

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und  
Gastroenterologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Validierung einer TNM-Klassifikation zur prognostischen und  
therapeutischen Stratifizierung gastroenteropankreatischer  
neuroendokriner Neoplasmen (GEP-NEN)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Henning Jann

aus Hamburg

- Datum der Promotion: 09.12.2016

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Inhalt</b>	<b>Seite</b>
Abkürzungsverzeichnis	2
Abstrakt	4
Abstract	6
Einleitung	8
Methodik	9
Ergebnisse	11
Diskussion	20
Literaturverzeichnis	24
Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung	31
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	33
Publikation 1	33
Publikation 2	44
Publikation 3	59
Lebenslauf	67
Publikationsliste	69

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Terminus (alphabetisch)</b>	<b>Abkürzung</b>
5-Fluoruracil	5-FU
Abbildung	Abb.
American Joint Cancer Committee	AJCC
Computertomographie	CT
Disease control rate	DCR
Erstdiagnose	ED
European Neuroendocrine Tumor Society	ENETS
Gastroenteropankreatisch	GEP
Hazard Ratio	HR
Jahres-Überlebensraten	JÜR
Klinische TNM-Klassifikation	cTNM
Konfidenzintervall	CI
Magnetresonanztomographie	MRT
Multiple Endokrine Neoplasie	MEN
Neuroendokrine Neoplasmen	NEN
Neuroendokrines Karzinom	NEC
Overall survival	OS
Pankreatische NEN	pNEN
Partielle Remission	PR
Pathologische TNM-Klassifikation	pTNM
Progressive disease	PD
Peptid-vermittelte Radiorezeptortherapie	PRRT
Poorly-differentiated endocrine carcinoma	PDEC
Positron-Emissions-Tomographie	PET
Progression-free survival	PFS
Receiver-Operating-Characteristic	ROC
Response evaluation criteria in solid tumours	RECIST
Somatostatinanaloga	SSA
Stable disease	SD
Standardabweichung	SD
Standardfehler des arithmetischen Mittels	SEM
Somatostatinrezeptorszintigraphie	SRS
Somatostatinrezeptor	SSTR
Streptozotocin	STZ

Tabelle

Time to progression

Union Internationale Contre le Cancer

Well-differentiated endocrine carcinoma

Well-differentiated endocrine tumour

World Health Organization

Tab.

TTP

UICC

WDEC

WDET

WHO

## **Abstrakt**

### **Einleitung**

Neuroendokrine Neoplasmen des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NEN) sind selten und weisen eine hohe Heterogenität auf. Dies stellt insbesondere hinsichtlich der prognostischen und therapeutischen Stratifizierung eine Herausforderung dar. Im Jahr 2006 wurde durch die European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) erstmals ein Klassifikationssystem nach TNM-Kriterien, inklusive eines Grading-Systems, für GEP-NEN vorgeschlagen. Im Jahr 2009 legten auch die Union Internationale Contre le Cancer (UICC) und das American Joint Cancer Committee (AJCC) eine eigenständige und z.T. differente TNM-Klassifikation für GEP-NEN vor.

### **Methodik**

In unserer ersten Publikation wurde die prognostische Validität der von ENETS vorgeschlagenen Klassifikationssysteme für die GEP-NEN des Proenterons anhand von retrospektiven Daten überprüft. Hierzu wurden die klinischen Daten von 202 Patienten unserer Klinik mit histologisch gesicherten NEN des Proenterons mittels univariater Überlebenszeitanalyse und Cox-Regression verglichen. Im Rahmen unserer zweiten Publikation erfolgte ein Vergleich hinsichtlich der Überlegenheit eines der beiden Klassifikationssysteme. Hierzu wurde eine retrospektive Analyse der klinischen Daten von insgesamt 1072 Patienten mit histologisch gesicherten pankreatischen NEN (pNEN) verschiedener europäischer Zentren durchgeführt. Insbesondere die Genauigkeit der prognostischen Stratifizierung beider TNM-Systeme wurde mittels univariater und multivariater Überlebenszeitanalyse untersucht. In unserer dritten Publikation wurden die nunmehr in die World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System 2010 (WHO 2010) integrierten Klassifikationssysteme hinsichtlich der Genauigkeit der therapeutischen Stratifizierung analysiert. Hierzu wurden klinische Daten von 43 Patienten unserer Klinik mit histologisch gesicherten pNEN und Somatostatinanaloga (SSA) als Erstlinientherapie retrospektiv einer Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier unterzogen. Primärer Endpunkt war die Progression der malignen Grunderkrankung bzw. Tod aufgrund selbiger. Sekundärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

### **Ergebnisse**

In unserer ersten Publikation ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Subgruppen des Staging- und Grading-Systems, die die Validität der von ENETS vorgeschlagenen Klassifikationssysteme belegen.

In unserer zweiten Publikation waren beide Klassifikationssysteme in der Cox Regression statistisch signifikante Prädiktoren des Überlebens. Jedoch waren die 95%-Konfidenzintervalle

der von UICC/AJCC vorgeschlagenen Klassifikationssysteme in den multivariaten Modellen deutlich breiter, und somit ungenauer, als die der ENETS-Klassifikation.

In unserer dritten Publikation ergab sich eine mediane time to progression (TTP) von 13 Monaten unter SSA-Therapie, während das mediane Gesamtüberleben bei 98 Monaten lag. Hinsichtlich der Genauigkeit der therapeutischen Stratifizierung war insbesondere das Grading-System von hohem prädiktivem Wert bezüglich des Therapieansprechens. Es ergab sich eine statistisch signifikant höhere mediane TTP für Fälle mit Ki67 > 10% gegenüber Ki67 < 5% ( $p=0.009$ ) oder Ki67 5-10% ( $p=0.036$ ).

### **Schlussfolgerung**

Zusammenfassend gelang in den hier vorliegenden Publikationen erstmals eine Validierung der von ENETS 2006 vorgeschlagenen Klassifikationssysteme für GEP-NEN des Proenterons hinsichtlich prognostischer und therapeutischer Stratifizierung.

## **Abstract**

### **Background**

Neuroendocrine neoplasms (NEN) comprise a rare and heterogenous group of malignant neoplasms of the gastroenteropancreatic (GEP) system. In 2006, a new TNM-classification system was proposed for staging and grading of foregut GEP-NEN by the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). In 2009, the American Joint Cancer Committee (AJCC) and the International Union for Cancer Control (UICC) proposed an independent and partially different TNM staging system for GEP-NEN.

### **Methods**

In our first publication, the prognostic relevance of the TNM-classification system proposed by ENETS for foregut NEN was retrospectively analyzed in 202 patients from our department with histologically proven foregut NEN. Cases were classified according to the new staging and grading system, survival data were acquired and statistical analyses using Kaplan-Meier, log-rank and Cox regression testing were performed. In the second publication, 1072 cases of pancreatic NEN (pNEN) from several European referral centers were retrospectively classified according to the two TNM staging systems and the performance of both was compared by Cox regression and multivariate analyses. In our third publication, we focused on therapeutic stratification based on the abovementioned classification systems, which by then had been integrated into the World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System 2010 (WHO 2010). We retrospectively analyzed records of 43 patients with pNEN treated at our clinic with somatostatin analogues (SSA) as first-line therapy. Primary endpoint was time to progression (TTP), secondary endpoint was overall survival (OS). Statistical analyses included Kaplan-Meier and log-rank testing.

### **Results**

In our first publication, the TNM-classification according to ENETS was able to differentiate significantly between tumor stages and cellular proliferation rate according to Ki67-labelling, thereby validating the proposed classification systems.

The second publication showed that both classifications were independent predictors of survival on Cox regression analysis. However, on multivariate modeling the UICC/AJCC TNM stages showed very large 95% confidence intervals for each stage, indicating an inaccurate predictive ability.

In our third publication a median overall survival of 98 months was observed, median TTP was 13 months. Analysis of grading showed a statistically significant influence on TTP when comparing the median TTP for Ki67 > 10% with Ki67 < 5% ( $p=0.009$ ) and Ki67 5-10% ( $p=0.036$ ).

**Conclusion**

The aforementioned results from our three publications validate the TNM-classification system proposed by ENETS for foregut-NEN, regarding both prognostic and therapeutic stratification.



## Einleitung

Neuroendokrine Neoplasmen (NEN) des gastroenteropankreatischen Systems (GEP) sind mit einer geschätzten Inzidenz von 1 bis 2 pro 100.000 sehr selten [1-3]. Die Inzidenz hat über die letzten 30 Jahre zugenommen [1;2]. In Kombination mit dem langwierigen klinischen Verlauf und der ausgeprägten Heterogenität stellen diese Neoplasmen sämtliche beteiligte klinische Disziplinen immer wieder vor große Herausforderungen. Eine stringente und valide Klassifikation dieser Neoplasmen ist daher von umso größerer Bedeutung. Williams und Sandler legten im Jahr 1963 als erste eine systematische Klassifikation für GEP-NEN vor [4]. Sie unterteilten die verschiedenen NEN (damals noch als Karzinoide bezeichnet) in verschiedene Subgruppen, jeweils bezogen auf die Primärtumorlokalisierung in den Abschnitten des Verdauungsapparates, die im Zuge der fetalen Abwicklung entstehen (Vorderdarm, Mitteldarm, Hinterdarm). Diese Klassifikation hatte allerdings nur eine sehr geringe prognostische Signifikanz, wenn überhaupt. Die World Health Organization (WHO) stellte 1980 ein Klassifikationssystem vor, in dem Karzinoide (inkl. NEN, die sich von den Gastrin-sezernierenden G-Zellen ableiten) von pankreatischen NEN (pNEN) und einigen weiteren endokrinen Tumoren (z.B. Merkel-Zell-Karzinome und Paragangliome) abgegrenzt waren [5]. Diese Klassifikation war hinsichtlich einer adäquaten histologischen Einordnung ungenügend, zudem war weiterhin keine prognostische Stratifizierung nach klinisch-pathologischen Kriterien möglich. Daher schlugen Capella et al. 1995 ein weiteres Klassifikationssystem vor [6]. Dieses berücksichtigte makroskopische Kriterien (z.B. Tumorgröße und Metastasierung), histologische Kriterien (z.B. Differenzierung, Angio- bzw. Lymphangioinvasion und Proliferationsindex) und klinische Kriterien (z.B. hormonelle Hypersekretion). Dieses System differenzierte zwischen benignen NEN und solchen mit unklarer Dignität, sowie zwischen niedrig-malignen und hochgradig-malignen neuroendokrinen Karzinomen. Im Jahr 2000 wurde dieses System daher in die neue WHO-Klassifikation integriert [7]. Fortan wurde zwischen gut-differenzierten endokrinen Tumoren (WDET), gut-differenzierten endokrinen Karzinomen (WDEC) und schlecht-differenzierten endokrinen Karzinomen (PDEC) unterschieden. Als weiteres Kriterium wurde zudem weiterhin die Primärtumorlokalisierung berücksichtigt. Trotz all dieser Bemühungen gab es bis 2006 kein allgemein anerkanntes und standardisiertes Klassifikationssystem, das z.B. als Basis für das klinische Management oder das Design klinischer Studien nutzbar gewesen wäre. Rindi et al. veröffentlichten 2006 ein auf TNM-Kriterien basierendes System zum Staging und Grading von NEN (**Publikation 1, Tabelle 1 und 2**). Dieses System war in Analogie zu den TNM-Kriterien anderer solider Tumoren im Rahmen einer internationalen Konsensus-Konferenz der European Neuroendocrine Tumor Society entwickelt worden [8]. In unserer ersten Publikation wurde dieses Klassifikationssystem mit den älteren Klassifikationssystemen (Capella und WHO 2000) verglichen und hinsichtlich der prognostischen Stratifizierung validiert [9].

