (40 Jahre) im Gegensatz zu NEN anderer Lokalisationen (59,4-66,2 Jahre) ist offensichtlich. Es liegt in den untersuchten Bundesländern sogar unter dem durchschnittlichen Diagnosealter für NEN der Appendix in den USA zwischen 1973 und 2004 (48 Jahre) (7). Die NEN der Appendix entstehen aus epithelialen (ENC) und subepithelialen (SNC) neuroendokrinen Zellen. Shaw entdeckte, dass die Schicht von SNC in verschiedenen Altersgruppen verschieden dick ist und ihr Maximum um die dritte Lebensdekade erreicht (85). In diesem Alter werden auch relativ viele NEN der Appendix (17,3%) diagnostiziert (siehe Abb.5b).

Die meisten Appendektomien unter dem klinischen Verdacht einer Appendizitis werden zwischen dem 10. und 19. Lebensjahr durchgeführt und könnten so zu vermehrten Zufallsdiagnosen in diesem Alter führen und geführt haben (86). In den untersuchten

Bundesländern wurden mehr als 18% der NEN der Appendix bei Patienten in diesem Alter diagnostiziert.

Die relativ niedrige Inzidenzrate in den USA könnte durch eine Änderung der Melderegeln im Jahr 1986 verursacht sein, die festlegt, dass nur noch eindeutig maligne NEN gemeldet werden dürfen (7, 15).

4.4.5 Rektum

Der Anstieg der Inzidenzrate von NEN des Rektums ist relativ gesehen der größte aller Lokalisationen. Wie auch bei NEN des Magens und des Dünndarms ist dieser Anstieg besonders stark im zweiten Untersuchungszeitraum. Die flächendeckende Einführung der Darmkrebsvorsorge mittels Screeningkoloskopie dürfte mitverantwortlich für den Anstieg sein und führt zu immer früherer Entdeckung von Rektum-NEN (87).

In den untersuchten Bundesländern betrug die durchschnittliche auf die Bevölkerung Deutschlands altersstandardisierte Inzidenzrate von NEN des Rektums zwischen den Jahren 2004 und 2006 0,24 für die weibliche und 0,26 für die männliche Bevölkerung. In England lag die Inzidenzrate bei 0,10 (Frauen) bzw. 0,12 (Männer) (Jahre 2000-2006) und in den USA bei 0,81 (Frauen) und 0,92 (Männer) (Jahre 2000-2004) (6, 7). In Schweden betrug die Inzidenzrate zwischen 1983 und 1998 0,2 (Frauen und Männer) und in Norwegen standardisiert auf die US-Bevölkerung des Jahres 2000 zwischen 1993 und 2004 0,23 (Frauen) und 0,26 (Männer) (5, 11). Den hohen Inzidenzraten aus den USA liegen die Einbeziehung eines großen Anteils von afroamerikanischer und asiatischer Bevölkerung zu Grunde, die für NEN des Rektums mit 1,38 bzw. 1,25 eine höhere Inzidenz als weiße Männer und Frauen mit 0,66 aufweisen (7).

4.4.6 Pankreas

Bei den NEN des Pankreas konnte ein Anstieg der Inzidenzraten zumindest bei der männlichen Bevölkerung bereits zwischen 1976 und 1988 beobachtet werden. Dieser Trend setzte sich für beide Geschlechter zwischen 1998 und 2006 fort.

In den untersuchten Bundesländern betrug die durchschnittliche auf die Bevölkerung Deutschlands altersstandardisierte Inzidenzrate von NEN des Pankreas zwischen den Jahren 2004 und 2006 0,25 für die weibliche und die männliche Bevölkerung. In Australien lag die Inzidenzrate bei 0,19 (Frauen) bzw. 0,25 (Männer) (Jahre 2000-2006) und in den USA bei 0,27 (Frauen) und 0,38 (Männer) (Jahre 2000-2004) (7, 14). In

Norwegen betrug die Inzidenzrate standardisiert auf die US-Bevölkerung des Jahres 2000 zwischen 1993 und 2004 0,17 (Frauen) und 0,29 (Männer) (5).

Zu dem Anstieg der Inzidenzrate könnten auch eine größere Sensibilisierung der Pathologen für NEN insgesamt, der häufige Einsatz und eine Verbesserung der Immunhistochemie, der zu einer besseren Klassifikation von Pankreasneoplasien geführt hat, beigetragen haben. Autopsie-Studien wiesen bei 0,8-10% aller obduzierten Menschen NEN des Pankreas nach, die zu Lebzeiten nicht klinisch manifest gewesen waren (88, 89).

