

# Neuroendokrine Tumoren des Verdauungstrakts – Daten des deutschen NET-Registers

## Neuroendocrine Tumours of the GI Tract – Data from the German NET Registry

### Autoren

N. Begum<sup>1</sup>, S. Maasberg<sup>2</sup>, U. Plöckinger<sup>3</sup>, M. Anlauf<sup>4</sup>, A. Rinke<sup>5</sup>, G. Pöpperl<sup>6</sup>, H. Lehnert<sup>7</sup>, J. R. Izbicki<sup>8</sup>, M. Krausch<sup>9</sup>, Y. K. Vashist<sup>8</sup>, A. Raffel<sup>9</sup>, C. G. Bürk<sup>1</sup>, J. Hoffmann<sup>10</sup>, P. Goretzki<sup>11</sup>, U. F. Pape<sup>2</sup>, weitere Vertreter\*

### Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet

### Schlüsselwörter

- Deutsches neuroendokrines Tumorregister
- Überlebensrate
- proliferationsbasiertes Grading
- Chirurgie
- WHO-Klassifikation

### Key words

- German neuroendocrine tumour registry
- survival rate
- proliferation-based grading
- surgery
- WHO classification

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1315199>  
 Online-publiziert  
 Zentralbl Chir  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York ·  
 ISSN 0044-409X

### Korrespondenzadresse

**Dr. Nehara Begum**  
 Klinik für Chirurgie  
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck  
 Ratzeburger Allee 160  
 23538 Lübeck  
 Deutschland  
 Tel.: 04 51/500-2204  
 Fax: 04 51/500-5029  
 nehara.begum@gmx.de

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Neuroendokrine Tumoren (NET) des Verdauungstrakts sind seltene und heterogene Tumoren. Die Erhebung valider Daten zu Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prognose und Risikofaktoren ist das Ziel des deutschen NET-Registers.

**Patienten/Methode:** Das deutsche NET-Register erfasst bundesweit die Daten histologisch gesicherter NET-Patienten. Der hier dargestellte Erfassungszeitraum umfasst die Zeit von 1999 bis 2010 und wird seit 2004 prospektiv fortgeführt.

**Ergebnisse:** 2009 Patienten aus 35 Zentren wurden von 1999–2010 analysiert. Das mittlere Follow-up betrug 34,5 Monate. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose lag bei 56,4 Jahren. Häufigste Primärtumorlokalisationen waren Pankreas (34,2%), Dünndarm (25,8%), Magen (6,5%), Kolon (6,9%) und Duodenum (4,8%). Ein neuroendokrines CUP lag bei 12,6% der Patienten vor. Eine synchrone Metastasierung fand sich bei 46% der Erkrankten. Zweitumoren fanden sich bei 12% der Patienten. Von 860 Patienten wurden 402 (46,7%) als funktionell aktiv eingestuft. Es handelt sich um folgende endokrinologische Syndrome: Karzinoid-syndrom (19,1%; n = 164), persistierende hyperinsulinämische Hypoglykämie (17,7%; n = 152), Zollinger-Ellison-Syndrom (7,1%; n = 61), Glukagonom (0,7%; n = 15), Verner-Morrison-Syndrom (0,4%; n = 8) sowie Somatostatinomsyndrom (0,1%; n = 2). Eine chirurgische Therapie erhielten 78% der Patienten, 28% eine Therapie mit Somatostatinrezeptoranaloga (SSA), 19% eine Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT), 18% eine Chemotherapie (CTX) und 6,5% eine Interferontherapie (IFN-Tx). Ausschließlich operativ behandelt wurden 47% der Patienten, 53% der Patienten erhielten mindestens eine 2. Therapieform. Während des Beobachtungszeitraums verstarben 14,9% der Patienten. Die 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten (JÜLR) waren 94, 85 und 70%

### Abstract

**Background:** Neuroendocrine tumours (NET) are rare and heterogeneous neoplasia. To obtain valid data on epidemiology, diagnostics, therapy, prognosis and risk factors is the aim of the German NET registry.

**Patients and Methods:** Data from 2009 histologically proven NET were collected from 35 NET centres between 1999 and 2010. Data collection has been performed prospectively since 2004.

**Results:** Median follow-up was 34.5 months and median age at diagnosis 56.4 years. Primary tumour localisations were pancreas (34.2%), midgut (5.8%), stomach (6.5%), bowel (6.9%), duodenum (4.8%) and neuroendocrine CUP (12.6%). Synchronous metastases were seen in 46% and second malignancies in 12%. From 860 patients, 402 (46.7%) had functional tumours with the following hormone excess syndromes: carcinoid syndrome (19.1%; n = 164), persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia (17.7%; n = 152), Zollinger-Ellison syndrome (7.1%; n = 61), glucagonoma (0.7%; n = 15), Verner-Morrison syndrome (0.4%; n = 8) and somatostatinoma syndrome (0.1%; n = 2). Surgical therapy was performed in 78%, therapy with somatostatin receptor analogues (SSA) in 28%, peptide radioreceptor therapy (PRRT) in 19%, chemotherapy in 18% and interferon therapy in 6.5%. Only surgery was done in 47%, whereas 53% received a second therapy. General mortality rate during follow-up was 14.9%. The tumour-specific survival rates for 2, 5 and 10 years were 94, 85 and 70%. The 5-year survival is dependent on the surgical or non-surgical therapy (82 versus 61%,  $p < 0.001$ ) and also on the primary tumour site (90/30% for midgut, 85/65% for pancreas,  $p < 0.001$ ). Grading (G1, G2, G3) based on proliferation index Ki-67 recommended by the ENETS guidelines and WHO classification is highly correlated to the 5-year survival rate (88, 82, 33%,  $p < 0.001$ ).

für das tumorspezifische Überleben. Die 5-JÜLR korreliert hochsignifikant mit der Therapieform Operation (OP) versus (vs.) Nicht-OP (82 vs. 61%,  $p < 0,001$ ) und zeigt eine primariusabhängige Varianz der 5-JÜLR (90/30% für Dünndarm, 85/65% für Pankreas;  $p < 0,001$ ). Das Grading mittels Ki-67 nach den ENETS-Leitlinien und der WHO (G1, G2, G3) korrelierte hochsignifikant mit den 5-JÜLR (88, 82, 33%;  $p < 0,001$ ).