Im Jahr 2009 legten auch die Union Internationale Contre le Cancer (UICC) und das American Joint Cancer Committee (AJCC) eine eigenständige und z.T. differente TNM-Klassifikation für GEP-NEN vor, diese wurde später auch von der WHO für die Classification of Tumours of the Digestive System 2010 übernommen [10-12]. Zu diesem Zeitpunkt waren die von ENETS vorgeschlagenen Klassifikationssysteme bereits in mehreren monozentrischen, retrospektiven Studien validiert worden [9;13-17]. Leider bestehen zwischen den verschiedenen TNM-Systemen z.T. große Unterschiede (**Publikation 2, Tabelle 1**), insbesondere für die pNEN. Das TNM-System von UICC/AJCC/WHO 2010 für pNEN ist identisch mit dem TNM-System für duktales Adenokarzinome des Pankreas, die sich hinsichtlich der Tumorbiologie deutlich von gut-differenzierten pNEN unterscheiden. Dies führte zu Besorgnis bezüglich potentieller Unklarheiten im klinischen Management [18;19]. Der Frage, welches System im klinischen Alltag bevorzugt zum Einsatz kommen sollte, sind wir in unserer zweiten Publikation international multizentrisch nachgegangen.

Hinsichtlich einer nicht nur prognostischen, sondern auch therapeutischen Stratifizierung von NEN, haben wir in unserer dritten Publikation eine Subgruppe von Patienten mit pNEN und Somatostatinanaloga (SSA) als Erstlinientherapie statistisch hinsichtlich Therapieansprechen, time to progression (TTP) und Gesamtüberleben (OS) analysiert. SSA werden seit mehr als 25 Jahren in der Behandlung von NEN eingesetzt, zunächst vorwiegend zur Sekretionshemmung bei hormonellen Hypersekretionssyndromen (z.B. Karzinoidsyndrom) [20]. Mittlerweile werden hauptsächlich die beiden Depotpräparate Octreotid LAR und Lanreotid Autogel eingesetzt. Bezüglich der antiproliferativen Eigenschaften dieser Wirkstoffe lagen bis vor kurzem nur wenige Daten vor. So wurden in älteren, nicht randomisierten oder placebokontrollierten klinischen Studien NEN verschiedener Primärtumorlokalisationen untersucht. Hierbei ergab sich bezüglich des Therapieansprechens eine stable disease (SD) in mehr als 50% der Fälle, während eine partielle Remission (PR) lediglich in weniger als 10% der Fälle beobachtet wurde [21]. Bei Patienten, die zu Beginn der SSA-Therapie progredient (PD) waren, wurde in bis zu 40% der Fälle eine Stabilisierung beschrieben [22]. Zuletzt wurde in zwei randomisierten und placebokontrollierten Studien eine deutliche Verlängerung der time to progression (TTP) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) gegenüber Placebo bei unresektablen, metastasierten NEN des Dünndarms und des Pankreas beschrieben [23;24].

## **Methodik**

### **Publikation 1**

Die Krankenakten von 202 Patienten mit histologisch gesicherten NEN des Proenterons, die zwischen 1980 und 2003 in unserer Klinik behandelt worden waren wurden retrospektiv ausgewertet. Daten wie Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED), Primärtumorlokalisation, histologische

Diagnose, klinisches Staging bei Erstdiagnose und Vorhandensein bzw. Art einer hormonellen Hypersekretion wurden systematisch erhoben. Die erhobenen Daten wurden hinsichtlich Vollständigkeit und Korrektheit überprüft. Konsekutiv wurden die Überlebenszeiten auf Grundlage der Krankenakten berechnet. Besondere Aufmerksamkeit lag auf der histologischen Diagnose. Diese wurde in 56% der Fälle (114/202) in der Pathologie der Charité gestellt. In den übrigen Fällen wurden die extern befundeten histologischen Präparate angefordert und in der Pathologie der Charité nachbefundet. Basierend auf den erhobenen Daten wurden die Fälle nach den Klassifikationen von Capella et al. [6], der WHO-Klassifikation 2000 [7] und der von Rindi et al. [8] 2006 vorgeschlagenen TNM-Klassifikation retrospektiv neu bewertet.

Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS (Version 13.0; SPSS, Chicago, Ill) und SAS (Version 8.02; SAS Institute, Cary, NC). Bei kontinuierlichen Daten sind Durchschnitt  $\pm$  Standardfehler (SEM) angegeben, ansonsten Mittelwert und Spannweite. Das Gesamtüberleben wurde mittels Kaplan-Meier analysiert, der Log-rank-Test wurde zur univariaten Analyse potentiell prognostisch relevanter Faktoren eingesetzt. Zur multivariaten Analyse wurde die Cox-Regression verwendet. Ein p-Wert von  $<0.05$  wurde als statistisch signifikant bewertet. Alle statistischen Tests waren zweiseitig.

## **Publikation 2**

Die klinischen Daten von Patienten mit histologisch gesicherten pNEN aus 8 europäischen Zentren wurden retrospektiv analysiert. Insgesamt wurden 1072 Fälle zusammengestellt: Verona-Roma (n=365), Berlin-Charité (n=170), Varese-Milano San Raffaele-Pavia (n=144), Heidelberg (n=118), Zürich (n=114), Clichy (n=111), London-UCL (n=32) und Erasmus-Rotterdam (n=18). Es wurden insgesamt 27 Variablen erfasst, diese beinhalteten unter anderem Alter, Geschlecht, Ethnizität, Datum der ED, Follow-up-Status, chirurgische Interventionen (inkl. R-Status), hormonelle Hypersekretion, Befallsmuster, Staging und Grading nach ENETS und UICC/AJCC/WHO 2010. Erneut lag besondere Beachtung auf der Korrektheit und Vollständigkeit der histologischen Diagnose gemäß ENETS-Leitlinien und den Vorgaben der WHO-Klassifikationen 2010 und 2000 [7;12]. Primärer Endpunkt war das tumorspezifische Überleben. Zur statistischen Analyse wurden Stata (Version 11; Stata Corporation, College Station, TX) und MedCalc (Version 11; MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) eingesetzt. Bei kontinuierlichen Daten sind Durchschnitt  $\pm$  Standardabweichung (SD) oder der Mittelwert mit den Perzentilen 25-75 angegeben. Kategoriale Daten sind als absolute Zahlen und Prozentwerte angegeben. Statistische Analysemethoden beinhalteten den Kruskal-Wallis-Test, den Chi-Quadrat-Test, Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier und Cox-Regression. Die prognostische Genauigkeit und die Leistungsfähigkeit der beiden TNM-Systeme wurden in mehreren multivariaten Modellen untersucht. Diese beinhalteten Royston's Explained Variation, Harrell's C oder Somer's D [25;26]. Nur Fälle in denen die TNM-Variablen für beide Klassifikationssysteme vollständig waren, wurden

für den Vergleich herangezogen. Des Weiteren wurde auf Grundlage der multivariaten Modelle das Akaike Informationskriterium berechnet, wobei der niedrigere Wert für eine höhere Leistungsfähigkeit des entsprechenden Modells steht [27].

### **Publikation 3**

Es erfolgte eine retrospektive Auswertung der Krankenakten von 43 Patienten mit histologisch gesicherten pNEN und Erstlinientherapie mit SSA in antiproliferativer bzw. antisekretorischer Indikation, die zwischen 1989 und 2008 in unserer Klinik behandelt worden waren. Als weiteres Einschlusskriterium wurde eine dokumentierte und nach radiologischen Kriterien vermessbare, metastasierte bzw. irresektable Tumorausdehnung gefordert. Die radiologischen Untersuchungen beinhalteten Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Positron-Emissions-Tomographie (PET) und/oder Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS). Der Remissionsstatus wurde zum Therapiebeginn bestimmt, jedoch nicht in den Fällen, in denen die Therapie direkt nach Erstdiagnose oder in antisekretorischer Indikation erfolgt war. Pankreatische NEN genetischer Ursache (z.B. MEN 1) wurden ausgeschlossen. Ziel der Studie war die Bestimmung des therapeutischen Ansprechens nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) [28]. Hierzu wurden das beste Gesamtansprechen (best overall response) im Sinne der sogenannten disease control rate (DCR), das Ansprechen nach 12 Monaten sowie die DCR nach 12 Monaten bestimmt. Verlaufsbildgebungen erfolgten alle 3-6 Monate nach Therapiebeginn. Primärer Endpunkt der Überlebenszeitanalyse war die time to progression (TTP), sekundärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Der auf den Ki67/MiB-1-Färbungen basierende Proliferationsindex wurde in der Pathologie der Charité reevaluiert, die radiologischen Untersuchungen wurden hinsichtlich der RECIST-Auswertung ebenfalls in der Charité nachbefundet.

Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS (Version 19.0; IBM Corp., Armonk, NY). Bei kontinuierlichen Daten sind Durchschnitt  $\pm$  Standardabweichung (SD), Standardfehler (SEM) und/oder 95% Konfidenzintervall angegeben, ansonsten Mittelwert, Spannweite und/oder 95% Konfidenzintervall. Die Überlebenszeitanalyse erfolgte mittels Kaplan-Meier, der Log-rank-Test wurde zur univariaten Analyse potentiell prognostisch relevanter Faktoren eingesetzt. Ein p-Wert von  $<0.05$  wurde als statistisch signifikant bewertet. Alle statistischen Tests waren zweiseitig.

