

in Gedenken an meinen lieben Vater

Bibliographische Beschreibung:

Strugala, Nicole Marion:

Neuroendokrine Tumore der Appendix im Kindes- und Jugendalter, Daten der GPOH-MET 97 Studie

Universitätskinderklinik Magdeburg, Medizinische Fakultät, 2014

Seitenzahl: 55, Literatur: 110, Tabellen: 19, Abbildungen: 17

Kurzreferat

Neuroendokrine Tumore der Appendix sind im Kindesalter sehr selten vorkommende Tumoren. Bisher gab es keine Studien mit aussagekräftigen Fallzahlen, die die Bedeutung und das Verhalten dieser Tumoren untersuchen konnten. Empfehlung zu Therapie und Diagnostik beruhten lediglich auch Expertenmeinungen und wenigen Erfahrungen. Ziel dieser Arbeit war es, die bis 2011 erfassten Daten von insgesamt 237 pädiatrischen Patienten mit histologisch gesichertem neuroendokrinen Appendixtumor hinsichtlich Verhalten, Prognose und Risikofaktoren zu analysieren.

Es konnte gezeigt werden, dass sich das Verhalten dieser Tumore stark von den neuroendokrinen Tumoren anderer Lokalisation unterscheidet und die Prognose als sehr gut betrachtet werden kann. Bis auf eine Metastasierung in die regionären Lymphknoten konnte bisher keine Metastasierung in andere Organe oder das Auftreten von Rezidiven beobachtet werden. Als Risikofaktoren stellten sich lediglich die Tumorgröße, die Lokalisation an der Appendixbasis sowie eine inkomplette Tumorsektion heraus. Der Grenzwert (cut-off) für die Tumorgröße liegt dabei bei 15 mm. Daraus ergab sich eine Deeskalation der bisherigen Therapieempfehlungen. Eine Nachresektion wird abgesehen von einer inkompletten Resektion nun nicht mehr ab einer Tumorgröße von 10 mm, sondern erst ab einer Tumorgröße über 15 mm empfohlen. Retrospektiv hätten mit dieser neuen Therapieempfehlung ungefähr 50 % der bis dahin erfolgten Nachresektionen vermieden werden können.

Inhaltsverzeichnis	Seite
Abkürzungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
1. Einführung	1
1.1. Die Appendix	1
1.2. Das neuroendokrine System	2
1.3. Neuroendokrine Tumore	3
1.3.1. Ätiologie und Pathogenese	4
1.3.2. Klassifikation neuroendokriner Tumore	5
1.4. Neuroendokrine Tumore der Appendix	10
1.4.1. Differenzialdiagnosen Appendixtumor	10
1.4.2. Subtypen: Becherzelltumor und tubulärer Typ	11
1.4.3. Histopathologie	12
1.4.4. Molekulargenetik, Zweitmalignome	13
1.4.5. Therapieempfehlungen und Prognose bei Erwachsenen	13
1.5. Neuroendokrine Tumore der Appendix – Besonderheiten im Kindesalter	15
1.5.1. Epidemiologie	15
1.5.2. Verhalten und Prognose	15
1.5.3. Symptome	16
1.5.4. Tumormarker	16
1.5.5. Bisherige Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie gemäß GPOH-MET 97 Studie	18
2 Patienten und Methoden	20
2.1. GPOH-MET 97 Studie	20
2.2. Patienten	21
2.3. Methoden	21
2.4. Auswertung der Patientendaten	22
2.4.1. Patientendaten, Symptome, diagnostische Daten	22
2.4.2. Chirurgische Therapie, intra- und postoperative Komplikationen	22
2.4.3. Pathologische Kriterien	23
2.4.4. Nachsorge und lost to follow-up (LFU)	24
2.5. Definitionen	24
2.6. Statistik	24

3.	Fragestellungen	25
3.1.	Prognosefaktoren zur Vorhersage von Lymphknotenmetastasen	25
3.1.1.	Diagnosealter, Geschlecht	25
3.1.2.	Chirurgische Therapie, intra- und postoperative Komplikationen	25
3.1.3.	Pathologische Kriterien	25
3.1.4.	Tumorgröße	26
3.2.	Diagnostische Möglichkeiten zur Detektion von Lymphknotenmetastasen	26
3.2.1.	Tumormarker	26
3.2.2.	Bildgebung	26
3.3.	Nachsorge	27
4.	Ergebnisse	28
4.1.	Patientencharakteristika und klinische Symptome	28
4.2.	Chirurgische Therapie	30
4.2.1.	Primäroperation	30
4.2.2.	Sekundäroperation	31
4.2.3.	Komplikationen	33
4.3.	Pathologische Kriterien	34
4.3.1.	Tumorgröße	36
4.3.2.	Lymphknotenbefall	38
4.4.	Diagnostik	42
4.4.1.	Tumormarker	42
4.4.2.	Bildgebung	42
4.5.	Nachsorge, LFU und Prognose	43
4.6.	Zusammenfassung	44
5.	Diskussion	46
5.1.	Prognosefaktoren für das Auftreten von NET der Appendix und für die Vorhersage von Lymphknotenmetastasen	47
5.1.1.	Diagnosealter, Geschlecht	47
5.1.2.	Chirurgische Therapie, intra- und postoperative Komplikationen	48
5.1.3.	Pathologische Kriterien	49
5.1.4.	Tumorgröße	50
5.1.5.	Molekulargenetik, Zweitmalignome	51
5.2.	Diagnostische Möglichkeiten zur Detektion von Lymphknotenmetastasen	51
5.2.1.	Tumormarker	51

5.2.2.	Bildgebung	52
5.3.	Nachsorge, LFU und Prognose	53
5.4.	Fazit	53
6.	Zusammenfassung	55
	Literaturverzeichnis	56
	Danksagung	62
	Ehrenerklärung	63
	Bildungsweg	64
	Publikationen	66

Abkürzungsverzeichnis

5-HIES	5-Hydroxy-Indolessigsäure, engl. 5-HIAA
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APUD	Amine Precursor Uptake and Decarboxylation
CGA	Chromogranin A
ECL	enterochromaffine-like (enterochromaffin ähnlich)
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
GALT	gut associated lymphatic tissue
GCC	goblet cell carcinoid; Becherzellkarzinoid
GEP-NEN	gastroentero-pankreatische neuroendokrine Neoplasie
GPOH	Gesellschaft der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie
LFU	lost to follow-up
LK	Lymphknoten
MEN	multiple endokrine Neoplasie
MW	Mittelwert
NEC	neuroendocrine Carcinoma, neuroendokrines Karzinom
NEN	neuroendokrine Neoplasie
NET	neuroendokriner Tumor
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PET	Positronenemissionstomographie
ROC	Receiver Operating Characteristic
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SPSS	Statistikprogramm
UICC	Union internationale contre le cancer
VHL	von-Hippel-Lindau

Tabellenverzeichnis		Seite
Tab. 1	Lokalisation und Häufigkeit neuroendokriner Tumore gemäß deutschem NET-Register	4
Tab. 2	Vereinfachte Zusammenfassung der unterschiedlichen Klassifikationen neuroendokriner Tumore	5
Tab. 3	Grading von GEP-NEN nach Rindi et al. 2007	7
Tab. 4	Klassifikation für NET der Appendix nach ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society), AJCC (American Joint Committee on Cancer) und UICC (Union internationale contre le cancer)	9
Tab. 5	Differenzialdiagnosen des Appendixtumors	10
Tab. 6	Vergleichsstudie Becherzellkarzinoid und Appendix NET	12
Tab. 7	Ursachen für erhöhte Konzentrationen von Chromogranin A und Serotonin im Serum bzw. 5-HIES im Urin	17
Tab. 8	Auflistung der histopathologischen Kriterien des standardisierten Befundberichts (in Zusammenarbeit mit dem Kindertumorregister in Kiel)	23
Tab. 9	Allgemeine Merkmale der Patienten mit Appendix NET der GPOH-MET 97 Studie	29
Tab. 10	Daten zur Primäroperation (Appendektomie)	31
Tab. 11	Daten zur Sekundäroperation (Nachresektion)	32
Tab. 12	Daten zu postoperativen Komplikationen	33
Tab. 13	Bericht der lokalen Pathologie und der Referenzpathologie im Vergleich	34
Tab. 14	Daten zur Histopathologie	35
Tab. 15	Assoziationen zwischen Tumorlokalisierung, Tumorgöße, Resektionsstatus und Lymphknotenmetastasen	36
Tab. 16	Lymphknotenstatus bei Primär- und Sekundärresektion	38
Tab. 17	Darstellung der Patienten mit tumorpositiven Lymphknoten	40
Tab. 18	Vergleich zwischen Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (N0) und Patienten mit Lymphknotenmetastasen (N1)	41
Tab. 19	Berechnungen des optimalen cut-off Werts für die Tumorgöße in Hinsicht auf die Vorhersage von Lymphknotenmetastasen	45