Auch die stete Zunahme von CT- und MRT-Untersuchungen ist eine Möglichkeit, warum eventuell früher unentdeckt gebliebene NEN nun diagnostiziert werden und dadurch die Inzidenzrate steigt. Im Jahr 2003 erhielt jeder zehnte Deutsche eine CT-Untersuchung und in den USA stieg die Anzahl von CT-Scans von weniger als 20 Millionen im Jahr 1995 auf ca. 60 Millionen im Jahr 2005 (90).

4.5. Überleben

Die Überlebensraten der GEP-NEN-Patienten in den untersuchten deutschen Bundesländern haben sich beim Vergleich der Zeiträume 1976-1988 und 1998-2006 signifikant verbessert. Das trifft auf beide Geschlechter und alle untersuchten anatomischen Lokalisationen mit Ausnahme der Appendix zu. Bei letztgenannter Lokalisation ist die Überlebenswahrscheinlichkeit für weibliche Patienten signifikant gesunken während sie bei männlichen Patienten unverändert blieb. Mit einem 5-Jahres-Überleben von 86% und einem 10-Jahres-Überleben von 81% ist die Prognose der Patienten mit Appendix-NEN im Diagnosezeitraum 1998-2006 dennoch sehr gut.

Vergleicht man die SEER-Daten von Yao et al des Diagnosezeitraums 1988-2004 mit den Diagnosezeiträumen 1976-1988 und 1998-2006 des DDR-Registers bzw. des GKR, fallen sowohl Übereinstimmungen als auch Unterschiede auf (7). Die SEER-Daten sind für die einzelnen Lokalisationen hinsichtlich der Tumorausbreitung unterteilt in „local“ (auf das Organ beschränkt), „regional“ (das Organ überschreitend mit Involvierung regionaler Lymphknoten) und „distant“ (fernmetastasiert). Im DDR-Register entsprechen im Zeitraum 1976-1988 die Überlebenswahrscheinlichkeiten aller Lokalisationen, mit Ausnahme der Appendix, denen der als „distant“ beschriebenen Tumoren des SEER-Registers. Im Zeitraum von 1998-2006 entsprechen die Überlebenswahrscheinlichkeiten des GKR-Registers eher denen der im SEER-Register

als „regional“ bezeichneten Tumoren (NEN des Rektums, Kolons, Magens und Pankreas) und teils sogar den als „local“ bezeichneten Tumoren (NEN des Dünndarms). Hieraus könnte man schließen, dass die NEN heutzutage in zunehmend früheren Stadien z.B. durch Ösophagogastroduodenoskopien, Vorsorge-Koloskopien oder CT-Untersuchungen entdeckt werden und so das Gesamtüberleben steigt. Andererseits hängen die verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeiten sicherlich auch mit den Fortschritten in der Therapie von GEP-NEN in den letzten 10-20 Jahren zusammen. Die Einführung von Somatostatinanaloga in den 1990er Jahren, die modernen lokal-ablativen Therapieverfahren und die zunehmend radikalere chirurgische Therapie von z.B. Leber- und Retroperitonealmetastasen gut-differenzierter neuroendokriner Tumore haben ihren Anteil (56, 91). Da das Gesamtüberleben berechnet wurde, tragen die insgesamt gestiegene Lebenserwartung und verbesserte medizinische Betreuung der Bevölkerung in den letzten Jahrzehnten zum besseren Überleben von GEP-NEN-Patienten bei.

Trotzdem sind die Überlebenswahrscheinlichkeiten besonders für NEN des Rektums und des Kolons noch schlechter als in der o.g. Studie von Yao et al und in Studien aus Australien (5-Jahres-Überleben: Rektum 85,8%, Kolon 64,6%) und Norwegen (5-Jahres-Überleben: Rektum 88%, Kolon 58%) (5, 14). Mögliche Ursachen könnten entweder ein tatsächlich kürzeres Überleben auf Grund verspäteter Diagnose oder ein Nicht-Melden der Frühstadien, welche von den Pathologen und behandelnden Ärzten bisher als benigne eingestuft wurden, sein. Für Letzteres sprächen auch die im Vergleich zu den amerikanischen SEER-Daten niedrigeren Inzidenzraten, welche möglicherweise ein Meldedefizit insbesondere früher, gut differenzierter NET des Rektums aufzeigen.