**Schlussfolgerung:** Das deutsche NET-Register ermöglicht eine valide Auswertung eines großen multizentrischen Kollektivs von NET in Deutschland. Die Operation stellt die häufigste und wichtigste Therapieform mit günstigem klinischen Langzeitergebnis dar. Im nicht resektablen, metastasierten Stadium stehen die systemischen Therapieformen im Vordergrund. Die Fortsetzung und Evaluation von NET auf Basis der neu etablierten WHO- und TNM-Klassifikationen und deren Therapien ist Gegenstand der weiteren Registerarbeit.

## Einleitung

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) sind seltene Tumoren und stellen etwa 0,5% aller Malignome dar [1,2]. Bei einer Inzidenz von 2–4 pro 100 000 Einwohnern pro Jahr und einer geschätzten Bevölkerungszahl von 82 Millionen Einwohnern in der BRD (Statistisches Bundesamt, www.destatis.de) ergeben sich 1640–3280 Neuerkrankungen pro Jahr.

Die klinischen Manifestationsformen, prognostischen Subgruppen und therapeutischen Möglichkeiten sind sehr heterogen. Neuroendokrine Neoplasien können im gesamten Verdauungstrakt, in der Lunge und seltener in Mamma, Ovarien, Prostata, weiteren inneren Organen sowie der Haut auftreten [2].

\* Weitere Vertreter des deutschen NET-Registers:

Auernhammer C (Med. Klinik u. Poliklinik II, Klinikum der Ludwig-Maximilians Universität, Großhadern, München); Bartsch DK (Klinik f. Viszeral-, Thorax- u. Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Gießen u. Marburg, Marburg); Bechstein WO (Klinik f. Allgemein- u. Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt am Main); Büchler MW (Chirurgische Universitätsklinik, Abt. f. Allgemein-, Viszeral- u. Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg); Daum S (Med. Klinik I, Gastroenterologie, Infektiologie, Rheumatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin); Fottner C (Med. Klinik u. Poliklinik I, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz); Hörsch D (Klinik f. Innere Medizin, Gastroenterologie u. Endokrinologie, Zentralklinik Bad Berka GmbH, Bad Berka); Hoffmeister A (Gastroenterologie/Hepatology u. Hämatologie/Oncologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig); Klose S (Klinik f. Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Magdeburg); Kudlich T (Med. Klinik u. Poliklinik II, Schwerpunkt Gastroenterologie, Endokrinologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg); Lahner H (Zentrum für Innere Medizin, Endokrinologie, Universitätsklinikum Essen, Essen); Lerch MM (Klinik f. Innere Medizin, Abt. f. Gastroenterologie u. Endokrinologie, Ernst-Moritz-Arndt Universitätsklinikum Greifswald, Greifswald); Mönig H (Klinik für Innere Medizin I, I. Med. Klinik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel); Musholt T (Klinik u. Poliklinik f. Allgemein- u. Abdominalchirurgie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz); Nashan B (Klinik u. Poliklinik f. Chirurgie, Abt. f. Hepatobiliäre Chirurgie u. Transplantationszentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg); Niedergethmann M (Chirurgische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim, Mannheim); Noe S (II. Med. Klinik u. Poliklinik, Gastroenterologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, München); Quitzsch D (Klinik f. Innere Medizin II, Gastroenterologie, Klinikum Chemnitz gGmbH, Chemnitz); Scheerer F (1. Med. Abteilung, Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie, Klinikum Neuperlach, München); Schepp W (2. Med. Abt. f. Gastroenterologie, Hepatologie u. gastroenterologische Onkologie, Klinikum Bogenhausen, München); Weber F (Klinik f. Allgemein-, Viszeral- u. Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Essen, Essen); Wurst C (Klinik für Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie, Klinikum der Fr. Schiller Universität Jena, Jena)

**Conclusion:** The German NET registry provides valid multicentric data on NET in Germany. Surgical therapy is the most frequent and important therapy with good clinical outcome. In non-resectable, metastatic tumours, systemic therapies are common. Continuation and evaluation of the new WHO and TNM classifications for NET and their therapies will be a future focus of the registry.

Das biologische Verhalten von neuroendokrinen Neoplasien ist außerordentlich variabel und reicht von (gut differenzierten) NEN mit geringem Malignitätspotenzial bis zu (gering differenzierten) neuroendokrinen Karzinomen mit hoch aggressivem Verlauf und sehr ungünstiger Prognose. Das klinische Bild wird von der Primärtumorlokalisation, dem Tumorstadium bei Erstdiagnose, der Wachstumsgeschwindigkeit (proliferative Aktivität) und der endokrinen Symptomatik (hormonelle Aktivität) bestimmt. Häufiger als früher angenommen, liegen in ca. 60% hormonell inaktive NEN vor. Es handelt sich dann um langsam wachsende Tumoren, die sich über Jahre oder Jahrzehnte mit unspezifischen Beschwerden präsentieren [3–5]. Eine lymphogene Metastasierung ist häufig, eine Fernmetastasierung findet sich bei Diagnosestellung in ca. 50% der Patienten [6,7]. Auch bei fortgeschrittener hepatischer Metastasierung wurden 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 50–75% dokumentiert [8,9].