Abbildungsverzeichnis	Seite	
Abb. 1	Histologischer Wandaufbau der Appendix	1
Abb. 2	Lokalisation und Häufigkeit neuroendokriner Tumore gemäß deutschem NET-Register	4
Abb. 3	Rechtsseitige Hemikolektomie (nach Allgöwer et al. 1981)	14
Abb. 4	Bisherige Therapieempfehlungen für Appendix NET im Kindes- und Jugendalter (gemäß GPOH-MET 97)	18
Abb. 5	Ileozökalpolresektion (nach Allgöwer et al. 1981)	19
Abb. 6	Appendix NET, jährliche Neuerkrankungen im Kindesalter (Daten der GPOH-MET 97 Studie)	21
Abb. 7	Altersverteilung	28
Abb. 8	Geschlechterverteilung	28
Abb. 9	Symptome	30
Abb. 10	Anzahl an Nachresektionen in Abhängigkeit von der TumorgroÙe	32
Abb. 11	Häufigkeitsverteilung TumorgroÙe	37
Abb. 12	Korrelation zwischen Diagnosealter und TumorgroÙe	37
Abb. 13	TumorgroÙe in Abhängigkeit vom Geschlecht	38
Abb. 14	Anzahl an Nachresektionen und Patienten mit Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit zur TumorgroÙe	39
Abb. 15	TumorgroÙe und Lymphknotenmetastasierung	41
Abb. 16	Berechnung des optimalen cut-off für die Vorhersage von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit zur TumorgroÙe (ROC- Kurve)	44
Abb. 17	Aktuelle Therapieempfehlungen für Appendix NET im Kindes- und Jugendalter (gemäß GPOH-MET 97)	54

1. Einführung

1.1. Die Appendix

Die Appendix vermiformis, syn. Wurmfortsatz, Blinddarm oder Darmtonsille, ist eine Ausstülpung des Zökums und damit dem Dickdarm zugehörig. Bezüglich Länge und Lokalisation präsentiert sich die Appendix recht unterschiedlich. Die Länge variiert zwischen 0,5 und 35 cm und beträgt im Schnitt 7 bis 8 cm [1]. Neben der mit circa zwei Dritteln häufigsten retrozökalen Lage kann die Appendix in einigen Fällen auch im Oberbauch oder linksseitig zu finden sein [1]. Anatomisch betrachtet liegt sie intraperitoneal und ist in einem eigenen Mesenterium, dem Mesenteriolum bzw. der Mesoappendix aufgehängt und darin frei beweglich. Die versorgende Arteria appendicularis aus der Arteria ileocolica verläuft im Mesenteriolum. Lymphabfluss und venöser Abfluss verlaufen über das Mesenterium des Colon ascendens. Histologisch besitzt die Appendix vermiformis den typischen Wandaufbau des Kolons und Rektums, allerdings mit reichlich lymphatischem Gewebe und zahlreichen Lymphfollikeln [1]. Folgende Wandschichten (von innen nach außen) sind zu unterscheiden (Abb. 1):

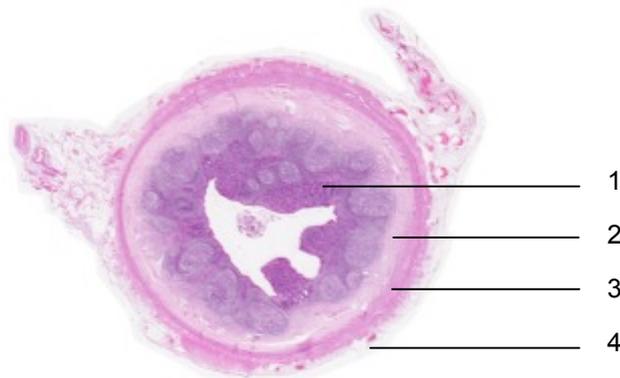


Abb. 1: Histologischer Wandaufbau der Appendix

1. Mukosa = Tunica mucosa:
 - Lamina epithelialis mucosae: einschichtiges Zylinderepithel mit Becherzellen,
 - Lamina propria mucosae: retikuläres Bindegewebe,
 - Lamina muscularis mucosae: glatte Muskulatur, die die Mukosa von der Submukosa abgrenzt
2. Submukosa = Tela submucosa:
lockeres Bindegewebe; enthält u.a. den Plexus submucosus (Meissner Plexus)
3. Muskularis = Tunica muscularis:
glatte Muskulatur, verantwortlich für die Darmperistaltik

- Stratum circulare: innere Schicht aus zirkulär angeordneten Muskelzellen
 - Stratum longitudinale: äußere Schicht aus längs angeordneten Muskelzellen
4. Serosa bzw. Peritoneum = Tunica serosa bzw. Adventitia:
dünne Schicht aus lockerem Bindegewebe
- Tela subserosa
 - Mesothel.

Funktionell gesehen ist die Appendix ein lymphatisches Organ, dem sog. GALT (gut associated lymphatic tissue) zugehörig und trägt zur lokalen Immunabwehr im Darm bei. Als GALT bezeichnet man das lymphatische Gewebe, das sich in den Darmschleimhäuten, insbesondere in den Peyer'schen Plaques des Dünndarms und in der Appendix vermiformis befindet. Enterochromaffine Zellen, die dem disseminierten neuroendokrinen System angehören, findet man im Epithel und in der Lamina propria der Appendix.

Eine der häufigsten Ursachen eines akuten Abdomens ist die Appendizitis [1;2], eine Entzündung des Wurmfortsatzes, zum Beispiel auf Grund eines obstruierenden Kotsteins. Die Appendizitis geht oft mit sehr unspezifischen Symptomen, wie diffusen periumbilikalen bis hin zu rechtsseitig lokalisierten Bauchschmerzen, Übelkeit und/oder Fieber einher und wird daher auch als „Chamäleon“ bezeichnet [3]. Die Appendektomie, in der Regel als minimal-invasiver Eingriff, ist bei einer Appendizitis in vielen Fällen die Therapie der Wahl.

1.2. Das neuroendokrine System

Neuroendokrine Zellen, früher als APUD Zellen (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) bezeichnet, sind endokrin wirksame Zellen im Epithel verschiedener Organe. Sie produzieren und speichern biogene Amine und Peptide, also Hormone und Neurotransmitter, wie Serotonin, Gastrin, Synaptophysin, Chromogranin A (CGA) und Neuronenspezifische Enolase (NSE) [4]. Da diese Zellen Eigenschaften von Nervenzellen, gleichzeitig aber auch Funktionen von Drüsenzellen aufweisen, entstand der Begriff 'neuroendokrin'.

Sogenannte enterochromaffine Zellen sind neuroendokrine Zellen, die sich in der Darmschleimhaut des gesamten Magendarmtrakts befinden. Der Begriff 'enterochromaffin' liegt der Lokalisation im Darm (griechisch énteron = Darm) sowie der Affinität zu Chromsalzen (chromaffin) zu Grunde, durch die sich die Zellen intensiv anfärben lassen. Sie produzieren den neuroendokrinen Zellen entsprechend ebenfalls Hormone und Neurotransmitter, insbesondere Serotonin. Serotonin, ein biogenes Amin, bewirkt unter anderem die Aktivierung der Darmperistaltik, ruft Übelkeit und Erbrechen hervor und leitet

Schmerzreize an das zentrale Nervensystem weiter. Ungefähr 80 % des gesamten Serotonins werden im Darm produziert, wovon 95 % in den enterochromaffinen Zellen synthetisiert, gespeichert und freigesetzt werden [5].

Das disseminierte neuroendokrine System umfasst alle neuroendokrinen Zellen, die diffus in der Lunge, im Gastrointestinaltrakt, im Pankreas, im Urogenitaltrakt oder der Haut verstreut liegen. Obwohl die neuroendokrinen Zellen im gesamten Organismus verteilt sind, bilden sie doch ein gemeinsames System, welches funktionelle, biochemische und strukturelle Gemeinsamkeiten aufweist. In biochemischer Hinsicht produzieren neuroendokrine Zellen biogene Amine und Peptide. Diese Hormone und Transmittersubstanzen werden in Sekretgranula in der Zelle gespeichert. Diese Granula gibt den neuroendokrinen Zellen ihr typisches Aussehen. Immunhistochemisch führen die jeweiligen anfärbbaren Hormone zur Identifikation und Typisierung der neuroendokrinen Zelle [4].

Das disseminierte neuroendokrine System des Darms beeinflusst die Transportfunktionen (Sekretion und Resorption), die Darmmotilität, das Zellwachstum sowie die Apoptose. Aktiviert wird das System durch zentralnervöse und hormonale Einflüsse sowie durch chemische (Nahrung, Säure) und mechanische (Dehnung) Faktoren [6]. Die disseminierten endokrinen Zellen des Magendarmtraktes sowie des Pankreas werden zusammen als gastroenteropankreatisches (GEP) endokrines System bezeichnet. Tumore, die von diesen Zellen ausgehen, bezeichnet man daher als GEP-NEN, gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien [7].