Vergleicht man die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Diagnosejahre 1998-2006 mit denen einer europäischen Multicenterstudie aus dem Jahr 2010 (58), so entsprechen die Daten für den Magen und den Dünndarm denen aus Westeuropa (ohne Vereinigtes Königreich), wobei sie für die weiblichen Patienten mit NEN des Magens zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten aus West- und Nordeuropa liegen. Kolon und Rektum wurden in der europäischen Studie zusammengefasst. Vergleicht man die Daten der untersuchten Bundesländer für NEN des Kolons mit den zusammengefassten europäischen Daten, so ist die Überlebenswahrscheinlichkeit hierzulande so niedrig wie in Osteuropa und somit niedriger als in allen anderen untersuchten Regionen

Westeuropas. Für NEN des Pankreas entsprechen die Überlebenswahrscheinlichkeiten der männlichen Patienten denen Nordeuropas, welche insgesamt die höchsten der verschiedenen Regionen sind, und die der weiblichen Patienten liegen deutlich darüber (58).

Wie in den untersuchten deutschen Bundesländern wurde auch in einer schwedischen Studie kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den verschiedenen Dünndarmabschnitten gefunden (68).

In den meisten publizierten Studien werden getrennte Überlebenswahrscheinlichkeiten für Männer und Frauen nur für die Gesamtheit der NEN aller untersuchten Lokalisationen dargestellt. Ausnahmen bilden Studien zu NEN des Dünndarms aus Schweden und zu NEN des Pankreas aus den USA (68, 89). Für NEN aller untersuchten Lokalisationen zusammengenommen ist die Überlebenswahrscheinlichkeit in allen Studien für weibliche Patienten besser. In der schwedischen Studie von Zar et al (68) wurde ein solcher statistisch signifikanter Unterschied für die Lokalisation Dünndarm ebenso wenig gefunden wie in den deutschen Bundesländern. Für NEN des Pankreas stellten Halfdanarson et al (89) ein signifikant längeres Überleben für weibliche Patienten fest. Das entspricht auch den deutschen Daten.

Insgesamt sind die Überlebenswahrscheinlichkeiten also signifikant gestiegen. Für NEN des Kolons und des Rektums liegen sie allerdings unter den internationalen Vergleichsstudien.

4.6. Zweitneoplasien

Insgesamt wurden nur sehr wenige Studien zu Zweit- und Mehrfachneoplasien bei GEP-NEN Patienten veröffentlicht. Daten zur Altersverteilung dieser Tumoren und zum Geschlechterverhältnis fehlen meist völlig. 18,7% der analysierten Patienten mit GEP-NEN wiesen Zweitneoplasien auf. Diese Anzahl deckt sich mit Daten aus Florida (23,6%), einer großen Metaanalyse mit über 5000 GE-NEN-Patienten aus 13 Studien (17%) und dem SEER-Register (22,4%) (15, 59, 70). 25,9% und somit die meisten dieser Zweit- und Mehrfachneoplasien traten im Gastrointestinaltrakt auf, gefolgt von 14,3% im weiblichen Genitaltrakt und 13% in der Haut. Auch die Daten zur anatomischen Lokalisation der Zweitneoplasien decken sich mit den Beobachtungen aus den vorgenannten Studien. Die Vergleichbarkeit mit den Daten aus Florida ist

eingeschränkt, da hier auch Patienten mit NEN der Lunge einbezogen wurden und die Mehrzahl der Zweitneoplasien in der Lunge gefolgt vom Gastrointestinaltrakt auftraten. Zu den Ursachen der großen Häufigkeit und Inzidenz von Zweitneoplasien bei GEP-NEN existieren verschiedene Theorien. Auf Grund von Screeningmaßnahmen nach Entdeckung einer GEP-NEN könnten vermehrt weitere zuvor unauffällige Neoplasien entdeckt werden, die sonst nie diagnostiziert worden wären. Andererseits werden viele GEP-NEN oftmals ebenfalls zufällig bei Operationen oder Screeningmaßnahmen auf Grund von anderen Neoplasien oder bei der Abklärung unspezifischer Symptome entdeckt (92).