Die Komplexität der Tumoren spiegelt sich in den während der letzten 50 Jahre stark variierenden Klassifikationen wider; die 1995 erschienene Klassifikation nach Capella et al. [10], die NEN nach Sitz, Größe, klinischen und histopathologischen Kriterien in 4 Gruppen einteilt, wurde durch die nachfolgenden WHO-Klassifikationen (2000 und 2010) erweitert und den klinischen Bedürfnissen angepasst [11,12]. Der Vorschlag der European Neuroendocrine Tumour Society, ENETS, [13–15] einer TNM-Klassifikation sowie eines proliferationsbasierten Gradings waren die Grundlage für eine wesentliche Standardisierung und Vereinfachung der histopathologischen Diagnostik und der prognostischen Stratifizierung von NEN [16]. Die TNM-Klassifikation und das proliferationsbasierte Grading wurden in die WHO-Klassifikation 2010 und in die UICC-Klassifikation 2009 übernommen [17,18].

Die einzige, kurative Therapieoption ist die komplette chirurgische Resektion des Primarius und, sofern vorhanden, der Metastasen. Die Debulking-Operation zur Tumormassenreduktion kann in Einzelfällen indiziert sein [19–21]. Die Biotherapie mit Somatostatinrezeptoranaloga (SSA) zur Symptomkontrolle hat ihren Stellenwert bei hormonell aktiven Tumoren. Eine antiproliferative Wirkung von SSA konnte bei metastasierten, nicht resektablen NEN des Dünndarms belegt werden [22]. Die Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie, bei der radioaktiv markierte SSA eingesetzt werden, ist eine tumorselektive, interne Bestrahlung, die bei fortgeschrittenen, gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren eingesetzt werden kann [23]. Verschiedene Chemotherapieregime können sowohl bei fortgeschrittenen, progredienten



**Abb. 1** Die Verteilung der NET-Zentren in Deutschland: gelb = Zentren, die mindestens 2 Erhebungen vor Ort hatten; rot = Zentren, die eine Erhebung hatten; weiß = Zentren, die gemeldet sind und noch keine Erhebung hatten.

(hoch differenzierten) NEN als auch bei (gering differenzierten) proliferationsaktiven neuroendokrinen Karzinomen (NEC) eingesetzt werden; die Remissionsraten liegen zwischen 30 und 60% bei allerdings hohen Rezidivraten [24]. Neue Möglichkeiten durch molekular zielgerichtete Therapien (mTOR-Inhibitor – Everolimus, Tyrosinkinase-Rezeptor-Inhibitor – Sunitinib) erweitern das Spektrum der palliativen Behandlung von insbesondere pankreatischen NEN, erfordern aber die Notwendigkeit validierter Prognosefaktoren zur besseren Therapieentscheidung [25]. Bei sehr unterschiedlichem Spontanverlauf dieser Tumoren mit vergleichsweise guten 5-JÜLR im metastasierten Stadium bleibt der Stellenwert der einzelnen Therapieformen weiterhin zu validieren.

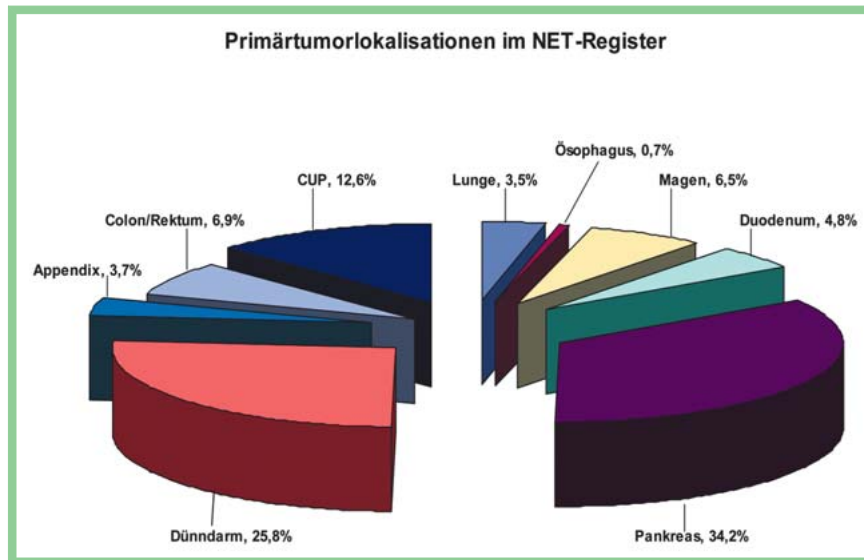
Das deutsche NET-Register wurde 2003 als europaweit erstes, nationales Register unter dem Dachverband der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) gegründet und erfasst retrospektiv und prospektiv Daten aus NET-Zentren verschiedener Größe und Spezialisierung (Abb. 1). Vorgestellt werden Daten von 2009 Patienten aus 35 Zentren aus den Jahren 1999–2010. Ziele des deutschen NET-Registers sind insbesondere die Erhebung und Auswertung von Daten bezüglich (1) Epidemiologie, (2) Diagnostik, (3) Therapie und (4) der Identifikation von prognoserelevanten Faktoren. Diese Arbeit bietet einen Überblick über die bisher erhobenen Daten und soll zum einen für das Thema neuroendokrine Neoplasien sensibilisieren als auch chirurgische Zentren motivieren, am NET-Register teilzunehmen.

## Patienten/Methode



Es wurden Patienten eingeschlossen, deren Diagnose nach dem 1. Januar 1999 gestellt wurde. Die Datenerhebung erfolgte von geschulten Mitarbeitern der Firma Lohmann & Birkner, Berlin, die jährlich neue Zentren erfassten. Die Daten wurden vor Ort erhoben und in eine Access-Datenbank eingegeben. Die Finanzierung erfolgt durch die Firmen Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland, und Ipsen Pharma GmbH, Ettlingen, Deutschland. Die 160 Items der Datenbank wurden, wie bereits beschrieben, entwickelt und validiert [8]. Diese schließen die Parameter zur Epidemiologie, Histopathologie, Stadieneinteilung nach WHO, Therapie und klinischen Verlauf ein. Die Qualitätskontrolle erfolgte jährlich durch Besuche von zufällig ausgewählten Zentren und Überprüfung der Daten.