1.3. Neuroendokrine Tumore

Neuroendokrine Tumore entstehen aus den oben beschriebenen neuroendokrinen Zellen und sind in der Lage, entsprechende Hormone zu produzieren und freizusetzen. Sie sind mit 0,5 % aller Malignome seltene Tumore [8;9]. Die Inzidenz liegt bei 2 – 4 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr [10]. Entsprechend der Ausbreitung des diffusen neuroendokrinen Systems können sich diese Tumore an unterschiedlichsten Lokalisationen vom Bronchialsystem bis zum Ovar oder auch an der Haut bilden [9]. Am häufigsten findet man sie allerdings im Gastrointestinaltrakt [11], besonders in Appendix und Ileum [12;13]. Durch das deutsche NET-Register wurden in einem Zeitraum von 1999 bis 2010 insgesamt 2009 Patienten im Alter von 14 bis 93 Jahren mit einem neuroendokrinen Tumor analysiert. Die Häufigkeitsverteilung präsentiert sich dabei wie folgt (Abb. 2, Tab. 1):

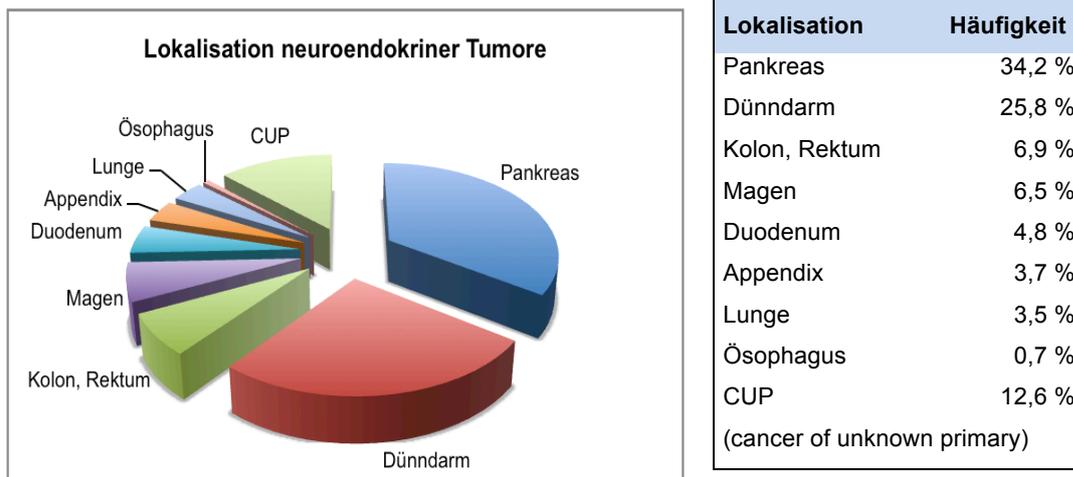


Abb. 2 und Tab. 1: Lokalisation und Häufigkeit neuroendokriner Tumore gemäß deutschem NET-Register [10]

Diese Tumore bilden eine sehr heterogene Gruppe. Eine Vereinheitlichung ist daher nicht möglich, da die Tumore hinsichtlich Lokalisation, Hormonausschüttung, Symptomen, Metastasierungs- und Wachstumsverhalten sowie Prognose sehr stark variieren. In dieser heterogenen Gruppe findet man ein breites Dignitäts-Spektrum, von gut differenzierten Neoplasien mit nahezu fehlendem Malignitätspotenzial bis hin zu gering differenzierten Karzinomen mit sehr aggressivem Verlauf. Verhalten und Prognose sind dabei stark von der Lokalisation und Größe des Primärtumors abhängig [14]. Auch sollte man die kindlichen von den adulten Tumoren hinsichtlich ihres Verhaltens abgrenzen.

Diese Arbeit wird sich nur auf die neuroendokrinen Tumore der Appendix im Kindes- und Jugendalter beschränken.

1.3.1. Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie und Pathogenese der neuroendokrinen Tumore ist weitestgehend unbekannt. Allerdings wurden für einige Tumorarten und -lokalisationen bestimmte Entstehungsfaktoren aufgedeckt. Genetische Faktoren zum Beispiel spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von neuroendokrinen Tumoren im Rahmen eines MEN-1 Syndroms (multiple endokrine Neoplasie Typ 1). In Folge eines MEN-1 Syndroms treten neuroendokrine Tumore des Pankreas, des Duodenums, des Thymus, der Lunge sowie des Magens gehäuft auf. Bei der Entstehung des kleinzelligen neuroendokrinen Lungenkarzinoms wiederum sind exogene Faktoren in Form von Benzpyrenen (Zigarettenrauch) beteiligt. Kommt es im Rahmen einer atrophischen Gastritis zur langanhaltenden Gastrinüberproduktion, kann dies durch Stimulation der ECL-Zellen (enterochromaffin-like Zellen) im Magen zur Entwicklung von ECL-Zell-Tumoren führen [4]. Für gut differenzierte NET wurden bisher keine Kanzerogene nachgewiesen [4].

1.3.2. Klassifikationen neuroendokriner Tumore

Seit der Einführung des Begriffes „Karzinoid“ (Karzinom-ähnlich) durch Oberndorfer 1907 [15] gab es mittlerweile bereits 5 Änderungen der Klassifikation und Nomenklatur neuroendokriner Tumore (Tab. 2).

1963 Williams&Sandler	1980 WHO-Klassif.	1995 Capella et al.	2000 WHO-Klassif.	2010 WHO-Klassif.
foregut-Karzinoid	EC-Zell-Karzinome („klassische“ Karzinome)	benigner NET a) funktionell aktiv b) funktionell inaktiv	hochdifferenzierte NET („Karzinoid“) a) hormonell aktiv b) hormonell inaktiv	neuroendokriner Tumor (NET) a) G1 (Karzinoid) b) G2
midgut-Karzinoid	G-Zell-Tumore (Gastrin-Zell Tumore)	niedrig maligner NET a) funktionell aktiv b) funktionell inaktiv	hochdifferenzierte NEC („malignes Karzinoid“) a) hormonell aktiv b) hormonell inaktiv	neuroendokrines Karzinom (NEC, G3) a) kleinzellig b) großzellig
		maligner NET a) funktionell aktiv b) funktionell inaktiv	niedrigdifferenziert (kleinzelliges) NEC	gemischtes adeno-neuroendokrines Karzinom (MANEC)
hindgut-Karzinoid	andere Karzinome	hochmaligner NET a) funktionell aktiv b) funktionell inaktiv	gemischter exokriner-endokriner Tumor	hyperplastische und präneoplastische Läsion

Tab. 2: Vereinfachte Zusammenfassung der unterschiedlichen Klassifikationen neuroendokriner Tumore

Die erste Einteilung der Karzinoide erfolgte in den 60er Jahren durch Williams und Sandler (Tab. 2) [16]. Sie unterschieden nach embryogenetischer Herkunft in:

- foregut- (Vorderdarm: Lunge, Magen, Duodenum, oberes Jejunum, Pankreas),
- midgut- (Mitteldarm: hinteres Jejunum, Ileum, Appendix, Zökum) und
- hindgut-Karzinoide (Enddarm: Kolon und Rektum).

1980 wandte die WHO-Klassifikation den Begriff Karzinoid auf alle Tumoren des diffusen endokrinen Systems an, ausgenommen endokrine Pankreastumore, medulläre Schilddrüsenkarzinome, Paragangliome, kleinzellige Lungenkarzinome und Merkelzellkarzinome der Haut (Tab. 2) [17]. Die Karzinoide wurden histologisch unterteilt in:

- Enterochromaffinzell- (EC-Zell-) Karzinoide,
- Gastrin-Zell- (G-Zell) -Tumore und
- andere Karzinoide.

Die Gruppe um Capella et al. etablierte 1995 eine neue Klassifikation erstmals mit dem Begriff des neuroendokrinen Tumors [7]. Diese Klassifikation schloss prognostische Parameter wie Tumorgöße, Differenzierungsgrad, Invasion von Nachbar gewebe und Gefäßen sowie das Vorhandensein von Metastasen oder eines Hypersekretionssyndroms ein. Sie unterschied nach der Lokalisation des Tumors (Lunge, Pankreas, Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum, Appendix, Kolon, Rektum), nach dem Differenzierungsgrad (benigne, niedrig maligne, maligne, hochmaligne) sowie nach der hormonellen Aktivität (funktionell, nicht-funktionell) (Tab. 2).

5 Jahre später wurde die Capella-Klassifikation durch die WHO-Klassifikation abgelöst (Tab. 2). In dieser Klassifikation werden die NET ebenfalls in 4 Gruppen eingeteilt und auch hier wird das Augenmerk auf die Lokalisation, die Tumorgöße, die Hormonproduktion, das histologische Grading, den Proliferationsindex und die Angioinvasion gelegt [18;19]. Zusätzlich dazu wird die hormonelle Aktivität sowie der Zusammenhang zu klinischen Syndromen (z. B. multiple endokrine Neoplasie [MEN], von-Hippel-Lindau-Syndrom [VHL]) berücksichtigt.

