

4. Ergebnisse

4.1. Charakteristik des Patientenkollektivs

399 Patienten mit einem histologisch belegten neuroendokrinen Tumor wurden behandelt oder konsiliarisch gesehen (18,5%). 67,4% (269/399) der Patienten wurden nach auswärtig gestellter Erstdiagnose zugewiesen. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 25 Monate (Spannbreite 0-268).

4.1.1. Epidemiologie

Das Alter bei Erstdiagnose betrug im Median 54 Jahre (Spannbreite 7-85 Jahre) bei ausgeglichener Geschlechterverteilung (w/m=48,1%/51,9%). Bei 7,1% (28/295) Patienten fand sich ein Zweitmalignom, das nicht mit dem MEN I-Syndrom assoziiert war. In abnehmender Häufigkeit fanden sich:

Prostatakarzinom (n=9),

Nierenzellkarzinom (n=4)

Mammakarzinom (n=3)

Kolonkarzinom (n=3)

andere (n=9)

Bei 1,4% (4/282) lag ein MEN-I-Syndrom vor.

4.2. Tumorcharakteristika

4.2.1. Lokalisation, Primariusgröße und Metastasierungsverhalten

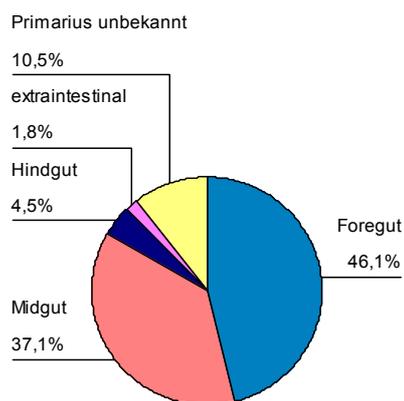
4.2.1.1. Lokalisation

Die Verteilung der Primärtumorlokalisation ist in Tabelle 3 und Diagramm 1 wiedergegeben.

Tab.3: Verteilung der Primärtumorlokalisation (n=399)

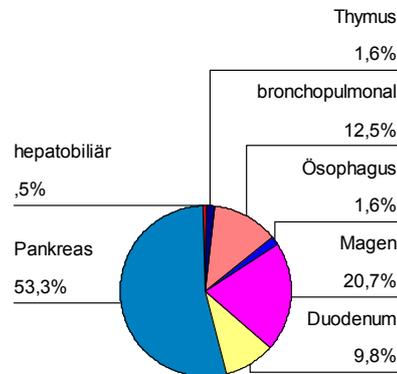
Primariuslokalisation embryonaler Ursprung	Primariuslokalisation organbezogen	Häufigkeit absolut	Häufigkeit prozentual
Foregut 46,1% (n=184)	Thymus	3	0,8
	tracheobronchopulmonal	23	5,8
	Ösophagus	3	0,8
	Magen	38	9,5
	Duodenum	18	4,5
	Pankreas	98	24,6
	hepatobiliär	1	0,3
Midgut 37,1% (n=148)	Jejunum	11	2,8
	Ileum	104	26,1
	Appendix	22	5,5
	Zökum	10	2,5
	Kolon ascendens	1	0,3
Hindgut 4,5% (n=18)	Kolon sigmoideum	1	0,3
	Rektum	17	4,2
Extraintestinal 1,8% (n=7)	Ovarien	3	0,8
	andere	4	1,0
Unbekannt 10,5% (n=42)		42	10,5
Gesamt		399	100,0

Diagramm 1: Verteilung der Primärtumorlokalisation nach embryonalem Ursprung⁹ (n=399)



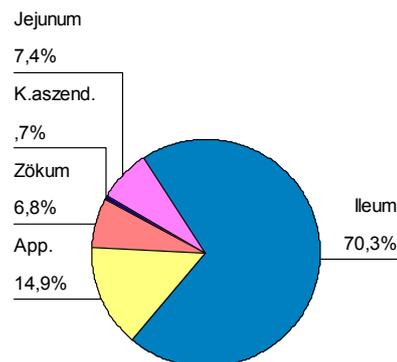
In der Gruppe der Vorderdarntumoren war der pankreatische neuroendokrine Tumor mit 53,3% (98/184) am häufigsten vertreten (Diagramm 2).

Diagramm 2: organbezogene Lokalisation der Vorderdarntumoren (n=184)



In der Gruppe der Mitteldarntumoren fand sich hauptsächlich der neuroendokrine Tumor des terminalen Ileums (70,3%, 104/148) (Diagramm 3).

Diagramm 3: organbezogene Lokalisation der Mitteldarntumoren (n=148)

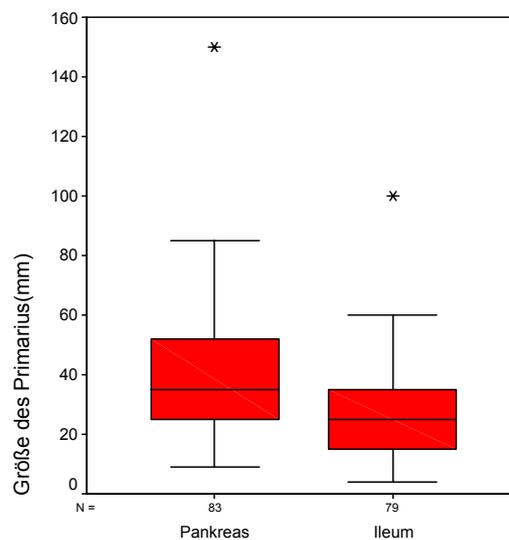


94,4% (17/18) der Hinterdarntumoren befanden sich im Bereich des Rektums, ein neuroendokriner Tumor war im Kolon sigmoideum lokalisiert. Keiner der Tumoren wies eine Funktionalität auf.

