

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

DISSERTATION

Neuroendokrine Neoplasien des Magens:
Charakteristika und Langzeitergebnisse

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stephan Felder

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.06.2021

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 3 |
| Abstract (deutsch) | 4 |
| Abstract (englisch) | 6 |
| Einleitung | 8 |
| Methodik | 11 |
| Ergebnisse | 13 |
| Literaturverzeichnis | 21 |
| Eidesstattliche Versicherung | 28 |
| Anteilerklärung an der vorgelegten Publikation | 29 |
| Auszug aus der Journal Summary List 2017 | 30 |
| Druckexemplar der Originalpublikation | 32 |
| Lebenslauf | 45 |
| Publikationsliste | 46 |
| Danksagung | 47 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung (alphabetisch) | Terminus |
|--------------------------|---|
| Abb. | Abbildung |
| CAG | Chronische Atrophische Gastritis |
| CI | Konfidenzintervall |
| CTx | Chemotherapie |
| CT | Computertomographie |
| cTNM | Klinische TNM-Klassifikation |
| ECL | Enterochromaffine Zelle(n) |
| ED | Erstdiagnose |
| EMR | Endoskopische Mukosaresektion |
| ENETS | European Neuroendocrine Tumor Society |
| EP | Evidenz der Persistenz |
| ESD | Endoskopische Submukosadisektion |
| EUS | Endoskopischer Ultraschall |
| GEP | Gastroenteropankreatisch |
| gNEN | Gastrale Neuroendokrine Neoplasie |
| gNEN-1 | Typ 1 |
| gNEN-2 | Typ 2 |
| gNEN-3 | Typ 3 |
| gNEN-4 | Typ 4 |
| HG | Hypergastrinämie |
| HR | Hazard Ratio |
| Ki-67 | Ki-67-Proliferationsindex |
| LS | Letztkontakt (Last seen) |
| MEN | Multiple Endokrine Neoplasie |
| mTOR | Mammalian Target of Rapamycin |
| NEC | Neuroendokrines Karzinom |
| NEN | Neuroendokrine Neoplasien |
| NET | Neuroendokriner Tumor |
| pTNM | Pathologische TNM-Klassifikation |
| PD | Progressive disease |
| SEM | Standardfehler des arithmetischen Mittels |
| SRS | Somatostatinrezeptorszintigraphie |
| SSA | Somatostatinanaloga |
| Tab. | Tabelle |
| TNM | Tumor Nodes Metastasis |
| TTEP | Time to Evidence of Persistence |
| TTPD | Time to Progressive Disease |
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer |
| WHO | World Health Organization |
| ZES | Zollinger-Ellison-Syndrom |

Abstract (deutsch)

Einleitung

Gastrale Neuroendokrine Neoplasien (gNEN) sind eine Subgruppe der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (GEP-NEN) und zeichnen sich neben ihrer ausgesprochenen Seltenheit durch ein sehr heterogenes klinisches Erscheinungsbild und Verhalten aus. GEP-NEN und gNEN sind pathologisch charakterisierte seltene Krankheiten. Es existieren diverse Vorschläge für klinische Klassifikationssysteme von gNEN: klinisch-pathologische Typisierung (gNEN-1 bis gNEN-4), histopathologische TNM-Klassifizierung sowie Ki-67-Proliferationsindex (Ki-67)-basiertes Grading. Neben nationalen Leitlinien wurden bisher verschiedene Klassifikationssysteme unterschiedlicher internationaler Fachorganisationen wie der World Health Organisation (WHO), der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) und der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) publiziert. Eine Validierung erfolgte zwar für GEP-NEN im Allgemeinen aber bisher nicht für gNEN im Besonderen. Im Rahmen der zur Dissertation vorliegenden Originalpublikation (siehe Felder et al. 2019) konnten wegweisende Daten erhoben, statistisch ausgewertet und publiziert werden.

Methodik

In der dieser Promotion zugrundeliegenden Publikation wurde die prognostische Validität der Klassifikationssysteme für gNEN anhand monozentrischer, retrospektiver Daten von 142 Patienten überprüft und weitere mögliche prognostischen Faktoren evaluiert. Aufgrund der geringen Fallzahl und der speziellen zugrundeliegenden onkologischen Pathophysiologie wurden Patienten mit gNEN-2 aus der weiterführenden Analyse ausgeschlossen. Insgesamt wurden die klinischen Daten von 135 an unserer Klinik behandelten Patienten mit histologisch gesicherter gNEN (gNEN-1, gNEN-3 und gNEN-4) hinsichtlich der Patientenmerkmale, tumorbiologischer Eigenschaften und klinischer Verläufe verglichen, sowie das Überleben mit Kaplan-Meier Kurven verglichen. Primäre Endpunkte waren tumorbedingtes Überleben und Gesamtüberleben. Zudem erfolgte eine univariate und multivariate Cox-Regressions-Analyse zur Identifizierung unabhängiger prognostisch relevanter Faktoren. Neben den genannten primären Endpunkten

wurden für gNEN-1 die sekundären Endpunkte histopathologisch gesicherte Persistenz (EP) und Progression (PD) mittels Ereigniszeitanalyse (Time to Evidence of Persistence, TTEP und Time to Progressive Disease TTPD) evaluiert.

Ergebnisse

In unserer Datenanalyse erwiesen sich sowohl die klinisch-pathologische Einteilung, die TNM- als auch die Ki-67-basierte Klassifikation jeweils als statistisch signifikante Prädiktoren für das Überleben von Patienten mit gNEN. Insbesondere für gNEN-1 konnte der chronische aber meist benigne Verlauf der Erkrankung erfasst werden. Gleichzeitig konnte die sehr seltene aber potentielle Progressivität von gNEN-1 aufgezeigt werden. Bei geringer Metastasierungsrate haben gNEN-1 eine gute Langzeitprognose. Daher kann mit repetitiven Endoskopien eine effiziente Langzeitkontrolle bei lokal begrenzten gNEN-1 sicher erfolgen.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend gelang durch die vorgelegte Publikation eine Validierung der klinisch-pathologischen und immunhistologischen Charakterisierung von gNEN an einer ausschließlichen gNEN-Kohorte. Insbesondere konnte die prognostische Relevanz aktueller Klassifikationssysteme, sowie ihre Nützlichkeit zur Risikostratifizierung und für die Therapieentscheidung aufgezeigt werden. Dementsprechend ist es gerechtfertigt, zwischen gNEN-1 und den sporadischen gNET (gNEN-3) und gNEC (gNEN-4) zu unterscheiden. Somit leistet die vorgelegte Promotionsarbeit einen Beitrag zu strukturierten Therapie- und Nachsorgeentscheidungen in gNEN.

Abstract (englisch)

Background

Gastric neuroendocrine neoplasia (gNEN) are a subgroup of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NEN) and are characterized by their rarity and by a very heterogeneous clinical appearance and biological behavior. GEP-NEN and gNEN in particular are pathologically characterized rare diseases. There are various suggestions for classification systems for gNEN: clinical-pathological typing (gNEN-1 to gNEN-4), histopathological TNM classification and Ki-67 proliferation index (Ki-67)-based grading. Various classification systems from international specialist organizations such as the World Health Organization (WHO), the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) and the Union Internationale Contre le Cancer (UICC) have been published. Validation has been carried out for GEP-NEN in general, but not for gNEN in particular. As part of this doctoral thesis (see Felder et al. 2019), groundbreaking data could be collected, statistically evaluated and published.

Methods

In the publication on which this dissertation is based on, the prognostic validity of the classification systems for gNEN was verified using monocentric, retrospective data from 142 consecutive patients. The analysis included evaluation of other possible prognostic factors. Gastric NEN-2 were excluded from further analysis due to the small number of cases in this subgroup and the distinct underlying pathophysiology. Overall, the clinical data of 135 patients treated at our clinic with histologically confirmed gNEN (gNEN-1, gNEN-3 and gNEN-4) were compared in terms of their baseline characteristics, tumor biological properties and clinical courses, as well as overall survival using Kaplan-Meier curves. The primary endpoints were tumor-related survival and overall survival. In addition, univariate and multivariate Cox regression analysis were carried out to identify independent prognostically relevant factors. Secondary endpoints included histopathologically confirmed persistence (EP) and progression (PD) in gNEN-1 that were evaluated by means of event time analysis (Time to Evidence of Persistence, TTEP and Time to Progressive Disease, TTPD).