2010 wurde die WHO-Klassifikation überarbeitet (Tab. 2) [20]. Es etablierte sich der Begriff „neuroendokrin“. Man ging davon aus, dass alle NET potenziell maligne sind und unterschied nun je nach histologischer Differenzierung die gut differenzierten neuroendokrinen Tumore (NET) von den schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (NEC). Zusätzlich wurden, basierend auf dem Vorschlag der European

Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), die TNM-Klassifikation und das Grading in die Klassifikation übernommen.

Die NET gruppierte man je nach Proliferations-aktivität in Grad 1 (Ki-67 < 2 %) oder Grad 2 NET (Ki-67 = 3-19 %) (Tab. 3). Die NEC wurden als Grad 3 Tumore (Ki-67 > 20 %) eingestuft, wobei man einen kleinzelligen von einem großzelligen Subtypen unterschied (Tab. 2) [21;22].

Grading	Mitotic count (10HPF ¹)	Ki-67 Index (%) ²
G1 (low grade)	< 2	≤ 2
G2 (intermediate grade)	2 – 20	3 – 20
G3 (high grade)	> 20	> 20

Tab. 3: Grading von GEP-NEN nach Rindi et al. 2007 [21]

¹ 10HPF (high power field) = 2cm², mind. 40 Felder (40-fache Vergrößerung)

² MIB1 Antikörper; in % von 2000 Tumorzellen

TNM-Klassifikation (tumor – node – metastases)

Eine speziell für neuroendokrine Tumore geltende TNM-Klassifikation gab es bis vor wenigen Jahren nicht. Zum größten Teil wurden die NET gemäß den Karzinom-Klassifikationen der jeweiligen Organe eingestuft, was am Beispiel der Appendix NET, die dementsprechend wie kolorektale Karzinome klassifiziert wurden, oft keinen Bezug zum eigentlichen Verhalten und zur Prognose zuließ [23].

Mittlerweile wurden verschiedene internationale Vorschläge publiziert. Es wurde versucht, die Tumore nach ihrem Verhalten und der Prognose in verschiedene Untergruppen einzuordnen. Zu den 3 bedeutendsten Vorschlägen zählen die der amerikanischen AJCC (American Joint Committee on Cancer) von 2009, die der europäischen ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) von 2006 und 2007 sowie die der internationalen UICC (Union internationale contre le cancer) von 2010. Dabei ist zu erwähnen, dass die 2009 veröffentlichte TNM-Klassifikation der AJCC von der UICC verabschiedet wurde. Dennoch sind es keine identischen Einteilungen, zumal 2010 die UICC eine überarbeitete Auflage ihrer TNM-Klassifikation publiziert. In dieser 7. Auflage von 2010 wurden erstmals im Vergleich zu vorhergehenden UICC-Klassifikationen die verschiedenen Lokalisationen der neuroendokrinen Tumore berücksichtigt [23;24].

Organspezifische Unterschiede gibt es allerdings auch in den Klassifikationen der AJCC und der ENETS. Auch hier werden neuroendokrine Neoplasien z. B. des Pankreas, des Magens oder der Appendix separat klassifiziert.

Auf die jeweiligen Unterschiede der drei Klassifikationssysteme kann im Detail nicht eingegangen werden und wird daher im Folgenden lediglich anhand der Appendix NET gezeigt.

TNM-Klassifikation der neuroendokrinen Tumore der Appendix

Die Appendix NET erhielten auf Grund ihres benignen Verhaltens eine eigene TNM-Klassifikation und werden nicht dem Kolon zugeordnet. Die jeweiligen TNM-Klassifikationen und Stadieneinteilungen der unterschiedlichen Gesellschaften (AJCC, UICC, ENETS) bezüglich der Appendix NET sind in Tabelle 4 aufgelistet.

AJCC und UICC zeigen bezüglich der Appendix NET identische Einteilungen, darauf basierend, dass 2009 die AJCC-Klassifikation von der UICC verabschiedet wurde.

Der bedeutendste Unterschied zwischen ENETS und AJCC/UICC ist die von der Tumorgröße abhängige Einteilung in T1 und T2. Bei der AJCC gelten Tumore bis zu einem Durchmesser von 2 cm noch als T1-Tumore und werden noch einmal unterschieden zwischen 1a (Tumorgröße < 1 cm) und 1b (Tumorgröße 1 - 2 cm). Die ENETS-Klassifikation ordnet jedoch Tumore zwischen 1 und 2 cm Durchmesser bereits den T2-Tumoren zu, womit diese Tumore in das Stadium 2 eingestuft werden, während sie nach AJCC/UICC-Klassifikation noch dem Stadium 1 angehören würden.

Der Infiltrationstiefe des Tumors in die Darmwand wird im amerikanischen und internationalen Klassifikationssystem keine Bedeutung beigemessen, lediglich die Ausbreitung über die Appendix hinaus in umgebendes Gewebe oder Organe wird berücksichtigt. Währenddessen macht die ENETS-Klassifikation die Einteilung in die jeweiligen T-Stadien neben der Tumorgröße auch von der Infiltration in die einzelnen Wandschichten abhängig (Tab. 4).

Einführung

	ENETS 2007	AJCC 2009	UICC 2010
T-Primärtumor			
T1	Tumor ≤ 1 cm, infiltriert Submucosa und Muscularis propria	Tumor ≤ 2 cm 1a: Tumor ≤ 1 cm 1b: Tumor > 1 und ≤ 2 cm	Tumor ≤ 2 cm 1a: Tumor ≤ 1 cm 2b: Tumor > 1 und ≤ 2 cm
T2	Tumor ≤ 2 cm, infiltriert Submucosa und Muscularis propria und/oder minimale Invasion von Subserosa/ Mesoappendix (Infiltrationstiefe ≤ 3 mm)	Tumor > 2 cm und ≤ 4 cm oder mit Ausdehnung bis zum Caecum	Tumor > 2 cm und ≤ 4 cm oder mit Ausdehnung bis zum Caecum
T3	Tumor > 2 cm und/oder Invasion von Subserosa/Mesoappendix (Infiltrationstiefe > 3mm)	Tumor > 4 cm oder mit Ausdehnung bis zum Ileum	Tumor > 4 cm oder mit Ausdehnung bis zum Ileum
T4	Tumor infiltriert Peritoneum und/oder andere Organe	Tumor infiltriert umgebende Organe und Gewebe, z.B. Muskel oder Bauchwand	Tumor perforiert das Peritoneum oder infiltriert umgebende Organe und Gewebe, z.B. Muskel oder Bauchwand
N- regionale Lymphknoten			
N0	keine Lymphknotenmetastasen	keine Lymphknotenmetastasen	keine Lymphknotenmetastasen
N1	regionale Lymphknotenmetastasen	regionale Lymphknotenmetastasen	regionale Lymphknotenmetastasen
M-Fernmetastasen			
M0	keine Fernmetastasen	keine Fernmetastasen	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen	Fernmetastasen	Fernmetastasen
Stadieneinteilung			
I	T1 N0 M0	T1 N0 M0	T1 N0 M0
II	A T2 N0 M0 B T3 N0 M0	T2-3 N0 M0	T2-3 N0 M0
III	A T4 N0 M0 B T1-4 N1 M0	T4 N0 M0 oder T1-4 N1 M0	T4 N0 M0 oder T1-4 N1 M0
IV	T1-4 N0-1 M1	T1-4 N0-1 M1	T1-4 N0-1 M1

Tab. 4: Klassifikation für NET der Appendix nach ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society), AJCC (American Joint Committee on Cancer) [20;25] und UICC (Union internationale contre le cancer) [23;24]

1.4. Neuroendokrine Tumore der Appendix

Unabhängig vom Kindes- oder Erwachsenenalter treten Appendix NET sehr selten auf. Dennoch sind sie im Erwachsenenalter die häufigsten Neoplasien der Appendix [26]. Bezieht man sich auf die Daten des US-amerikanischen SEER Programms (Surveillance, Epidemiology and End Results), beträgt die jährliche Inzidenzrate der Appendix NET 0,16 pro 100.000 Einwohner, wobei Männer und Frauen gleichermaßen betroffen sind [27]. Die Tumore werden typischer Weise als pathologischer Zufallsbefund nach einer Appendektomie entdeckt [28-31]. Die Prävalenz liegt bei 0,3 - 0,9 % aller Appendektomien [32;33].

Neuroendokrine Appendixtumore unterscheiden sich in Hinblick auf neuroendokrine Neoplasien anderer Lokalisationen zum Teil deutlich. Auch zwischen den im Kindesalter und den im Erwachsenenalter auftretenden Appendix NET scheint es einige bedeutende Abweichungen zu geben.