Möglich erscheint aber auch ein tatsächlich erhöhtes Risiko für GEP-NEN-Patienten an Zweit- und Mehrfachneoplasien zu erkranken. Habal et al fassen in ihrem Review verschiedene Theorien bezüglich des Einflusses von NEN auf die Entstehung und das Wachstum von Zweitneoplasien zusammen. Sie berechneten auch, dass das Risiko einen Zweittumor zu entwickeln für Patienten mit NEN mehr als doppelt so hoch wie für Patienten mit anderen Neoplasien ist (70). Mehrere Studien haben dabei auf Zusammenhänge zwischen den von NEN sezernierten Amininen, Peptiden, Wachstumsfaktoren und sonstigen Transmittern und der Entstehung und dem Wachstum von Neoplasien der Mamma und des Gastrointestinaltraktes hingewiesen (93-95).

Hemminki et al postulieren ein polygenetisches Modell zur Entstehung von NEN und den Zweittumoren, da die von ihnen gefundenen Zweittumoren und die familiär gehäuft auftretenden NEN sich stark ähnelten (96).

Prospektive klinische Studien und genetische Modelle zur Entstehung der Zweitneoplasien fehlen allerdings bislang, so dass die genauen Ursachen für das erhöhte Risiko von Zweitneoplasien bei GEP-NEN-Patienten unklar bleiben.

Auf Grund der großen Häufigkeit von Zweit- bzw. Mehrfachneoplasien bei Patienten mit GEP-NEN ist die Teilnahme der GEP-NEN-Patienten an Screeninguntersuchungen zur Suche nach Zweitneoplasien empfehlenswert. Das gilt vor allem auch deshalb, da Zar et al herausfanden, dass ein großer Teil der GEP-NEN-Patienten nicht auf Grund der NEN, sondern auf Grund der Zweitneoplasie verstirbt (69).

4.7. Ätiologie/ Prävalenz der Risikofaktoren

Wie bereits in der Einleitung erläutert, sind nur sehr wenige Risikofaktoren für GEP-NEN bekannt und die Ursachen für die meisten sporadischen NEN bleiben unklar. Bezüglich des Risikofaktors Nikotin sind in der Bundesrepublik Deutschland folgende Trends erkennbar: Der relative Anteil von Rauchern in der Bevölkerung ging bis zum Jahr 2005 insgesamt zurück. Dies beruht vor allem auf einer Abnahme der männlichen Raucher, wohingegen der Anteil von Raucherinnen bei den Frauen zugenommen hat (97). Ob Rauchen einen Risikofaktor für die Entwicklung von GEP-NEN darstellt, ist nicht sicher, da z.B. in einer japanischen Studie kein signifikanter Zusammenhang gefunden wurde (16).

Die Prävalenz des Diabetes mellitus, der von Hassan et al als Risikofaktor für NEN des Magens nachgewiesen wurde, nimmt seit 30 Jahren stetig zu (64, 98). Möglicherweise hängt die Zunahme der Inzidenz von NEN des Magens mit diesem Anstieg zusammen und wird sich in den nächsten Jahren noch verstärken, da Hassan et al erst nach länger bestehendem Diabetes mellitus eine Erhöhung des Erkrankungsrisikos nachwies (64).

Angaben zur Prävalenz der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN 1) sind äußerst umstritten und schwanken zwischen 0,2-2 pro 100.000 Einwohner (62, 63). Bei der MEN 1 handelt es sich um eine autosomal dominante Erbkrankheit. Menin, das Protein, das bei MEN 1 krankhaft verändert ist, spielt u. a. für die DNA-Reparatur eine wichtige Rolle. Die Mehrzahl der MEN 1-Genträger entwickelt NEN des Duodenums, Magens und Pankreas (51, 52). Zu- oder Abnahmen der Prävalenz von MEN1 sind bislang nur unzureichend erforscht.

5. Literaturverzeichnis

1. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):61-72.
2. Hofler H, Stier A, Schusdziarra V, Siewert JR. Classification of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas and its therapeutic relevance. *Chirurg.* 1997;68(2):107-115.