4.2.1.2. Primariusgröße

Bei 67,7% (270/399) war eine Angabe über die Primariusgröße verfügbar. Die Primariusgröße lag im Median bei 25 mm (Spannbreite 2-170 mm). Es zeigten sich deutliche Unterschiede für die beiden häufigsten Vertreter der Foregut-bzw. Midguttumoren: Pankreatische Tumoren waren bei Erstdiagnose im Median 35 mm groß (Spannbreite 9-150 mm), ileale Tumoren 25 mm (Spannbreite 4-100 mm) (Diagramm 4).

Diagramm 4: Primariusgröße nach Lokalisation (n=162)



4.2.1.3. Metastasierungsverhalten

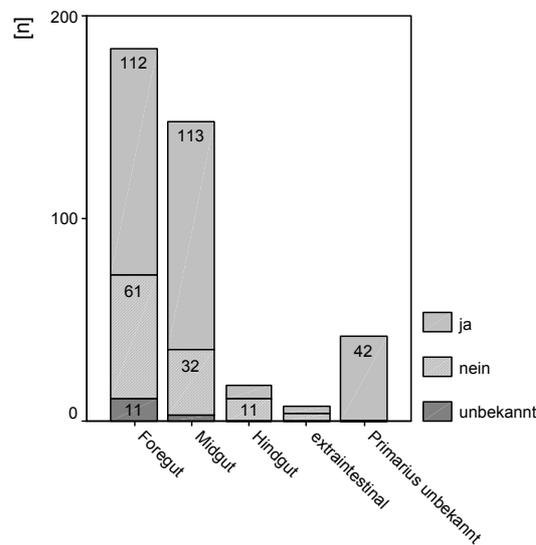
Bei 69,4% (277/385) lag bei Erstdiagnose eine Metastasierung vor. Das Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation bei Erstdiagnose und im gesamten Krankheitsverlauf ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tab.4: Metastasierungsverhalten in Abhängigkeit von der Primariuslokalisierung

Tumorlokalisierung	Metastasen bei ED		Metastasen gesamt	
	Häufigkeit absolut	Häufigkeit prozentual	Häufigkeit absolut	Häufigkeit prozentual
Thymus	3	100	3,0	100
bronchopulmonal	14	74	18	95
Ösophagus	3	100	3,0	100
Magen	11	30	13	35
Duodenum	9	50	10	56
Pankreas	71	77	77	84
Hepatobiliär	1	100	1,0	100
Jejunum	9	82	10	91
Ileum	92	91	97	96
Appendix	3	14	3,0	14
Zökum	8	80	10	100
Kolon ascendens	1	100	1,0	100
Kolon sigmoideum	0	0	0,0	0
Rektum	7	41	8	47
Ovarien	2	67	2	67
Andere	1	25	1	25
Unbekannt	42	100	42	100

Vorderdarm- und Mitteldarmtumoren waren bei Erstdiagnose deutlich häufiger metastasiert als Hinterdarmtumoren (Diagramm 5).

Diagramm 5: Metastasierung bei Erstdiagnose (n=385)



Bei 14,3% (55/385) lag bei ED ausschließlich eine Metastasierung in die lokoregionären Lymphknoten vor, bei 69,7% (191/274) fand sich eine Fernmetastasierung.

Hauptmetastasierungsorgan war die Leber, weitere Metastasenlokalisationen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tab.5: Metastasenlokalisation bei ED (n=190)

Metastasenlokalisation	Metastasen bei ED	
	Häufigkeit absolut	Häufigkeit prozentual
Leber	161	85
Peritoneum	35	18
Skelett	16	8
andere intraabdominell	11	6
Lunge	7	4
extraabdominell	15	8
zerebral	2	1

Bei 61,8% (186/301) traten im Verlauf der Erkrankung neue Metastasen auf. Hauptmanifestationslokalisation neuer Metastasen war ebenfalls die Leber (Tabelle 6)

Tab.6: Lokalisation von im Krankheitsverlauf neu aufgetretenen Metastasen (n=171)

Metastasenlokalisation	neue Metastasen	
	Häufigkeit absolut	Häufigkeit prozentual
Leber	146	85
Peritoneum	35	21
Skelett	27	16
Lunge	22	13
extraabdominell	20	12
andere intraabdominell	9	5
Zerebral	5	3

4.2.2. Histologie und Klassifikation

Bei allen Patienten lag ein histologisch gesicherter neuroendokriner Tumor vor. In 273 Fällen wurde die Diagnose durch Biopsie bzw. postoperative Aufarbeitung des Primarius gestellt, bei 53 Patienten durch Biopsie von Lebermetastasen und bei 43 Patienten durch Biopsie anderer tumorbefallener Areale. Bei 30 Patienten ließ sich retrospektiv das zur histologischen Sicherung angewandte Verfahren nicht klären.