1.4.1. Differenzialdiagnosen Appendixtumor

In Tabelle 5 findet sich eine Auflistung möglicher Arten an Appendixtumoren, die jedoch nur das Erwachsenenalter berücksichtigt. Im Kindesalter kommen nicht viele dieser Differenzialdiagnosen in Frage. Eine der wenigen Ausnahmen bildet hierbei das sogenannte Becherzellkarzinoid, das auch bei Kindern vorkommt und auf Grund seines deutlich ungünstigeren Verhaltens von den neuroendokrinen Tumoren abgegrenzt werden sollte.

Differenzialdiagnosen des Appendixtumors im Erwachsenenalter
Epitheliale Tumore <ul style="list-style-type: none"> - Adenome - Karzinome: Adenokarzinome - Neuroendokrine Tumore - Tubuläre neuroendokrine Tumore - Becherzellige neuroendokrine Tumore - Mischformen: NET/ Adenokarzinom
Nichtepitheliale Tumore <ul style="list-style-type: none"> - Neurome, Lipome, Leiomyome - Gastrointestinale Stromatumoren, Leiomyosarkome, Kaposi-Sarkom - Maligne Lymphome (extrem selten)
Sekundäre Tumore <ul style="list-style-type: none"> - Metastasen
Hyperplastische Polypen

Tab. 5: Differenzialdiagnosen des Appendixtumors [1]

Mit 50 bis 77 % stellen die neuroendokrinen Tumore die häufigste Differenzialdiagnose eines Appendixtumors dar [1].

1.4.2. Subtypen: Becherzellkarzinoid und tubulärer Typ

NET der Appendix können in 4 Subtypen unterteilt werden [34]:

- typisches Karzinoid
- tubuläres Karzinoid
- gemischtes Karzinoid-Adenokarzinom und
- Becherzellkarzinoid

Das tubuläre Karzinoid, früher den Adenokarzinoiden zugeordnet, weist ein typisches tubuläres Formationsmuster mit vereinzelt Schleimansammlungen auf. Das Verhalten und die Prognose sind mit dem der typischen NET vergleichbar.

Die gemischten Karzinoid-Adenokarzinome enthalten neuroendokrine Anteile und Anteile eines typischen Adenokarzinoms, wobei der Adenokarzinomanteil die Prognose bestimmt und die Therapie sich dementsprechend an die der Adenokarzinome anlehnt.

Die Becherzellkarzinoide (goblet cell carcinoid, GCC) müssen, wie im vorherigen Abschnitt bereits erwähnt, von den klassischen Appendix NET abgegrenzt werden, da diese exokrin-endokrinen Tumore eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen [35]. Das Becherzellkarzinoid ist ein sehr seltener Tumor. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung stellt er rund 5 % aller primären Neoplasien in der Appendix dar [36] und kommt auch fast ausschließlich nur in der Appendix vor [37]. Bezüglich Dignität und Verhalten befinden sich die Becherzellkarzinoide zwischen den typischen Appendix NET und den Adenokarzinomen. Wie die neuroendokrinen Appendixtumore präsentiert sich auch dieser Tumor in den meisten Fällen mit einer akuten Appendizitis. Ein Karzinoid-Syndrom oder erhöhte Konzentrationen an 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIES) wurden bisher nicht beobachtet [38]. In einigen Fällen, besonders in hohen Tumorstadien, kam es zur primären Metastasierung in Ovarien, Peritoneum, Rippen, Wirbelkörper oder Lymphknoten [39]. In einer chinesischen Vergleichsstudie mit 26 GCC und 29 Appendix NET fand man bei den GCC signifikant größere Tumordurchmesser, signifikant häufiger Mesoinfiltrationen sowie signifikant höhere, aber dennoch relativ niedrige Proliferationsraten um 4,7 % (Tab. 6) [40].

Merkmale	Becherzellkarzinoid (GCC; N=26)	Typisches Appendix NET (TC; N=29)
Geschlechtsverteilung m : w	19 : 7 *	9 : 20
Alter (MW ± SD)	54,6 ± 11,6 Jahre **	35,7 ± 15,2 Jahre
Tumorgroße (MW ± SD)	16,0 ± 13,3 mm *	6,8 ± 3,4 mm
Infiltrationstiefe		
Mukosa	0	1
Submukosa	0	9
Muscularis propria	2	3
Serosa	10	9
Mesoappendix	14 ***	7

Tab. 6: Vergleichsstudie Becherzellkarzinoid und Appendix NET [40]

* p = 0,002 ; ** p = 3,24 x 10⁻⁶ ; *** p = 0,024

Diese unterschiedlichen klinisch-pathologischen Eigenschaften deuten darauf hin, dass GCC und Appendix NET zwei unterschiedliche Entitäten darstellen und hinsichtlich der GCC der Begriff „niedriggradiges Adenokarzinom mit neuroendokriner Differenzierung“ als geeigneter erscheint [40].

Therapieempfehlungen ähneln auf Grund des eher aggressiven Verhaltens denen der Adenokarzinome. Die Prognose der GCC liegt im Vergleich zu den genannten Tumoren ebenfalls zwischen den NET und den Adenokarzinomen und ist hauptsächlich abhängig vom Tumorstadium. Es werden 5-Jahres-Überlebensraten für Stadium I - IV von 100 %, 76 %, 22 % und 14 % angegeben [41].

1.4.3. Histopathologie

Auch bei einer Appendektomie im Rahmen einer klinisch eindeutigen Appendizitis wird das Resektionspräparat von einem Pathologen untersucht. Da mehr als zwei Drittel der Appendixtumore prä- und intraoperativ nicht erkannt werden, begründet sich darin die Notwendigkeit, alle resezierten Appendices histopathologisch aufzuarbeiten [1].

Makroskopisch bilden die neuroendokrinen Appendixtumore eine gelbe Schnittfläche und sind meist unscharf begrenzt. Unter dem Mikroskop betrachtet formen die Tumorzellen kleine, runde Zellnester und sind zum Teil palisadenartig angeordnet. Sie besitzen meist monomorphe, runde Kerne sowie helles, teils feingranuläres Zytoplasma [42]. In der Regel besteht bei diesem Bild bereits der Verdacht auf eine neuroendokrine Neoplasie. Um die Diagnose zu bestätigen, sind immunhistochemische Färbungen notwendig. Die typischen neuroendokrinen Marker sind Chromogranin A und Synaptophysin [43;44]. Dabei findet man Synaptophysin in allen neuroendokrinen Tumorzellen diffus im Zytoplasma verteilt. Aber auch normale, nicht neoplastische neuroendokrine Zellen exprimieren Synaptophysin.

Chromogranin A hingegen kann in manchen Tumorzellen fehlen, je nach Zelltyp und Anzahl der Sekretgranula [45].

Über das Grading eines Tumors entscheidet seine Proliferationsaktivität, gemessen am Ki-67- bzw. MIB-1-Index oder an der Anzahl der Mitosen (mitotic count) (Tab. 3, S. 7).

Ki-67 ist ein Antigen, was lediglich in den im aktiven Zellzyklus befindlichen Zellen exprimiert wird. Der Ki-67-Index stellt dementsprechend den Prozentsatz an Tumorzellen mit immunhistochemisch nachgewiesener Expression des Ki-67 Antigens dar. MIB-1 ist ein monoklonaler Antikörper mit einer hohen Affinität zum Ki-67 Antigen.

Weitere wichtige histopathologische Merkmale sind Tumorgöße, Lokalisation des Tumors in der Appendix (Apex, Mitte, Basis), Gefäßeinbrüche, Lymphknoteninfiltrationen, Resektionsstatus, Tumordinfiltration in die Darmwandschichten, ins Mesenterium bzw. in die Serosa sowie eine Serosaperforation.

1.4.4. Molekulargenetik, Zweitmalignome

Assoziationen zu familiären Syndromen, wie dem MEN-Syndrom oder dem Li-Fraumeni-Syndrom (p53-Mutation) gibt es im Gegensatz zu anderen GEP-NEN bei den Appendix NET nicht [46]. Allerdings konnten einige Studien eine Assoziation zwischen neuroendokrinen Appendixtumoren und anderen neuroendokrinen und nicht-neuroendokrinen Tumoren nachweisen [9;47-49].