Results

In our study, the clinico-pathological, the TNM and the Ki-67-based classifications proved to be statistically significant predictors for the survival of patients with gNEN. In particular for gNEN-1, the chronic course with very rare but potential progressiveness and low metastasis rate and good long-term prognosis was demonstrated. Repetitive endoscopy can be considered as a safe tool for efficient long-term control of localized gNEN-1.

Conclusion

The presented work succeeded in demonstrating the prognostic relevance of current classification systems as well as their usefulness for risk stratification and therapeutic decision-making in gNEN: it is justified to differentiate between gNEN-1 and the sporadic gNET (gNEN-3) and gNEC (gNEN-4). The doctoral thesis presented contributes to structured therapy and follow-up decisions in gNEN.

Einleitung

Gastrale Neuroendokrine Neoplasien (gNEN) sind eine heterogene Subgruppe der gastroenteropankreatischen Neoplasien (GEP-NEN), welche von spezialisierten Zellen des diffusen endokrinen Systems abstammen und erstmals Anfang des 20. Jahrhunderts durch Max Askanazy in Anlehnung an die Vorarbeiten und Terminologie von Siegfried Oberndorfer als gastrale Karzinoide beschrieben wurden (1, 2). Die Inzidenz der GEP-NEN im Allgemeinen und der gNEN im Besonderen ist in den letzten Jahrzehnten stark gestiegen was vor allem auf eine erhöhte Aufmerksamkeit der behandelnden Kliniker und zusehends etablierte histopathologische Standards zurückgeführt werden kann (3, 4). Kürzlich veröffentlichte epidemiologische Daten zeigen eine Prävalenz der gNEN von 8.9% (5-23%) aller GEP-NEN (5). Erfreulicherweise zeigt sich neben der zunehmenden Inzidenz gleichzeitig ein deutlicher Trend zu einem verbesserten Überleben der betroffenen Patienten (6). Die klinische und histopathologische Klassifikation der gNEN in drei Subtypen - erstmals beschrieben durch Rindi et al. 1993 - ist zentraler Bestandteil der Leitlinien internationaler Fachgesellschaften wie ENETS, NANETS und WHO (7-11). Aufgrund ihrer pathophysiologischen Unterschiede werden gNEN in drei Subtypen unterschieden (7, 8). Gastrale NEN Typ 1 (gNEN-1) sind mit einer chronisch atrophischen Gastritis (CAG) mit konsekutiver Hypergastrinämie (HG) und Achlorhydrie, gNEN Typ 2 (gNEN-2) mit einer HG auf dem Boden eines Gastrinoms assoziiert, sowie dem klinischen Bild eines Zollinger-Ellison Syndrom (ZES), zum Teil auch im Rahmen eines hereditären Multiplen Endokrinen Neoplasie (MEN)-Syndroms Typ 1 (12). Diese gNEN entstammen den enterochromaffin-ähnlichen Zellen (Enterochromaffine-like cells, ECL-Zellen) des Magencorpus und -fundus und werden daher als ECLome bezeichnet. Gastrale NEN Typ 3 (gNEN-3) hingegen gehen ohne HG einher und werden aufgrund einer fehlenden Assoziation mit einem klinischen Syndrom und derzeit noch unbekannter Ursache als sporadische gNEN bezeichnet. Darüber hinaus differenzieren einige Autoren zusätzlich einen weiteren Subtyp der gNEN (gNEN-4, synonym gNEC) und begründen dies durch das äußerst aggressive Verhalten mit nachweislich sehr hohen Proliferationsindizes analog neuroendokrinen Carcinomen anderen Organursprungs(13).

Bei Patienten mit CAG wird in 23,4 bis 39,1% ein gNEN-1 Nachweis berichtet (14, 15). Die jährliche Inzidenzrate liegt bei 0,4% pro 1463 Personenjahren (16) und sie

können somit als seltene Erkrankung definiert werden (Orphanet-Codes: 100 075 und 464 756).¹ Als unabhängige Risikofaktoren für eine Entwicklung von gNEN-1 gelten ein Lebensalter über 59 Jahren, das weibliche Geschlecht, erhöhte Chromogranin A-Serumwerte und der histologische Nachweis einer intestinalen Metaplasie (14). Aufgrund des heterogenen Verhaltens der gNEN werden das klinische Management und Therapiestrategien seit langem kontrovers diskutiert(17). Gerade für gNEN-1 zeigte sich basierend auf der publizierten Literatur aufgrund unklarer Prädiktoren für eine Metastasierung eine große Diskrepanz zwischen Unter- und Überschätzung ihres malignen Potentials, was einerseits in Zurückhaltung andererseits in gelegentlichen Übertherapien mündet (18, 19).

Vor dem Hintergrund der heterogenen Datenlage mit resultierenden zum Teil diskrepanten Therapieempfehlungen und fehlenden Daten zur Wertigkeit der aktuellen Klassifikationen stellte sich die Frage nach einer Validierung letzterer, sowie nach einer Identifizierung von prognoserelevanten Charakteristika. Dazu wurde eine Kohorte von konsekutiven Patienten mit gastrale NEN des Charité NET-Exzellenzzentrums genutzt.

Terminologisch unterschieden Rindi et al. aufgrund der zugrundeliegenden Pathophysiologie drei verschiedene gNEN Typen (7, 8). Andere Autoren, wie Klöppel et al. nutzten den Ki-67-Proliferationsindex (Ki-67) für eine zusätzliche klinisch-pathologische Differenzierung der sporadischen gNEN (13). Nach Klöppel et al. zeichnen sich gNEN-3 durch eine geringe Proliferationsneigung, niedrigere Ki67-Werte (G1 und G2 nach WHO 2010) und eine bessere klinische Prognose im Vergleich zu gNEN-4 aus. In Abgrenzung hierzu haben gNEN-4 dagegen hohe Ki67 Werte (G3 nach WHO 2010) und weisen morphologisch eine geringe Differenzierung auf, entsprechen somit einem neuroendokrinen Karzinom (NEC). Aufgrund der klinischen Relevanz wurde dieser Vorschlag bereits in die deutschen S2k-Leitlinie für Neuroendokrine Tumoren aufgenommen (20). Nach unserem Kenntnisstand ist die Evaluation derselben anhand aktueller klinischer Daten bisher nur durch unsere Originalpublikation erfolgt (21).

Zeitgemäße Therapieentscheidungen für Patienten mit gNEN orientieren sich an standardisierter klinisch-pathologischer Diagnostik, welche vor allem Tumortyp,

¹ vgl. hierzu orpha.net – „das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs“: www.orphan.net, Orphanet version 5.30.0 – aktualisiert am 26.10.2019; Abfrage am 27.10.2019

Graduierung (Wachstumsfraktion) und Erkrankungsstadium berücksichtigt (22, 23). Für die GEP-NEN haben TNM-basiertes Staging und Ki-67-basiertes Grading eine nachweisliche prognostische Relevanz (10, 24-26). Allerdings unterliegen die Klassifikationssysteme einem kontinuierlichen Verbesserungsprozess, wie sowohl die kürzlich erfolgte Revision der UICC TNM-Klassifizierung als auch die Neuauflage der WHO-Klassifikation von 2019 zeigen (27, 28). Die Validierung von aktuell empfohlenen Klassifikationssystemen (Staging und Grading) zur Risikostratifizierung ist bisher für GEP-NEN des Vorderdarms, nur für pankreatische NEN erfolgt (25, 29). Histopathologische TNM-Klassifizierungen bei gNEN sind nachweislich prognose-relevant (30). Die primären Endpunkte unserer Studie waren tumorbedingtes Überleben (gNEN-related survival) und das Gesamtüberleben (overall survival). Insbesondere für gNEN-1 untersuchten wir sekundäre Endpunkte zur Erfassung ihrer Chronizität (erneuter histopathologischer Neoplasienachweis) und ihres Malignitätspotenzials (Nachweis einer Erkrankungsprogression).