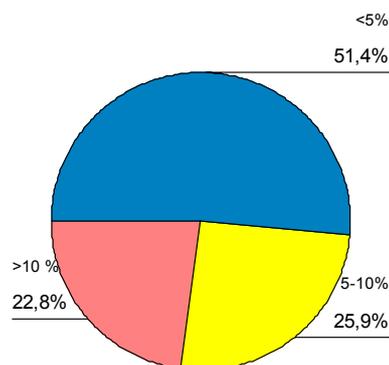
Die Zellmorphologie wurde überwiegend als intermediärzellig (65,4%, 125/191) oder kleinzellig (28,8%, 55/191) mit geringgradigen (70,3%, 187/266) oder mittelgradigen (22,2%, 59/266) Atypien beschrieben.

Die immunhistologischen Marker Chromogranin und Synaptophysin waren in 295 bzw. 253 Fällen untersucht worden. In 90,8% (268/295) der Tumoren ließ sich Chromogranin nachweisen, Synaptophysin in 100% (253/253). Von den 27 Chromogranin-negativen Tumoren lag in 18 Fällen die Capella-Klassifikation vor. Es fanden sich 9 hochgradig maligne, 8 niedriggradig maligne und ein benigner Tumor.

Angaben zur Angio- und Neuralscheideninvasion wurden in der Mehrzahl der histologischen Befunde nicht getroffen.

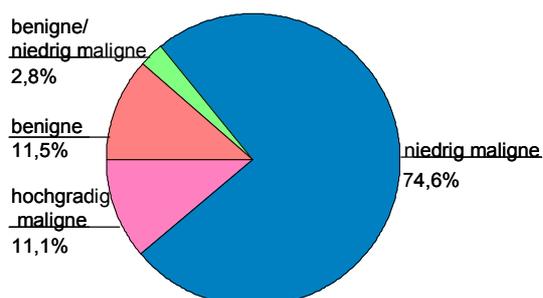
Bei 65% (259/399) der Patienten war die Wachstumsfraktion (Ki67) verfügbar, die Verteilung ist in Diagramm 6 wiedergegeben.

Diagramm 6: Verteilung der Wachstumsfraktion Ki67 (n=259)

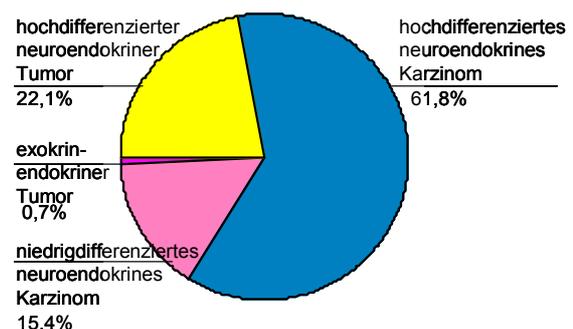


Für 63% (252/399) bzw. 34% (136/399) der Tumoren lag eine Klassifikation nach Capella bzw. WHO vor. Nach Capella wurden 75% (188/252) der Tumoren den niedrig malignen neuroendokrinen Tumoren zugeordnet (siehe Diagramm 7a), analog dazu dominierte in der Klassifikation nach der WHO mit 62% (84/136) die Gruppe der hochdifferenzierten neuroendokrinen Karzinome (Diagramm 7b).

Diagramm 7a: Capella-Klassifikation (n=252)



7b: WHO-Klassifikation (n=136)



4.2.3. Klinische Symptomatik

Für 83,9% (335/399) waren Angaben über die klinische Symptomatik bei ED verfügbar. 87,2% (292/335) hatten klinische Symptome, diese führten nach im Median 4 Monaten (Spannbreite 0-250 Monate) zur Diagnose. Bei 12,8% (43/335) der Patienten lagen keine Symptome bei ED vor. Hier ergab sich die Verdachtsdiagnose durch eine im Rahmen einer Routineuntersuchung veranlassten Sonographie des Abdomens.

4.2.3.1. Allgemeine Symptomatik

Unter dem Begriff allgemeine Symptomatik wurden alle durch den Tumor bedingten unspezifischen klinischen Symptome zusammengefasst. Die für neuroendokrine Tumore spezifischen Hypersekretionssyndrome werden im nachfolgenden Kapitel gesondert analysiert und dargestellt.

69,5% (203/292) hatten bei ED eine unspezifische klinische Symptomatik ohne Hypersekretionssyndrom. Mit 78,8% (160/203) war eine abdominelle Schmerz-Symptomatik das führende allgemeine Symptom, bei 17,7% (36/203) der Patienten bestand ein Subileus/Ileus. Weitere unspezifische Symptome waren in abnehmender Häufigkeit:

- Gewichtsverlust (36,0%, 74/203)
- Leistungsknick (16,7%, 34/203)
- gastrointestinale Blutung (10,3%, 21/203)
- Nachtschweiß (7,9%, 16/203)
- Ikterus (4,4%, 9/203)
- unklares Fieber (2,5%, 5/203)
- Tumormasse palpabel (2,5%, 5/203).