1.4.5. Therapieempfehlungen und Prognose bei Erwachsenen

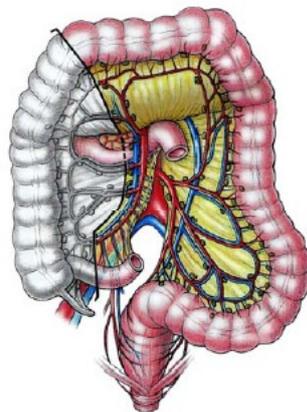
In Deutschland gelten im Erwachsenenalter kleine Appendix NET unter 10 mm Durchmesser in der Regel als benigne. Bei Tumoren zwischen 10 und 20 mm können sowohl eine ausgeprägte Tumordinfiltration als auch ein Tumorbefall der regionären Lymphknoten beobachtet werden. Tumore mit einem Durchmesser über 20 mm weisen eine 5-Jahres-Mortalität von 29,5 % auf, während sie bei 10 mm großen Tumoren bei 5 % liegt [25]. Das 5-Jahres Gesamtüberleben für lokalisierte Appendix NET liegt bei 95 %, bei 80 - 90 % bei regionaler Tumordinvasion und 30 - 40 % bei Vorliegen von Metastasen [50]. Eine Tumorgöße über 20 mm, die Lokalisation des Tumors an der Appendixbasis, Angioinvasion sowie tiefe Mesoinfiltrationen sind assoziiert mit dem Auftreten von Metastasen [36]. Die Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen Metastasierung korreliert mit der Tumorgöße und liegt dabei je nach Literatur bei Tumoren unter 10 mm bei 0 %, zwischen 10 und 20 mm bei 0 - 1 %, bei Tumoren über 20 mm zwischen 20 - 85 % [51;52], bei Tumoren zwischen 20 und 30 mm bei 21 % und bei Tumoren über 30 mm bei 44 % [31;53]. Daraus ergeben sich Abweichungen hinsichtlich der Therapieempfehlung bei Erwachsenen im Vergleich zu denen

bei Kindern. Bei Erwachsenen gilt die Empfehlung zur rechtsseitigen Hemikolektomie erst ab einer Tumorgöße von 20 mm oder beim Vorliegen von histopathologischen Risikofaktoren [39;54]. Die Indikation zur rechtsseitigen Hemikolektomie ist bei Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Merkmale gegeben [25;55;56]:

- Invasion der Appendixbasis
- Tumorgöße > 20 mm oder nicht zu ermittelnde Tumorgöße
- inkomplett resezierter Tumor
- Nachweis einer Lymphgefäßinvasion
- offensichtlicher mesenterialer Lymphknotenbefall
- Invasion der Mesoappendix
- G2 oder G3 Tumore
- Mischtumore (Becherzellkarzinoid, gemischtes Karzinoid-Adenokarzinom).

Allerdings zweifeln einige Autoren die Notwendigkeit einer Hemikolektomie bei Vorliegen einer Gefäßinvasion oder einer Ausbreitung ins umgebende Fettgewebe an, da sie in ihrer Studie keinen Zusammenhang zu Metastasen nachweisen konnten [26;57-60]. Aktuell ist die Rolle der Hemikolektomie bei Tumorgößen zwischen 10 und 20 mm noch sehr umstritten, ebenso bei Kindern und Jugendlichen [61;62].

Eine rechtsseitige Hemikolektomie, auch Ileotransversostomie genannt, ist definitionsgemäß die Resektion des aufsteigenden Dickdarms (Colon ascendens) sowie des rechten Anteils des queren Dickdarms (Colon transversum) mit anschließender End-zu-End-Anastomose zwischen Ileum und Colon transversum. Es werden die von der Arteria ileocolica und Arteria colica dextra versorgten Darmabschnitte samt dem zugehörigen Mesenterium inklusive Zökum und Appendix entfernt (Abb. 3) [63]. Sinn der rechtsseitigen Hemikolektomie ist die Entfernung der Lymphabflusswege der Appendix sowie der regionären Lymphknoten, die im Mesokolon verlaufen.



**Abb. 3: Rechtsseitige Hemikolektomie
(nach Allgöwer 1981 [64])**

Kleine, gut differenzierte Appendix NET unter 10 mm weisen ein sehr niedriges Rezidivrisiko auf und werden in vielen Fällen keinen weiteren Verlaufskontrollen zugeführt. Bei Patienten mit Tumoren zwischen 10 und 20 mm werden Nachsorgekontrollen empfohlen, sofern zusätzliche Risikofaktoren, wie Lymphknotenmetastasen, Lymphgefäß- oder Mesoinfiltration vorlagen oder wenn histologisch ein Becherzellkarzinoid diagnostiziert wurde [25].

1.5. Neuroendokrine Tumore der Appendix – Besonderheiten im Kindesalter

1.5.1. Epidemiologie

Wie bei Erwachsenen kommen neuroendokrine Tumore auch im Kindesalter selten vor. Allerdings stellen in diesem Patientenkollektiv die NET der Appendix die häufigsten Tumore des Gastrointestinaltrakts dar [28;65].

Die Inzidenz im Kindes- und Jugendalter variiert je nach Literatur zwischen 1 – 1,4 auf 100.000 und 1,14 auf 1 Million Kinder pro Jahr [28;66]. An das deutsche Kinderkrebsregister werden jährlich im Schnitt 30 Kinder mit der Diagnose Appendix NET gemeldet. Daraus ergibt sich ebenfalls eine jährliche Inzidenz von 1 - 2 Neuerkrankungen auf 100.000 Kinder in Deutschland. Bei jährlich rund 46.500 Appendektomien in Deutschland im Alter zwischen 5 und 19 Jahren [67] und einer Wahrscheinlichkeit von 0,3 – 0,9 % dabei ein Appendix NET zu diagnostizieren [32;33], muss man bei ungefähr jeder 200. Appendektomie mit diesem Zufallsbefund rechnen. Ausgehen sollte man allerdings von einer gewissen Dunkelziffer nicht gemeldeter Patienten [68].

1.5.2. Verhalten und Prognose

Die NET der Appendix sind im Kindes- wie auch im Erwachsenenalter abzugrenzen von den NET anderer Lokalisationen, da sie sich deutlich im Wachstums- und Metastasierungsverhalten sowie bezüglich Dignität und Prognose unterscheiden. Im Vergleich zu den Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NEN) haben sie eine ausgesprochen gute Prognose [47;65;69;70]. Rezidive, Fernmetastasen oder Todesfälle wurden bei pädiatrischen Patienten mit einem Appendix NET bisher nie beschrieben [28;46;65;71]. Genaue Ursachen dieses weniger aggressiven Verhaltens sind nicht bekannt. Da diese Tumore zusätzlich ein sehr langsames Wachstum aufweisen, bleiben sie in der Regel lokal auf die Appendix begrenzt, infiltrieren in einigen Fällen lediglich das Mesenterium, aber wachsen nicht in Nachbarorgane ein. Vereinzelt wurde eine lymphogene Metastasierung in regionäre Lymphknoten beobachtet [46;71]. Von einer hämatogenen Metastasierung in andere Organe ist bislang nicht berichtet worden. Ob die

Lymphknotenmetastasen eine prognostische Relevanz haben, konnte bisher nicht vollständig geklärt werden.

1.5.3. Symptome

Appendix NET besitzen keine tumorspezifischen Symptome, sondern werden als Zufallsbefund im Rahmen einer Appendizitis nach erfolgter Appendektomie diagnostiziert. In nahezu allen Fällen stellt erst der Pathologe die Diagnose [28-31].

Ein für neuroendokrine Tumore typisches Karzinoid-Syndrom tritt bei den Tumoren der Appendix nicht auf [14;70]. Dieser Symptomenkomplex ist üblicherweise mit einer Metastasierung assoziiert und beruht auf der massiven Ausschüttung von vasoaktiven Substanzen, im besonderen Serotonin, Histamin und Bradykinin [14;17]. Zu den Symptomen zählen der sogenannte Flush (durch Vasodilatation hervorgerufene Gesichtsrötung, Hitzewallung, Schwitzen, Hypotonie mit reflektorischer Tachykardie), wässrige Diarrhöen mit kolikartigen Bauchschmerzen und asthmaartige Beschwerden durch Bronchokonstriktion. Entwickelt sich solch ein Karzinoid-Syndrom, kann man von einer ausgeprägten Lebermetastasierung ausgehen [17;29;72]. Das vom NET sezernierte Serotonin wird normalerweise in der Leber rasch zu 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIES) abgebaut und über den Urin ausgeschieden. Bei Vorliegen von multiplen Lebermetastasen ist dies allerdings nicht mehr vollständig möglich und Serotonin gelangt somit aktiv in den großen Kreislauf [25;73]. Eine erhöhte Serumkonzentration von Serotonin führt zu Durchfällen mit kolikartigen Bauchkrämpfen, Übelkeit und Erbrechen [73].

Da es, wie im vorigen Abschnitt erwähnt, bei Appendix NET zu keiner Fernmetastasierung kommt, würde dies u. a. das Ausbleiben des typischen Karzinoid-Syndroms erklären.

1.5.4. Tumormarker

Spezifische Tumormarker gibt es bei den Appendix NET ebenfalls nicht. Neuroendokrine Tumore produzieren Metabolite, wie Serotonin, Chromogranin A (CGA), Neuronenspezifische Enolase (NSE) oder 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIES), allerdings sind diese nicht tumor- oder organspezifisch [74]. Erhöhte Werte des Hormons NSE findet man beispielsweise bei vielerlei Erkrankungen, von nicht-malignen Lungenerkrankungen über das kleinzellige Bronchialkarzinom bis hin zum Neuroblastom sowie auch bei einer Hämolyse, bei der NSE aus den zerstörten Erythrozyten freigesetzt wird [74].