Methodik

Für die zur Publikationspromotion vorgelegte Studie wurden die Krankenakten von insgesamt 207 Patienten eingesehen und insgesamt 142 Patienten mit histologisch gesicherten gNEN, welche zwischen 1992 und 2014 in unserer Klinik (d.h. monozentrisch) behandelt worden waren, retrospektiv systematisch mittels Studienbuch erfasst, in einer Datenbank anonymisiert gespeichert und analysiert (21). Insbesondere demographische, aber vor allem erkrankungsspezifische Daten wie Zeitpunkt der ED, Tumorlokalisation, pathophysiologische und histologische Befunde, klinisches Verhalten, biochemische und bildgebende Befunde bei ED und im Verlauf, Komorbiditäten, wie eine autoimmune Gastritis oder eine hormonellen Hypersekretion bzw. ein ZES wurden erhoben und hinsichtlich Plausibilität überprüft. Aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsdynamik definierten wir einen Erstdiagnosezeitraum von sechs Monaten für gNEN-1 und von drei Monaten für sporadische gNEN (gNEN-3 und gNEN-4) ab histologisch gesicherter Erstdiagnose. Alle relevanten Informationen innerhalb dieses Zeitraumes wurden als Baselinedaten definiert. Die standardisierten Verlaufskontrollen beinhalteten Ösophagogastroduodenoskopien, Ultraschall-untersuchungen und Computer- oder Magnetresonanztomographien des Abdomens alle drei bis sechs Monate und, bei Verdacht auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium bzw. eine Tumorprogression, eine Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS) oder Ga-DOTATOC-Positronen-Emissions-Tomographie-CT. Wir erhoben Daten bezüglich des letzten Kontaktes (LS) oder des Ablebens. Primäre Endpunkte der Studie waren das tumorabhängige Überleben (gNEN-related survival) und das Gesamtüberleben (overall survival). Insbesondere für gNEN-1 untersuchten wir zudem sekundäre Endpunkte, wie den erneuten histopathologischen Neoplasienachweis ohne Nachweis einer lokoregionalen Progression (Evidenz der Persistenz, EP) und den Nachweis einer Erkrankungsprogression (Progressive Disease, PD) definiert als Zunahme der Tumorgröße und konsekutiv des klinischen oder pathologischen TNM Stadiums (cTNM; pTNM) und des Ki-67 basierten Gradings mittels Ereigniszeitanalyse (Time to Evidence of Persistence, TTEP und Time to Progressive Disease TTPD). Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS (Version 25, SPSS Inc., Chigago, IL, USA). Bei kontinuierlichen Daten wurden Durchschnitt \pm Standardfehler des arithmetischen Mittels (SEM) angegeben. In allen anderen Fällen wurden Mittelwerte

und Spannweite angegeben. Die primären und sekundären Endpunkte wurden mittels Kaplan-Meier- und Log-Rank-Test analysiert. Mittels Cox-Regression erfolgte eine multivariate Analyse prognostisch relevanter Parameter mittels eines adjustierten Modells (Geschlecht und Alter). Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Alle statistischen Tests waren zweiseitig.

Ergebnisse

In unserer Studie konnten die Daten von 142 Patienten analysiert werden. Hiervon waren gemäß der klinisch-pathologischen Typisierung 86 (60,5%) gNEN-1, 7 (5%) gNEN-2 und 49 (34,5%) sporadische gNEN (5). Letztere konnten mittels Klassifikationssystem nach Klöppel et al. (13) in 24 Patienten mit gNEN-3 und 25 mit gNEN-4 (NEC) differenziert werden. Aufgrund der niedrigen Fallzahl und der zugrunde liegenden die Prognose beeinflussenden Tumorerkrankung (Gastrinome mit oder ohne MEN-1-Syndrom) wurden gNEN-2 Patienten nicht in die weitere statistische Analyse einbezogen. Das Durchschnittsalter bei ED lag bei $55,78 \pm 13,68$ (1,48) Jahren. Bei ED waren gNEN-1 Patienten statistisch signifikant jünger als gNEN-4 ($p=0,005$). Die Mehrheit der gNEN-1-Patienten war weiblich (1:1,22), Patienten mit sporadischem gNEN hingegen waren überwiegend männlich (2,43:1; siehe Tab. 1 und 2 der Originalpublikation(21)).

Die angewandten Therapien waren vielfältig. Während resektive Verfahren dominierten waren in gNEN-1 radikale operative Therapieansätze vergleichsweise selten: eine endoskopische Zangen-Resektion erfolgte in 88,4%, eine endoskopische Mukosaresektion (EMR) bzw. Submukosadisektion (ESD) in 23,3% und eine chirurgische Therapie in nur 11,6% (siehe Tab.3 der Originalpublikation(21)). Die sichere Resektabilität von GEP-NEN und gNEN-1 mittels ESD konnten frühere Studien bereits belegen (31, 32). Antiproliferative Therapien (SSA, CTx) kamen für gNEN-1 Patienten im Gegensatz zu gNEN-3 bzw. -4 nur in Ausnahmefällen zur Anwendung (siehe Tab. 3 der Originalpublikation(21)). Retrospektiv betrachtet wurden Resektionsentscheidungen bei Patienten mit gNEN-1 am ehesten aufgrund des Alters bei ED ($p=0,035$), der Anzahl der Tumoren ($p=0,001$) und der Neoplasiegröße (makroskopisch $p=0,044$ und mikroskopisch $p=0,014$) getroffen (siehe die Supplement Tab.1 der Originalpublikation(21)).

Ki-67-basiertes Grading konnte in 128 (90,1%) Fällen erhoben werden. Hieraus ergab sich eine Verteilung des WHO-Grading von G1 ($n=67$, 52,3%), G2 ($n=37$, 28,9%) und G3 ($n=24$, 18,8%). Bei 73 gNEN-1-Patienten (84,8%) lagen numerische Ki-67-Werte vor (G1: 77%; G2: 23%, siehe Abb. 2 der Originalpublikation(21)). Gemäß UICC 2017 konnte bei 130 von 142 (91,5%) Patienten ein klinisches Staging dargestellt werden: die Mehrheit hatte ein Stadium I (59,2%) bei ED, gefolgt von Stadium II und III (19,3%) sowie Stadium IV (21,5%). Ein histopathologisches

Staging war für 76 von 86 (88,4%) der gNEN-1 Patienten möglich (siehe Tab. 4 der Originalpublikation(21)). Insgesamt verstarben 36 von 142 Patienten mit gNEN (25,4%). In 20 von 26 Fällen war das Versterben tumorbedingt. Unter den Patienten mit gNEN-1 verstarben zwar 7 Patienten, allerdings war nach Aktenlage nur in einem Fall von einem tumorbedingten Versterben infolge von Leberversagen bei hepatischer Metastasierung auszugehen. Aufgrund der äußerst seltenen tumorbedingten Todesfälle in gNEN-1 (siehe auch die Kooperationsarbeit mit Grozinsky-Glasberg et al. (33)) konnte der primäre Endpunkt (tumorbedingtes Überleben) nicht statistisch ausgewertet werden.

Das durchschnittliche Überleben aller gNEN-Patienten lag bei 14,216 Jahren (SEM 0,935, CI 12,283-16,049). Das durchschnittliche Überleben der gNEN- Subgruppen war statistisch signifikant unterschiedlich (gNEN-1 vs. gNEN-3: $p < 0,001$; gNEN-1 vs. gNEN-4: $p = 0,001$; gNEN-3 vs. gNEN-4: $p = 0,019$, siehe Abb. 3 der Originalpublikation(21)).

Bei 128 Patienten (90,1%) konnte das UICC-TNM-System-2017 angewendet werden. Allerdings mussten Stadium II und III aufgrund niedriger Fallzahl gemeinsam analysiert werden (Stadium I: $n = 75$, Stadium II/III: $n = 25$ und Stadium IV: $n = 28$). Das Überleben war statistisch signifikant unterschiedlich: I vs. II/III: $p = 0,001$; I vs. IV: $p = 0,001$, II/III vs. IV $0,002$ (siehe Abb. 4a der Originalpublikation(21)). Das Überleben war statistisch signifikant abhängig vom Grading gemäß WHO 2010 (24). Insgesamt konnten 119 von 142 Patienten (83,8%) in die Überlebenszeitanalyseberechnung einbezogen werden: G1 vs. G2: $p = 0,044$; G1 vs. G3: $p < 0,001$, G2 vs. G3: $p < 0,001$; siehe Abb. 4b der Originalpublikation(21)).