4.2.3.2. Hypersekretionssyndrom

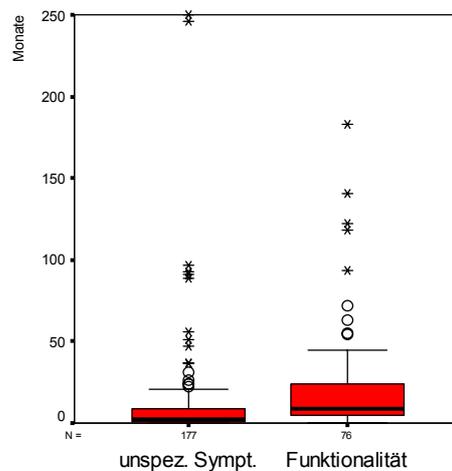
31% (89/292) der Patienten wiesen bei ED ein Hypersekretionssyndrom auf. Folgende Hypersekretionssyndrome waren in abnehmender Häufigkeit bei ED klinisch apparent:

- Karzinoidsyndrom 70,8% (63/89)
- Zollinger-Ellison-Syndrom 16,9% (15/89)
- Insulinom 9,0% (8/89)

- Verner-Morrison-Syndrom 2,2% (2/89)
- Glucagonom 1,1% (1/89)

Ein Hypersekretionssyndrom ging der Diagnose eines neuroendokrinen Tumors im Median 9 Monate (Spannbreite 0-183 Monate) voraus. Im Vergleich dazu führte bei Patienten ohne Hypersekretionssyndrom die unspezifische allgemeine Symptomatik nach im Median 2 Monaten (Spannbreite 0-250 Monate) zur Diagnose (Diagramm 10).

Diagramm 10: Zeitspanne zwischen dem Auftreten der klinischen Symptomatik und der Diagnosestellung bei Patienten mit unspezifischen Symptomen ohne Funktionalität vs. Funktionalität bei ED



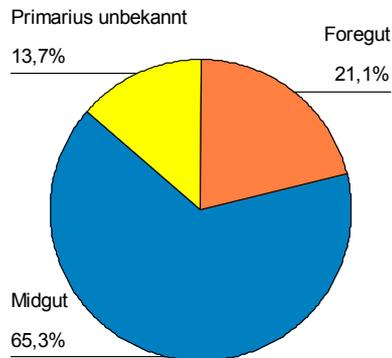
Bei 11% (33/292) der Patienten trat erst im Verlauf der Tumorerkrankung eine Funktionalität auf, so dass insgesamt 41,7% (122/292) der Patienten eine Funktionalität aufwiesen. Folgende Hypersekretionssyndrome traten über den gesamten Krankheitsverlauf in abnehmender Häufigkeit auf:

- Karzinoidsyndrom 77,9% (95/122)
- Zollinger-Ellison-Syndrom 13,1% (16/122)
- Insulinom 6,6% (8/122)
- Verner-Morrison-Syndrom 1,6% (2/122)
- Glukagonom 0,8% (1/122).

Das häufigste Hypersekretionssyndrom war mit 77,9% (95/122) das Karzinoidsyndrom (Diagramm 11). Es wurde vor allem bei den Midguttumoren beobachtet (65,3%, 62/95), aber auch bei Foreguttumoren (21,1%, 20/95). Bei 12 Patienten mit Metastasen eines

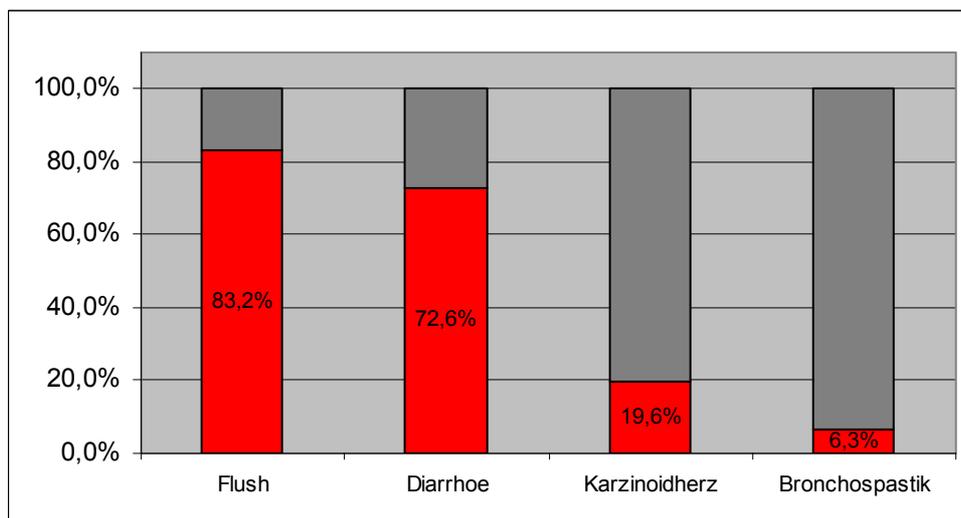
neuroendokrinen Tumors bei unbekannter Primariuslokalisation trat ein Karzinoidsyndrom auf.