Der Neurotransmitter Serotonin (syn.: 5-Hydroxytryptamin) und damit auch sein Abbauprodukt 5-HIES können im Rahmen eines NET, bei Zöliakie, Epilepsie oder aber auch ernährungsbedingt erhöhte Werte aufweisen [25;75].

Bezüglich der neuroendokrinen Appendixtumore wird insbesondere die Bestimmung von CGA im Serum sowie 5-HIES im 24 Stunden Sammelurin empfohlen.

Chromogranin A ist ein Protein, was man in der Granula neuroendokriner Zellen vorfindet. Da es im gesamten neuroendokrinen System sowie im Nervensystem vorkommt, ist es nicht zur primären Tumorsuche, sondern lediglich als Verlaufsparemeter geeignet. Unspezifisch erhöhte Serumkonzentrationen können bei Einnahme von Protonenpumpenhemmern (PPI), Nieren- oder Leberschäden oder bei chronischer Gastritis auftreten (Tab. 7) [25;75].

	Chromogranin A	Serotonin i.S. bzw. 5-HIES i.U.
andere Tumore außer GEP-NEN	Phäochromozytom, Medulläres Schilddrüsenkarzinom, Kolon-Karzinom, Hepatozelluläres Karzinom (HCC), Adenokarzinom des Pankreas, Kleinzelliges Bronchialkarzinom, Prostata-Karzinom, Mamma-Karzinom, Ovarial-Karzinom	
Nicht-maligne Erkrankungen	Hyperthyreose, Art. Hypertonie, Herzinsuffizienz, KHK, Pankreatitis, Niereninsuffizienz, chron. Hepatitis, Leberzirrhose, chron. atrophische Gastritis, system. rheumatoide Arthritis, chron. Bronchitis	Epilepsie Zöliakie
Medikamente	PPI (Antra [®] , Nexium [®]) H2-Blocker (Ranitidin)	Expektoranzien, Paracetamol, Salizylsäure (ASS), Phenacetin, Phenothiacin, Chlorpromacin, Promethacin
Nahrungsmittel		Alkoholische Getränke, Avocados, Auberginen, Banane, Kochbanane, Nüsse, Kiwi, Ananas, Tomaten, Pflaume, Melonen, Mirabellen, Stachelbeeren, Johannisbeeren

Tab. 7: Ursachen für erhöhte Konzentrationen von Chromogranin A und Serotonin im Serum bzw. 5-HIES im Urin [25;75].

5-HIES ist ein Stoffwechselprodukt des Serotonins und wird über den Urin ausgeschieden. Damit ist es ein Maß für den Serotonin-Metabolismus im Körper. Die Bestimmung dieses Metaboliten ist sinnvoller als die direkte Bestimmung von Serotonin im Serum, da die Serotoninkonzentration je nach körperlicher Aktivität und Stress stark schwanken kann. Aber auch die Konzentration von 5-HIES kann bei bestimmten Erkrankungen oder bei der Einnahme von Medikamenten oder einigen Nahrungsmitteln fälschlicherweise erhöht sein (Tab. 7) [25;75].

1.5.5. Bisherige Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie gemäß GPOH-MET 97 Studie

Es gibt nur wenige wissenschaftliche Daten zu neuroendokrinen Appendixumtumoren im Kindesalter, da diese Entität sehr selten auftritt. Daher beruhten in Deutschland bisherige Therapieempfehlungen auf Expertenmeinungen und Erfahrungen, evidenzbasierte Therapieempfehlungen gab es nicht [46]. Den Erfahrungen einiger Experten nach galt die Tumorgöße als wichtiger Prognosefaktor und demnach wirkte sie sich auch auf die chirurgische Therapie aus. Einen einheitlichen Grenzwert der Tumorgöße gab es jedoch nicht. Aber man war sich einig, dass die zum Teil aggressiven Therapieempfehlungen beim Erwachsenen nicht auf das Kindesalter zu übertragen waren [29;46;69;70]. Einige Autoren empfehlen für das Kindesalter eine Nachresektion erst bei Tumorgößen über 20 mm oder bei Vorliegen einer inkompletten Tumorresektion [26;46;76-78].

1997 wurde die GPOH-MET 97 Studie initiiert. Eine nationale, multizentrische Therapieoptimierungsstudie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), die deutschlandweit Kinder und Jugendliche mit malignen endokrinen Tumoren (MET) erfasst und betreut [79]. Bis vor wenigen Jahren galt in Deutschland für Kinder- und Jugendliche mit der Diagnose Appendix NET nach den Empfehlungen der GPOH-MET 97 Studie folgendes Vorgehen (Abb. 4):

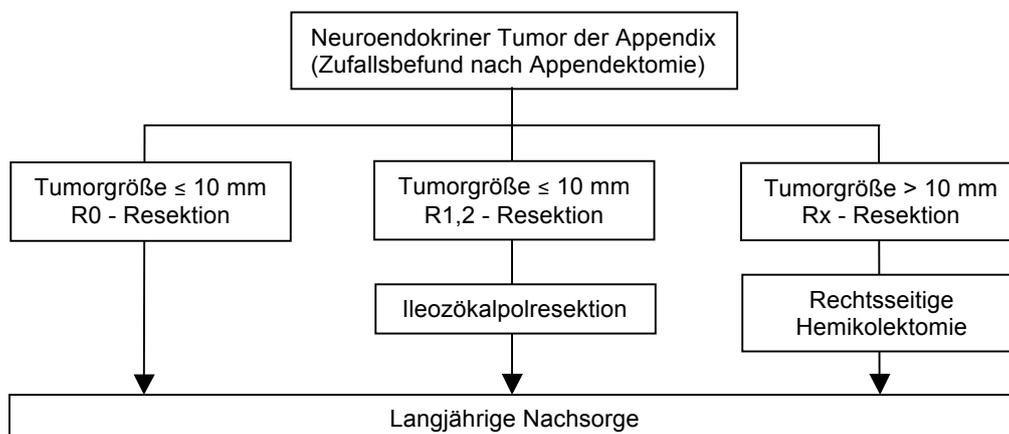
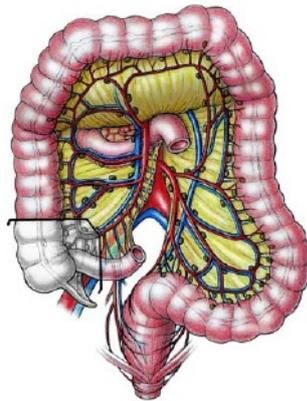


Abb. 4: Bisherige Therapieempfehlungen für Appendix NET im Kindes- und Jugendalter (gemäß GPOH-MET 97)

Wurde der Tumor komplett reseziert und wies eine maximale Ausdehnung von 10 mm auf, galt der Patient nach der Appendektomie als geheilt [69]. Bei einer Tumorgöße über 10 mm wurde die rechtsseitige Hemikolektomie als definitive Therapie empfohlen, um die im Mesenterium verlaufenden Lymphabflusswege der Appendix sowie die regionären Lymphknoten zu entfernen. Bei Tumoren, die im Rahmen der Appendektomie nur inkomplett reseziert wurden, wurde eine Nachresektion in Form einer Ileozökalpolresektion empfohlen. Eine Ileozökalpolresektion besteht definitionsgemäß aus der Entfernung des Zökum, der Appendix sowie eines kleinen Teils des terminalen Ileums (Abb. 5) [63].



**Abb. 5: Ileozökalpolresektion
(nach Allgöwer 1981 [64])**

Eine Chemo- oder Strahlentherapie ist bei diesen Tumoren nicht indiziert.

Da frühestens intraoperativ der Verdacht auf einen Tumor aufkommt und in der Mehrzahl der Fälle die Diagnose erst postoperativ als Zufallsbefund vom Pathologen gestellt wird, spielt eine präoperative Diagnostik oder Therapie bei diesen Tumoren keine Rolle. Die postoperative Diagnostik bestand bis vor wenigen Jahren aus Bildgebung (Abdomen-MRT und Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie) und laborchemischer Bestimmung verschiedener neuroendokriner Tumormarker (CGA, Serotonin, NSE, 5-HIES).

2. Patienten und Methoden

2.1. GPOH-MET 97 Studie

Die GPOH-MET 97 Studie war eine prospektive, nicht-randomisierte, multizentrische, interdisziplinäre Therapieoptimierungsstudie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Die Studie wurde 1997 von Prof. P. Bucszy, damaliger Leiter der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie im Universitätsklinikum Lübeck, initiiert. Bis dato gab es in Deutschland keine Therapiestudie, die sich mit malignen endokrinen Tumoren im Kindesalter befasste. Daten zu Häufigkeit, Epidemiologie, Therapie und Prognose dieser seltenen Erkrankungen gab es kaum [79].

