

5. Diskussion

Nachfolgend sollen Ergebnisse mit allen zu dieser Thematik verfügbaren Publikationen anderer Autoren verglichen und diskutiert werden. Dabei beschränkt sich die Diskussion aufgrund des Datenumfanges auf die folgenden Hauptfragestellungen: Epidemiologie, Tumorcharakteristika, klinische Symptomatik, prognostische Faktoren.

Die Ergebnisse werden wie bereits in der Fragestellung erläutert zum einen den Daten populationsbasierter Untersuchungen, zum anderen den Daten zentrumsbasierter Untersuchungen gegenübergestellt. Bei einer zentrumsbasierten Datenerhebung tritt ein erheblicher Selektionsbias auf, da davon auszugehen ist, dass tendenziell die Patienten mit durch maligne Tumoren bedingten schweren Krankheitsverläufen an ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden. Der große Vorteil zentrumsbasierter Datenauswertung besteht in der standardisierten Erfassung der Daten und der Erfassung großer Datenmengen vor dem Hintergrund wissenschaftlicher Fragestellungen. Bei einer populationsbasierten Datenerhebung werden Epidemiologie und Wachstumsverhalten der Tumoren aufgrund der hohen Anzahl untersuchter Patienten und des nicht existenten Selektionsbias realitätsnah reflektiert.

Derzeit sind fünf populationsbasierte Untersuchungen^{2 44 43 45 42} mit einer Patientenzahl von $n=433^{42}$ - 13715^2 und 19 relevante zentrumsbasierte Untersuchungen mit einer Patientenzahl von $n=27^{47}$ - 336^{48} publiziert.

Die vorliegenden Ergebnisse basieren, wie die hohe Zuweisungsrate von 67% (267/399) nach Erstdiagnose belegt, auf den Daten eines an einem Tertiärzentrum betreuten tendenziell nicht kurativ behandelten oder an rekurrenten NET erkrankten und damit ausgewählten Patientenkollektivs. Sie unterliegen daher dem oben erwähnten Selektionsbias und sind nur mit Einschränkung auf den allgemeinen Verlauf neuroendokriner Tumorerkrankungen und die allgemeine Tumorcharakteristik zu übertragen.

5.1. Epidemiologie

Die Geschlechterverteilung des vorliegenden Patientenkollektivs ist mit der anderer Studien vergleichbar, die Patienten waren bei Erstdiagnose im Median mit 54 Jahren geringfügig jünger als in der Literatur (55 Jahre⁴⁹ bis 62 Jahre⁵⁰) angegeben. Darauf lässt sich vermutlich auch die geringere Rate an Zweitmalignomen (7,1% vs. 10,8%⁵¹ bis 22%⁴⁹) zurückführen.

5.2. Tumorcharakteristika

5.2.1. Primärtumorlokalisation

Die vorliegenden Ergebnisse zur Verteilung der Primärtumorlokalisationen sind nur bedingt mit der Literatur vergleichbar. Ursächlich dafür sind unterschiedliche Angaben bzw. Zusammenfassungen einzelner Primariuslokalisationen je nach sprachraumtypisch verwendeten anatomischen Begriffen. Da die einzelnen Organzuordnungen in den Publikationen oft nicht angegeben wurden, war eine Nachberechnung zum Teil nicht möglich.

Tabelle 11 zeigt die Verteilung der Primärtumoren der vorliegenden Untersuchung im Vergleich mit der Primärtumorverteilung populationsbasierter Studien. Die Daten unterscheiden sich teilweise erheblich^{43 44 52 2 42}. Die höhere Zahl an Pankreastumoren ist einerseits mit dem am Campus etablierten Zentrum für Pankreaschirurgie zu erklären. Andererseits waren die zu den NET zählenden pankreatischen Inselzelltumoren in der WHO-Klassifikation von 1980, nach der die Tumoren bei der größten populationsbasierten Studie von Modlin et al.² klassifiziert wurden, noch nicht erfasst.

Die niedrige Rate an Appendixtumoren könnte darauf zurückzuführen sein, dass die bei einer Appendektomie gefundenen Appendixkarzinoide nach Resektion in sano aufgrund des benignen Verlaufes selten in einem Tertiärzentrum vorgestellt werden.