## **Ergebnisse**

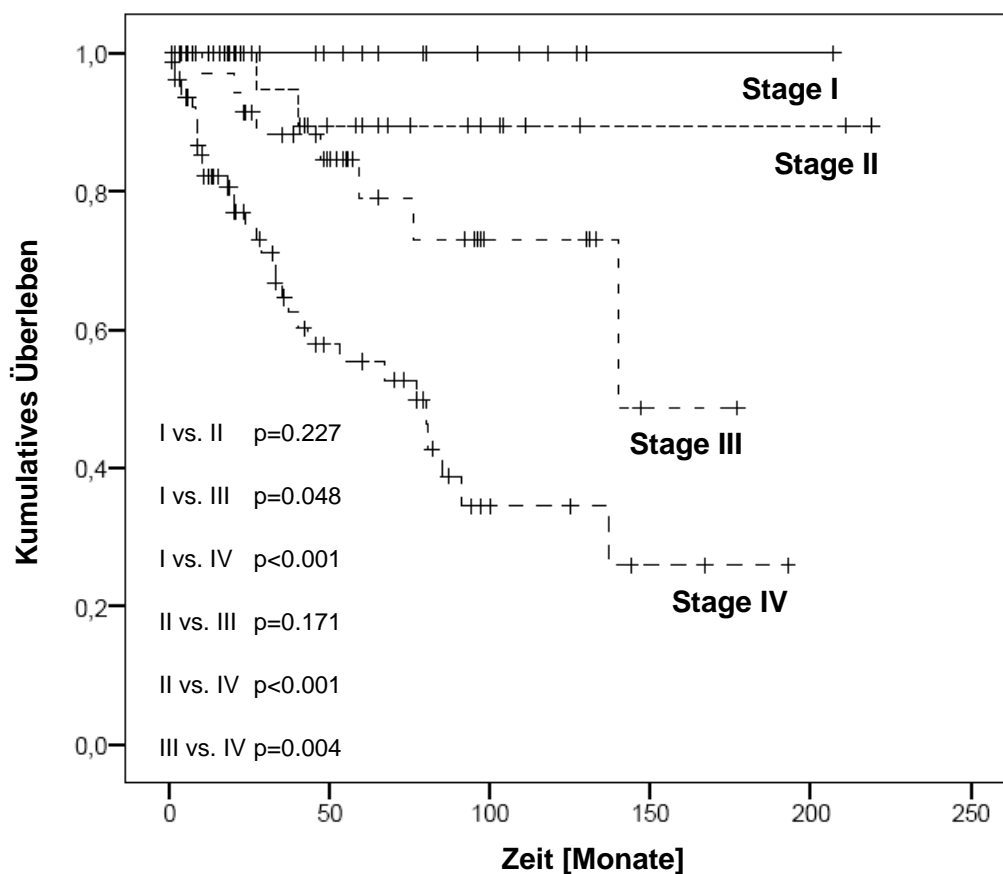
### **Publikation 1**

Die Gesamtzahl der retrospektiv analysierten Fälle betrug 202 (106 ♂/96 ♀). Die durchschnittliche Follow-up-Zeit betrug 47  $\pm$  3 Monate (Median 28, Spannweite 1 – 219 Monate). Das durchschnittliche Alter bei ED war 55  $\pm$  1 Jahre (Median 58, Spannweite 7 – 79 Jahre). Fälle mit

genetisch bedingten NEN (z.B. MEN 1 Syndrom) wurden nicht eingeschlossen. Die Klassifikation nach Capella et al. [6] gelang in 171/202 Fällen (85%), nach WHO 2000 [7] in 123/202 Fällen (61%) und nach der von Rindi et al. [8] vorgeschlagenen TNM-Klassifikation in 193/202 Fällen (96%). Das Grading nach Ki67 war in 158/202 Fällen (78%) möglich. Das Staging nach TNM wurde sowohl pathologisch (pTNM) als auch klinisch (cTNM) durchgeführt. Zur Analyse kam jedoch nur die cTNM, da eine vollständige pTNM nur in 100/202 Fällen (50%) möglich war. Im Beobachtungszeitraum verstarben 43 von 202 (21%) Patienten, 70% (n=30) dieser Todesfälle waren tumorspezifischer Ursache.

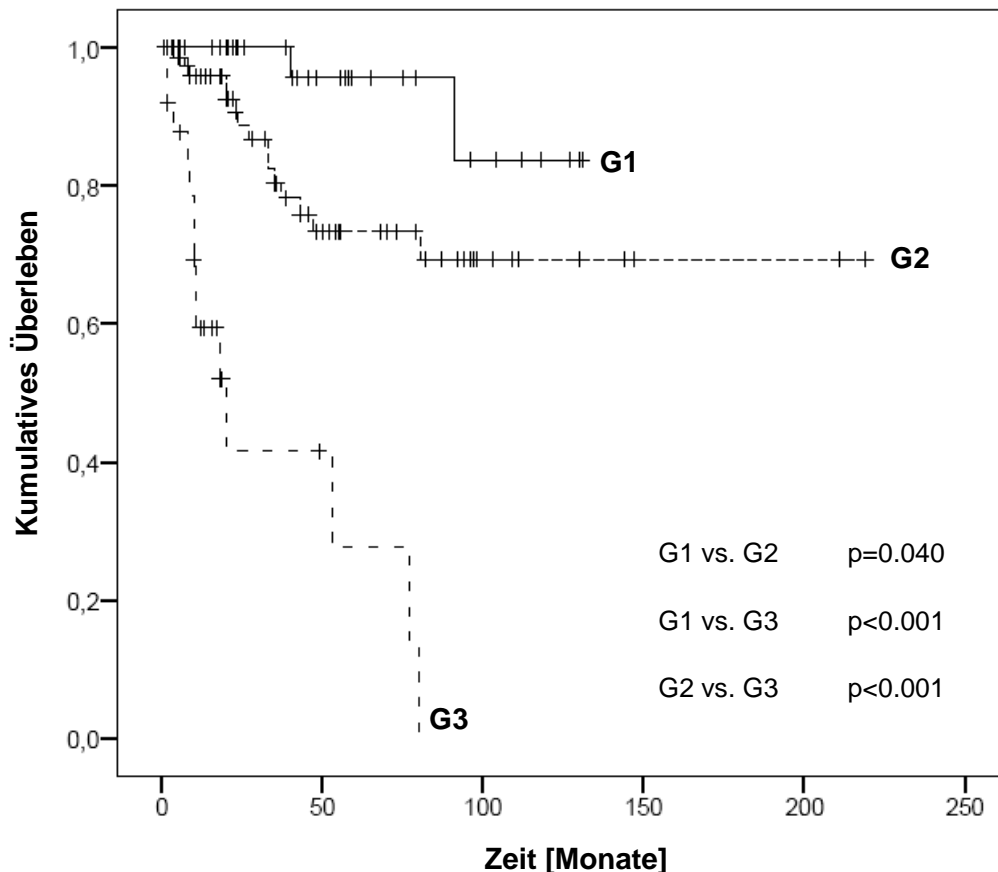
Das Gesamtüberleben lag bei 145 +/- 9.8 Monaten, die 2-, 5-, und 10-Jahres-Überlebensraten (JÜR) waren 87%, 75% und 64%. Unter Berücksichtigung ausschließlich tumorspezifischer Todesfälle lag das Gesamtüberleben bei 167 +/- 9 Monaten mit 2-, 5-, und 10-JÜR von 89%, 81%, und 75%. Die Kaplan-Meier-Analyse der 193 nach Rindi et al. [8] klassifizierten Fälle ergab eine statistisch signifikant kürzere Überlebenszeit für Stadium IV im Vergleich mit Stadium I, II, und III (Stadium I:  $p < 0.001$ ; Stadium II:  $p < 0.001$ ; Stadium III:  $p = 0.004$ ) und für Stadium I im Vergleich mit Stadium III ( $p = 0.048$ ). Es gab keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Stadien I und II ( $p = 0.227$ ) und den Stadien II und III ( $p = 0.171$ ).

**Abb. 1; Originalabbildung: siehe Publikation 1, Abb. 2a)**



Zudem konnten insgesamt 158 Fälle nach dem von Rindi et al. [8] vorgeschlagenen Grading-System klassifiziert werden. Hier ergab sich nach erneuter Kaplan-Meier-Analyse eine statistisch signifikante Differenz zwischen den drei Subgruppen des Grading-Systems (G1 vs. G3:  $p < 0.001$ ; G2 vs. G3:  $p < 0.001$ ; G1 vs. G2:  $p = 0.040$ ).

**Abb. 2; Originalabbildung: siehe Publikation 1, Abb. 2b)**



In der Analyse mittels Cox-Regression waren keine Fälle mit Stadium I enthalten, da es in dieser Subgruppe keine Todesfälle gab. Gleichwohl zeigte sich ein deutlich erhöhtes relatives Risiko für Stadium III (3fach erhöht) und IV (9fach erhöht) im Vergleich mit der Referenzkategorie (Stadium II). Das relative Risiko für G2- und G3-Tumoren war im Vergleich zur Referenzkategorie (G1) ebenfalls deutlich erhöht (G2: 4fach; G3: 30fach).

**Tab. 1; Originaltabelle: siehe Publikation 1, Tab. 6**

Relatives Mortalitätsrisiko bei NET des Proenterons

Variable	Relatives Risiko (nicht adjustiert) (95%-CI*)	Relatives Risiko (adjustiert) (95%-CI*)
<b>Grading</b>		
G1 (Referenz)	1	1
G2	4.01 (0.92 – 17.54)	4.52 (1.02 – 20.07)
G3	28.69 (6.38 – 129.08)	32.24 (6.95 – 149.57)
<b>Staging</b>		
Stage I	n.a.**	n.a.**
Stage II (Referenz)	1	1
Stage III	3.06 (0.65 – 14.44)	3.02 (0.64 – 14.31)
Stage IV	9.24 (2.22 – 38.53)	9.15 (2.19 – 38.18)

\*CI = Konfidenzintervall; \*\*n.a. = nicht anwendbar

**Publikation 2**

Von den 1072 eingeschlossenen Patienten waren 503 (46.9%) männlich. Das durchschnittliche Alter bei ED betrug 53 Jahre (SD = 14 Jahre). Die Verteilung der pankreatischen Primärtumorlokalisation war ausgeglichen zwischen Caput, Corpus und Cauda. Bei einer kleinen Subgruppe von Patienten (17 [1.8%] von 1072 Fällen) war die gesamte Bauchspeicheldrüse betroffen. Eine kurativ intendierte Resektion erfolgte in 74.9% der Fälle. Nur sehr wenige Tumoren wurden als PDEC nach WHO 2000 (70 Fälle, 6.78%) bzw. als neuroendokrines Karzinom G3 (NEC G3) nach ENETS/WHO 2010 (63 Fälle, 6.75%) klassifiziert. Am häufigsten lagen sporadische pNEN vor, während genetisch bzw. hereditär bedingte pNEN im Rahmen des MEN 1 Syndroms vor allem bei jüngeren Patienten vorlagen ( $P < .001$ ). In den an insgesamt 1064 Fällen durchgeführten Überlebenszeitanalysen ergab sich bei einem medianen Follow-up von 67 Monaten (Perzentilen 25 bis 75 = 30 – 125) eine Mortalität von 4.5 pro 100 Personen pro Jahr (95% CI = 4.0 bis 5.1). Die 5- und 10-JÜR wurden mit 82.7% (95% CI = 80.0% bis 85.2%) und 73.6% (95% CI = 69.7% bis 77.0%) berechnet.