Diagramm 11: Primariuslokalisation bei Karzinoidsyndrom (n=95)



Die Patienten litten vor allem unter Flushsymptomatik (83,2%, 79/95) und Diarrhoe (72,6%, 69/95), anfallsartige Luftnot war die Ausnahme (6,3%, 6/95) Bei 19,6% der Patienten (18/92) wurde echokardiographisch eine Endokardfibrose und damit eine kardiale Beteiligung im Rahmen der Tumorerkrankung festgestellt. (Diagramm 12).

Diagramm 12: prozentuale Häufigkeit des Vorkommens der Symptome im Rahmen des Karzinoidsyndroms (n=95)

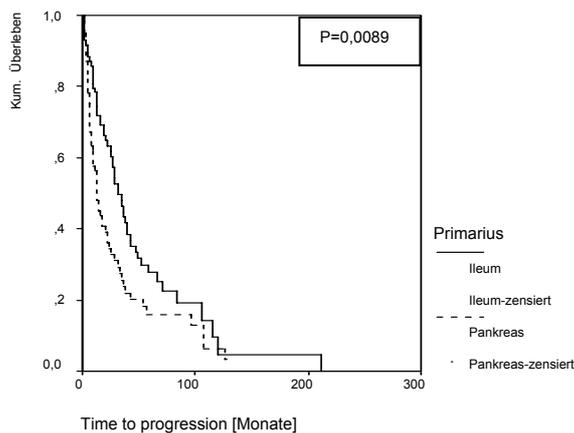


4.3. Therapie

4.3.1. Spontanverlauf

Insgesamt waren von 295 Patienten Daten über den Spontanverlauf vor Beginn einer medikamentösen Therapie verfügbar. Es kam im Median nach 17 Monaten mit einer großen Spannweite von 1-211 Monaten zu einem Fortschreiten der Erkrankung. Bei Betrachtung der beiden häufigsten Tumorlokalisationen ergab sich für die pankreatischen NET ein medianes Auftreten des Krankheitsprogresses nach 12 Monaten (Spannbreite 1-128 Monate) sowie für die ilealen NET nach 22,5 Monaten (Spannbreite 1-211 Monate). Dieser Unterschied ist in der univariaten Analyse nach Kaplan-Meier signifikant ($p=0,0089$, siehe Diagramm 13).

Diagramm 13: Progressionsfreies Überleben Pankreas vs. Ileum



4.3.2. Operative Therapie

Bei 80,9% (321/397) der Patienten wurde eine Operation durchgeführt. Die einzelnen Operationsverfahren sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Operationsverfahren (n=321)

Operationsverfahren	absolute Häufigkeit (n/321)	prozentuale Häufigkeit
Probeparotomie	29	9,0
Primariusresektion	256	79,8
Lebermetastasenresektion	40	12,5
Resektion anderer intraabdomineller Metastasen	67	20,9
Resektion extraabdomineller Metastasen	5	1,6
andere Op-Verfahren	9	2,8

61,7% (198/321) der Patienten wurden mit kurativer Zielstellung operiert. Bei 70,2% (139/198) wurde die Operation als R0-Resektion beendet. 37,4% (52/139) der kurativ operierten Patienten erlitten nach im Median 20,6 Monaten (Spannbreite 1,2-186,7 Monate) ein Rezidiv. In 15,3% (8/52) handelte es sich um ein Lokalrezidiv, sonst neue Metastasierung. Die Unterschiede in den Rezidivzeiten nach R0-Resektion hinsichtlich der Tumorlokalisation waren nicht signifikant (20 Monate Foreguttumoren vs. 28 Monate Midguttumoren, Hindgut nur zwei Ereignisse).

Bei 27,3% (54/198) der Patienten wurde trotz des präoperativ kurativen Ansatzes die Operation als R1-bzw. R2-Resektion beendet, bei 2,5% (5/198) war das Operationsergebnis aus den Unterlagen nicht ersichtlich.

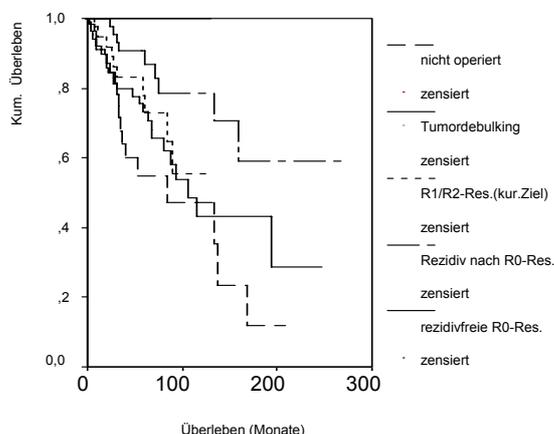
Bei der Überlebensanalyse für NET-assoziierten Tod nach Kaplan-Meier zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit rezidivfreier R0-Resektion gegenüber allen anderen Operationsergebnissen (siehe Tabelle 8 und Diagramm 13).