Das im Vergleich mit den amerikanischen Untersuchungen geringe Vorkommen von neuroendokrinen Tumoren des Rektums ist durch den hohen Anteil kaukasischstämmiger Patienten bedingt. Modlin et al. haben für afroamerikanische Patienten ein im Vergleich zu Kaukasiern 2,5-fach erhöhtes Auftreten von rektalen NET gezeigt².

Die Häufigkeit unbekannter Primariuslokalisationen ist vergleichbar mit der populationsbasierter Daten.

Tabelle 11: Verteilung der Primärtumoren im Vergleich zu populationsbasierten Studien aus der Literatur, alle Angaben in %

Primarius-lokalisierung	Charité (n=399)	Niederlande ¹ (n=2391)	Schweden ² (n=5184)	USA ³ (n=11427)	USA ⁴ (n=13715)	Schweiz ⁵ (n=433)
Foregut	46,1				33,7	
Pulmonal	5,8	21,8	9		25,4	18,2
Magen	9,5	4,3	4,8	7,2	4,2	4,4
Duodenum	4,5				2,7	
Pankreas	24,6	2,8			0,6	
Midgut	37,1		35,0 (Duodenum- Ileum)	44,7 (Duodenum- Ileum)	35,3	26,8 (Duodenum- Ileum)
Jejunum	2,8				1,8	
Ileum	26,1	14,6			14,8	
Appendix	5,5	27,4	22,6	16,7	12,7	
Zökum	2,5				3,9	
Kol.ascending	0,3				0,9	
Hindgut	4,5	11,3	11,6 (Kolon)	10,6 (Kolon)	18	40,2
Rektum	4,2	(Kolorektum)	7,7	19,6	14,2	(Kolorektum)
extraintestinal	1,8	5,1	9,3		1,2	
		0,6 (andere)		1,2 (andere)		
unbekannt	10,5	12,1			11,8	10,4 (andere)

¹ Quaadvlieg et al.⁴³, ² Hemminki et al.⁴⁴, ³ Maggard et al (SEER 1973-97)⁵², ,

⁴ Modlin et al. (SEER 1973-99 & NCI vor 1973)², , ⁵ Levi et al.⁴²

Tabelle 12 zeigt die Verteilung der Primärtumoren der vorliegenden Untersuchung im Vergleich mit der Primärtumorverteilung zentrumsbasierter Studien. Auch hier zeigt sich, dass die pankreatischen NET aufgrund des Zentrums für Pankreaschirurgie in Berlin überrepräsentiert sind. Die Autoren der beiden in den letzten Spalten der Tabelle aufgeführten Publikationen^{51 49} haben ausschließlich chirurgisch therapierte Patienten ausgewertet. Da bei Mid- und Hindgut-NET aufgrund zu erwartender Komplikationen durch das Tumorwachstum eine klare Operationsindikation besteht, ist die im Vergleich höhere Zahl von Mid- und Hindguttumoren in diesen Patientenkollektiven erklärbar.

Tabelle 12: Verteilung der Primärtumoren im Vergleich zu zentrumsbasierten Studien aus der Literatur, alle Angaben in %

Primarius-lokalisierung	Charité (n=399)	W MS Madison, USA ¹ (n=70)	Duke University, Durham, USA ^{2,3} (n=479)	Uppsala Univ., Schweden ⁴ (n=301)	MGH Boston, USA ⁵ (n=150)
Foregut	46,1	20	22	13	5,3
Pulmonal	5,8			7,6	
Magen	9,5		7,1	4,3	
Duodenum	4,5		3,8		5,3
Pankreas	24,6		11,1		
Midgut	37,1	51,4	41,5	85	69,4
Jejunum	2,8		3,1		
Ileum	26,1		35,3		38,7
Appendix	5,5				30,7
Zökum	2,5		3,1		
Kol.azsendens	0,3				
Hindgut	4,5	21,4	6,7	2	25,3
Rektum	4,2		6,7		12
extraintestinal	1,8				
unbekannt	10,5		29,8		

¹ van Gompel et al. ⁵¹, ² Onaitis et al. ⁴⁸, ³ Kirshbom et al. ⁵³, ⁴ Janson et al. ⁵⁰,

⁵ Shebani et al. ⁴⁹

5.2.2. Metastasierung

Populationsbasierte Zahlen zur Metastasierungshäufigkeit bei ED sind, wie Tabelle 13 zeigt, deutlich niedriger (Range 13% ² bis 34% ⁴⁵). Hier bestätigt sich die Hypothese, dass sich die Patienten, die in einem Tertiärzentrum betreut werden, hinsichtlich der Schwere ihrer Tumorerkrankung von den Patienten populationsbasierten Untersuchungen unterscheiden.