In 1034 Fällen lagen ausreichende Daten für die Klassifikation nach ENETS-TNM vor, in 903 Fällen war eine Klassifikation nach UICC/AJCC/WHO 2010 möglich. Ein Vergleich zwischen beiden TNM-Systemen war in 891 Fällen möglich, hierbei waren beide Klassifikationssysteme starke, unabhängige Prädiktoren für tumorspezifische Mortalität ( $P < .001$  für beide Staging-Systeme). In den Überlebenszeitanalysen ergab sich eine statistisch signifikante Differenzierung zwischen den verschiedenen Subgruppen der ENETS-TNM (Stadium I = Referenz; Stadium II HR = 16.23, 95% CI = 2.14 bis 123,  $P = .007$ ; Stadium III HR = 51.81, 95% CI = 7.11 bis 377,  $P < .001$ ; Stadium IV HR = 160, 95% CI = 22.30 bis 1143,  $P < .001$ ). Hingegen zeigte sich bei Klassifikation derselben Fälle nach UICC/AJCC/WHO 2010 eine Unschärfe zwischen den Stadien II-III (Stadium I = Referenz; Stadium II HR = 9.57, 95% CI = 4.62 bis 19.88,  $P < .001$ ; Stadium III HR = 9.32, 95% CI = 3.69 bis 23.53,  $P = .94$ ; Stadium IV HR = 30.84, 95% CI = 15.62 bis 60.87,  $P < .001$ ). Royston's Explained Variation bezogen auf den prädiktiven Wert hinsichtlich

tumorspezifischer Mortalität war für beide TNM-Systeme ähnlich (Royston's Explained Variation für ENETS-TNM = 0.61, 95% CI = 0.54 bis 0.71 vs. UICC/AJCC/WHO 2010 = 0.58, 95% CI = 0.48 bis 0.65). Nichtsdestotrotz ergab die Analyse nach Harrell's C und Somer's D einen geringgradig höheren prädiktiven Wert für die ENETS-TNM im Vergleich mit der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC/WHO 2010 (Harrell's C für ENETS TNM vs. UICC/AJCC/WHO 2010 TNM = 0.8 vs. 0.79; Somer's D für ENETS TNM vs. UICC/AJCC/WHO 2010 TNM = 0.70 vs. 0.68).

**Tab. 2; Originaltabelle: siehe Publikation 2, Tab. 3**

Vergleich des tumorspezifischen Mortalitätsrisikos in den verschiedenen TNM-Klassifikationssystemen

TNM	HR (95% CI)	P*	Royston's Explained Variation (95% CI)	Harrel's C (95% CI)	Somers' D (95% CI)
<b>ENETS</b>					
I	1.0 (Referenz)	<.001	0.61 (0.54 – 0.71)	0.80 (0.76 – 0.84)	0.70 (0.58 – 0.82)
II	16.23 (2.14 – 123)	.007			
III	51.81 (7.11 – 377)	<.001			
IV	160 (22.30 – 1143)	<.001			
<b>UICC/AJCC/WHO 2010</b>					
I	1.0 (Referenz)	<.001	0.58 (0.48 – 0.65)	0.79 (0.76 – 0.83)	0.68 (0.56 – 0.80)
II	9.57 (4.62 – 19.88)	<.001			
III	9.32 (3.69 – 23.52)	<.001			
IV	30.84 (15.62 – 60.87)	<.001			

\*CI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio

Aufgrund der, wie erwartet, hohen Kollinearität zwischen WHO 2000 und Stadium nach ENETS bzw. UICC/AJCC/WHO 2010 einerseits und zwischen dem Proliferationsindex und Grading nach ENETS/WHO 2010 andererseits, wurden insgesamt sechs „non-nested“ multivariate Modelle erstellt (Modell 1.1, 1.2, 2.1, 2.2, 3.1 und 3.2). Diese beinhalteten die, je nach Klassifikationssystem, verschiedenen Stadien und die übrigen nicht-kollinearen Variablen. Alle sechs Modelle zeigten einen hohen prädiktiven Wert, wobei die besten Werte für die beiden Modelle, die das ENETS-TNM und entweder das Grading nach ENETS/WHO 2010 oder den absoluten Ki-67-Wert enthielten, bestimmt wurden (Modell 1.1, Akaike-Informationskriterium = 1357.85; Royston's Explained Variation = 0.77, 95% CI = 0.74 bis 0.8; Harrell's C = 0.88; Modell 1.2 Akaike-Informationskriterium = 1360.48; Royston's Explained Variation = 0.75, 95% CI = 0.69 bis 0.84; Harrell's C = 0.87).



**Tab. 3; Originaltabelle: siehe Publikation 2, Tab. 5**

Prädiktive Genauigkeit verschiedener multivariater Cox-Modelle hinsichtlich tumorspezifischer Mortalität bei pNEN

Modell	Modell 1.1	Modell 1.2	Modell 2.1	Modell 2.2	Modell 3.1
<b>Enthaltene Variablen</b>	Staging nach ENETS*	Staging nach ENETS*	Staging nach UICC/AJCC/WHO 2010*	Staging nach UICC/AJCC/WHO 2010*	Klassifizierung nach WHO 2000*
	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter
	♂/♀	♂/♀	♂/♀	♂/♀	♂/♀
	Genetisches Syndrom	Genetisches Syndrom	Genetisches Syndrom	Genetisches Syndrom	Genetisches Syndrom
	Funktionalität	Funktionalität	Funktionalität	Funktionalität	Funktionalität
	Kurative Resektion*	Kurative Resektion*	Kurative Resektion*	Kurative Resektion*	Kurative Resektion*
	Multifokaler Primarius	Multifokaler Primarius	Multifokaler Primarius	Multifokaler Primarius	Multifokaler Primarius
	Lokalisation Primarius	Lokalisation Primarius	Lokalisation Primarius	Lokalisation Primarius	Lokalisation Primarius
	Grading nach ENETS/WHO 2010*	Ki67-Index*	Grading nach ENETS/WHO 2010*	Ki67-Index*	Grading nach ENETS/WHO 2010*
∅ Primarius	∅ Primarius	∅ Primarius	∅ Primarius	∅ Primarius	
<b>Akaike Informationskriterium</b>	1356.5	1359.9	1361.9	1368.4	1393.1
<b>Royston's Explained Variation (95% CI)</b>	0.77 (0.73 – 0.86)	0.75 (0.69 – 0.86)	0.76 (0.71 – 0.86)	0.73 (0.68 – 0.85)	0.72 (0.68 – 0.85)
<b>Harrel's C (95% CI)</b>	0.88 (0.85 – 0.90)	0.87 (0.85 – 0.90)	0.88 (0.85 – 0.90)	0.87 (0.85 – 0.90)	0.86 (0.83 – 0.89)

\* = Unabhängige Prädiktoren der tumorspezifischen Mortalität,  $p < .05$ ; Staging = Stadium I-IV; Genetisches Syndrom = MEN 1, VHL oder sporadisch; Kurative Resektion = R0; Lokalisation Primarius = Caput, Corpus, Cauda oder überlappend; Ki67-Index =  $< 4.8\%$  oder  $\geq 4.8\%$ ; ∅ Primarius =  $< 3\text{cm}$  oder  $\geq 3\text{cm}$ ; CI = Konfidenzintervall

Das Stadium nach ENETS-TNM oder nach UICC/AJCC/WHO 2010, kurativ intendierte chirurgische Therapie, Grading nach ENETS/WHO 2010 und der Ki67-Index wurden in sämtlichen Modellen als unabhängige Prädiktoren der tumorspezifischen Mortalität identifiziert. Allerdings ergaben sich in der Analyse für das Staging nach UICC/AJCC/WHO 2010 ungewöhnlich hohe Hazard Ratios für tumorspezifisches Versterben, die 95%-Konfidenzintervalle waren zudem extrem breit (Modell 2.1: Stadium IB HR = 6.04, 95% CI = 0.6 bis 52.52,  $P = .10$ ; Stadium IIA HR = 23.86, 95% CI = 2.87 bis 198.57,  $P = .003$ ; Stadium IIB HR = 24.64, 95% CI = 3.06 bis 198.58,  $P = .003$ ; Stadium III HR = 21.46, 95% CI = 2.47 bis 186.53,  $P = .005$ ; Stadium IV HR = 65.46, 95% CI = 8.17 bis 524.55,  $P = 0$ ; Modell 2.2: Stadium IB HR = 6.38, 95% CI = 0.74 bis 55.06,  $P = .09$ ; Stadium IIA HR = 22.40, 95% CI = 2.74 bis 183.35,  $P = .004$ ; Stadium IIB HR = 23.27, 95% CI = 2.93 bis 184.80,  $P = .003$ ; Stadium III HR = 24.29, 95% CI = 2.88 bis 205.17,  $P = .003$ ; Stadium IV HR = 55.62, 95% CI = 7.03 bis 439.85,  $P = .000$ ). Dies spricht, im Vergleich zur ENETS-TNM, für einen ungenaueren prädiktiven Wert des Stagings nach UICC/AJCC/WHO 2010.

Das Grading nach ENETS/WHO 2010 war hingegen sogar in Abwesenheit jeglicher Staging-Variablen (Modell 3.1) von statistischer Signifikanz (G1 = Referenz; G2 HR = 6.18, 95% CI = 2.84 bis 13.45,  $P = .02$ ; G3 HR = 5.84, 95% CI = 1.95 bis 15.43,  $P = .001$ ).

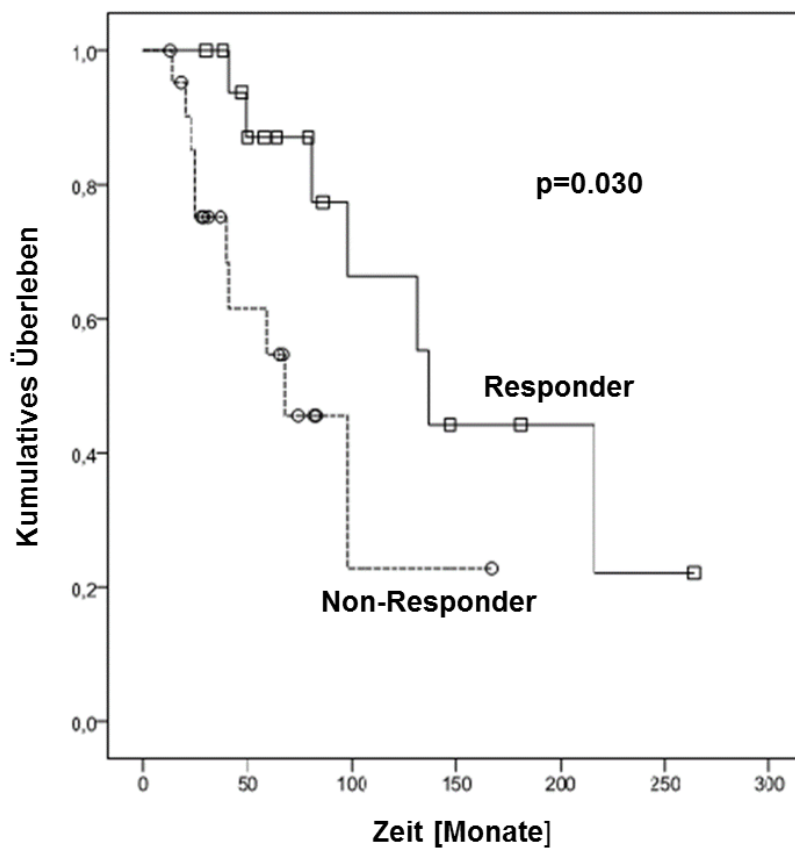
### **Publikation 3**

Die Gesamtzahl der retrospektiv analysierten Fälle betrug 43 (16 ♀/27 ♂). Das durchschnittliche Alter ( $\pm$  SD) der Patienten bei ED betrug  $54.7 \pm 11.86$  Jahre (Median 54 Jahre; Spannweite 36-81 Jahre). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren die Stadien nach ENETS-TNM [8;29] folgendermaßen verteilt: Stadium I: (n=1); Stadium II: (n=3); Stadium III: (n=8); Stadium IV: (n=31). Zu Beginn der SSA-Therapie befanden sich 39 Patienten in Stadium IV, 4 Patienten in Stadium III. Die Bestimmung des Proliferationsindex nach MiB-1/Ki67 ergab G1 (n=8) und G2 (n=30); in 5 Fällen war ein Grading nicht möglich. Ein positiver Somatostatinrezeptor-Status (SSTR-Status) ließ sich per Szintigraphie in 37 Fällen nachweisen, in 2 Fällen war dieser negativ, in 4 Fällen unbekannt. Detaillierte demographische und klinische Charakteristika sind in Tabelle 1 abgebildet (**Publikation 3, Tab. 1**).