Tabelle 8: Operationsergebnis (n=350)

Op.-Ergebnis	n/350	Todesfälle	medianes ÜL (Mon)	P
R0-Res. ohne Rezidiv	54	0	*	0,0557
R0-Res. mit Rezidiv	52	9	*	
R1/R2-Res. (kur.Ziel)	54	10	*	0,0042
Tumordebulking	114	29	106	0,0007
keine Operation	76	19	85	0,0001

* Daten zur Abschätzung des medianen Überlebens nach Kaplan-Meier nicht ausreichend (siehe auch Diagramm 15)

Diagramm 13: Überlebensanalyse (Kaplan-Meier) für NET-assoziierten Tod nach Op.-Ergebnis (n=350)



4.3.3. Biotherapie

In antiproliferativer Intention erhielten 26% (105/397) der Patienten eine Biotherapie als primäre medikamentöse Therapie. Appliziert wurden Somatostatinanaloga (62,9%, 66/105), Interferon α (13,3%, 14/105) oder die Kombination von beiden Präparaten (23,8%, 25/105). Die Primarien waren zu etwa gleichen Teilen auf den Vorderdarm und den Mitteldarm verteilt (41,9% vs. 38,1%), in 14,3% (45/105) war der Primarius unbekannt. Bei 48,6% (51/105) konnte eine über im Median 22 Monate (Spannbreite 1-127 Monate) andauernde, meist nur vorübergehende stabile Krankheitsphase beobachtet werden. Insgesamt kam es im Beobachtungszeitraum in 83,3% (75/105) im Median nach 9 Monaten (Spannbreite 1-67 Monate) zum Krankheitsprogress. Unterschiede im Ansprechen bezüglich der Primariuslokalisation zeigten sich nicht.

24,6% (97/394) erhielten eine Biotherapie in antisekretorischer Intention. Zur symptomatischen Behandlung bei Patienten mit einem Hypersekretionssyndrom wurden vor allem Somatostatinanaloga eingesetzt, meist in Form von Octreotid zur täglichen subkutanen Applikation (57,7%, 56/97) oder in monatlich intramuskulär zu applizierender Depotform (34,0%, 33/97). Ferner wurden auch Lanreotid (21,6%, 21/97), Interferon α -2b in unpegylierter (19,6%, 19/97) und pegylierter Form (4,0%, 4/97), Protonenpumpeninhibitoren (11,3%, 11/97) und Diazoxid (2,1%, 2/97) eingesetzt. Bei 91,8% (89/97) der Patienten lagen Angaben zur Wirksamkeit der antisekretorischen Therapie vor: 38% (34/89) waren unter der antisekretorischen Therapie beschwerdefrei, in 58% (52/89) kam es zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik, 4% (3/89) sprachen nicht auf die Medikation an.

4.3.4. Chemotherapie

27% (108/397) der Patienten erhielten in 62% als primäre medikamentöse Therapie eine Chemotherapie. Appliziert wurde überwiegend Streptozotocin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure³⁹ (43,6%, 50/108), bei hochmalignen Tumoren Cisplatin in Kombination mit Etoposid³⁶ (13,0%, 14/108). Die Verteilung der Primarien ist in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Chemotherapie (n=108)

Primarius	absolute Häufigkeit (n/108)	prozentuale Häufigkeit (%)
Foregut	69	63,9
Midgut	20	18,5
Hindgut	1	0,9
extraintestinal	4	3,7
unbekannt	14	13
Gesamt	108	100

Bei 55,6% (60/108) konnte eine über im Median 9 Monate (Spannbreite 1-89 Monate) währende stabile Krankheitsphase beobachtet werden, insgesamt kam es in 63,9% (69/108) im Median nach 5 Monaten (Spannbreite 1-24 Monate) zum Krankheitsprogress. Unterschiede im Ansprechen bezüglich der Primariuslokalisation zeigten sich nicht.

4.3.4. Andere Therapieformen

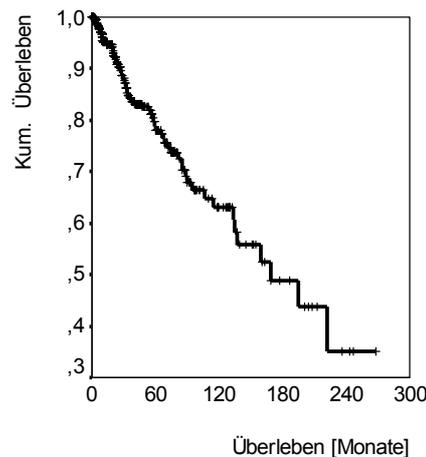
20 Patienten wurden mit einer Radiotherapie, meist Yttrium-DOTATOC ⁴¹ behandelt, drei Patienten erhielten eine laserinduzierte Thermotherapie.

4.4. Überleben und prognostische Faktoren für NET-assoziierten Tod

4.4.1 Kumulative 5-Jahres-Überlebensrate (Kaplan-Meier) und Nachbeobachtung

Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten betrug 169 Monate, die kumulative 5-Jahresüberlebensrate 78% (Kaplan-Meier-Analyse, Endpunkt NET-assoziiertes Tod, Diagramm 14).

Diagramm 14: Überlebensanalyse (Kaplan-Meier) für NET-assoziierten Tod (n=399)



Das Vorhandensein von Metastasen bei ED verringerte die 5-JÜLR auf 72% vs. 92% 5-JÜLR ohne Nachweis von Metastasen bei ED. Bezogen auf die Primärtumorlokalisation betrugen die kumulativen 5-JÜLR für Foreguttumoren 73% (Pankreas 70%) und für Midguttumoren 86% (Jejunum/Ileum 86%).