Als sekundärer Endpunkt für gNEN-1 diente der Nachweis der Erkrankungspersistenz (EP) bei gNEN-1 mittels endoskopischen und histologischen Verlaufskontrollen, welcher in 52,4% (43 von 82) bei einer durchschnittlichen TTEP von 7,56 Jahren (5,416-9,72; 1,098) erfolgte. Der Nachweis einer Erkrankungsprogression (PD) konnte für gNEN-1 in 18,3% (15 von 82) mit einer durchschnittlichen TTPD von 13,83 Jahren (10,38-17,28; 1,75) bestimmt werden (siehe Abb. 5a und 5b der Originalpublikation(21)).

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich eine erhöhte Hazard Ratio (HR) zu versterben für die verschiedenen gNEN-Typen (HR 4,7-fach, CI 1,72-13,26 für gNEN-3, $p = 0,003$; HR 11,12-fach CI 4,1-30,4 für gNEN-4, $p < 0,001$), für das Grading (HR 4,8-fach, CI 1,87-12,8 für G3, $p = 0,001$) und das Staging (HR 4,47-fach,

CI 1,45-13,6 für Stage II & III, $p=0,009$; HR 12,95-fach, CI 4,5- 37,4 für Stage IV, $p=0,001$) bei ED (siehe Tab. 5 der Originalpublikation(21)). In der alters- und geschlechtsadjustierten Cox-Regressionsanalyse konnten die Typisierung nach Klöppel et al. (HR 18,3-fach, CI 2,1-155,1 für gNEN-3, $p=0,008$; HR 67-fach, CI 8-563,6 für gNEN-4, $p<0,001$) und Grading nach WHO (HR 0,4-fach erhöht für G2, $p=0,039$; HR 25,2-fach für G3, $p=0,003$) bei ED als unabhängige Faktoren für das Überleben von Patienten mit gNEN nachgewiesen werden. Für gNEN-1 konnte zusätzlich ein erhöhtes Risiko für eine Persistenz der Erkrankung bei Multiplizität (HR 2,524-fach, CI 1,2-5,3, $p=0,016$) und mehr als 5 Läsionen bei ED (HR 3,725-fach, CI 1,7- 8,0, $p=0,001$) gezeigt werden. Der Nachweis von mehr als 5 Polypen war zudem mit einem höheren Risiko für einen Progress assoziiert (HR 3,54-fach, CI 1,0-12,2, $p=0,045$).

Diskussion

GEP-NEN und insbesondere die Subgruppe der gNEN sind sehr seltene Neoplasien. Die Durchführung von prospektiven Studien ist insbesondere bei sehr seltenen Erkrankungen wie sie GEP-NEN (Orphanet-Code: 100 092) und gNEN (Orphanet-Code: 100 075 sowie 464 756) darstellen, limitiert und äußerst zeitaufwendig, um suffiziente Fallzahlen zu erreichen, zudem auch kostenintensiv und trifft auf begrenztes Interesse von potenziellen Kostenträgern an der Finanzierung von Studien zu seltenen Erkrankungen.² Die Evidenzgenerierung für gNEN ist daher häufig primär auf retrospektive Studien angewiesen. Die Inzidenz von gNEN nimmt in den vergangenen Jahrzehnten, wie auch die von GEP-NEN generell, kontinuierlich zu (34). Gleichzeitig zeigt sich bei GEP-NEN allgemein ein Trend zum verbesserten Überleben am ehesten aufgrund verbesserter endoskopischer und pathologischer Diagnostik und angepasster Klassifikationssysteme (6). Die vorgelegte Arbeit (21), sowie assoziierte Publikationen (33, 35) haben zur verbesserten Datenlage der verschiedenen gNEN neue wesentliche Aspekte beigetragen, wie im Folgenden diskutiert wird.

Metastasierte gNEN-1 sind extrem selten. Entsprechend wenig ist daher bisher über ihre Biologie, Behandlung und Prognose bekannt. In einer multizentrischen retrospektiven Studie unter Einbeziehung von Patienten unserer Institution konnten Risikofaktoren für die sehr seltene Metastasierung von gNEN-1 Patienten identifiziert werden(33). Insgesamt wurde hier bei etwa 8% der Patienten eine Metastasierung gefunden, dennoch hatten die Patienten ein gutes Langzeitüberleben. Die Patienten mit metastasierten gNEN-1 waren bei ED tendenziell jünger und hatten statistisch signifikant größere Tumoren, höhere Ki-67- und Serum-Gastrin-Werte als Patienten, die bei ED nicht metastasierten gNEN-1(33) aufwiesen. In einer weiteren großen retrospektiven Register-Studie konnten die Faktoren Tumorgröße und Gewebeeinfiltrationstiefe als Prädiktoren für Lymphknotenmetastasierung und konsekutiv beeinträchtigtes Überleben bei gNEN Patienten identifiziert werden (36). Allerdings differenzierten die Autoren aufgrund methodischer Limitationen nicht das relative Risiko der einzelnen gNEN-Typen. Insbesondere bei Vorliegen von klinischen

² vgl. hierzu orpha.net – „das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs“: www.orphan.net, Orphanet version 5.30.0 – aktualisiert am 26.10.2019; Abfrage am 27.10.2019

Indikatoren für ein aggressives Tumorverhalten wie Ulzerationen der Polypen, histologischem Nachweis von vaskulärer Invasion sowie einem Infiltrationsnachweis in die relevanten Wandstrukturen des Magens (Muscularis propria oder Submucosa) ist eine weiterführende Diagnostik mittels Endoskopischem Ultraschall (EUS) zum Ausschluss einer lokalen Lymphknoten- aber auch einer hepatischen Metastasierung angezeigt (5, 33, 37). Letztendlich ist die hervorragende Überlebenserwartung der Patienten mit metastasierten gNEN-1 vor allem den im Vergleich zu sporadischen metastasierten gNEN auffällig niedrigen Proliferationsindizes, den häufiger benignen Verläufen mit selten zu Metastasierung neigender Tumorbiologie zu sehen. Insgesamt führen verbesserte Diagnostik-, Therapie- und Nachsorgestrategien zu einer verbesserten Prognose von Patienten mit gNEN.

Für intestinale und pankreatische NEN wurde die therapeutische Relevanz des mTOR-Signalweges bereits aufgezeigt(38, 39) Zur Charakterisierung molekularer Pathomechanismen und deren Einfluss auf die Langzeitprognose wurde in einer anderen Studie unserer Institution die prognostische Bedeutung des mTOR-Signaltransduktionsweges in gNEN untersucht (35). Diese Untersuchungen legen zwar eine Aktivierung des mTOR-Signaltransduktionsweges in gNEN nahe, zeigten aber im Gegensatz zu anderen prognostischen Parametern, wie gNEN-Typ, Staging oder Grading, welche Gegenstand der hier vorgelegten Originalpublikation waren (Tab. 3 der Originalpublikation(21)) keinen statistisch belegbaren Zusammenhang mit dem Überleben (21, 35).

In der hier vorgelegten Originalpublikation(21) der Gesamtkohorte von gNEN des Charité NET-Exzellenzzentrums waren die erhobenen Patientencharakteristika vergleichbar mit Angaben aus der Literatur (6, 30, 36, 40-45). Wir konnten darlegen, dass eine interdisziplinäre Diagnostik im Sinne einer klinischen gNEN-Typisierung mit einer Unterscheidung von 4 Subtypen von gNEN (nach Klöppel et al.), einer histopathologischen und klinischen TNM-Klassifizierung (cTNM und pTNM Stadium, UICC 2017), der Bestimmung des Gradings, sowie die Festlegung der bildmorphologischen Erkrankungsausbreitung bei ED sinnvoll und zielführend sind und die entscheidenden klinisch-prognostischen Faktoren für eine Risikostratifizierung und Therapieentscheidung darstellen (5, 13, 24, 27).