3. Jensen RT. Carcinoid and pancreatic endocrine tumors: recent advances in molecular pathogenesis, localization, and treatment. *Curr Opin Oncol.* 2000;12(4):368-377.
4. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology.* 2005;128(6):1717-1751.
5. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer.* 2008;113(10):2655-2664.
6. Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2563-2569.
7. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3063-3072.
8. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, et al. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg.* 2009;249(1):63-71.
9. Lepage C, Bouvier AM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J. Incidence and management of primary malignant small bowel cancers: a well-defined French population study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(12):2826-2832.
10. Stang A, Stegmaier C, Eisinger B, et al. Descriptive epidemiology of small intestinal malignancies: the German Cancer Registry experience. *Br J Cancer.* 1999;80(9):1440-1444.
11. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer.* 2001;92(8):2204-2210.
12. Lepage C, Rachet B, Coleman MP. Survival from malignant digestive endocrine tumors in England and Wales: a population-based study. *Gastroenterology.* 2007;132(3):899-904.
13. Levi F, Te VC, Randimbison L, Rindi G, La Vecchia C. Epidemiology of carcinoid neoplasms in Vaud, Switzerland, 1974-97. *Br J Cancer.* 2000;83(7):952-955.
14. Luke C, Price T, Townsend A, et al. Epidemiology of neuroendocrine cancers in an Australian population. *Cancer Causes Control.* 2010;21(6):931-938.
15. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003;97(4):934-959.

16. Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol.* 2010;45(2):234-243.
17. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17(4):909-918.
18. Li AF, Hsu CY, Li A, et al. A 35-year retrospective study of carcinoid tumors in Taiwan: differences in distribution with a high probability of associated second primary malignancies. *Cancer.* 2008;112(2):274-283.
19. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M, Eick G. Siegfried Oberndorfer and the evolution of carcinoid disease. *Arch Surg.* 2007;142(2):187-197.
20. Thorson A, Björck G, Björkman G, Waldenström J. Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis; a clinical and pathologic syndrome. *Am Heart J.* 1954;47(5):795-817.
21. Isler P, Hedinger C. Metastatic carcinoid of the small intestine with severe valvular defects especially in the right part of the heart and with pulmonary stenosis; a peculiar symptom complex. *Swiss Med Wkly.* 1953;83(1):4-7.
22. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet.* 1963;1:238-239.
23. Rindi G, Klöppel G. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2010.
24. Klöppel G, Scherübl H. Neuroendocrine neoplasms of the appendix and colorectum. *Pathologe.* 2011;32(4):314-320.
25. Scherübl H, Faiss S, Zeitz M. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract-diagnosis and therapy. *Dtsch Med Wochenschr.* 2003;128 Suppl 2:S81-83.
26. Dingerkus H, Voller H, Schröder K, et al. Endocardial fibrosis in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Dtsch Med Wochenschr.* 1994;119(18):647-652.

27. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation*. 1993;87(4):1188-1196.
28. Plöckinger U, Wiedenmann B. Neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Z Gastroenterol*. 2004;42(6):517-527.
29. Jensen RT. Pancreatic endocrine tumors: recent advances. *Ann Oncol*. 1999;10 Suppl 4:170-176.
30. Lloyd RV, Mervak T, Schmidt K, Warner TF, Wilson BS. Immunohistochemical detection of chromogranin and neuron-specific enolase in pancreatic endocrine neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 1984;8(8):607-614.
31. Rindi G, Buffa R, Sessa F, Tortora O, Solcia E. Chromogranin A, B and C immunoreactivities of mammalian endocrine cells. Distribution, distinction from costored hormones/prohormones and relationship with the argyrophil component of secretory granules. *Histochemistry*. 1986;85(1):19-28.
32. Buffa R, Rindi G, Sessa F, et al. Synaptophysin immunoreactivity and small clear vesicles in neuroendocrine cells and related tumours. *Mol Cell Probes*. 1987;1(4):367-381.
33. Wiedenmann B, Kuhn C, Schwechheimer K, et al. Synaptophysin identified in metastases of neuroendocrine tumors by immunocytochemistry and immunoblotting. *Am J Clin Pathol*. 1987;88(5):560-569.
34. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer*. 1999;86(5):858-865.
35. Tormey WP, FitzGerald RJ. The clinical and laboratory correlates of an increased urinary 5-hydroxyindoleacetic acid. *Postgrad Med J*. 1995;71(839):542-545.
36. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(5):659-673.
37. Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19(2):195-211.
38. Rockall AG, Reznik RH. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(1):43-68.

39. Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S, et al. Indications of endoscopic polypectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(2):285-291.
40. Scherübl H, Bader M, Fett U, et al. Somatostatin-receptor imaging of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Gastroenterology*. 1993;105(6):1705-1709.
41. Kienast O, Kainberger F, Kurtaran A. Diagnosis and therapy of diseases of the endocrine system: new trends in nuclear medicine. *Wien Klin Wochenschr*. 2003;115 Suppl 2:2-5.
42. Reubi JC. Somatostatin and other Peptide receptors as tools for tumor diagnosis and treatment. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:51-56.
43. Schindl M, Niederle B, Hafner M, et al. Stage-dependent therapy of rectal carcinoid tumors. *World J Surg*. 1998;22(6):628-633; discussion 634.
44. Ruzniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2006;84(3):158-164.
45. Hou W, Schubert ML. Treatment of gastric carcinoids. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007;10(2):123-133.
46. Akerstrom G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(1):87-109.
47. Plöckinger U, Wiedenmann B. Neuroendocrine tumors. *Biotherapy*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(1):145-162.
48. Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol*. 2004;15(6):966-973.
49. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology*. 2004;80(6):394-424.
50. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol*. 2004;22(23):4762-4771.

51. Bajetta E, Catena L, Procopio G, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007;59(5):637-642.
52. Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol*. 2001;12 Suppl 2:S111-114.
53. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas*. 2010;39(6):753-766.
54. Vogl TJ, Gruber T, Naguib NN, Hammerstingl R, Nour-Eldin NE. Liver metastases of neuroendocrine tumors: treatment with hepatic transarterial chemotherapy using two therapeutic protocols. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(4):941-947.
55. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer*. 2005;104(8):1590-1602.
56. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12(1):231-242.
57. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2124-2130.
58. Lepage C, Ciccolallo L, De Angelis R, et al. European disparities in malignant digestive endocrine tumours survival. *Int J Cancer*. 2010;126(12):2928-2934.
59. Perez EA, Koniaris LG, Snell SE, et al. 7201 carcinoids: increasing incidence overall and disproportionate mortality in the elderly. *World J Surg*. 2007;31(5):1022-1030.
60. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijen ML, Taal BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol*. 2001;12(9):1295-1300.
61. Anlauf M, Garbrecht N, Bauersfeld J, et al. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch*. 2007;451 Suppl 1:S29-38.

62. Scherübl H, Schaaf L, Raue F, Faiss S, Zeitz M. Hereditary neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors and multiple endocrine neoplasia type 1. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004;129(13):689-692.
63. Scherübl H, Schaaf L, Raue F, Faiss S, Zeitz M. Hereditary neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors and multiple endocrine neoplasia type 1. I. Diagnosis. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004;129(12):630-633.
64. Hassan MM, Phan A, Li D, et al. Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study. *Int J Cancer.* 2008;123(4):867-873.
65. Hassan MM, Phan A, Li D, et al. Family history of cancer and associated risk of developing neuroendocrine tumors: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(4):959-965.
66. Hiripi E, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Familial gastrointestinal carcinoid tumours and associated cancers. *Ann Oncol.* 2009;20(5):950-954.
67. Kaerlev L, Teglbjaerg PS, Sabroe S, et al. The importance of smoking and medical history for development of small bowel carcinoid tumor: a European population-based case-control study. *Cancer Causes Control.* 2002;13(1):27-34.
68. Zar N, Garmo H, Holmberg L, Rastad J, Hellman P. Long-term survival of patients with small intestinal carcinoid tumors. *World J Surg.* 2004;28(11):1163-1168.
69. Zar N, Garmo H, Holmberg L, Hellman P. Risk of second primary malignancies and causes of death in patients with adenocarcinoma and carcinoid of the small intestine. *Eur J Cancer.* 2008;44(5):718-725.
70. Habal N, Sims C, Bilchik AJ. Gastrointestinal carcinoid tumors and second primary malignancies. *J Surg Oncol.* 2000;75(4):310-316.
71. Vollständigkeit der Krebsregistrierung nach Bundesländern und Diagnosejahren Krebs insgesamt (ICD-10 C00-C97, ohne C44). GKR Registerstelle; 2010. (Accessed November 6, 2010, at http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/vollzaehligkeiten/laender.pdf?start&t_s=1274191108&file=laender.pdf.)
72. Doll R, Payne P, Waterhouse J, International Union against Cancer. Cancer incidence in five continents A technical report. Berlin: Springer; 1966.

73. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, International Union against Cancer, ebrary Inc. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Chichester, West Sussex, UK ;Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009.
74. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006;449(4):395-401.
75. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2007;451(4):757-762.
76. Scherübl H, Cadiot G, Jensen RT, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy.* 2010;42(8):664-671.
77. Scherübl H, Faiss S, Jahn HU, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: good prognosis with early detection. *Dtsch Med Wochenschr.* 2009;134(30):1529-1535.
78. Lodato F, Azzaroli F, Turco L, et al. Adverse effects of proton pump inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(2):193-201.
79. McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(6):624-631.
80. Scherübl H, Jensen RT, Cadiot G, Stolzel U, Klöppel G. Neuroendocrine tumors of the small bowels are on the rise: Early aspects and management. *World J Gastrointest Endosc.* 2010;2(10):325-334.
81. Stock C, Haug U, Brenner H. Population-based prevalence estimates of history of colonoscopy or sigmoidoscopy: review and analysis of recent trends. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(2):366-381 e362.
82. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg.* 2004;240(1):117-122.
83. Sahm M, Pross M, Lippert H. Acute appendicitis - changes in epidemiology, diagnosis and therapy. *Zentralbl Chir.* 2011;136(1):18-24.
84. Stinner B, Rothmund M. Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(5):729-738.
85. Shaw PA. The topographical and age distributions of neuroendocrine cells in the normal human appendix. *J Pathol.* 1991;164(3):235-239.

86. Ohmann C, Franke C, Kraemer M, Yang Q. Status report on epidemiology of acute appendicitis. *Chirurg*. 2002;73(8):769-776.
87. Scherübl H. Rectal carcinoids are on the rise: early detection by screening endoscopy. *Endoscopy*. 2009;41(2):162-165.
88. Kimura W, Kuroda A, Morioka Y. Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases. *Dig Dis Sci*. 1991;36(7):933-942.
89. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol*. 2008;19(10):1727-1733.
90. Prokop M. Radiation dose in computed tomography. Risks and challenges. *Radiologe*. 2008;48(3):229-242.
91. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, et al. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann Surg*. 2005;241(5):776-783; discussion 783-775.
92. Maglinte DD, O'Connor K, Bessette J, Chernish SM, Kelvin FM. The role of the physician in the late diagnosis of primary malignant tumors of the small intestine. *Am J Gastroenterol*. 1991;86(3):304-308.
93. Zucker KA, Longo WE, Modlin IM, Bilchik AJ, Adrian TE. Malignant diathesis from jejunal-ileal carcinoids. *Am J Gastroenterol*. 1989;84(2):182-186.
94. Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiol Rev*. 1998;78(4):1087-1108.
95. Gerstle JT, Kauffman GL, Jr., Koltun WA. The incidence, management, and outcome of patients with gastrointestinal carcinoids and second primary malignancies. *J Am Coll Surg*. 1995;180(4):427-432.
96. Hemminki K, Li X. Familial carcinoid tumors and subsequent cancers: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer*. 2001;94(3):444-448.
97. Lampert T. Rauchen – Aktuelle Entwicklungen bei Erwachsenen. *GBE kompakt* 2(4). Robert Koch-Institut-Berlin; 2011. (Accessed on 20 June, 2011, http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2011_4_Rauchen.pdf?__blob=publicationFile)
98. Icks A, Rathmann W, Rosenbauer J, Giani G. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 24, Diabetes mellitus. Berlin: Robert Koch-Institut; 2005.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sören Marian Zappe, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Aktuelle Epidemiologie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Neoplasien“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE- www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Scherübl für den Vorschlag des Themas dieser Dissertation und für die stete, vertrauensvolle und verlässliche Zusammenarbeit. Ohne seinen Enthusiasmus für und seine Kenntnisse über die neuroendokrinen Neoplasien wäre diese Arbeit nicht in der jetzigen Form möglich gewesen.

Gleichzeitig möchte ich den Mitarbeitern des Gemeinsamen Krebsregisters der neuen Bundesländer und Berlins (GKR) meinen Dank für das zur Verfügung stellen der Daten und kritische Beraten aussprechen. Namentlich sind dies Frau Dr. med. Eisinger, Frau Streller und Herr Stabenow.

In meinem privaten Umfeld danke ich meiner Mutter, meinen Großeltern und Johannes für ihre ständige Unterstützung und Motivation.