Tabelle 13: Metastasierungshäufigkeit in Abhängigkeit von der Primariuslokalisation im Vergleich zu populationsbasierten Studien aus der Literatur, alle Angaben in %

Primarius-lokalisation	Charité (n=399)	Niederlande ^{1,a} (n=2391)	Dänemark ² (n=297)	USA ^{3,a} (n=11427)
Foregut	64,7			
Pulmonal	73,7	4,8	17	
Magen	29,7	8,7		19,7
Duodenum	50			
Pankreas	77,2	42,6		
		25,8 (Duodenum- lleum)		30,2 (Duodenum- lleum)
Midgut	77,9			
Jejunum	81,8			
Ileum	91,1			
Appendix	13,6	1,5		27,3
Zökum	80,0			
Kol.aszendens	100,0			
		19,9 (Kolarektum)		32,5 (Kolon)
Hindgut	38,9			
Rektum	41,2			6,8
extraintestinal	42,9	9,4		

^a nur Fernmetastasen angegeben

¹ Quaedvlieg et al. ⁴³, ² Skuladottir et al. ⁵⁴, ³ Maggard et al (SEER 1973-97) ⁵²

Die Fernmetastasierungshäufigkeit von 69,7% entspricht der in anderen Tertiärzentren beobachteten Metastasierungshäufigkeit (Range 56% ⁴⁸ bis 77% ⁵⁵). Die genaue Verteilung ist in Tabelle 14 dargestellt. Drei Zentren ^{51 56 49} publizierten eine niedrigere Metastasierungshäufigkeit. Hier wurden ausschließlich chirurgisch therapierte Patienten analysiert, während bei allen anderen Tertiärzentren die wegen ihrer metastasierten Erkrankung im Rahmen rein palliativer Therapieansätze betreuten Patienten ebenfalls in die Datenanalyse eingingen.

Tabelle 14: Metastasierungshäufigkeit in Abhängigkeit von der Primariuslokalisation im Vergleich zu zentrumsbasierten Studien aus der Literatur, alle Angaben in %

Zentrum	n	Primariuslokalisation													
		Foregut	pulm.	Magen	Duod.	Pankr.	Midgut	Jej.	Ileum	App.	Zökum	Kol.asz.	Hindgut	Rektum	extraintest.
Charité Berlin, Deutschland	399	64,7	73,7	29,7	50	77,2	77,9	81,8	91,1	13,6	80,0	100,0	38,9	41,2	42,9
W MS Madison, USA ^{1,a}	70	57					20						25		
Duke University Durham, USA ²	366			55,9	27,8	100		86,7	76,3		73,3			46,9	
MHC Worcester USA ³	68								69						
Uppsala Univ. Schweden ^{4,a}	301		74	46			76						100		
MGH Boston, USA ⁵	150							70	4			55	24		
Inst. of Path. Washington ⁶	167							32							
Roswell Park Cancer Inst. Buffalo, USA ⁷	50					78									

^a nur Lebermetastasen angegeben

¹ van Gompel et al. ⁵¹, ² Onaitis et al. ⁴⁸, ³ Yantiss et al. ⁵⁶, ⁴ Janson et al. ⁵⁰, ⁵ Shebani et al. ⁴⁹, ⁶ Burke et al. ⁵⁷,

⁷ Chu et al. ⁵⁸

5.3. Klinische Symptomatik

Bei einem Drittel der Patienten lag bei ED ein Hypersekretionssyndrom vor. Populationsbasierte Daten zu dieser Fragestellung sind bislang nur von Soga et al.⁴⁵ publiziert worden. In dieser Arbeit, in der ausschließlich Patienten mit einer metastasierten Erkrankung des japanischen Niigata-Registers ausgewertet wurden, erfolgte ein Vergleich atypischer mit typischen Karzinoiden, es wurde eine Funktionalität von 2,8% vs. 21,4% angegeben. Allerdings sind die japanischen Daten mit europäischen oder amerikanischen Daten aufgrund epidemiologischer Unterschiede nicht vergleichbar.