Insbesondere gNEN-1 zeichnen sich durch eine hervorragende Langzeitprognose aus. Unsere Daten legen aufgrund der nachweislichen Chronizität der

Grunderkrankung (CAG) mit Rekurrenz bzw. Persistenz von Karzinoiden und einem potentiellen Progressionsrisiko, eine regelmäßige jährliche endoskopische Verlaufskontrolle der Patienten mit gNEN-1 nahe (46-48), auch unter Berücksichtigung des in der Literatur beschriebenen relativ erhöhtem Adenokarzinomrisiko des Magens sind repetitive Endoskopien gerechtfertigt. Die Persistenz der Erkrankung bei gNEN-1 Patienten lag bei 44,5% mit steigender Nachweisrate bei voranschreitender Beobachtungszeit: 44,5% nach 5 Jahren, 76,5% nach 10 Jahren und 82,4% nach 15 Jahren, was die Chronizität der zugrundeliegenden pathophysiologischen Konstellation illustriert. Die Progressionsrate lag durchschnittlich nach 12 Jahren bei 50,7% (siehe Abb. 5a und b der Originalpublikation(21)). Metastasierungsraten bei gNEN-1 variieren jedoch, abhängig vom Studiendesign in monozentrischen Arbeiten mit 4,8 bis 19,2% (45, 49). In einer multizentrischen Studie lag diese bei 7,9%(33). Auch in unserer Studie (s. Originalpublikation) mit ebenfalls monozentrischem Studiendesign fand sich eine Metastasierungsrate von 7%(21). Patienten mit sporadischen gNEN sollten aufgrund unterschiedlicher Proliferationsfraktionen und konsekutiv unterschiedlichem klinischem Aggressionspotential risikostratifiziert werden. Insbesondere betreffend des Managements und des Überlebens von häufig metastasierten gNEN-4 (gNEC) Patienten sind unsere Ergebnisse vergleichbar mit der Literatur zu GEP-NEC im Allgemeinen(50) und gNEC- Kohorten im Besonderen (51-54). Für diese Entität gelten in Frühstadien radikale chirurgische Massnahmen als adäquat, und die systemische Chemotherapie als Standard in fortgeschrittenen Stadien(20).

Insgesamt waren die tumorspezifischen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in unserer Kohorte mit 95,6% und 86,9% für gNEN-1 viel besser als die von gNEN-3 mit, 69,8 und 41% , jedoch diese wiederum günstiger als für gNEN-4 mit 33,8% und 28,2% (21). Insbesondere die 5 Jahresüberlebensrate für gNEC ist in der Literatur mit 35 bis 48%(51, 53, 54) sehr variabel angegeben.

Xie et al. berichteten ein bis zu 2,38-fach erhöhtes Risiko an einem gNEC zu versterben, wenn ein Ki-67 von größer 57,5% vorlag (48). Wir testeten daher heuristisch mehrere unterschiedliche alternative Grenzwerte für ein Ki67-basiertes Grading und erreichten keinerlei zusätzlichen Benefit für die Stratifizierung von Patienten mit mutmaßlich niedrigerem oder mittlerem Risiko. Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass insbesondere das Ki67-basierte Grading die Prognose bei

gNEN determiniert und ferner die Differenzierung der sporadischen gNEN in gNEN3 (NET) und gNEN-4 (gNEC) gerechtfertigt ist.

Die Rationale der onkologischen R0-Resektion gilt nicht pauschal für alle gNEN. Insbesondere radikale chirurgische Interventionen wie totale Gastrektomien und Antrektomien (22, 55, 56) sind angesichts der vorgelegten Daten bei nachweislich sehr gutem Überleben von Patienten mit gNEN-1 nur in Ausnahmefällen als indiziert anzusehen. Eine operative Resektion ist aufgrund unserer Datenlage erst ab einer 2cm großen Läsion mit nachgewiesenem 6-fach erhöhtem Risiko für ein tumorassoziertes Versterben indiziert ($p=0,054$; siehe Tab. 5 der Originalpublikation(21)). Diese Ergebnisse unterstreichen auch von anderen Autoren propagierte Empfehlungen (36, 37). Unsere Datenlage unterstützt den Trend zu eher zurückhaltenderen Therapiestrategien bei gNEN mit niedrigem Risiko (gNEN-1, <1cm, >5 Polypen, niedrigem Ki-67), im Sinne einer primär endoskopischen Resektionsstrategie und jährlichen Verlaufskontrollen (5, 11). In Einzelfällen wurde über den Einsatz von Somatostatinanaloga (SSA) als antiproliferative Therapie auch bei gNEN-1 berichtet (15, 44, 57-60), allerdings existiert kein sicherer Beleg für die klinische Wirksamkeit trotz des pathophysiologisch begründeten Therapiekonzepts. In unserer Kohorte wurden SSA nur bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung eingesetzt, weil diese Therapieform aufgrund der aktuellen Datenlage und unklarer Kosten-Nutzen-Relation bisher nicht Bestandteil der Empfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften ist (5). Aufkommende Alternativen zur Wachstumskontrolle von gNEN-1 wie Gastrin-/CCK-Rezeptor-Antagonisten (Netazeptide) sind zwar erfolgversprechend, aber noch nicht etabliert (3, 61). Bei metastasierten sporadischen gNEN sollte neben der Resektion bei lokoregionalen Tumorstadien eine palliative Systemtherapie (Everolimus, CTx) oder Peptidradiorezeptortherapie (PRRT) interdisziplinär diskutiert werden (siehe Tab. 3 der Originalpublikation(21)).

Limitationen

Die Ergebnisse der vorliegenden Promotion sind aufgrund von immanenten methodischen Begrenzungen und potentiellen Verzerrungen, sowie spezifischen Definitionen (Auswahl der Endpunkte) nicht uneingeschränkt zu verallgemeinern. Hierdurch ist zugleich der Grad der Vergleichbarkeit mit anderen Studien begrenzt.

Desweiteren ist anzunehmen, dass, da die Studie in einem Referenzzentrum für Neuroendokrine Neoplasien (ENETS Center of Excellence) erfolgte, die eingeschlossenen Patienten einen höheren Anteil an fortgeschrittenen Erkrankungsstadien und somit potenziell schlechtere Prognosen aufweisen. Begrenzt zur Verfügung stehende histopathologische Informationen wurden als generelle Limitation gewertet. Da Erstdiagnosen teilweise von externen Einrichtungen erfolgten, war Tumorgewebe nicht in jedem Fall z.B. für eine Ki-67 Bestimmung vorhanden. Des Weiteren stellt im Kontext von gNEN-1 die häufig angewendete Methode der Zangenabtragung zwar einen lokal kurativen Ansatz dar, erreicht aber gleichzeitig oftmals nicht sicher die histologisch gebotene R0-Resektion (Multiplizität, verborgene submuköse Läsionen). Durch diesen Umstand wird insbesondere bei gNEN-1 das onkologische Konzept des Rezidivs problematisch.

Zusammenfassung

Letztlich konnte im Rahmen der vorgelegten Publikationspromotion gezeigt werden, dass eine korrekte klinische, sowie histopathologische Klassifizierung der gNEN für patientenorientierte Therapieentscheidungen geeignet sind. Eine radikale therapeutische Intervention ist vor allem für fortgeschrittene Neoplasien bzw NEN mit hoher Proliferationsrate vorzuziehen. Aufgrund eines geringen Metastasierungsrisiko und sehr seltenen Todesfällen ist die Prognose für gNEN-1 auch bei Beschränkung auf minimal invasive Therapiestrategien sehr gut. Die Prognose von sporadischen gNEN kann erfolgreich mittels Ki67- basiertem Grading stratifiziert werden. Nichtsdestotrotz sind aufgrund der bekannten Limitationen von retrospektiven Studien weiterführende prospektive und kontrollierte Studien zur Verbesserung der Evidenz diagnostischer und therapeutischer Stratifizierungen bei gNEN erforderlich.