Die durchschnittliche Follow-up-Zeit ( $\pm$  SD) vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum letzten Patientenkontakt betrug  $70.9 \pm 56.08$  Monate (Median 58 Monate; Spannweite 10 bis 264 Monate). Die durchschnittliche Erkrankungsdauer ( $\pm$  SD) vor SSA-Therapiebeginn lag bei  $20.5 \pm 27.56$  Monaten (Median 7 Monate; Spannweite 0 bis 103 Monate). Die durchschnittliche Therapiedauer unter SSA ( $\pm$  SD) wurde mit  $19.9 \pm 19.86$  Monaten (Median 13; Spannweite 2 bis 81 Monate) berechnet. Mittels Kaplan-Meier wurde das mediane Gesamtüberleben berechnet, dieses lag bei 98 Monaten (Spannweite 14-216 Monate), das durchschnittliche Gesamtüberleben ( $\pm$  SEM) lag bei  $129.03 \pm 18.5$  Monaten (95% CI 92.762 – 165.294). Die mediane TTP betrug 13 Monate (Spannweite 2-51 Monate), die durchschnittliche TTP ( $\pm$  SEM) lag bei  $15.56 \pm 2.19$  Monaten (95% CI 11.277 – 19.852).

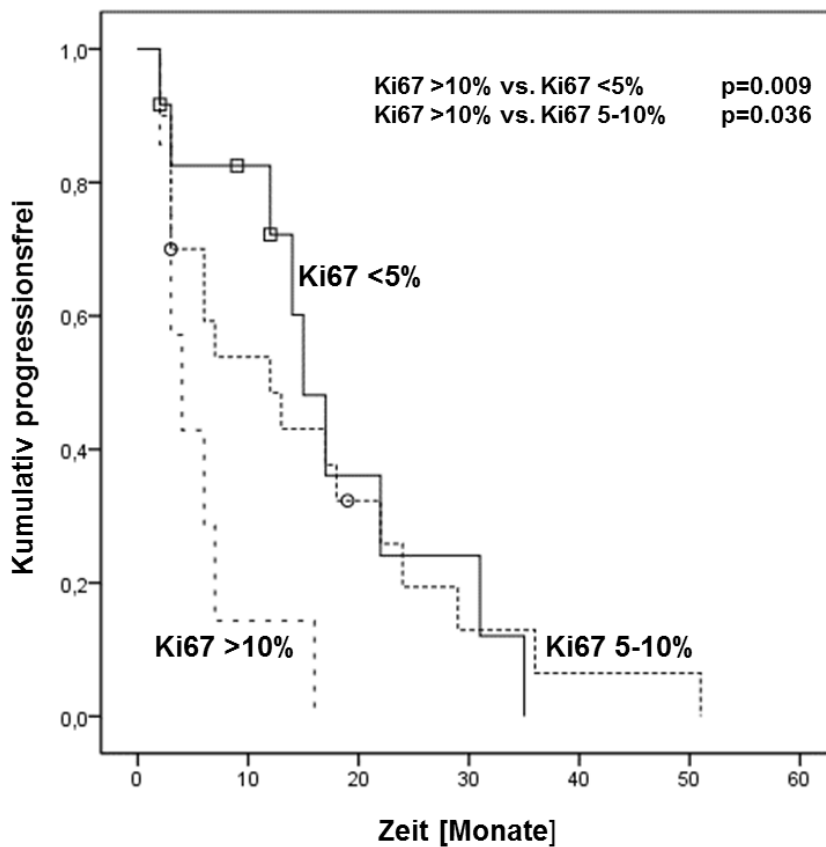
Es wurden zudem weitere Überlebenszeitanalysen hinsichtlich potentieller Unterschiede in Gesamtüberleben und TTP durchgeführt. Dabei zeigte sich eine statistisch signifikant längere mediane TTP bei Patienten, die auf die SSA-Therapie angesprochen hatten (SD+PR) (mediane TTP 22 Monate (95% CI 15.983 – 28.017) im Vergleich zu Non-Respondern (PD) (mediane TTP 3 Monate (95% CI 1.329 – 4.671) ( $p < 0.001$ ). Das mediane Gesamtüberleben für Responder (SD+PR) lag bei 137 Monaten (95% CI 119.994 – 154.006) vs. 68 Monaten (95% CI 29.943 – 106.057) bei Non-Respondern (PD) ( $p = 0.030$ ).

**Abb. 3; Originalabbildung: siehe Publikation 3, Abb. 3**



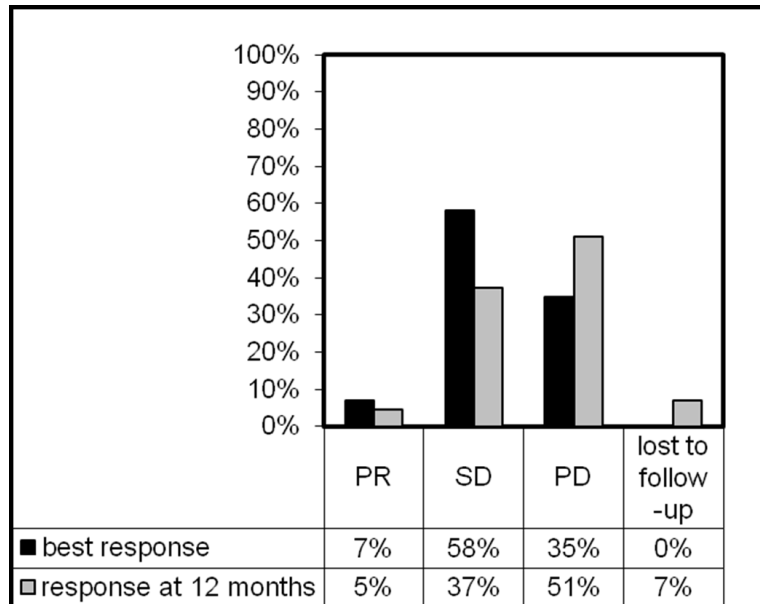
Es wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Proliferationsindex und TTP festgestellt: Ki67 > 10% (n=7) (mediane TTP 4 Monate (95% CI 1.434 – 6.566) vs. Ki67 < 5% (n=12) (mediane TTP 15 Monate (95% CI 10.928 – 19.072) (p=0.009) und vs. Ki67 5-10% (n=20) (mediane TTP 12 Monate (95% CI 2.293 – 21.707) (p=0.036).

**Abb. 4; Originalabbildung: siehe Publikation 3, Abb. 4**



Das beste Gesamtansprechen (best overall response) nach RECIST war PR=3, SD=25, PD=15, entsprechend einer DCR von 65%. Das Ansprechen nach RECIST nach 12 Monaten SSA-Therapie war PR=2, SD=16, PD=22, lost to follow-up=3, entsprechend einer DCR von 42%.

**Abb. 5; Originalabbildung: siehe Publikation 3, Abb. 5**



\* PR = partielle Remission; SD = stable disease; PD = progressive disease

Eine statistisch signifikant günstigere Prognose für Patienten, die einer Primärtumorresektion (n=19) mit oder ohne zusätzlicher Resektion von Filiae (n=9) unterzogen wurden, ließ sich nicht ableiten (p=0.69).

## Diskussion

Neuroendokrine Neoplasmen des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NEN) bilden eine heterogene Gruppe seltener, solider Tumoren, die sich insbesondere durch eine hohe Varianz hinsichtlich Klinik und Verlauf auszeichnen [1-3;30-32]. Dies hatte zur Folge, dass in der Vergangenheit eine Vielzahl von Leitlinien und Klassifikationen hinsichtlich Diagnose und Therapie dieser Tumorentität von mehreren nationalen und internationalen Expertengremien verfasst worden sind [33-44]. Zur Behandlung von Patienten mit NEN ist eine korrekte und vollständige, in erster Linie histopathologische Diagnose nötig. Hierfür ist ein allgemeingültiges und einfach anzuwendendes Klassifikationssystem die Voraussetzung. Dies war mit den bislang genutzten, älteren Klassifikationssystemen nicht gegeben [4-7;37;45]. Nur in dem initial 1995 von Capella et al. erstellten Klassifikationssystem fanden sich bislang verschiedene klinisch-pathologische Kriterien [6]. Auf Basis dieses Systems war dann die WHO-Klassifikation 2000

erstellt worden [7], welche seitdem in mehreren Studien validiert wurde [31;45-49]. Trotzdem war es auch mit diesen Klassifikationen nicht möglich, auf den ersten Blick die genaue Diagnose und deren klinische Implikationen zu erkennen, zudem fanden beide Systeme keine allgemeine Akzeptanz hinsichtlich einer prognostischen oder therapeutischen Stratifizierung. Dies hat sich auch bis heute in einer ungenügenden Datenlage hinsichtlich therapeutischer Strategien niedergeschlagen. Die meisten Studien zur medikamentösen Therapie bei GEP-NEN sind retrospektiver Natur, prospektive klinische Studien gibt es nur vereinzelt. Die Somatostatinanaloga sind Standardtherapie bei Patienten mit GEP-NEN und hormoneller Hypersekretion (z.B. Karzinoidsyndrom, VIPom, Glukagonom) [50;51]. Der antiproliferative Effekt hinsichtlich NEN verschiedener Primärtumorlokalisation ist aber unklar. Bei den pNEN gibt es verschiedene potentiell antiproliferativ wirksame Verfahren, wie z.B. Chemotherapie, Peptid-vermittelte Radiorezeptortherapie (PRRT) und die kürzlich zugelassenen molekular-zielgerichteten Therapieoptionen Everolimus und Sunitinib. Chemotherapeutische Standards für pNEN beinhalten Streptozotocin (STZ) und 5-Fluoruracil (5-FU), allerdings liegen hier nur prospektive Daten aus 1990 vor [43]. Darüber hinaus gibt es retrospektive Daten zur Chemotherapie mit STZ, Doxorubicin und Cisplatin [52;53]. Zur PRRT gibt es aktuell nur retrospektive Daten, diese zeigen bei GEP-NEN verschiedener Primärtumorlokalisationen eine partielle Remission (PR) in 0-30% der Fälle, während eine Stabilisierung (SD) in 40-70% der Fälle beobachtet wurde [54;55]. Das 2006 von Rindi et al. vorgeschlagene TNM-System wurde daher von einem internationalen Expertengremium mit dem expliziten Ziel entwickelt, nicht nur die histologische Klassifikation von NEN zu verbessern, sondern auch genau die Faktoren abzubilden, die zukünftig eine exakte und vergleichbare prognostische und therapeutische Stratifizierung erlauben [8;31;45;47;56-58].