In der relevanten zentrumsbasierten Literatur wurde ausschließlich auf das Karzinoidsyndrom eingegangen, wobei zum Teil Unklarheiten bezüglich der Definition bestanden und damit angegebene Häufigkeiten nur bedingt verwertbar waren⁴⁸. Shebani et al.⁴⁹ analysierten ausschließlich chirurgisch therapierte Patienten, bei denen aufgrund geringerer Metastasierungshäufigkeit (siehe Tabelle 14) seltener ein Hypersekretionssyndrom und eine hohe Zahl asymptomatischer Patienten vorlagen. Die hohe Zahl asymptomatischer Patienten des Kollektivs der Mayo-Klinik ist ebenfalls durch die Auswahl ausschließlich chirurgisch therapierter Patienten bedingt. Damit lag bei beiden Kollektiven ein überdurchschnittlich hoher Anteil zufallsbefundlich diagnostizierter neuroendokriner Tumore vor.

Tabelle 15: Klinische Symptomatik im Vergleich zu zentrumsbasierten Studien aus der Literatur, alle Angaben in %

Zentrum	n	klinische Symptomatik						
		asympt.	sympt.	funktionell	nonfunktionell	Schmerz	Gewichtsverlust	GI-Blutung
Charité Berlin, D	399	12,8	87,2	30,5	69,5	55,4	25,6	7,3
MGH Boston, USA¹	150	40		6,7 ^a		40	19	15
Uppsala Univ., Schweden²	301			74 ^a		13		
Duke University Durham, USA³	336	8		13 ^a		58		
Mayo Clinic Rochester, USA⁴	154	60						
Philipps Univ. Marburg, D⁵	301			25 ^a	59			

^a nur Karzinoidsyndrom

¹ Shebani et al.⁴⁹, ² Janson et al.⁵⁰, ³ Onaitis et al.⁴⁸, ⁴ Soreide et al.⁵⁹, ⁵ Sprenger et al.⁵⁵

Die Zeitspanne zwischen klinischer Symptomatik und ED lag im Median mit vier Monaten (Spannbreite 0-250 Monate) deutlich unter denen der beiden einzigen, derzeit zu dieser Frage publizierten Studien (66 Monate⁶⁰, 24 Monate⁶¹). Bei Patienten mit einem Hypersekretionssyndrom lag die Zeitspanne im Median bei 9 Monaten.

5.4. Therapie

Die einzig kurative Option in der Behandlung neuroendokriner Tumoren stellt die operative Therapie dar. Bezogen auf das Gesamtkollektiv ist nur ein kleiner Teil (<20%) wie auch in anderen Publikationen⁵⁰ als kurativ behandelt anzusehen. In auf endokrinologische Chirurgie spezialisierten Zentren durchgeführte Untersuchungen zum postoperativen Verlauf zeigen 5-Jahres-Überlebensraten von 70-100% im Vergleich zu 50-60% bei Patienten mit R1/R2-Resektion bzw. ohne operative Therapie^{62 63 64}. Somit eröffnet sich hier noch ein Potential zur Verbesserung der Überlebensrate bzw. des rezidivfreien Überlebens. Bei Analyse der Operationsergebnisse hinsichtlich der Überlebenszeit gibt es Hinweise, dass selbst ein Tumordebulking (R1- und R2-Resektion) das Überleben verglichen mit nicht operierten Patienten signifikant verlängern kann. Allerdings waren die postoperativen Nachbeobachtungszeiten im Median mit 27 Monaten zu kurz, um hier eine endgültige Aussage treffen zu können. In der Literatur werden mediane Überlebenszeiten von 48 Monaten postoperativ bei einem medianen Follow-up von 18 Jahren angegeben⁵⁹.

Im Rahmen eines palliativen Therapiekonzeptes wurden die Chemotherapie überwiegend mit Streptozotocin und 5-Fluorouracil sowie die Biotherapie mit Somatostatinanaloga und/oder Interferon- α eingesetzt. Die Aussagekraft der Daten zur Wirksamkeit dieser Behandlungen ist durch das heterogene Patientenkollektiv und die innerhalb des Gesamtkollektivs nicht vergleichbaren Ausgangsbedingungen beispielsweise bezüglich vorausgegangener Therapien oder bezüglich der Krankheitsstadien eingeschränkt. Dennoch entsprechen die Ergebnisse denen prospektiver, randomisierter Studien, die nur eine geringe Ansprechratesowohl für Chemo- als auch für Biotherapie zeigen^{39 65 35 66 67 68 64 69}.