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte ab 2003 rückblickend bis 1999. Seit 2004 erfolgte eine prospektive Datenerfassung. Ein positives Ethikvotum wurde in Berlin für das gesamte Bundesgebiet eingeholt. Eingeschlossen wurden nur Patienten in das NET-Register, die eine schriftliche Einverständniserklärung für die retrospektive und/oder prospektive Erfassung gegeben haben. Statistische Auswertungen erfolgten in SPSS 15.0 (Log-Rank-Test, Kaplan-Meier-Analyse).



**Abb. 2** Primärtumorlokalisationen der im NET-Register gemeldeten Fälle.

**Tab. 1** Charakteristika der Zentren.

n = 35		
Universitätskliniken	21 (60%)	
Akad. Lehrkrankenhäuser	5 (14,3%)	
Maximal-/Schwerpunkt-KH	3 (8,6%)	
niedergelassene Zentren	6 (17,1%)	
Fachrichtung	Anzahl Zentren	beigetragene Patientenzahl
Chirurgie	6	428 (21%)
Innere Medizin	13	848 (42%)
Innere Medizin/Chirurgie	7	487 (24%)
Innere Medizin/Nuklearmedizin	2	222 (11%)
Nuklearmedizin	1	13 (0,65%)
niedergelassene Zentren	6	11 (0,55%)

**Tab. 2** Deskriptive Statistik.

n = 2 009	
mittleres Alter bei Erstdiagnose	56,4 Jahre (14–93 Jahre)
♀ : ♂	1 : 0,92 (52 : 48%)
mittlere Nachbeobachtungszeit	34,53 Monate
mediane Nachbeobachtungszeit	25,0 Monate
verstorben	14,9%
davon NET-assoziiert	79%
mittleres Alter bei Tod	61,8 Jahre

## Ergebnisse

### Charakteristika der Zentren

Es handelt sich bei 21/35 (60%) Zentren um Universitätskliniken, die 82% (1659/2009) der Patienten einbringen. Darüber hinaus sind 5 akademische Lehrkrankenhäuser (14,3%), 2 Krankenhäuser der Maximalversorgung und 1 Schwerpunkt-Krankenhaus (3/35 = 8,6%) vertreten, die 17% (339/2009) der Patienten einbringen, sowie 6 gastroenterologische Praxen, die 0,55% (11/2009) der Patienten einbringen.

Das NET-Register ist interdisziplinär angelegt. Aufgeschlüsselt nach Fachrichtungen, werden 21% (n = 428) der Patienten ausschließlich von chirurgischen Kliniken, 42% (n = 848) von der Inneren Medizin und 24% (n = 487) der Patienten gemeinsam von

der Chirurgie und Inneren Medizin eingebracht. Die Nuklearmedizin und die Innere Medizin tragen 11% (n = 222) und die Nuklearmedizin 0,65% (n = 13) der Patienten bei.

### Epidemiologie, Organlokalisierung und funktionelle Aktivität

Im Zeitraum von 1999–2010 wurden in 35 Zentren (Tab. 1) 2009 Patienten mit einem mittleren Follow-up von 34,5 Monaten erfasst. Der Median der Zeit von Erstdiagnose bis zur letzten Visite („last visit“) liegt bei 25 Monaten. Die Geschlechterverteilung war in der Gesamtkohorte mit 1 : 0,92 (52 : 48%, m : w) ausgewogen. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag bei 56,4 (14–93) Jahre (Tab. 2).

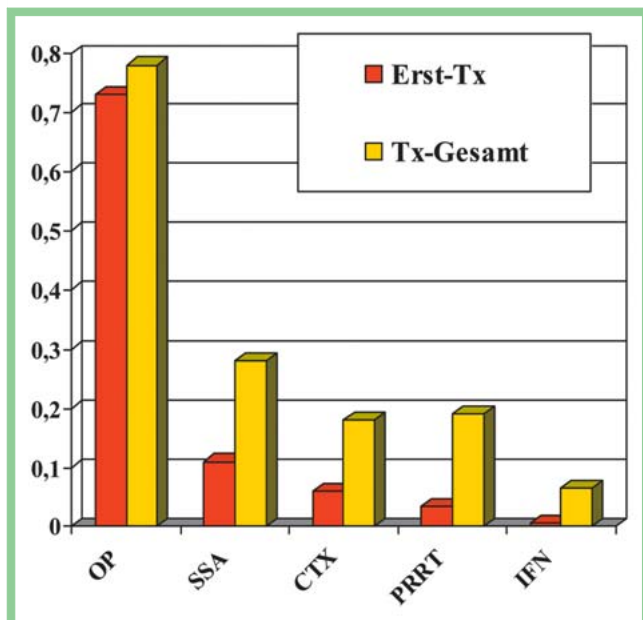
Die Organverteilung ist in Abb. 2 dargestellt: 34,2% betreffen das Pankreas (n = 687), 25,8% den Dünndarm (n = 519) und 6,9% Dickdarm (n = 139). Der obere GI-Trakt mit Ösophagus (0,7%; n = 14), Magen (6,5%; n = 130) und Duodenum (4,8%; n = 96) ist in 12% (n = 240) betroffen, das neuroendokrine CUP ist mit 12,6% (n = 254) relativ häufig vertreten. NEN der Lunge sind mit 3,5% (n = 70) unterrepräsentiert. Bei 1,2% (n = 24) fehlten die Angaben. Eine synchrone Metastasierung lag bei 47,9% (n = 962) der Patienten vor. Zweitumoren kamen bei 12% (n = 241) der Patienten vor [19].

Präzise Angaben zur funktionellen Aktivität lagen bei 42,8% (860 Pat.) vor: Als funktionell aktiv wurden 46,7% (n = 402) der NEN eingestuft, bei 43,6% der Patienten (n = 375) lag kein endokrinologisches Syndrom vor, bei 9,6% der Patienten (n = 83) lagen nur unzuverlässige Daten zur funktionellen Aktivität vor. Bei 57,2% der Patienten (n = 1149) fehlten die Angaben zur endokrinen Aktivität.