In unserer ersten Publikation konnten wir die, gegenüber den älteren Klassifikationen verbesserte, Anwendbarkeit der neuen TNM-Klassifikation zur prognostischen Stratifizierung nachweisen. Das neue TNM-System differenziert mit statistischer Signifikanz zwischen den Stadien IV (Fernmetastasen) und den anderen drei Tumorstadien. Dies ist auch aus anderen Publikationen bekannt, in denen der negative prognostische Einfluss von Fernmetastasen auf das Überleben bei GEP-NEN belegt ist [1-3;30;31;45-47;56;59-67]. Die bisherige Definition von Fernmetastasen (M-Kategorie) bzw. Metastasen an sich (M- bzw. N-Kategorie) variiert von Veröffentlichung zu Veröffentlichung, eine allgemeine Vergleichbarkeit war daher bislang nicht gegeben. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit klinischer Studien ist eine klare Definition diesbezüglich noch dringlicher [68-73]. Wir konnten ebenfalls eine statistisch signifikante Differenzierung zwischen Stadium III und Stadium I belegen, zudem ergab die Cox-Regression ein zunehmendes relatives Risiko nach TNM-Stadium. Eine statistisch signifikante Differenzierung zwischen den Stadien I und II vs. III gelang aufgrund der geringen Fallzahlen leider nicht, auch wenn offensichtliche Trends erkennbar waren (**Publikation 1, Tab. 5**). Mit dem

neuen TNM-System wird insbesondere ein klinisches Staging zukünftig in fast allen NEN-Patienten möglich sein, nachdem eine initiale Ausbreitungsdiagnostik und eine repräsentative histologische Sicherung erfolgt ist. Dies sollte auch Einrichtungen mit geringeren Fallzahlen ein akkurates klinisches Staging ermöglichen. Die Tatsache, dass im Gegensatz zu den älteren Klassifikationssystemen ein klinisches TNM-Staging in nahezu allen hier untersuchten Fällen möglich war, unterstützt diese Argumentation.

Ein wichtiges Ziel der Klassifikationen von Capella et al. [6] und der WHO 2000 [7] war eine genauere Charakterisierung der tumorbiologischen Eigenschaften von NEN [74]. Insbesondere der immunhistochemisch leicht zu bestimmende Ki67-Index bzw. die Mitoserate bieten sich hier an [6-8;45;47-49]. Daher ist die Einführung eines hierauf basierenden NEN-spezifischen Grading-Systems [8] wichtig, um einen vom Staging unabhängigen Prädiktor der klinischen Prognose zu etablieren. Unsere Analysen belegen, dass ein höherer Proliferationsindex mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist (**Publikation 1, Tab. 5**), wie auch schon in anderen Veröffentlichungen beschrieben [31;47-49;57].

Der in Publikation 2 erfolgte Vergleich mit der der Klassifikation nach UICC/AJCC/WHO 2010 ergab eine Überlegenheit der ENETS-Klassifikation i.S.e. höheren prädiktiven Genauigkeit. Insbesondere die multivariaten Modelle zeigten sehr breite 95%-Konfidenzintervalle für die Klassifikation nach UICC/AJCC/WHO 2010, statistisch ist dies eine deutliche Einschränkung der prädiktiven Genauigkeit. Dennoch ist die Klassifikation nach UICC/AJCC/WHO 2010 TNM ein unabhängiger prognostischer Prädiktor in der univariaten und multivariaten Analyse. Dies zeigt, dass es von grundsätzlicher Bedeutung ist, das Ausmaß der Krebserkrankung zu quantifizieren [75]. Eine TNM-Klassifikation muss aber auf Basis von klinischer Evidenz auch die Tumorbiologie und den natürlichen Verlauf der Krebserkrankung reflektieren, sonst kann eine therapeutische Stratifizierung nicht gelingen [76;77]. Dies scheint insbesondere hinsichtlich der Klassifikation nach UICC/AJCC/WHO 2010 problematisch, da sie auf der TNM-Klassifikation der wesentlich aggressiveren duktaalen Adenokarzinome basiert [12].

Das Grading nach Ki67 ist ebenfalls zur therapeutischen Stratifizierung geeignet [78]. Sowohl das Grading nach ENETS/WHO 2010 als auch ein zweistufiges Ki67-Grading-System waren unabhängige Prädiktoren des Überlebens in der multivariaten Analyse, wie auch schon in anderen Studien [9;15;79]. Hinsichtlich des Cutoff für Ki67 sind die ROC-Analysen aus Publikation 2 (Ki67 = 4.8%) in Einklang mit den Daten von Scarpa et al. [17], der 5% als Cutoff für G1 bei pNEN vorschlägt. Eine Änderung des WHO Grading, welches für alle GEP-NEN gültig ist, ist hierdurch jedoch nicht gerechtfertigt. Angesichts des breiten Intervalls von G2 (3% bis <20%) sollte angesichts dieser Daten bei pNEN ggf. ein Ki67-Wert von 5% als Grenze zu aggressiver verlaufenden Formen erwogen werden. Hierdurch ist ggf. auch eine bessere Therapiestratifizierung möglich. Dies wird auch durch unsere Ergebnisse aus Publikation 3

unterstützt, dort zeigte sich eine statistisch signifikant längere TTP unter SSA-Therapie bei Patienten mit einem Proliferationsindex <10%.

Auch SSA scheinen eine effektive Therapie bei Patienten mit pNEN zu sein, jedoch gibt es deutliche Unterschiede in der TTP je nach Differenzierung und Grading [80]. Das mediane Gesamtüberleben von 98 Monaten in der von uns untersuchten Subgruppe mit metastasierten pNEN ist vergleichbar mit den Daten aus anderen Publikationen [81]. Wie bei NEN anderer Primärtumorlokalisationen scheint ein niedriger Proliferationsindex ein Ansprechen auf SSA zu begünstigen. Aus früheren Veröffentlichungen liegen ebenfalls Daten zu den antiproliferativen Effekten von SSA auf NEN verschiedener Primärtumorlokalisationen vor, eine Vergleichbarkeit ist aufgrund der Heterogenität der untersuchten Subgruppen aber schwierig [68;71;82]. In einer aktuelleren Publikation wurde eine recht homogene Gruppe von Patienten mit metastasiertem Gastrinom untersucht, ein therapeutisches Ansprechen auf SSA wurde in ungefähr 50% der Fälle beschrieben [83]. Butturini et al. haben den antiproliferativen Effekt von SSA in einer monozentrischen, prospektiven Studie an einer Subgruppe metastasierter pNEN untersucht [84]. Es wurden 21 Patienten mit metastasierten pNEN eingeschlossen, 4 dieser Patienten wurden zuvor einem palliativen Debulking unterzogen. Vorhergehende systemische oder lokoregionäre Therapien waren Ausschlusskriterien. In dieser Studie wurde eine mediane TTP von 18 Monaten bestimmt, vergleichbar mit unseren eigenen Ergebnissen und zuvor publizierten Daten [85;86]. Aus unseren Daten und der Literatur lässt sich die Notwendigkeit einer therapeutischen Stratifizierung gut erkennen. So scheinen Patienten mit einem Proliferationsindex von > 10% nicht gut auf SSA anzusprechen.

Letztlich dient eine korrekte Klassifikation als Grundlage des klinischen Managements und kann nur durch korrektes Staging erfolgen [87]. Die Klassifikation nach ENETS-TNM scheint hierfür gut geeignet und sollte im klinischen Alltag eingesetzt werden. Hinsichtlich der bekannten Limitationen von retrospektiven Studien sind weitere Untersuchungen, insbesondere in Form prospektiver, randomisierter und Placebo-kontrollierter Studien, für diese seltene neoplastische Erkrankung dringend nötig.



## Literaturverzeichnis

- 1 Modlin IM, Lye KD, Kidd M: A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
- 2 Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD: Current Status of Gastrointestinal Carcinoids. *Gastroenterology* 2005;128:1717-1751.
- 3 Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, Goede A, Caplin M, Oberg K, Reubi JC, Nilsson O, Delle Fave G, Ruzniewski P, Ahlman H, Wiedenmann B: Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumours. *Neuroendocrinology* 2004;80:394-424.
- 4 Williams ED, Sandler M: Classification of Carcinoid Tumours. *Lancet* 1963;1:238-239.
- 5 Klöppel G, Perren A, Heitz PU: The Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Cell System and Its Tumors: The WHO Classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1014:13-27.
- 6 Capella C, Heitz PU, Hofler H, Solcia E, Kloppel G: Revised Classification of Neuroendocrine Tumors of the Lung, Pancreas and Gut. *Virchows Arch* 1995;425:547-560.
- 7 Solcia E, Kloppel G, Capella C: Histological typing of endocrine tumors; in WHO, (ed): *International Histological Classification of Tumours*. Heidelberg, Springer Verlag, 2000.
- 8 Rindi G, Kloppel G, Ahlman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B, Frascati Consensus Conference: TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.
- 9 Pape UF, Jann H, Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, Koch M, Röcken C, Rindi G, Wiedenmann B: Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113:256-265.
- 10 Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C: *TNM Classification of Malignant Tumours*. ed 7, Bognor Regis, Wiley Blackwell, 2009.
- 11 Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A: *AJCC Cancer Staging Manual*. ed 7, New York, Springer, 2010.
- 12 Bosman F, Carneiro F: *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon, IARC Press, 2010.
- 13 Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, Öberg K, Eriksson B: Prognostic Factors and Survival in 324 Patients with Pancreatic Endocrine Tumor Treated at a Single Institution. *Clin Cancer Res* 2008;14:7798-7803.
- 14 Fischer L, Kleeff J, Esposito I, Hinz U, Zimmermann A, Friess H, Büchler MW: Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2008;95:627-635.
- 15 La Rosa S, Klersy C, Uccella S, Dainese L, Albarello L, Sonzogni A, Doglioni C, Capella C, Solcia E: Improved histologic and clinicopathologic criteria for prognostic evaluation of pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol* 2009;40:30-40.