Die Biotherapie hat vor allem ihre Berechtigung bei der Behandlung des Hypersekretionssyndroms. In Übereinstimmung mit den bereits durchgeführten Studien wurden mit einer Ansprechrates von 96% deutliche Erfolge bei der Verbesserung der Lebensqualität der Patienten erzielt^{35 68 69 66}.

5.5. Überleben und Prognostische Faktoren

5.5.1 Überleben

Tabelle 16 zeigt das geschätzte 5-Jahresüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation des Berliner Kollektivs im Vergleich mit den Daten populationsbasierter Arbeiten. Trotz des Selektionsbias der Tertiärzentrumsdaten ist die 5-JÜLR des Berliner Kollektivs auf einem Niveau mit der Untersuchung aus der Schweiz ⁴² und deutlich besser als die amerikanischen Daten. Für die von Modlin et al. angegebene 5-JÜLR ist die im Vergleich zu Deutschland geringere Dichte an medizinischen Behandlungsmöglichkeiten bezogen auf die gesamte Fläche des Landes eine mögliche Erklärung.

Tabelle 16: 5-Jahres-Überlebensraten (Kaplan-Meier) in Abhängigkeit von der Primariuslokalisation im Vergleich zu populationsbasierten Studien aus der Literatur, alle Angaben in %

Primarius-lokalisation	Charité (n=399)	Schweiz ¹ (n=433)	USA ² (n=13715)
GIT gesamt	78	79	67
Foregut	73	–	70
Pankreas	70	–	38
Midgut	86	–	61
Jejunum		–	
Ileum	87,0	–	63

¹Levi et al. ⁴², ²Modlin et al. ²

Tabelle 17 zeigt das geschätzte 5-Jahresüberleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation des Berliner Kollektivs im Vergleich mit den Daten anderer zentrumsbasierter Arbeiten.

Tabelle 17: 5-Jahres-Überlebensraten (Kaplan-Meier) in Abhängigkeit von der Primariuslokalisation im Vergleich zu zentrumsbasierten Studien aus der Literatur, alle Angaben in %

Primarius-lokalisation	Charité, Berlin (n=399)	Uppsala Univ., Schweden ¹ (n=301)	Duke Univ., Durham, USA ² (n=479)	MGH Boston, USA ³ (n=150)
GIT gesamt	78	–	–	83
Foregut	73	60	35	–
Pankreas	70	–	30	–
Midgut	86	63	55	–
Jejunum				
Ileum	87,0	–	–	68

¹Janson et al. ⁵⁰, ²Kirshbom et al. ⁵³, ³Shebani et al. ⁴⁹

Die NET-assoziierte 5-Jahres-Überlebensrate aller Patienten des Berliner Kollektivs ist nur wenig niedriger als die des Bostoner Kollektivs⁴⁹. Zum einen liegt das wiederum an dem hohen Anteil an Foreguttumoren, zum anderen betrug die mediane Nachbeobachtungszeit des Berliner Kollektivs nur 25 Monate. Bei einer Verlängerung der Nachbeobachtungszeit ist auch eine Erhöhung der geschätzten 5-JÜLR zu erwarten. Die tendenziell bessere 5-Jahres-Überlebensrate der jejunio-ilealen bzw. Midguttumoren gegenüber den pankreatischen bzw. Foreguttumoren deckt sich genauso wie die Abhängigkeit des 5-Jahres-Überlebens von dem Vorhandensein von Metastasen bei Erstdiagnose ebenfalls mit den Angaben in der Literatur^{70 51 2 48 50 58 43 62 52}.

5.5.2 Univariate Analysen prognostischer Faktoren

Die hierzu publizierten Arbeiten sind durch die unterschiedliche Gewichtung der einzelnen Parameter seitens der Autoren gekennzeichnet. Bislang liegt keine Publikation vor, in der eine solche Vielzahl von Parametern wie in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich signifikanter Unterschiede auf die Überlebenszeit univariat getestet wurde.

Unumstritten und auch mit den Berliner Daten belegt ist, dass das Vorhandensein von Metastasen bei Erstdiagnose in der univariaten Analyse prognostisch ungünstig ist^{51 70 62 60 57 58 59 48 50 71 49 55}.