Die endokrinen Syndrome verteilten sich wie folgt: 8,2% (n = 164) Karzinoidsyndrom (Flush, Diarrhö), 7,6% (n = 152) persistierende hyperinsulinämische Hypoglykämie, 3,0% (n = 61) Zollinger-Ellison-Syndrom, 0,7% (n = 15) Glukagonomsyndrom, 0,4% (n = 8) Verner-Morrison-Syndrom und 0,1% (n = 2) Somatostatinomsyndrom.

### Pathologie und Klassifikation

Die Angaben zur WHO-Klassifikation in der 2000 publizierten Version [11] lagen bei 58% (n = 1166) der 2009 Patienten vor und verteilten sich wie folgt: Die Gruppe 1a (hoch differenzierter



**Abb. 3** Häufigkeiten der Therapieverfahren insgesamt und als Erstlinientherapie.

NET) 28,6% (n = 333), die Gruppe 1b (hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom) mit 55,0% (n = 641). Zusammenfassend umfasste die Gruppe der hoch differenzierten NET insgesamt 83,6% der Patienten (n = 974). Die Gruppe 2 (gering differenziertes neuroendokrines Karzinom) wurde bei 16,5% (n = 192) der Patienten diagnostiziert.

Das Grading gemäß dem Ki67-Index und/oder der Mitoserate lag bei 49% der Patienten (n = 984) vor und verteilte sich wie folgt: 17,4% (n = 350) G1 (Ki67-Index  $\leq 2\%$  bzw. Mitoserate  $< 2/10$  high power field, HPF), 23,6% (n = 475) G2 (Ki67-Index 3–20% bzw. Mitoserate 2–10/10 HPF), bei 7,9% (n = 159) G3 (Ki67-Index  $> 20\%$  bzw. Mitoserate  $> 20/10$  HPF). In den übrigen Fällen (n = 1025, 51%) waren keine Angaben gemacht worden.

### Therapieformen

Als Ersttherapie erhielten 1467 (73%) Patienten einen chirurgischen Eingriff, 225 (11,2%) eine Therapie mit Somatostatinrezeptoranaloga (SSA), 121 (6%) eine Chemotherapie (CTX), 68 (3,4%) eine Peptidradiorezeptorthherapie (PRRT) und 12 (0,6%) eine Interferontherapie (IFN-Tx). Bei 115 (5,7%) Patienten fehlten genaue Angaben zur durchgeführten Therapie.

Eine alleinige operative Therapie wurde bei 949 (47,2%) der Patienten durchgeführt, 53% der Patienten erhielten mindestens eine Zweittherapie (▶ **Abb. 3**).

Insgesamt erhielten 1559 (78%) der Patienten eine chirurgische Therapie, 569 (28%) Patienten eine SSA-Tx, 383 (19%) eine PRRT, 361 (18%) eine CTX, und 131 (6,5%) Patienten eine IFN-Tx.

### Überlebenszeiten und Mortalität

Die 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebensrate (JÜLR) für die Gesamtgruppe betragen 90, 82 und 66% im Gesamtüberleben und 94, 85 und 70% für das tumorspezifische Überleben (▶ **Tab. 3**). Die 5-JÜLR der operierten Patienten war hochsignifikant besser als die der nicht operierten Patienten (82 vs. 61%;  $p < 0,001$ ) (▶ **Abb. 4**). Während des Beobachtungszeitraums verstarben 12,7% (198/1559) der operierten Patienten und 22,4% (101/450) der nicht

**Tab. 3** Überlebensraten.

	NET-assoziiert	gesamt
1-JÜLR*	97%	93%
2-JÜLR	94%	90%
5-JÜLR	85%	82%
10-JÜLR	70%	66%

\* JÜLR = Jahresüberlebensrate

operierten Patienten. Je nach Primarius variieren die 5-JÜLR der nicht operierten vs. operierten Patienten deutlich: Dünndarm 50 und 88% ( $p < 0,001$ ), Pankreas 65 und 85% ( $p < 0,001$ ), Duodenum 65 und 85% ( $p = 0,026$ ), Lunge 32 und 72% ( $p = 0,004$ ), Magen 75 und 85% (n.s.) und für das neuroendokrine CUP 68 und 78% (n.s.). Die mediane Überlebenszeit für operierte Patienten ist im Beobachtungszeitraum nicht erreicht, da noch mehr als 50% der Patienten leben, die für SSA beträgt 87 Monate und für CTX 90 Monate (n.s.).

Der Mittelwert für das Überleben ist abhängig von der 1. Therapieform und beträgt für die Operation 190,5 Monate, für die SSA 75,6 Monate, für die CTX 77,8 Monate, für die IFN-Tx 72 Monate und für die PRRT 96 Monate.

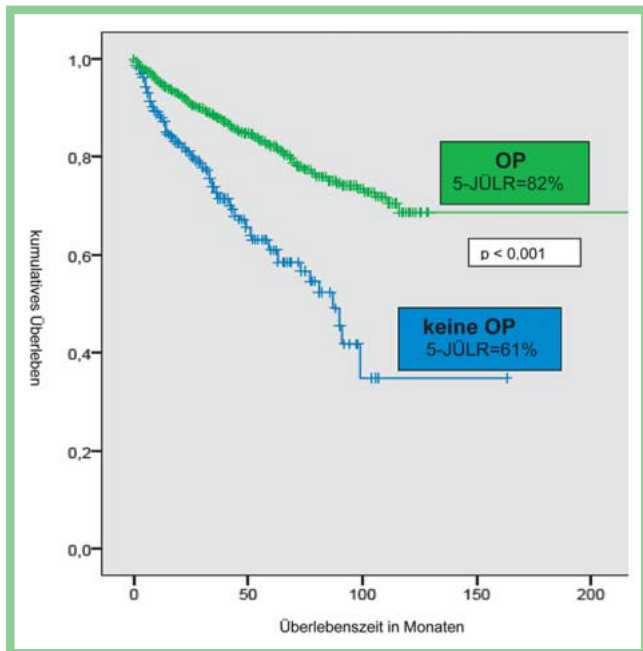
Die 5-JÜLR in Abhängigkeit vom Ki-67-basierten Grading (WHO und ENETS) zeigt eine hochsignifikante Korrelation zwischen den Gruppen G1, G2 und G3 ( $p < 0,001$ ; für G1, G2 und G3): Für G1-Tumoren (Ki-67  $\leq 2\%$ ) beträgt die 5-JÜLR 88%, für G2-Tumoren (Ki-67 = 3–20%) 82% und für G3-Tumoren (Ki-67  $> 20\%$ ) 33%.