Literaturverzeichnis

1. Askanazy M. Zur Pathogenese der Magenkrebe und über ihren gelegentlichen Ursprung aus angeborenen epithelialen Keimen in der Magenwand (Schluß aus Nr. 1.). Deutsche medizinische Wochenschrift. 1923 //23.08.2009;49(02):49-51. De.
2. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms. Frankfurter Zentralblatt für Pathologie. 1907 (1):426-9.
3. Boyce M, Thomsen L. Gastric neuroendocrine tumors: prevalence in Europe, USA, and Japan, and rationale for treatment with a gastrin/CCK2 receptor antagonist. Scand J Gastroenterol. 2015 May;50(5):550-9. PubMed PMID: 25665655. Epub 2015/02/11. eng.
4. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao JC. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA oncology. 2017 Oct 1;3(10):1335-42. PubMed PMID: 28448665. Pubmed Central PMCID: PMC5824320. Epub 2017/04/28. eng.
5. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z, De Herder WW, Pascher A, Ruzsniwski P. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology. 2016;103(2):119-24. PubMed PMID: 26784901. Epub 2016/01/20. eng.
6. Yang Z, Wang W, Lu J, Pan G, Pan Z, Chen Q, Liu W, Zhao Y. Gastric Neuroendocrine Tumors (G-Nets): Incidence, Prognosis and Recent Trend Toward Improved Survival. Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology. 2018;45(1):389-96. PubMed PMID: 29402806. Epub 2018/02/07. eng.
7. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. Gastroenterology-Baltimore then Philadelphia. 1993;104:994-.
8. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric Carcinoids and Neuroendocrine Carcinomas: Pathogenesis, Pathology, and Behavior. World journal of surgery. 1996 1996/02/01;20(2):168-72. English.
9. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, Marx SJ, Pasiaka JL, Pommier RF, Yao JC, Jensen RT, North American Neuroendocrine Tumor S. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. Pancreas. 2010 Aug;39(6):735-52. PubMed PMID: 20664472. Pubmed Central PMCID: 3100728.
10. Rindi G, Kloppel G, Alhman 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, all other Frascati Consensus Conference p, European Neuroendocrine Tumor S. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading

system. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2006 Oct;449(4):395-401. PubMed PMID: 16967267. Pubmed Central PMCID: 1888719.

11. Ruzniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, Kianmanesh R, Hochhauser D, Arnold R, Ahlman H. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2007;84(3):158-64.

12. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, Ramage JK, Steinmuller T, Lewington V, Scarpa A, Sundin A, Perren A, Gross D, O'Connor JM, Pauwels S, Kloppel G, Frascati Consensus C, European Neuroendocrine Tumor S. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology*. 2006;84(3):173-82. PubMed PMID: 17312377.

13. Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth P. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2007 Aug;451 Suppl 1:S9-27. PubMed PMID: 17684761.

14. Campana D, Ravizza D, Ferolla P, Faggiano A, Grimaldi F, Albertelli M, Ricci C, Santini D, Brighi N, Fazio N, Colao A, Ferone D, Tomassetti P. Risk factors of type 1 gastric neuroendocrine neoplasia in patients with chronic atrophic gastritis. A retrospective, multicentre study. *Endocrine*. 2017 Jun;56(3):633-8. PubMed PMID: 27592118. Epub 2016/09/07. eng.

15. Massironi S, Zilli A, Fanetti I, Ciafardini C, Conte D, Peracchi M. Intermittent treatment of recurrent type-1 gastric carcinoids with somatostatin analogues in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2015 Nov;47(11):978-83. PubMed PMID: 26321479. Epub 2015/09/01. eng.

16. Vannella L, Sbrozzi-Vanni A, Lahner E, Bordi C, Pillozzi E, Corleto VD, Osborn JF, Delle Fave G, Annibale B. Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011 Jun;33(12):1361-9. PubMed PMID: 21492197. Epub 2011/04/16. eng.

17. Solcia E, Kloppel G, Sobin L. *Histological Typing of Endocrine Tumours, World Health Organization International Histological Classification of Tumours*. 2000.

18. Ravizza D, Fiori G, Trovato C, Fazio N, Bonomo G, Luca F, Bodei L, Pelosi G, Tamayo D, Crosta C. Long-term endoscopic and clinical follow-up of untreated type 1 gastric neuroendocrine tumours. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2007 Jun;39(6):537-43. PubMed PMID: 17433795.

19. Massironi S, Sciola V, Spampatti MP, Peracchi M, Conte D. Gastric carcinoids: between underestimation and overtreatment. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2009 May 14;15(18):2177-83. PubMed PMID: 19437556. Pubmed Central PMCID: PMC2682231. Epub 2009/05/14. eng.

20. Rinke A, Wiedenmann B, Auernhammer C, Bartenstein P, Bartsch NB, Faiss S, Fottner C, Gebauer B, Goretzki P, Jansen PL. S2k Leitlinie Neuroendokrine Tumore AWMF Register Nr. 021-26. 2018.
21. Felder S, Jann H, Arsenic R, Denecke T, Prasad V, Knappe-Drizikova B, Maasberg S, Wiedemann B, Pavel M, Pascher A, Pape U. Gastric neuroendocrine neoplasias: manifestations and comparative outcomes. *Endocr Relat Cancer* 2019 Jul 1 pii: ERC-18-0582R2 doi: 101530/ERC-18-0582 [Epub ahead of print] . 2019.
22. Borch K, Ahren B, Ahlman H, Falkmer S, Granerus G, Grimelius L. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Annals of surgery*. 2005 Jul; 242(1):64-73. PubMed PMID: 15973103. Pubmed Central PMCID: PMC1357706. Epub 2005/06/24. eng.
23. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010 Aug;39(6):707-12. PubMed PMID: 20664470. Epub 2010/07/29. eng.
24. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system: World Health Organization; 2010.
25. Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, Koch M, Rocken C, Rindi G, Wiedenmann B. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008 Jul 15;113(2):256-65. PubMed PMID: 18506737.
26. 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. *Endocrine-related cancer*. 2008 Dec;15(4):1083-97. PubMed PMID: 18603570.
27. Gospodarowicz MK, Brierley JD, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours: John Wiley & Sons; 2017.
28. Elder DE. Digestive System Tumours. World Health Organization Classification of Tumours. 5th Edition. 5 ed2019 28.07.2019.
29. Jann H, Roll S, Couvelard A, Hentic O, Pavel M, Muller-Nordhorn J, Koch M, Rocken C, Rindi G, Ruszniewski P, Wiedenmann B, Pape UF. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer*. 2011 Aug 1;117(15): 3332-41. PubMed PMID: 21246527.
30. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, Klersy C, Dainese L, Rindi G, Capella C, Bordi C, Solcia E. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Human pathology*. 2011 Oct;42(10):1373-84. PubMed PMID: 21531442.

31. Li QL, Zhang YQ, Chen WF, Xu MD, Zhong YS, Ma LL, Qin WZ, Hu JW, Cai MY, Yao LQ, Zhou PH. Endoscopic submucosal dissection for foregut neuroendocrine tumors: an initial study. *World journal of gastroenterology* : WJG. 2012 Oct 28;18(40):5799-806. PubMed PMID: 23155323. Pubmed Central PMCID: 3484351.
32. Chen WF, Zhou PH, Li QL, Xu MD, Yao LQ. Clinical impact of endoscopic submucosal dissection for gastric neuroendocrine tumors: a retrospective study from mainland China. *TheScientificWorldJournal*. 2012;2012:869769. PubMed PMID: 23326217. Pubmed Central PMCID: PMC3541571. Epub 2013/01/18. eng.
33. Grozinsky-Glasberg S, Thomas D, Strosberg JR, Pape UF, Felder S, Tsolakis AV, Alexandraki KI, Fraenkel M, Saiegh L, Reissman P, Kaltsas G, Gross DJ. Metastatic type 1 gastric carcinoid: a real threat or just a myth? *World journal of gastroenterology* : WJG. 2013 Dec 14;19(46):8687-95. PubMed PMID: 24379587. Pubmed Central PMCID: 3870515.
34. Scherubl H, Cadiot G, Jensen RT, Rosch T, Stolzel U, Kloppel G. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy*. 2010 Aug; 42(8):664-71. PubMed PMID: 20669078.
35. Lohneis P, Griniak K, Felder S, Pape U, Manfred D, Arsenic R. Immunohistochemical Analysis of mTOR Pathway Expression in Gastric Neuroendocrine Tumors. *J Clin Exp Pathol*. 2014;4(173): 2161-0681.1000173.
36. Saund MS, Al Natour RH, Sharma AM, Huang Q, Boosalis VA, Gold JS. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis and utilization of lymph node sampling in surgically managed gastric carcinoids. *Annals of surgical oncology*. 2011 Oct;18(10):2826-32. PubMed PMID: 21455598. Epub 2011/04/02. eng.
37. Kaltsas G, Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI, Thomas D, Tsolakis AV, Gross D, Grossman AB. Current concepts in the diagnosis and management of type 1 gastric neuroendocrine neoplasms. *Clinical endocrinology*. 2014 Aug;81(2):157-68. PubMed PMID: 24750249. Epub 2014/04/23. eng.
38. Grozinsky-Glasberg S, Pavel M. Inhibition of mTOR in carcinoid tumors. *Targeted oncology*. 2012 Sep;7(3):189-95. PubMed PMID: 22886906.
39. Kasajima A, Pavel M, Darb-Esfahani S, Noske A, Stenzinger A, Sasano H, Dietel M, Denkert C, Roeken C, Wiedenmann B, Weichert W. mTOR expression and activity patterns in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocrine-related cancer*. 2011;18(1):181-92. Pubmed Central PMCID: 21159731. Epub Feb 2011.
40. Chung CS, Tsai CL, Chu YY, Chen KC, Lin JC, Chen BC, Sun WC, Yen HH, Chen CY, Wu IC, Kuo CH, Shih HY, Bair MJ, Wang JP, Hu WH, Yang CS, Han ML, Cheng TY, Tseng CM, Tsai MC, Hu ML, Wang HP. Clinical features and outcomes of gastric neuroendocrine tumors after endoscopic diagnosis and treatment: A Digestive Endoscopy Society of Taiwan (DEST). *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(38):e12101. PubMed PMID: 30235663. Epub 2018/09/22. eng.