24% der Patienten (97/399) verstarben im Nachbeobachtungszeitraum, bei 36% (145/399) lagen keine Daten zum Verlauf und zum Überleben vor („lost to follow-up“). Bei 82,5% (80/97) der Patienten konnte die Todesursache eindeutig zugeordnet werden. Haupttodesursache war mit 70,1% (68/80) die neuroendokrine Tumorerkrankung. Das mediane Überleben dieser Patienten lag bei 31,8 Monaten mit einer Spannweite von 220 Monaten (2-222 Monate). Im Gegensatz hierzu lag das mediane Überleben der 12 aus anderen Ursachen verstorbenen Patienten bei 59,5 Monaten.

4.4.2. Tatsächliche 5-Jahres-Überlebensrate

Die NET-assoziierte 5-Jahres-Überlebensrate für alle Patienten betrug 68%. Unterschiede fanden sich hinsichtlich der Primärtumorlokalisation.

Die tatsächliche 5-JÜLR der Patienten mit einem Foregut -NET war signifikant kürzer als die der Patienten mit einem Midgut-NET ($p=0,02$, Foregut vs. Midgut: 61% vs. 80%), noch deutlicher wird der Unterschied bei Analyse der beiden häufigsten Primariuslokalisationen (Pankreas vs. Ileum: mit 59% vs. 84%, $p=0,004$). Hinsichtlich des Vergleichs mit extraintestinaler Manifestation, unbekannter Primärtumorlokalisation sowie Hindgut-Tumoren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der 5-JÜLR.

Patienten ohne Metastasen bei Erstdiagnose hatten eine signifikant bessere 5JÜLR als Patienten mit Nachweis von Metastasen bei ED ($p=0,05$, keine vs. Vorhandensein von Metastasen bei ED: 83% vs. 61%).

4.4.3. Prognostische Faktoren – univariate Analysen

In der univariaten Analyse nach Kaplan-Meier zeigten sich wie in den Diagrammen 15-20 dargestellt für folgende Parameter signifikante Überlebensvorteile: Metastasen bei Erstdiagnose nicht vorhanden ($p=0,0024$), klinische Symptomatik bei Erstdiagnose nicht vorhanden ($p=0,0261$), Primärtumorgröße $\leq 2,5$ cm ($p=0,0006$), Ki67 $<5\%$ ($p<0,0001$), Chromogranin immunhistologisch positiv ($p=0,0105$), stattgehabte Operation ($p=0,0003$).

Diagramm 15: Vorhandensein von Metastasen bei ED (n=385)

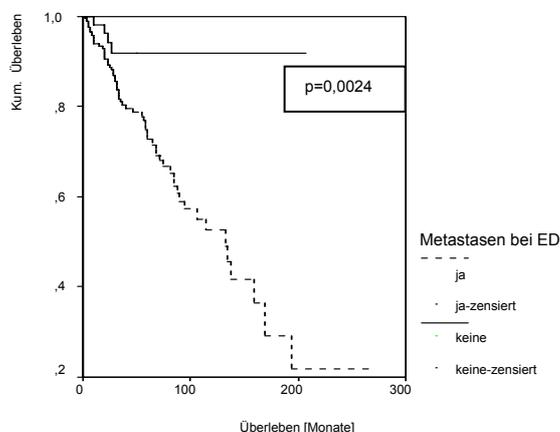


Diagramm 16: Vorhandensein einer klinischen Symptomatik bei ED (n=355)

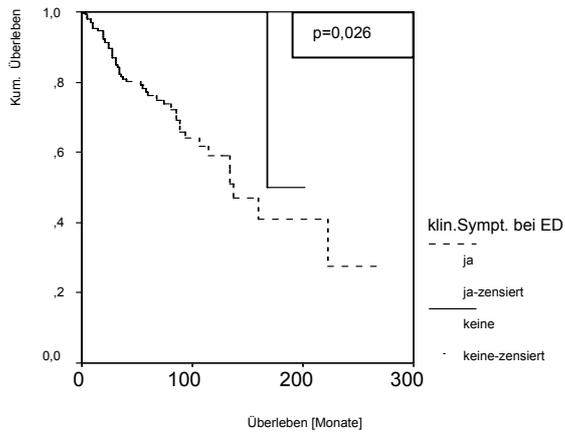


Diagramm 17: Größe des Primarius bei ED (n=270)

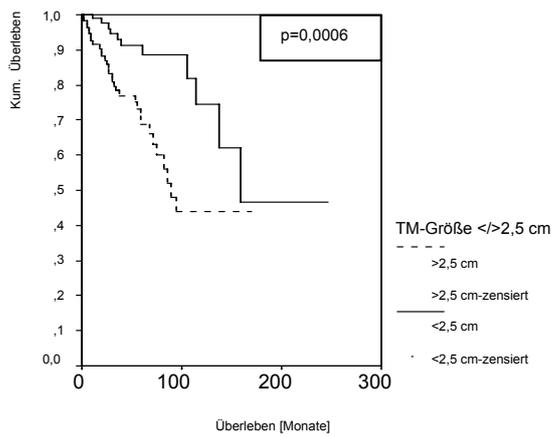


Diagramm 18: Höhe der Wachstumsfraktion (Ki67) bei ED (n=259)