## Diskussion

### Struktur der Zentren und Primärtumorlokalisation

Zielsetzung des deutschen NET-Registers ist eine bundesweite Erhebung von Daten aus großen, mittleren und kleinen Zentren, die sich auf die Diagnostik und Therapie von Patienten mit NEN spezialisiert haben. Die Erhebung und Auswertung erfolgt mit folgenden Zielsetzungen: (1) Epidemiologie, (2) Diagnostik, (3) Therapie und (4) der Identifikation von prognoserelevanten Faktoren. Die Daten des NET-Registers geben erstmalig ein Abbild der Versorgungslage von Patienten mit NEN in Deutschland wieder. Ein Selektionsbias ist jedoch anzunehmen, da besonders aktive und in der Regel größere Zentren überproportional abgebildet werden. So sind 60% der beteiligten Zentren Universitätskliniken und weitere 23% akademische Lehrkrankenhäuser oder Maximal- und Schwerpunktkrankenhäuser, die zusammen 99,45% der Patienten zum Register beitragen. Dies trägt der Versorgungssituation dieser Patienten Rechnung, die meist in Referenzzentren universitärer Kliniken oder Schwerpunktkrankenhäuser behandelt werden. Mehrfacheinschlüsse gleicher Patienten aus verschiedenen Zentren wurden regelmäßig eliminiert.

Vergleicht man die Primärtumorlokalisation mit der Erhebung von Niederle et al. [26], die eine prospektive Erhebung aller NEN des Verdauungstrakts innerhalb eines Jahres in Österreich über den Routineeingang der pathologischen Institute durchgeführt haben, so fällt auf, dass die Appendix-, Magen- und Rektum-NEN mit 4, 7 und 6% im deutschen NET-Register deutlich unterrepräsentiert sind. In dieser österreichischen, populationsbasierten Studie sind die Lokalisationen Appendix, Magen und Rektum jedoch mit 20,7, 22,8 und 15,4% die häufigsten Entitäten. Im NET-Register sind vor allem Patienten mit fortgeschrittenen Tumor-



**Abb. 4** Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der operativen Therapie.

stadien eingeschlossen, die eines komplexen Managements bedürfen und daher schwerpunktmäßig in großen Zentren langfristig betreut werden. Häufige Zufallsbefunde wie Appendix-NEN sind hingegen in der Regel durch eine Appendektomie geheilt. Endoskopisch zugängliche, kleine NEN des Magens und Rektums sind auch oft Zufallsbefunde, die durch endoskopische Abtragung geheilt werden können. Solche frühen Neoplasien mit in der Regel benignem Verhalten werden selten an größere Zentren überwiesen und sind folglich im NET-Register deutlich unterrepräsentiert. Darüber hinaus sind die Lungen-NEN mit 3% deutlich unterrepräsentiert, da hier bisher im NET-Register kein

Schwerpunkt gelegt wurde. In den meisten populationsbasierten Veröffentlichungen wird bezüglich der NEN der Lunge eine Inzidenz von 30% gesehen [6,7]. Es laufen Verhandlungen mit den entsprechenden Fachgesellschaften, um die Lungen-NEN zukünftig ins NET-Register zu integrieren und damit einer systematischen Analyse zuzuführen.

### Epidemiologie

Vergleiche der Epidemiologie zu Publikationen aus anderen Ländern sind nur eingeschränkt möglich, da diese in der Regel auf nationalen oder überregionalen Tumorbanken basieren, die eine populationsbasierte, retrospektive Erfassung wiedergeben [27–32] oder sich auf spezifische Tumorentitäten wie pankreatische NEN [33] oder Dünndarm-NEN konzentrieren. Meist handelt es sich um historische Kollektive, die Daten über 3–5 Jahrzehnte darstellen [1,2]. Das könnte eine der Erklärungen dafür sein, dass in diesen Veröffentlichungen das mittlere Alter bei Erstdiagnose mit 61,4 und 60,9 Jahren (Surveillance, Epidemiology and End Results Program tumor registry; SEER-Daten, USA) [27,30] oder 67 J. und 64,8 J. in der französischen Datenbank [28] deutlich höher ist als in dem hier vorgestellten Kollektiv mit 56,4 Jahren. Auch werden mittlerweile die NEN häufiger und in einem jüngeren Lebensalter diagnostiziert [30], was sicherlich an sensitiveren und spezifischeren diagnostischen Möglichkeiten liegt. Das deutsche NET-Register [8] bildet somit aufgrund des Einschlusses von Patienten mit einer Erstdiagnose ab 1999 eine besonders aktuelle Kohorte ab.

### Überlebensraten

Die tumorspezifische 5-JÜLR ist mit 85% für das Gesamtkollektiv besser als in den meisten Veröffentlichungen. So wird aus der spanischen Datenbank eine 5-JÜLR von 75% [7] ermittelt bei vergleichbarer Primariusverteilung, jedoch bei höherem mittleren Lebensalter von 59 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. In der norwegischen Auswertung, die Patienten aus dem Zeitraum von 1976–1999 umfasst, finden sich 5-JÜLR von 43% für das allgemeine Überleben und 50% tumorspezifisch, allerdings bei einem mittleren Alter von 67 Jahren bei Erstdiagnose [32].