41. Kim BS, Park YS, Yook JH, Kim BS. Comparison of the prognostic values of the 2010 WHO classification, AJCC 7th edition, and ENETS classification of gastric neuroendocrine tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(30):e3977. PubMed PMID: 27472674. Epub 2016/07/30. eng.
42. Liang W, Gao Y, Li J, Cui J, Xi H, Cai A, Chen L. [Clinicopathologic features and prognostic analysis of 104 patients with gastric neuroendocrine neoplasms]. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese journal of gastrointestinal surgery*. 2016 Apr 25;19(4):427-31. PubMed PMID: 27112478. Epub 2016/04/27. chi.
43. Shen C, Chen H, Chen H, Yin Y, Han L, Chen J, Tang S, Yin X, Zhou Z, Zhang B, Chen Z. Surgical treatment and prognosis of gastric neuroendocrine neoplasms: a single-center experience. *BMC gastroenterology*. 2016;16:111. PubMed PMID: 27613657. Pubmed Central PMCID: PMC5016962. Epub 2016/09/11. eng.
44. Thomas D, Tsolakis AV, Grozinsky-Glasberg S, Fraenkel M, Alexandraki K, Sougioultzis S, Gross DJ, Kaltsas G. Long-term follow-up of a large series of patients with type 1 gastric carcinoid tumors: data from a multicenter study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013 Feb;168(2):185-93. PubMed PMID: 23132699.
45. Vanoli A, La Rosa S, Miceli E, Klersy C, Maragliano R, Capuano F, Persichella A, Martino M, Inzani F, Luinetti O, Di Sabatino A, Sessa F, Paulli M, Corazza GR, Rindi G, Bordi C, Capella C, Solcia E. Prognostic Evaluations Tailored to Specific Gastric Neuroendocrine Neoplasms: Analysis Of 200 Cases with Extended Follow-Up. *Neuroendocrinology*. 2018;107(2):114-26. PubMed PMID: 29895024. Epub 2018/06/13. eng.
46. Chen WC, Warner RR, Ward SC, Harpaz N, Divino CM, Itzkowitz SH, Kim MK. Management and disease outcome of type I gastric neuroendocrine tumors: the mount sinai experience. *Digestive diseases and sciences*. 2015 Apr;60(4):996-1003. PubMed PMID: 25399327. Epub 2014/11/17. eng.
47. Lahner E, Esposito G, Piloizzi E, Galli G, Corleto VD, Di Giulio E, Annibale B. Gastric cancer in patients with type I gastric carcinoids. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2014 Jun 3. PubMed PMID: 24890255. Epub 2014/06/04. Eng.
48. Xie JW, Lu J, Lin JX, Zheng CH, Li P, Wang JB, Chen QY, Cao LL, Lin M, Tu RH, Huang CM. Different long-term oncologic outcomes after radical surgical resection for neuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma of the stomach. *Oncotarget*. 2017 Aug 22;8(34):57495-504. PubMed PMID: 28915689. Pubmed Central PMCID: PMC5593661. Epub 2017/09/17. eng.
49. Sagatun L, Fossmark R, Jianu CS, Qvigstad G, Nordrum IS, Mjones P, Waldum HL. Follow-up of patients with ECL cell-derived tumours. *Scand J Gastroenterol*. 2016 Nov;51(11):1398-405. PubMed PMID: 27309188. Epub 2016/06/17. eng.
50. Heetfeld M, Chougnnet CN, Olsen IH, Rinke A, Borbath I, Crespo G, Barriuso J, Pavel M, O'Toole D, Walter T. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic

neuroendocrine neoplasms. *Endocrine-related cancer*. 2015 Aug;22(4):657-64. PubMed PMID: 26113608. Epub 2015/06/27. eng.

51. Ishida M, Sekine S, Fukagawa T, Ohashi M, Morita S, Taniguchi H, Katai H, Tsuda H, ; , Kushima R. Neuroendocrine Carcinoma of the Stomach: Morphologic and Immunohistochemical Characteristics and Prognosis. *American Journal of Surgical Pathology* . 2013;37(7):949-59. Pubmed Central PMCID: 23759931. eng.

52. Liu DJ, Fu XL, Liu W, Zheng LY, Zhang JF, Huo YM, Li J, Hua R, Liu Q, Sun YW. Clinicopathological, treatment, and prognosis study of 43 gastric neuroendocrine carcinomas. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2017 Jan 21;23(3):516-24. PubMed PMID: 28210088. Pubmed Central PMCID: 5291857. Epub 2017/02/18. eng.

53. Tang X, Chen Y, Guo L, Zhang J, Wang C. Prognostic significance of metastatic lymph node number, ratio and station in gastric neuroendocrine carcinoma. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2015 Feb;19(2):234-41. PubMed PMID: 25394386. Epub 2014/11/15. eng.

54. Xu X, Li J, Han X, Shi C, Jin D, Lou W. Clinical characteristics and prognostic factors of patients with gastric neuroendocrine carcinoma treated with radical surgery. *Chinese medical journal*. 2014;127(13):2419-22. PubMed PMID: 24985576. Epub 2014/07/06. eng.

55. Dakin GF, Warner RR, Pomp A, Salky B, Inabnet WB. Presentation, treatment, and outcome of type 1 gastric carcinoid tumors. *Journal of surgical oncology*. 2006 Apr 1;93(5):368-72. PubMed PMID: 16550587. Epub 2006/03/22. eng.

56. Guillem P. [Gastric carcinoid tumours. Is there a place for antrectomy?]. *Annales de chirurgie*. 2005 Jun;130(5):323-6. PubMed PMID: 15890310. Epub 2005/05/14. Les tumeurs carcinoides de l'estomac. Quelle place pour l'antrectomie ? fre.

57. Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Gur C, Gal E, Thomas D, Fichman S, Alexandraki K, Barak D, Glaser B, Shimon I, Gross DJ. Long-acting somatostatin analogues are an effective treatment for type 1 gastric carcinoid tumours. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2008 Oct;159(4):475-82. PubMed PMID: 18662970. Epub 2008/07/30. eng.

58. Massironi S, Zilli A, Conte D. Somatostatin analogs for gastric carcinoids: For many, but not all. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2015 Jun 14;21(22):6785-93. PubMed PMID: 26078554. Pubmed Central PMCID: PMC4462718. Epub 2015/06/17. eng.

59. Campana D, Ravizza D, Ferolla P, Faggiano A, Grimaldi F, Albertelli M, Berretti D, Castellani D, Cacciari G, Fazio N, Colao A, Ferone D, Tomassetti P. Clinical management of patients with gastric neuroendocrine neoplasms associated with chronic atrophic gastritis: a retrospective, multicentre study. *Endocrine*. 2015 Mar 27. PubMed PMID: 25814125. Epub 2015/03/31. Eng.