Zum Einfluss eines Hypersekretionssyndroms auf die Überlebenszeit äußern sich zwei Autoren^{50 57}. Während in unserem Patientenkollektiv das Vorliegen eines Hypersekretionssyndroms bzw. eines Karzinoidsyndroms ohne Einfluss auf das Überleben war, fanden die beiden o.g. Autoren eine negative Korrelation zwischen Funktionalität und Überleben. Allerdings sind diese Ergebnisse kritisch zu bewerten da bei Burke et al. der Anteil der Patienten mit einem Hypersekretionssyndrom mit nur 5% sehr gering war und bei Janson et al. nicht nur das durch den neuroendokrinen Tumor bedingte Versterben, sondern alle Todesursachen den Endpunkt der Analyse bildeten. Die Berliner Ergebnisse zum Einfluss der Primärtumorgröße auf das Überleben bestätigen die Untersuchungen von Rindi et al.⁷¹ und Soreide et al.⁵⁹. Zwei Autoren^{49 51} fanden keinen Einfluss der Primariusgröße auf das Überleben. Bei van Gompel et al. ist das Ergebnis vor dem Hintergrund einer geringen Patientenzahl (70 Patienten) zu

betrachten. Shebani et al. fanden lediglich eine Tendenz zum prognostisch ungünstigen Einfluss von Primärtumoren >2cm. Da die Autoren die Anzahl der Primärtumoren in den einzelnen Tumorgrößengruppen nicht angaben, ist ein eingehenderer Vergleich dieser Ergebnisse nicht möglich.

Die Bedeutung der Primariuslokalisation für das Outcome der Patienten lässt sich aus der aktuellen Datenlage nicht eindeutig ableiten. Dies ist auch bedingt durch die ungleiche Häufigkeitsverteilung der Primärtumorlokalisationen, auf die schon zu Beginn der Diskussion hingewiesen wurde (siehe auch Tabelle 8). Zwei Autoren, in deren Patientenkollektiven ein ungewöhnlich hoher Anteil an Hindguttumoren (>20%) vorlag, konnten ein besseres Überleben dieser Entität gegenüber Midgut- und Foreguttumoren belegen^{51 59}. Shebani et al.⁴⁹, in dessen Patientenkollektiv keine Pankreastumoren erfasst wurden, fand eine ungünstige Prognose für jejunoileale Tumoren. Janson et al.⁵⁰ und Onaitis et al.⁴⁸ konnten dagegen keinen signifikanten Einfluss der Primariuslokalisation auf das Überleben dokumentieren. Diese Aussage wird durch die hier vorliegenden Daten bestätigt. Bei relativ kleinem Anteil von Patienten mit Hindguttumoren im Berliner Kollektiv, ansonsten aber statistisch vergleichbaren Patientengruppen fand sich nur eine tendenziell bessere Prognose für Patienten mit ilealen Tumoren vs. Pankreastumoren (p=0,07).

5.5.3 Multivariate Analyse prognostischer Faktoren

5.5.3.1. Vergleich mit populationsbasierte Studien

Eine verlässlichere Aussage über die die Überlebensrate beeinflussende Parameter als durch die univariate Analyse ist von einer multivariaten Analyse der Daten der großen populationsbasierten Studien zu erwarten. Drei Autoren haben hierzu Stellung genommen. Die Auswertung der SEER-Daten 1973-97⁵² zeigte eine schlechtere Prognose für Patienten afrikanischer Abstammung, wobei klinische Symptomatik und Primärtumorlokalisierung nicht in die Berechnung eingingen. Bei großer Homogenität des vorliegenden Patientenkollektivs bezüglich der ethnischen Herkunft wurde dieser Parameter nicht in das Studienbuch aufgenommen. Daher kann hierzu keine Aussage getroffen werden.

Quaedvlieg et al.⁴³ fand als unabhängige, prognostisch günstige Faktoren ein noch regional begrenztes Tumorstadium und eine Primariuslokalisierung in der Appendix. Hier zeigt sich deutlich der Bias, den zentrumsbasierte Ergebnisse aufweisen: Es werden meist nur die Patienten mit per se durch das Tumorstadium ungünstigerer Prognose in Schwerpunktzentren überwiesen. Da Appendixkarzinoide oft Zufallsbefunde im Rahmen eines operativen Eingriffs sind und selten metastasieren⁷², werden sie in Schwerpunktzentren meist nicht vorgestellt (siehe Tabellen 6 und 7).

