

3. Methodik

Deutschlandweit existieren nur wenige Zentren, die sich auf die Behandlung von Patienten mit neuroendokriner Tumorerkrankung spezialisiert haben. Datengrundlage der vorliegenden Arbeit sind die Krankengeschichten der Patienten des Zentrums der Universitätsmedizin Berlin (Campus Benjamin Franklin und Campus Virchow-Klinikum), die hier zwischen 1980 und 2003 behandelt oder konsiliarisch gesehen wurden.

Voraussetzung zum Einschluss in die vorliegende Datenauswertung war die histologische Sicherung eines neuroendokrinen Tumors.

Zunächst wurde anhand der relevanten Fragestellungen ein Studienbuch zur standardisierten Erfassung der Daten erarbeitet (siehe Anhang).

Anschließend wurde jede Krankengeschichte in ein eigenes Studienbuch übertragen. Fehlende Werte wurden dabei als solche erfasst. Die Daten des Studienbuchs wurden für die statistische Analyse in SPSS 10.0 übertragen.

Zur Darstellung des klinischen Verlaufs der Erkrankung wurden das Datum der Erstdiagnose, das Datum des erstmalig festgestellten Fortschreitens der Erkrankung und das Datum des Versterbens bzw. des letzten Patientenkontakts erfasst. Das Datum der Erstdiagnose entsprach dem Datum des histologischen Befundes bzw. bei fehlendem histologischen Befund dem Datum der ersten Epikrise, in der die Diagnose als gesichert zu betrachten war. Als progressiv wurde die Erkrankung dann angesehen, wenn bildmorphologisch ein Progress dokumentiert war oder aus den Epikrisen eine deutliche Verschlechterung des klinischen Zustands des Patienten aufgrund seiner Tumorerkrankung vor allem spezifiziert durch Zunahme der Funktionalität hervorging. Die Zuordnung der Todesursache erfolgte entweder entsprechend dem Obduktionsbericht oder der zugehörigen Epikrise. Unklare Todesursachen wurden als solche in die Statistik aufgenommen.

Die Daten zur histologischen Charakterisierung wurden den histologischen Befunden entnommen. Da vor allem bei den älteren histologischen Befunden eine Capella-Klassifikation nicht angegeben war, wurden diese, sofern möglich, anhand der vorliegenden Informationen vor allem zum Metastasierungsgrad bei Erstdiagnose analog Capella¹¹ nachträglich eingestuft. Die Primariusgröße wurde den histologischen Befunden entnommen, dort nicht angegebene Daten wurden anhand der Bildgebung oder des intraoperativen Befundes erhoben.

Die Zielsetzung der operativen Therapie war den Operationsberichten bzw. den Epikrisen der chirurgischen Abteilungen zu entnehmen. Als eine im Ergebnis kurative Operation wurde nur eine dokumentierte R0-Resektion angesehen.

Als wichtigste funktionelle Bildgebung bei neuroendokrinen Tumoren wurde die Somatostatinrezeptorzintigraphie erfasst.

Folgende Variablen wurden berechnet:

- Alter bei Erstdiagnose: Differenz zwischen dem Datum der Erstdiagnose und dem Geburtsdatum des Patienten
- Überlebenszeit:
Differenz zwischen dem Todesdatum und dem Datum der Erstdiagnose bzw. Differenz zwischen dem Datum des letzten Patientenkontakts und dem Datum der Erstdiagnose
- Dauer der klinischen Symptomatik vor Stellung der Erstdiagnose:
Differenz zwischen dem Datum der Erstdiagnose und dem Datum des erstmaligen Auftretens klinischer Symptome, die dem neuroendokrinen Tumor zuzuordnen waren
- Zeitspanne bis zum Progress der Erkrankung unter einer Therapie:
Differenz zwischen dem Datum, bei dem eine Therapie wegen eines bildmorphologisch dokumentierten oder anhand klinischer Kriterien festgestellten Progresses abgebrochen wurde und dem Datum des Therapiebeginns
- Zeitspanne bis zum Auftreten eines postoperativen Rezidivs: Differenz zwischen dem Datum des bildmorphologisch dokumentierten Rezidivs und dem Datum der operativen Therapie (R0-Resektion)
- Postoperative Überlebenszeit:
Differenz zwischen dem Todesdatum und dem Datum der operativen Therapie bzw. Differenz zwischen dem Datum des letzten Patientenkontakts und dem Datum der operativen Therapie
- 5-Jahres-Überleben
1a) 5-Jahres-Überleben:
Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier (Schätzung) mit anschließender Ablesung des prozentualen Anteils Überlebender in der graphischen Darstellung bei 60 Monaten

1b) NET-assoziiertes 5-Jahres-Überleben:

Berechnung in Analogie zum 5-Jahres-Überleben, Endpunkt Tod durch neuroendokrine Tumorerkrankung

2a) Tatsächliche 5-Jahres-Überlebensrate des Gesamtkollektivs:

$$\text{5-Jahres-Überlebensrate[\%]} = b * 100 / b + c - a$$

a: Patienten (noch in Betreuung oder „lost to follow up“) mit einer Überlebenszeit <5 Jahren zum Zeitpunkt der Berechnung

b: alle Patienten mit einer Überlebenszeit von >5 Jahren

c: Patienten, die innerhalb von 5 Jahren verstarben

2b) Tatsächliche NET-assoziierte 5-Jahres-Überlebensrate des Gesamtkollektivs:

Berechnung in Analogie zur tatsächlichen 5-Jahresüberlebensrate, Endpunkt Tod durch neuroendokrine Tumorerkrankung

Zur Deskription des Patientenkollektivs wurden die retrospektiv erhobenen Daten zunächst mittels Statistiksoftware SPSS Version 10.0 hinsichtlich der Häufigkeiten von patientenbezogenen und tumorbezogenen Merkmalen ausgewertet. Die relativen Häufigkeiten beziehen sich auf die jeweils zur Verfügung stehenden Daten und nicht auf das Gesamtkollektiv.

Zur Identifizierung prognostisch relevanter Faktoren für das Überleben wurden univariate Analysen und eine multivariate Analyse durchgeführt.

In den univariaten Analysen wurden einzelne, potentiell prognostisch wichtige Faktoren für NET-assoziierten Tod mittels Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier (Signifikanzniveau $p=0,05$) erfasst. Folgende Parameter gingen in die univariaten Analysen ein: Tumorlokalisierung nach embryonalem Ursprung, Pankreas-NET vs. ilealem NET, Vorhandensein von Metastasen bei ED, Vorhandensein einer klinischen Symptomatik bei ED, Vorhandensein eines Hypersekretionssyndroms bei ED, Vorhandensein eines Karzinoidsyndroms bei ED, Tumorgröße, Höhe der Wachstumsfraktion (Ki67), immunhistologische Positivität für Chromogranin A, Nachweis von Somatostatinrezeptoren in der Somatostatinrezeptorzintigraphie und stattgehabte operative Therapie.

In der multivariaten Analyse wurden mehrere, voneinander unabhängige Risikofaktoren für NET-assoziierten Tod mittels Cox-Regression-Modell unter Adjustierung für Alter

und Geschlecht (backward selection, Niveau 0,05, Programm SAS) erfasst. Folgende Parameter gingen in die multivariate Analyse ein: Lokalisation (Foregut / Midgut-Hindgut / unbekannt), Primärtumorgröße (< 2,5 cm / > 2,5 cm / unbekannt), Funktionalität, klinische Symptomatik bei ED, Vorhandensein von Metastasen bei ED, Lymphknotenbefall, operative Therapie.