60. Campana D, Nori F, Pezilli R, Piscitelli L, Santini D, Brocchi E, Corinaldesi R, Tomassetti P. Gastric endocrine tumors type I: treatment with long-acting somatostatin analogs. *Endocrine-related cancer*. 2008 Mar;15(1):337-42. PubMed PMID: 18310299. Epub 2008/03/04. eng.
61. Boyce M, Moore AR, Sagatun L, Parsons BN, Varro A, Campbell F, Fossmark R, Waldum HL, Pritchard DM. Netazepide, a gastrin/cholecystokinin-2 receptor antagonist, can eradicate gastric neuroendocrine tumours in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis. *British journal of clinical pharmacology*. 2016 Oct 04. PubMed PMID: 27704617. Epub 2016/10/06. eng.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stephan Felder, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Neuroendokrine Neoplasien des Magens: Charakteristika und Langzeitergebnisse “ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten.

Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte. Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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 der vorgelegten Publikation

Stephan Felder hatte folgenden Anteil an der Publikation:

Felder S, Jann H, Arsenic R, Denecke T, Prasad V, Knappe-Drizikova B, Maasberg S, Wiedemann B, Pavel M, Pascher A, Pape UF: **Gastric neuroendocrine neoplasias: manifestations and comparative outcomes**. *Endocrine Related Cancer*, 2019.

Beitrag im Einzelnen:

- Mitentwicklung der Fragestellung und des Studienkonzeptes
- Erstellung des Studienbuches und selbstständige retrospektive Datenextraktion aus bestehenden Krankenakten sowie Erfassung des Follow up
- Plausibilitätsprüfung der klinischen Angaben in Zusammenarbeit mit H. Jann und U.F. Pape
- Eigenständige Erstellung einer SPSS Datenbank
- Eigenständige statistische Datenanalyse und – auswertung
- Interpretation der Daten und Diskussion der Ergebnisse mit U.F. Pape und den Co-Autoren
- Eigenständige Erstellung aller Tabellen und Abbildungen
- Konzeption und Entwurf des Manuskripts in Zusammenarbeit mit den Co-Autoren
- Entwurf der Revision nach Besprechung mit den Co Autoren

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/

Auszug aus der Journal Summary List 2017

Journal Data Filtered By:

Selected JCR Year: 2017

Selected Editions: SCIE,SSCI

Selected Categories: **"ENDOCRINOLOGY and METABOLISM"**

Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 143 Journale

| Rank | Full Journal Title | Total Cites | Journal Impact Factor | Eigenfactor Score |
|-----------|--|--------------|-----------------------|-------------------|
| 1 | Cell Metabolism | 29,834 | 20.565 | 0.101740 |
| 2 | Nature Reviews Endocrinology | 7,377 | 20.265 | 0.025190 |
| 3 | Lancet Diabetes & Endocrinology | 5,549 | 19.313 | 0.029810 |
| 4 | ENDOCRINE REVIEWS | 12,975 | 15.545 | 0.009920 |
| 5 | DIABETES CARE | 67,278 | 13.397 | 0.110140 |
| 6 | JOURNAL OF PINEAL RESEARCH | 9,079 | 11.613 | 0.008600 |
| 7 | TRENDS IN ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM | 8,362 | 10.769 | 0.019900 |
| 8 | Obesity Reviews | 10,241 | 8.483 | 0.023840 |
| 9 | THYROID | 11,570 | 7.557 | 0.020730 |
| 10 | DIABETES | 53,645 | 7.273 | 0.074690 |
| 11 | FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY | 3,924 | 6.875 | 0.006040 |
| 12 | ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING | 19,324 | 6.530 | 0.032120 |
| 13 | JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH | 26,804 | 6.314 | 0.036920 |
| 14 | Molecular Metabolism | 2,403 | 6.291 | 0.012250 |
| 15 | JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM | 19,450 | 6.045 | 0.028280 |
| 16 | DIABETOLOGIA | 28,810 | 6.023 | 0.048370 |
| 17 | FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE | 40,089 | 6.020 | 0.043060 |
| 18 | DIABETES OBESITY & METABOLISM | 8,680 | 5.980 | 0.022060 |
| 19 | METABOLISM-CLINICAL AND EXPERIMENTAL | 13,117 | 5.963 | 0.016570 |
| 20 | JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM | 78,047 | 5.789 | 0.104690 |
| 21 | ENDOCRINE-RELATED CANCER | 7,114 | 5.331 | 0.012410 |
| 22 | Cardiovascular Diabetology | 4,796 | 5.235 | 0.011190 |

| | | | | |
|----|--|--------|-------|----------|
| 23 | INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY | 22,185 | 5.151 | 0.032040 |
| 24 | NEUROENDOCRINOLOGY | 4,670 | 5.024 | 0.005340 |
| 25 | REVIEWS IN ENDOCRINE & METABOLIC DISORDERS | 2,004 | 4.963 | 0.003780 |
| 26 | PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY | 16,507 | 4.731 | 0.030420 |
| 27 | CURRENT OPINION IN CLINICAL NUTRITION AND METABOLIC CARE | 4,842 | 4.534 | 0.007130 |
| 28 | BONE | 21,280 | 4.455 | 0.028800 |
| 29 | HORMONES AND BEHAVIOR | 11,304 | 4.418 | 0.015540 |
| 30 | BEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM | 3,757 | 4.417 | 0.006270 |

Copyright© 2018 Clarivate Analytics
 ISI Web of KnowledgeSM am 22.02.2020; section „endocrinology and metabolism“

Druckexemplar der Originalpublikation

Das Druckexemplar der vorgelegten Publikation trägt die Seitenzahlen der Zeitschrift, in der die Originalarbeit erschienen ist.

Felder S, Jann H, Arsenic R, Denecke T, Prasad V, Knappe-Drizikova B, Maasberg S, Wiedemann B, Pavel M, Pascher A, Pape UF et al. 2019

Gastric neuroendocrine neoplasias: manifestations and comparative outcomes.

Endocr Relat Cancer. 2019 Jul 1. pii: ERC-18-0582.R2. doi: 10.1530/ERC-18-0582. [Epub ahead of print]

<https://doi.org/10.1530/ERC-18-0582>

Journal Impact Factor 2017: 5,331

(12 Seiten)

Lebenslauf

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

Publikationsliste

- 2019 **Felder S**, Jann H, Arsenic R, Denecke T, Prasad V, Knappe-Drizikova B, Maasberg S, Wiedemann B, Pavel M, Pascher A, Pape UF: **Gastric neuroendocrine neoplasias: manifestations and comparative outcomes.**
Endocrine Related Cancer; 2019.
- 2016 Maasberg S, Jurgensen C, Scheerer F, Pschowski R, **Felder S**, Begum N, Wiedenmann B, Pascher A, Pape UF: **Endoskopische Therapie gastroduodenaler neuroendokriner Neoplasien.**
Der Chirurg; 2016.
- 2014 Philipp L, Griniak K, **Felder S**, Pape UF, Manfred D, Arsenic R: **Immunohistochemical Analysis of mTOR Pathway Expression in Gastric Neuroendocrine Tumors.**
Journal of Clinical Experimental Pathology; 2014.
- 2013 Grozinsky-Glasberg S, Thomas D, Strosberg JR, Pape UF, **Felder S**, Tsolakis AV, Alexandraki KI, Fraenkel M, Saiegh L, Reissman P
Metastatic type 1 gastric carcinoid: a real threat or just a myth?
World Journal of Gastroenterology; 2013.

Danksagung

Hiermit möchte ich mich zu allererst bei Frau Univ. Prof. Dr. med. Marianne Pavel für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas bedanken.

Insbesondere gilt mein herzlicher Dank Herrn Dr. med. Ulrich-Frank Pape für die intensive, ausdauernde und geduldige Betreuung und Begleitung meiner Promotion und Publikationen.

Ebenso möchte ich mich zudem für die wiederholten kollegialen und hilfreichen Ratschläge von Dr. med. Henning Jann sowie die hilfsbereite und aufmunternde Haltung der Studienschwestern Antje Lischewsky und Mandy Möbius der Hochschulambulanz für neuroendokrine Tumoren am Campus Virchow Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin bedanken.

Desweiteren danke ich den Co-Autoren für die konstruktive Unterstützung meiner Publikationen. Insbesondere bedanke ich mich bei Frau Dr. Sabine Grozinsky-Glasberg und Frau PD Dr. med. Ruza Arsenic für die kollegiale und anregende Zusammenarbeit.

Zu guter Letzt möchte ich mich liebevoll bei meiner Familie für Ihre unzähligen Unterstützungen auf meinem bisherigen und künftigen Lebensweg bedanken.

Stephan Felder