Daten einer populationsbasierten Untersuchung aus Schweden⁴⁴ wurden mit der Gewichtung auf sozioökonomische Parameter ausgewertet.

Der Einfluss sowohl der klinischen Symptomatik als auch einer stattgehabten Operation auf das Überleben wurde in der vorliegenden Untersuchung erstmalig gezeigt. Er war in keiner der bislang publizierten Studien Gegenstand der multivariaten Auswertung.

5.5.3.2. Vergleich mit zentrumsbasierten Studien

Die multivariate Analyse zentrumsbasierter Daten hinsichtlich voneinander unabhängiger Faktoren bietet, wie in Tabelle 18 dargestellt, ein sehr heterogenes Bild.

Tabelle 18: Vergleich der multivariaten Analyse: Eingegangene Parameter und Ergebnisse der zentrumsbasierten Daten

Zentrum	n	eingegangene Parameter	prognostisch günstige Parameter
Charité Berlin, D	399	Lokalisation Tumorgroße Funktionalität klin. Symptomatik Metastasierung Lymphknotenbefall op. Therapie	op. Therapie Tumorgroße<2cm keine Metastasen
Duke University Durham, USA ¹	336	Lokalisation Metastasierung 5-HIES	Midguttumoren keine Metastasen 5-HIES
Uppsala University Schweden ²	301	Metastasierung Erkrankungsdauer Karzinoidsyndrom 5-HIES Alter	Alter<53 Jahre
MGH Boston, USA ³	150	Metastasierung Lokalisation Invasion	Alter<50 Jahre keine Metastasen
Inst. of Pathology Washington, USA ⁴	167	Ethn. Zugehörigkeit Metastasierung Tumorgroße Karzinoidsyndrom Mitoserate Zweitumoren	kein Karzinoidsyndrom keine Metastasen
Philipps Universität Marburg, D ⁵	301	Primariuslokalisierung Funktionalität Metastasen op. Therapie Plasma-CgA Karzinoidherz bei ED	Alter>50 Jahre keine Metastasen op. Therapie <i>ungünstig</i> :Magen-NET <i>ungünstig</i> :CHD

¹ Onaitis et al. ⁴⁸, ² Janson et al. ⁵⁰, ³ Shebani et al. ⁴⁹, ⁴ Burke et al. ⁵⁷,

⁵ Sprenger et al. ⁵⁵

Der negative Einfluss der Metastasierung bei Erstdiagnose auf das Überleben wird am vorliegenden Patientenkollektiv sowohl für die multivariate als auch die univariate Analyse gezeigt und bestätigt damit die Ergebnisse der bislang publizierten Arbeiten. Die Auswirkung funktioneller Aktivität auf die Prognose scheint eher gering zu sein. Zwei Autoren fanden in Übereinstimmung mit der Berliner Untersuchung keine

Beeinflussung des Überlebens durch ein Hypersekretionssyndrom^{50 55}. Der bei Burke et al.⁵⁷ gezeigte negative Einfluss eines Karzinoidsyndroms gilt nur für die von ihm untersuchten Patienten, die ausschließlich an jejun-ilealen Tumoren erkrankt waren. Damit ist diese Aussage nicht für alle Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor repräsentativ.

Für die Tumorgöße wird in der vorliegenden Arbeit ein günstiger Einfluss für Tumoren <2cm belegt. Die zwei Autoren, die sich ebenfalls mit dieser Frage beschäftigten, fanden keinen Einfluss auf das Überleben. Eine Arbeit bezog sich allerdings ausschließlich auf jejun-ileale Tumoren⁵⁷. Deren mittlere Tumorgöße betrug 2,5cm bis maximal 5,5cm und war damit deutlich kleiner und homogener als die Tumoren in den hier vorgestellten Daten (siehe auch Diagramm 4). Shebani et al.⁴⁹ fanden auch in der multivariaten Analyse keinen Einfluss der Tumorgöße auf das Überleben. Da die Autoren die Anzahl der Primärtumoren in den einzelnen Tumorgößengruppen nicht angaben, ist ein eingehenderer Vergleich dieses Ergebnisses nicht möglich.