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
Karzinoid	benigne hoch differenzierter neuroendokriner Tumor (Stadium 1a)	neuroendokriner Tumor G1 (Karzinoid) G2 (G3)
	unklares biologisches Verhalten hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom (Stadium 1b)	
	Niedrig maligne gering differenziertes (kleinzelliges) neuroendokrines Karzinom (Stadium 2)	Klein- oder großzelliges neuroendokrines Karzinom G3
Mukokarzinoid gemischtes Karzinoid - Adenokarzinom	Hoch maligne gemischtes endokrines – exokrines Karzinom (Stadium 3)	gemischtes Adeno-neuroendokrines Karzinom
pseudotumoröse Läsion	Tumor-ähnliche Läsion	hyperplastische und präneoplastische Läsionen

**Abb. 5** Die Entwicklung der WHO-Klassifikation für neuroendokrine Tumoren im Überblick.

Die Studie von Yao et al. [30] zeigt eine deutliche Zunahme der Inzidenz und der 5-JÜLR für NET. Der Studie aus der SEER-Datenbank der USA liegen die Daten von über 35 000 Patienten von 1973–2004 zugrunde. Hier zeigt sich eine stadienabhängige 5-JÜLR von 82% für nicht metastasierte (hoch differenzierte) NEN sowie 68% und 35% bei lokal- und fernmetastasierten NEN. Bei den (gering differenzierten) NEC beträgt die 5-JÜLR 38, 21 und 4% in der nicht metastasierten, lokal- und fernmetastasierten Gruppe. In unserem Kollektiv findet sich ein hochsignifikant besseres 5-JÜL der operierten Patienten zu den nicht operierten Patienten (82 vs. 61%,  $p < 0,001$ , **Abb. 4**). Hierbei ist ein „chirurgisches“ Selektionsbias, das nicht nur aufgrund früherer Tumorstadien sondern auch aufgrund von Komorbiditäten prognostisch per se günstigere Patientengruppen einer adäquaten operativen Therapie zuführt, bei dieser retrospektiven Datenanalyse zu berücksichtigen. In Kombination mit der Tatsache, dass nahezu 80% der Patienten tumorassoziiert verstorben sind, belegen diese Daten dennoch, dass die operative Therapie in kurativer Intention einen wesentlichen prognostischen Faktor für Patienten mit NEN darstellt. Daher ist die Möglichkeit der chirurgischen Resektion bei allen Patienten mit NEN im interdisziplinären Kontext zu evaluieren [34–39].

### Tumorklassifikation

Präzise Angaben zur Klassifikation der Tumoren gemäß WHO 2000 waren nur in 58% der Fälle vorhanden. Auf das Stadium 1 (hoch differenzierter NET und hoch differenziertes NEC; WHO 2000) entfielen 83,6%, auf das Stadium 2 (niedrig differenziertes NEC) nur 16,4%. Eine synchrone Metastasierung lag in 47,9% der Patienten vor, was den meisten populationsbasierten Veröffentlichungen entspricht [1–3] und für eine gute Repräsentation von frühen und fortgeschrittenen Tumorstadien im NET-Register im Vergleich zu zentrumsbasierten Analysen spricht.

Der Auswertung zugrunde lag die WHO-Klassifikation der NEN aus dem Jahr 2000 [10, 11]. Diese unterschied gut differenzierte NET von den gering differenzierten Karzinomen, jedoch ohne weitere spezifische Diskriminierung der großen und inhomogenen Gruppe der Tumoren im Stadium 1 (hoch differenzierter NET und hoch differenziertes NEC) [37, 40]. Eine standardisierte Klassifizierung der NEN nach proliferationsbasiertem Grading, TNM und Krankheitsstadien wird durch die Etablierung der neuen WHO-Klassifikation (2010, **Abb. 5**), einschließlich des proliferationsbasierten Gratings und der standardisierten Klassifikation nach TNM, in Zukunft ein Schwerpunkt des NET-Registers sein. Zahlreiche Publikationen zeigen, dass das zur initialen Diagnosestellung vorliegende Krankheitsstadium und das proliferationsbasierte Grading prognoserelevante Faktoren für das Überleben sind [40–42]. Vodicka et al. konnten ein 8-fach höheres Rezidivrisiko nachweisen für G2-Tumoren der Lunge (atypisches Karzinoid) im Vergleich zu den G1-Tumoren (typisches Karzinoid) [43].

Die ersten Auswertungen des NET-Registers zu 5-JÜLR in Abhängigkeit vom Ki-67-basierten Grading bestätigen dies und zeigen eine hochsignifikante Korrelation der 5-JÜLR zu den Gruppen G1, G2 und G3. Darüber hinaus wird eine genaue Erfassung der OP-Verfahren ein weiterer Schwerpunkt der Tätigkeit des NET-Registers sein. Für beide Teilbereiche (Pathologie und operative Therapie) wurden im interdisziplinären Konsens webbasierte Module erarbeitet, die in Zukunft zum Einsatz kommen.

### Schlussfolgerung



Das deutsche NET-Register ermöglicht eine bundesweite, zentrenübergreifende Auswertung zur Epidemiologie, Diagnostik, Risikostratifizierung und Therapie von NEN.

Der auf dem Proliferationsindex Ki-67 basierte Differenzierungsgrad (G1–G3) ist ein hoch signifikanter prognoserelevanter Faktor. Die exakte und standardisierte Klassifikation der Tumoren nach der WHO-Klassifikation 2010, einschließlich des hier vorgesehenen proliferationsbasierten Gratings und der Klassifikation nach TNM, ist von besonderer Bedeutung, da sie das weitere therapeutische Vorgehen stratifiziert. Operierte Patienten haben in der hier vorgelegten retrospektiven Analyse der Daten des NET-Registers ein hochsignifikant höheres Überleben im Vergleich zu nicht operierten Patienten. Dies unterstreicht die Bedeutung der frühzeitigen, interdisziplinär geplanten und stadiengerechten Planung der Therapie. Die Beteiligung chirurgischer Zentren an der Datenerhebung und Auswertung des NET-Registers ist von besonderer Bedeutung, damit in Zukunft differenziertere Aussagen über die Ergebnisse der einzelnen operativen Therapieoptionen getroffen werden können.