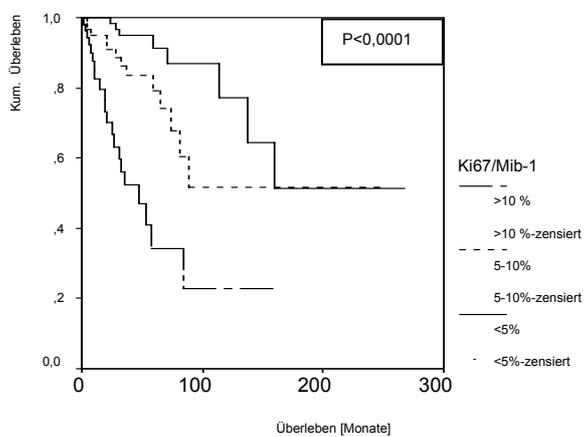


Diagramm 19: Immunhistochemische Positivität für CgA bei ED (n=295)

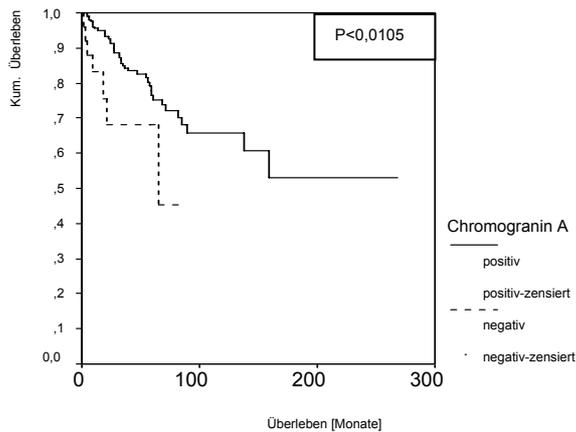
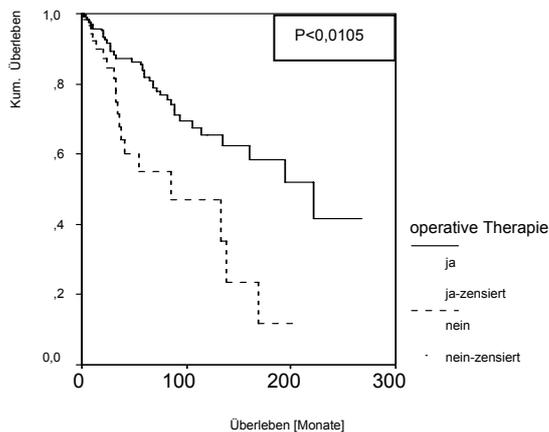


Diagramm 20: Stattgehabte operative Therapie (n=397)



Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich für das Vorhandensein einer Funktionalität bzw. eines Karzinoidsyndroms und für die Primärtumorlokalisation (embryonaler Ursprung und Pankreas vs. Ileum).

4.4.4. Prognostische Faktoren – multivariate Analyse

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 Erstdiagnose, Vorhandensein von Metastasen bei Erstdiagnose, Lymphknotenbefall und stattgehabte operative Therapie.

Ein Primärtumor >2,5cm und eine Wachstumsfraktion >5% sind voneinander unabhängige Faktoren, die signifikant mit einem höheren Risiko, an der malignen Grunderkrankung zu versterben, verbunden sind. Bei einer Wachstumsfraktion von >10% versechsfacht sich das Risiko. Das Vorliegen einer klinischen Symptomatik bei ED ist ebenfalls ein unabhängiger Risikofaktor für NET-assoziiertes Versterben, ist aber aufgrund des erhöhten Konfidenzintervalls nur bedingt als Prognosefaktor geeignet. Die mit einem Überlebensvorteil verbundene operative Therapie ist ebenfalls nur eingeschränkt als Prognosefaktor geeignet, da 2/3 der Patienten in kurativer Intention operiert wurden. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse für das Gesamtkollektiv sowie für die Subgruppe mit verfügbarem Ki 67-Wert sind in der Tabelle 10 dargestellt (Hazard ratio HR, 95%-Konfidenzintervall, p-Wert).

Tabelle 10: multivariate Analyse für prognostische Faktoren

	HR	95% KI	p
Gesamtkollektiv			
Primärtumorgröße > 2,5 cm	4,44	2,1 - 9,3	< 0,001
Primärtumorgröße unbekannt	2,79	1,1 - 6,9	0,027
Klin. Symptomatik vorhanden	8,2	1,1 - 63,5	0,049
Op	0,21	0,11-0,39	<0,001
Subgruppe (Ki 67 verfügbar)			
Primärtumorgröße > 2,5 cm	3,63	1,4 - 9,3	0,007
Primärtumorgröße unbekannt	6,02	1,6 - 23,3	0,009
Ki 67 5 -10%	3,99	1,3 - 12,0	0,010
Ki 67 > 10%	24,8	8,0 - 27,6	< 0,001