- 16 Zerbi A, Falconi M, Rindi G, Delle Fave G, Tomassetti P, Pasquali C, Capitanio V, Boninsegna L, Di Carlo V, AISP Network SG: Clinicopathological Features of Pancreatic Endocrine Tumors: A Prospective Multicenter Study in Italy of 297 Sporadic Cases. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1421-1429.
- 17 Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, Beghelli S, Boninsegna L, Bettini R, Panzuto F, Pederzoli P, Fave GD, Falconi M: Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol* 2010;23:824-833.
- 18 Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra D: The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010;456:595-597.
- 19 Rossi G, Nannini N, Mengoli MC, Cavazza A: Neuroendocrine Tumors: What Staging System? *Am J Surg Pathol* 2010;34.
- 20 Stockmann F, Creutzfeldt W: Treatment of Gastrointestinal Neuro-Endocrine Tumors with the Somatostatin-Analogue Octreotide (Sandostatin). *Z Gastroenterol* 1988;26:665-675.
- 21 Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI: Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2010;31:169-188.
- 22 Plöckinger U, Wiedenmann B: Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007;451:71-80.
- 23 Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R: Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-4663.
- 24 Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedlackova E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg JI, Ruszniewski P: Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224-233.
- 25 Newson RB: Comparing the predictive powers of survival models using Harrell's C or Somers' D. *Stata Journal* 2010;10:339-358.
- 26 Harrell FE, Lee KL, Mark DB: Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15:361-387.
- 27 Akaike H: A new look at the statistical model identification. *Automatic Control, IEEE Transactions on.* 1974;19:716-723.
- 28 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
- 29 Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B: TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451:757-762.
- 30 Pape UF, Böhmig M, Berndt U, Tiling N, Wiedenmann B, Plöckinger U: Survival and Clinical Outcome of Patients with Neuroendocrine Tumors of the Gastroenteropancreatic Tract in a German Referral Center. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1014:222-233.

- 31 Pape UF, Berndt U, Muller-Nordhorn J, Bohmig M, Roll S, Koch M, Willich SN, Wiedenmann B: Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:1083-1097.
- 32 Kulke MH, Mayer RJ: Carcinoid Tumors. *N Engl J Med* 1999;340:858-868.
- 33 Wiedenmann B, Jensen RT, Mignon M, Modlin CI, Skogseid B, Doherty G, Oberg K: Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: General recommendations by a consensus workshop. *World J Surg* 1998;22:309-318.
- 34 Oberg K, Astrup L, Eriksson B, Falkmer SE, Falkmer UG, Gustafsen J, Haglund C, Knigge U, Vatn MH, Välimäki M: Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms) Part I General Overview. *Acta Oncol* 2004;43:617-625.
- 35 Oberg K, Astrup L, Eriksson B, Falkmer SE, Falkmer UG, Gustafsen J, Haglund C, Knigge U, Vatn MH, Välimäki M: Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms) Part II Specific NE Tumour Types. *Acta Oncol* 2004;43:626-636.
- 36 Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol AM, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, Breen D, Britton K, Buchanan K, Corrie P, Gillams A, Lewington V, McCance D, Meeran K, Watkinson A: Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54:1-16.
- 37 Rindi G, de Herder WW, O'Toole D, Wiedenmann B: Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: Why Such Guidelines and How We Went about It. *Neuroendocrinology* 2006;84:155-157.
- 38 Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, Kianmanesh R, Hochhauser D, Arnold R, Ahlman H, Pauwels S, Kwekkeboom DJ, Rindi G: Well-Differentiated Gastric Tumors/Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006;84:158-164.
- 39 Jensen RT, Rindi G, Arnold R, Lopes JM, Brandi ML, Bechstein WO, Christ E, Taal BG, Knigge U, Ahlman H, Kwekkeboom DJ, O'Toole D: Well-Differentiated Duodenal Tumor/Carcinoma (Excluding Gastrinomas). *Neuroendocrinology* 2006;84:165-172.
- 40 Jensen RT, Niederle B, Mitry E, Ramage JK, Steinmüller T, Lewington V, Scarpa A, Sundin A, Perren A, Gross D, O'Connor JM, Pauwels S, Klöppel G: Gastrinoma (Duodenal and Pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006;84:173-182.
- 41 de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, Klöppel G, Falconi M, Kwekkeboom DJ, Oberg K, Eriksson B, Wiedenmann B, Rindi G, O'Toole D, Ferone D: Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006;84:183-188.
- 42 O'Toole D, Salazar R, Falconi M, Kaltsas G, Couvelard A, de Herder WW, Hyrdel R, Nikou G, Krenning E, Vullierme MP, Caplin M, Jensen R, Eriksson B: Rare Functioning Pancreatic Endocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2006;84:189-195.
- 43 Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ, Manfredi R, Korner M, Kvols L, Pape UF, Riche J, Goretzki PE, Wildi S, Steinmüller T, Oberg K, Scoazec JY: Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006;84:196-211.
- 44 Nilsson O, Van Cutsem E, Delle Fave G, Yao JC, Pavel ME, McNicol AM, Sevilla Garcia MI, Knapp WH, Keletimur F, Sauvanet A, Pauwels S, Kwekkeboom DJ, Caplin M: Poorly Differentiated Carcinomas of the Foregut (Gastric, Duodenal and Pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006;84:212-215.

- 45 Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, Colleoni R, Louie O, Brennan MF, Klimstra DS: Prognostic Factors in Pancreatic Endocrine Neoplasms: An Analysis of 136 Cases With a Proposal for Low-Grade and Intermediate-Grade Groups. *J Clin Oncol* 2002;20:2633-2642.
- 46 Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, Di Fonzo M, Tornatore V, Milione M, Angeletti S, Cattaruzza MS, Ziparo V, Bordi C, Pederzoli P, Fave GD: Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:1083-1092.
- 47 van Eeden S, Quaedvlieg PFHJ, Taal BG, Offerhaus GJ, Lamers CBHW, van Velthuysen ML: Classification of low-grade neuroendocrine tumors of midgut and unknown origin. *Hum Pathol* 2002;33:1126-1132.
- 48 Artale S, Giannetta L, Cerea G, Maggioni D, Pedrazzoli P, Schiavetto I, Napolitano M, Veronese S, Bramerio E, Gambacorta M, Vanzulli A, Pisconti S, Pugliese R, Siena S: Treatment of Metastatic Neuroendocrine Carcinomas Based on WHO Classification. *Anticancer Res* 2005;25:4463-4469.
- 49 Bajetta E, Catena L, Procopio G, Bichisao E, Ferrari L, Della Torre S, De Dosso S, Iacobelli S, Buzzoni R, Mariani L, Rosai J: Is the new WHO classification of neuroendocrine tumours useful for selecting an appropriate treatment? *Ann Oncol* 2005;16:1374-1380.
- 50 Eriksson B, Kloepfel G, Krenning E, Ahlman H, Ploekinger U, Wiedenmann B, Arnold R, Auernhammer C, Koerner M, Rindi G, Wildi S: Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors - Well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87:8-19.
- 51 Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, Scoazec JY, Salazar R, Sauvanet A, Kianmanesh R: ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology* 2012;95:98-119.
- 52 Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, Yao JG: Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004;22:4762-4771.
- 53 Turner NC, Strauss SJ, Sarker D, Gillmore R, Kirkwood A, Hackshaw A, Papadopoulou A, Bell J, Kayani I, Toumpanakis C, Grillo F, Mayer A, Hochhauser D, Begent RH, Caplin ME, Meyer T: Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2010;102:1106-1112.
- 54 Bushnell DL, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, Menda Y, Hicks RJ, Van Cutsem E, Baulieu JL, Borson-Chazot F, Anthony L, Benson AB, Oberg K, Grossman AB, Connolly M, Bouterfa H, Li Y, Kacena KA, LaFrance N, Pauwels SA: 90Y-Edotreotide for Metastatic Carcinoid Refractory to Octreotide. *J Clin Oncol* 2010;28:1652-1659.
- 55 Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, Teunissen JJM, van Eijck CHJ, Valkema R, de Jong M, de Herder WW, Krenning EP: Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R53-R73.
- 56 Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, Klersy C, Paolotti D, Rappel S, Stolte M, Capella C, Bordi C, Solcia E: ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: Prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology* 1999;116:532-542.
- 57 Pelosi G, Bresaola E, Bogina G, Pasini F, Rodella S, Castelli P, Iacono C, Serio G, Zamboni G: Endocrine tumors of the pancreas: Ki-67 immunoreactivity on paraffin sections is an independent predictor for malignancy: A comparative study with proliferating-cell nuclear antigen and progesterone receptor protein immunostaining, mitotic index, and other clinicopathologic variables. *Hum Pathol* 1996;27:1124-1134.

- 58 Jorda M, Ghorab Z, Fernandez G, Nassiri M, Hanly A, Nadji M: Low Nuclear Proliferative Activity Is Associated With Nonmetastatic Islet Cell Tumors. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2003;127:196-199.
- 59 Kirshbom PM, Kherani AR, Onaitis MW, Feldman JM, Tyler DS: Carcinoids of unknown origin: Comparative analysis with foregut, midgut, and hindgut carcinoids. *Surgery* 1998;124:1063-1070.
- 60 Onaitis MW, Kirshbom PM, Hayward TZ, Quayle FJ, Feldman JM, Seigler HF, Tyler DS: Gastrointestinal Carcinoids: Characterization by Site of Origin and Hormone Production. *Ann Surg* 2000;232:549-556.
- 61 Soga J: Carcinoids of the pancreas. *Cancer* 2005;104:1180-1187.
- 62 Modlin IM, Lye KD, Kidd M: A 50-Year Analysis of 562 Gastric Carcinoids: Small Tumor or Larger Problem? *Am J Gastroenterol* 2004;99:23-32.
- 63 Mullen JT, Wang H, Yao JC, Lee JH, Perrier ND, Pisters PWT, Lee JE, Evans DB: Carcinoid tumors of the duodenum. *Surgery* 2005;138:971-978.
- 64 Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, Fishbein VA, Orbuch M, Strader DB, Gibril F, Metz DC, Fraker DL, Norton JA, Jensen RT: Determinants of Metastatic Rate and Survival in Patients with Zollinger-Ellison Syndrome - A Prospective Long-Term Study. *Gastroenterology* 1995;108:1637-1649.
- 65 Madeira I, Terris B, Voss M, Denys A, Sauvanet A, Flejou J, Vilgrain V, Belghiti J, Bernades P, Ruszniewski P: Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area. *Gut* 1998;43:422-427.
- 66 Levi F, Te VC, Randimbison L, Rindi G, La Vecchia C: Epidemiology of carcinoid neoplasms in Vaud, Switzerland, 1974–97. *Br J Cancer* 2000;83:952-955.
- 67 Quaedvlieg PFHJ, Visser O, Lamers CBHW, Janssen-Heijnen MLG, Taal BG: Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in the Netherlands: An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol* 2001;12:1295-1300.
- 68 Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, Benning R, Benning M, Neuhaus C, Jurgensen R, Stein K, Schafer H, Bruns C, Dennler HJ: Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut* 1996;38:430-438.
- 69 Frank M, Klose KJ, Wied M, Ishaque N, Schade-Brittinger C, Arnold R: Combination therapy with octreotide and [alpha]-interferon. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1381-1387.
- 70 Ducreux M, Ruszniewski P, Chayvialle JA, Blumberg J, Cloarec D, Michel H, Raymond JM, Dupas JL, Gouerou H, Jian R, Genestin E, Hammel P, Rougier P: The antitumoral effect of the long-acting somatostatin analog lanreotide in neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3276-3281.
- 71 Faiss S, Pape UF, Bohmig M, Dorffel Y, Mansmann U, Golder W, Riecken EO, Wiedenmann B: Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors - The International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2689-2696.
- 72 Kölby L, Persson G, Franzén S, Ahrén B: Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003;90:687-693.