**Interessenkonflikt:** Die korrespondierende Autorin erhält Forschungsförderung von Novartis Pharma GmbH, Nürnberg. Die Finanzierung des deutschen NET-Registers erfolgt durch die Firmen Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland, und Ipsen Pharma GmbH, Ettlingen, Deutschland.

### Institute

- <sup>1</sup> Klinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland
- <sup>2</sup> Medizinische Klinik m. S. Hepatologie & Gastroenterologie, Charité-Universitätsmedizin, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Deutschland
- <sup>3</sup> Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum, Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland
- <sup>4</sup> Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland
- <sup>5</sup> Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel, Klinikum der Philipps-Universität, Marburg, Deutschland
- <sup>6</sup> Klinik für Nuklearmedizin, Katharinenhospital, Stuttgart, Deutschland
- <sup>7</sup> Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland
- <sup>8</sup> Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
- <sup>9</sup> Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland
- <sup>10</sup> Chirurgische Klinik, Campus Großhadern, Klinikum der Universität München, München, Deutschland
- <sup>11</sup> Chirurgische Klinik I, Städtische Kliniken Neuss, Lukaskrankenhaus GmbH, Neuss, Deutschland

### Literatur

- <sup>1</sup> Godwin JD. Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer* 1975; 36: 560–569
- <sup>2</sup> Modlin IM, Lye KD, Kidd M et al. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934–959
- <sup>3</sup> Landerholm K, Falkmer ST, Järhult J. Epidemiology of small bowel carcinoids in a defined population. *World J Surg* 2010; 34: 1500–1505
- <sup>4</sup> Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 1083–1097
- <sup>5</sup> Modlin IM, Champaneria MC, Chan AK et al. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1464–1473
- <sup>6</sup> Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M et al. Neuroendocrine tumor epidemiology. *Cancer* 2008; 113: 2655–2664
- <sup>7</sup> Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the Na-

- tional Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010; 21: 1794–1803
- 8 Ploeckinger U, Kloepfel G, Wiedenmann B et al. The German NET-Registry: An audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 349–363
  - 9 Hemminki K, Li X. Incidence, trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 2001; 92: 2204–2210
  - 10 Capella C, Heitz PU, Höfler H et al. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995; 425: 547–560
  - 11 Solcia E, Klöppel G, Sobin LH et al. WHO-International histological classification of tumours: histological typing of endocrine tumours. 2. Aufl. Berlin: Springer; 2000
  - 12 Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors. The WHO classification. *Ann Acad Sci* 2004; 1014: 13–27
  - 13 Rindi G, Klöppel G, Ahlman H et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395–401
  - 14 Rindi G, Klöppel G, Couvelard A et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757–762
  - 15 Klöppel G, Couvelard A, Perren A et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 162–166
  - 16 Pape UF, Jann H, Müller-Nordhorn J et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic, neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113: 256–265
  - 17 Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH, eds. TNM Classification of malignant Tumors. 7th ed. New York: John Wiley & Sons; 2010
  - 18 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al., eds. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC: 2010
  - 19 Fendrich V, Langer P, Celik I et al. An aggressive surgical approach leads to longterm survival in patients with pancreatic endocrine tumors. *Ann Surg* 2006; 244: 845–851
  - 20 Partensky C, Landraud R, Velecela E et al. Resection of carcinoid tumours of the small intestine is still indicated in the presence of disseminated hepatic metastases. *Ann Chir* 1990; 44: 34–38
  - 21 Hellmann P, Lundström T, Öhrvall U et al. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. *World J Surg* 2002; 26: 991–997
  - 22 Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C et al. 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
  - 23 Muros MA, Varsavsky M, Iglesias Rozas P et al. Outcome of treating advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 48–53
  - 24 Turner NC, Strauss SJ, Sarker D et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozotocin for neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2010; 102: 1106–1112
  - 25 Pape UF, Pascher A, Arsenic R et al. Gastrointestinal neuroendocrine neoplasias: novel individualized therapeutic strategies. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 1801–1806
  - 26 Niederle MB, Hackl M, Kaserer K et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 909–918
  - 27 Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004; 240: 117–122
  - 28 Lepage C, Bouvier AM, Phelip JM et al. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut* 2004; 53: 549–553
  - 29 Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB et al. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in the Netherlands. *Ann Oncol* 2001; 12: 1295–1300
  - 30 Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–3072
  - 31 Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004; 240: 117–122
  - 32 Hemminki K, Li X. Incidence, trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 2001; 92: 2204–2210
  - 33 Yao JC, Eisner MP, Leary C et al. Population-based study of islet cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3492–3500
  - 34 Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 31–39
  - 35 Steinmueller T, Kianmanesh R, Falconi M et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 47–62
  - 36 Akerström G, Falconi M, Kianmanesh R et al.; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: pre- and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 203–208
  - 37 Salazar R, Wiedenmann B, Ruzsiewski P, eds. ENETS 2011 Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 67–178
  - 38 Mulholt TJ. Diagnosis of and surgical therapy for pheochromocytoma and paraganglioma. *Zentralbl Chir* 2010; 135: 226–232
  - 39 Goretzki P, Starke A, Lammers B et al. Pancreatic hyperinsulinism – changes of the clinical picture and importance of differences in sporadic disease course (experience with 144 patients operated in the period 1986–2009). *Zentralbl Chir* 2010; 135: 218–225
  - 40 Jann H, Roll S, Couvelard A et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer* 2011; 117: 3332–3341
  - 41 Ekeblad S., Skogseid B, Dunder K et al. Prognostic factors and survival in 324 patients in pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Research* 2008; 14: 7798–7803
  - 42 Fischer L, Kleeff J, Esposito I et al. Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2008; 95: 627–635
  - 43 Vodicka J, Spidlen V, Klecka J et al. [Surgical treatment of pulmonary carcinoids – ten-year results]. *Zentralbl Chir* 2011; 136: 598–603