- 73 Pape UF, Wiedenmann B: Adding interferon-alpha to octreotide slows tumour progression compared with octreotide alone but evidence is lacking for improved survival in people with disseminated midgut carcinoid tumours: Abstracted from: Kölby L, Persson G, Franzén S, Ahrén B, Randomized clinical trial of the effect of interferon-alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *British Journal of Surgery* 2003; 90: 687–693. *Cancer Treat Rev* 2003;29:565-569.
- 74 Wiedenmann B, John M, Ahnert-Hilger G, Riecken EO: Molecular and cell biological aspects of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Journal of Molecular Medicine* 1998;76:637-647.
- 75 Strosberg JR, Cheema A, Weber J, Han G, Coppola D, Kvols LK: Prognostic Validity of a Novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Oncol* 2011;29:3044-3049.
- 76 Quirke P, Cuvelier C, Ensari A, Glimelius B, Laurberg S, Ortiz H, Piard F, Punt CJ, Glenthøj A, Pennickx F, Seymour M, Valentini V, Williams G, Nagtegaal ID: Evidence-based medicine: the time has come to set standards for staging. *J Pathol* 2010;221:357-360.
- 77 Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, le Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzsniwski P, Sundin A: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncology* 2008;9:61-72.
- 78 Oberg K, Jelic S, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19:104-105.
- 79 Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, Capelli P, Bassi C, Pederzoli P, Delle Fave GF, Panzuto F, Scarpa A, Falconi M: Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol* 2008;19:903-908.
- 80 Panzuto F, Boninsegna L, Fazio N, Campana D, Pia Brizzi M, Capurso G, Scarpa A, De Braud F, Dogliotti L, Tomassetti P, Delle Fave G, Falconi M: Metastatic and Locally Advanced Pancreatic Endocrine Carcinomas: Analysis of Factors Associated With Disease Progression. *J Clin Oncol* 2011;29:2372-2377.
- 81 Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, Boninsegna L, Buchler MW, Capella C, Caplin M, Couvelard A, Doglioni C, Delle Fave G, Fischer L, Fusai G, de Herder WW, Jann H, Komminoth P, de Krijger RR, La Rosa S, Luong TV, Pape U, Perren A, Ruzsniwski P, Scarpa A, Schmitt A, Solcia E, Wiedenmann B: TNM Staging of Neoplasms of the Endocrine Pancreas: Results From a Large International Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:764-777.
- 82 Arnold R, Rinke A, Klose KJ, Müller HH, Wied M, Zamzow K, Schmidt C, Schade-Brittinger C, Barth P, Moll R, Koller M, Unterhalt M, Hiddemann W, Schmidt-Lauber M, Pavel M, Arnold CN: Octreotide Versus Octreotide Plus Interferon-Alpha in Endocrine Gastroenteropancreatic Tumors: A Randomized Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2005;3:761-771.
- 83 Shojamanesh H, Gibril F, Louie A, Ojeaburu JV, Bashir S, Abou-Saif A, Jensen RT: Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer* 2002;94:331-343.
- 84 Butturini G, Bettini R, Missiaglia E, Mantovani W, Dalai I, Capelli P, Ferdeghini M, Pederzoli P, Scarpa A, Falconi M: Predictive factors of efficacy of the somatostatin analogue octreotide as first line therapy for advanced pancreatic endocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:1213-1221.
- 85 DiBartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Carnaghi C, Somma L, Zilembo N, Dileo A: Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors - A study by the Italian Trials In Medical Oncology Group. *Cancer* 1996;77:402-408.

- 86 Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, Sabourin JC, De Baere T, Mitry E, Schlumberger M, Rougier P: Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *European Journal of Cancer* 2001;37:1014-1019.
- 87 Rindi G, Wiedenmann B: Neuroendocrine neoplasms of the gut and pancreas: new insights. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:54-64.

# Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Henning Jann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Validierung einer TNM-Klassifikation zur prognostischen und therapeutischen Stratifizierung gastroenteropankreatischer neuroendokriner Neoplasmen (GEP-NEN) 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](http://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 den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, 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

## Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Henning Jann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Pape UF, **Jann H**, Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, Koch M, Röcken C, Rindi G, Wiedenmann B; Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors; Cancer; 2008

50%

Beitrag im Einzelnen:

Erstellung Studienbuch, Datenextraktion aus Krankenakten, Follow-up, Erstellung SPSS-Tabelle, Statistische Analysen, Erstellung von Tabellen und Abbildungen



Publikation 2:

Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, Boninsegna L, Buchler MW, Capella C, Caplin M, Couvelard A, Doglioni C, Delle Fave G, Fischer L, Fusai G, de Herder WW, **Jann H**, Komminoth P, de Krijger RR, La Rosa S, Luong TV, Pape U, Perren A, Ruzniewski P, Scarpa A, Schmitt A, Solcia E, Wiedenmann B; TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study, Journal of the National Cancer Institute; 2012

20%

Beitrag im Einzelnen:

Datenextraktion aus Krankenakten, Follow-up, Erstellung Excel-Tabelle

Publikation 3: **Jann H**, Denecke T, Koch M, Pape UF, Wiedenmann B, Pavel M; Impact of octreotide long-acting release on tumour growth control as a first-line treatment in neuroendocrine tumours of pancreatic origin; Neuroendocrinology, 2013

75%

Beitrag im Einzelnen:

Erstellung Studienbuch, Datenextraktion aus Krankenakten, Follow-up, Erstellung SPSS-Tabelle, Statistische Analysen, Erstellung von Tabellen und Abbildungen, Verfassen und Überarbeiten des Manuskripts

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

---

## Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Die Druckexemplare der ausgewählten Publikationen tragen die Seitenzahlen derjenigen Zeitschriften, in denen die Originalarbeiten erschienen sind.

### ***Publikation 1***

Pape UF, Jann H, Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, Koch M, Röcken C, Rindi G, Wiedenmann B; **Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors**  
(*Cancer* 2008;113:256–65)

<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23549>

Impact Factor 2008: 5.238

## **Publikation 2**

Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, Boninsegna L, Buchler MW, Capella C, Caplin M, Couvelard A, Doglioni C, Delle Fave G, Fischer L, Fusai G, de Herder WW, **Jann H**, Komminoth P, de Krijger RR, La Rosa S, Luong TV, Pape U, Perren A, Ruzzniewski P, Scarpa A, Schmitt A, Solcia E, Wiedenmann B; **TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study**  
(*J Natl Cancer Inst.* 2012;104(10):764-77)

<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djs208>

Impact Factor 2012: 14.336

### **Publikation 3**

Jann H, Denecke T, Koch M, Pape UF, Wiedenmann B, Pavel M; **Impact of octreotide long-acting release on tumour growth control as a first-line treatment in neuroendocrine tumours of pancreatic origin**

*(Neuroendocrinology. 2013;98(2):137-43)*

<http://dx.doi.org/10.1159/000353785>

Impact Factor 2013: 4.934

## **Lebenslauf**

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

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

## Publikationsliste

- 2016 Pavel M, Jann H, Prasad V, Drozdov I, Modlin IM, Kidd M.  
**“NET Blood Transcript Analysis defines the Crossing of the Clinical Rubicon: When Stable Disease becomes Progressive”**  
*(Neuroendocrinology. 2016 Apr 15. [Epub ahead of print])*
- 2016 Pape UF, Maasberg S, Jann H, Pschowski R, Krüger S, Prasad V, Denecke T, Wiedenmann B, Pascher A.  
**„Management of follow-up of neuroendocrine neoplasias”**  
*(Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016 Jan;30(1):129-40)*
- 2016 Pschowski R, Pape UF, Fusch G, Fischer C, Jann H, Baur A, Arsenic R, Wiedenmann B, von Haehling S, Pavel M, Schefold JC.  
**“Increased Activity of the Immunoregulatory Enzyme Indoleamine-2,3-Dioxygenase (IDO) with Consecutive Tryptophan Depletion Predicts Death in Patients with Neuroendocrine Neoplasia”**  
*(Neuroendocrinology. 2016 Mar 9. [Epub ahead of print])*
- 2015 Maasberg S, Knappe-Drzikova B, Vonderbeck D, Jann H, Weylandt KH, Grieser C, Pascher A, Schefold JC, Pavel M, Wiedenmann B, Sturm A, Pape UF.  
**“Malnutrition Predicts Clinical Outcome in Patients with Neuroendocrine Neoplasias”**  
*(Neuroendocrinology. 2015 Dec 8. [Epub ahead of print])*
- 2013 Jann H, Denecke T, Koch M, Pape UF, Wiedenmann B, Pavel M.  
**“Impact of octreotide long-acting release on tumour growth control as a first-line treatment in neuroendocrine tumours of pancreatic origin”**  
*(Neuroendocrinology. 2013;98(2):137-43)*
- 2013 Hilfenhaus G, Göhrig A, Pape UF, Neumann T, Jann H, Zdunek D, Hess G, Stassen JM, Wiedenmann B, Detjen K, Pavel M, Fischer C.  
**“Placental growth factor supports neuroendocrine tumor growth and predicts disease prognosis in patients”**  
*(Endocr Relat Cancer. 2013;20(3):305-19)*
- 2013 Milone F, Pivonello C, Cariati F, Sarnataro M, Ramundo V, Marotta V, Jann H, Pape UF, Wiedenmann B, Colao A, Pavel M, Faggiano A.  
**“Assessment and clinical implications of RANK/RANKL/OPG pathway as markers of bone tumor progression in patients with NET harboring bone metastases”**  
*(Biomarkers. 2013;18(2):121-5)*

- 2012 Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, Boninsegna L, Buchler MW, Capella C, Caplin M, Couvelard A, Doglioni C, Delle Fave G, Fischer L, Fusai G, de Herder WW, Jann H, Komminoth P, de Krijger RR, La Rosa S, Luong TV, Pape U, Perren A, Ruzzniewski P, Scarpa A, Schmitt A, Solcia E, Wiedenmann B.  
**“TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study”**  
*(J Natl Cancer Inst. 2012;104(10):764-77)*
- 2011 Pape UF, Pascher A, Arsenic R, Ezziddin S, Jann H, Pavel ME, Wiedenmann B.  
**“Gastrointestinal neuroendocrine neoplasias: novel individualized therapeutic strategies”**  
*(Dtsch Med Wochenschr. 2011;136(36):1801-6)*
- 2011 Jann H, Roll S, Couvelard A, Hentic O, Pavel M, Müller-Nordhorn J, Koch M, Röcken C, Rindi G, Ruzzniewski P, Wiedenmann B, Pape UF.  
**“Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome”**  
*(Cancer. 2011;117(15):3332-41)*
- 2010 Jann H, Wertenbruch T, Pape U, Ozcelik C, Denecke T, Mehl S, Wiedenmann B, Pavel M.  
**“A matter of the heart: myocardial metastases in neuroendocrine tumors”**  
*(Horm Metab Res. 2010;42(13):967-76)*
- 2008 Pape UF, Jann H, Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, Koch M, Röcken C, Rindi G, Wiedenmann B.  
**“Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors”**  
*(Cancer 2008;113:256–65)*