Das Ethikvotum erhielt die GPOH-MET 97 Studie im Dezember 1997 durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Lübeck (97-125/23.12.1997).

Das Einverständnis der Sorgeberechtigten zur Datenweitergabe wurde eingeholt. In den Fällen, in denen die Patienten bereits älter als 15 Jahre waren, lag zusätzlich das Einverständnis vom Patienten vor. Konnte kein Einverständnis eingeholt werden, wurden die Daten anonymisiert. Eine Statusabfrage bezüglich der Nachsorge war in diesen Fällen jedoch nicht möglich.

2008 erhielt Prof. P. Vorwerk, Leiter der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie der Universitätskinderklinik Magdeburg, das Mandat für diese Studie.

Die Studienkommission besteht aus einem interdisziplinären Team aus Kinderonkologen, Kinderchirurgen, Viszeralchirurgen, Pathologen, Endokrinologen, Biometrikern, Nuklearmedizinern, Internisten und Humangenetikern.

Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche mit Schilddrüsenkarzinom, Nebennierenrindentumor, gastroenteropankreatischer neuroendokriner Neoplasie (GEP-NEN) oder Phäochromozytom bzw. Paragangliom [79 ;80].

Ziele der GPOH-MET 97 Studie waren die Erfassung aller Patienten unter 18 Jahren mit histologisch gesichertem NET, die Standardisierung und Optimierung von Diagnostik, Therapie und Nachsorge, die Erarbeitung eines risikoadaptierten therapeutischen Vorgehens, die Prognoseverbesserung sowie die Verminderung der hohen LFU-Zahlen (LFU=lost to follow-up) [79]. Bezüglich der neuroendokrinen Appendixumore lag das Ziel darin, mit Hilfe der Daten möglichst aller betroffenen Patienten und durch langdauernde und umfassende follow-up Daten die chirurgische Therapie reduzieren zu können.

2.2. Patienten

In einem Zeitraum von Januar 1996 bis März 2011 wurden 237 Patienten mit der Diagnose eines neuroendokrinen Appendixtumors in der GPOH-MET 97 Studie erfasst. Unter den 237 Patienten befanden sich 138 Mädchen und 99 Jungen.

Die jährlichen Meldezahlen neu diagnostizierter Patienten schwankten von 10 Patienten im Jahr 1998 bis zu 37 Patienten im Jahr 2010 (Abb. 6). Dies ergibt eine durchschnittliche jährliche Meldezahl von 17 Patienten.

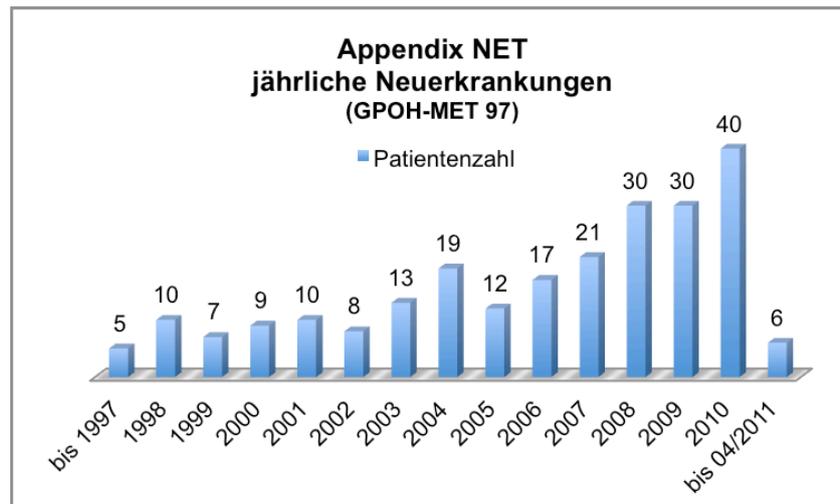


Abb. 6: Appendix NET, jährliche Neuerkrankungen im Kindesalter (Daten der GPOH-MET 97 Studie)

Die Daten dieser 237 Kinder und Jugendlichen wurden für die vorliegende Arbeit verwendet. Es wurden Merkmale bezüglich der Krankengeschichte, der Eigen- und Familienanamnese, der histopathologischen Tumoreigenschaften, der Nachsorge (follow-up) sowie allgemeine Patientendaten erfasst und in einer Excel-Tabelle als Datenbank zusammengestellt.

Die Patienten wurden aus 72 Zentren in Deutschland (N=221), Österreich (N=8) und der Schweiz (N=8) gemeldet. Mittels histopathologischer Untersuchungen wurde die Diagnose gesichert und in der Mehrheit der Fälle durch eine referenzpathologische Zweitbegutachtung im Kindertumorregister der Pathologie des Universitätsklinikums Kiel bestätigt.

2.3. Methoden

Die Analyse der Daten erfolgte retrospektiv. Ihr ging die Aufarbeitung der gesamten zur Verfügung stehenden Befunde und Unterlagen zu den einzelnen Patienten voraus. Die überwiegende Anzahl der betreuenden Kliniken musste auf Grund oft sehr unvollständiger Unterlagen mit der Bitte um Ergänzung der Dokumentationsdaten angeschrieben werden. Angefordert wurden Operationsberichte, histopathologische Befunde, initiale diagnostische

Befunde und Epikrisen sowie jährliche Statusberichte im Rahmen der Nachsorge.

In den ersten Jahren nach Umzug der GPOH-MET 97 Studie nach Magdeburg erfolgte die Veranlassung der Referenzbegutachtung durch die betreuenden Kliniken nur sehr sporadisch, so dass dies oft durch das Studienteam mittels Anschreiben der zuständigen Pathologen nachgeholt wurde.

Für die jährlichen Statusberichte wurde ein sogenannter Statusbogen erstellt und an die jeweiligen Kliniken und Hausärzte gesandt. In diesem Statusbogen wurde Folgendes erfragt:

- Datum der letzten Konsultation
- aktueller Zustand des Patienten, Beschwerden
- Befunde von Bildgebung (Abdomen-Sonographie) und Labor (CGA, 5-HIES)
- Rezidiv, Metastasen
- Zweittumor, Spätfolgen
- aus der Betreuung verloren

Alle ein bis zwei Jahre erfolgten bei fehlender Dokumentation die Statusabfragen zu jedem einzelnen Patienten.

2.4. Auswertung der Patientendaten

2.4.1. Patientendaten, Symptome, diagnostische Daten

Die benötigten Daten, wie Alter, Geschlecht, initiale Symptome oder Laborbefunde wurden aus den vorliegenden, von den Kliniken zur Verfügung gestellten Patientenunterlagen entnommen und in einer Excel Tabelle aufgelistet. Um Verwechslungen oder Doppelseintragungen zu vermeiden, wurden Namen, Geburtsdatum und Geschlecht miterfasst. Zur Analyse und Veröffentlichung der Daten erfolgte eine Pseudonymisierung unter Gewährleistung des Datenschutzes.

2.4.2. Chirurgische Therapie, intra- und postoperative Komplikationen

Die Daten bezüglich des chirurgischen Vorgehens sowie der intra- und postoperativen Besonderheiten wurden aus den Operationsberichten und den chirurgischen Arztbriefen entnommen. Erfasst wurden dabei neben der Operationsart auch, wie sich die Appendix intraoperativ darstellte, ob eine Perforation der Appendixwand vorlag und ob es zu Komplikationen kam, insbesondere nach erfolgter Hemikolektomie. Zum Teil wurden zur Anforderung von Unterlagen die chirurgischen Kliniken angeschrieben, da sich betreuende

Kinderonkologie und Chirurgie oft in verschiedenen Krankenhäusern befanden.

2.4.3. Pathologische Kriterien

Befundberichte der lokalen Pathologien wurden nach möglichen Risikokriterien, wie Tumorgröße, Tumorlokalisierung, Proliferationsrate, Resektionsstatus, usw. durchsucht. Erschwert wurde die Arbeit häufig durch fehlende explizite Angaben beispielsweise über die exakte Tumorgröße oder den Tumorsitz. Oft wurde lediglich von einer Tumorgröße unter 20 mm berichtet oder aber gar keine Größe angegeben.

Im GPOH-MET Studienprotokoll war vorgesehen, dass jedes Tumorpräparat zur referenzpathologischen Zweitbeurteilung an die Referenzpathologie der GPOH, das Kindertumorregister des Universitätsklinikums in Kiel, versandt wird. Wurde der Versand von Tumormaterial nicht zeitnah veranlasst, wurde die zuständige Pathologie mit der Bitte um Bereitstellung von repräsentativem Material angeschrieben.

Da die Befunde der lokalen Pathologien im Umfang sehr stark variierten und zum Teil keine konkreten Angaben zu Tumorgröße, Lokalisation und Resektionsstatus ergaben, wurden für die aktuelle Analyse nur die Angaben des Referenzbefundes einbezogen. Ausnahmen bestanden in den Fällen, in denen keine Referenzbegutachtung vorlag und bezüglich der Tumorgröße. Wurde vom lokalen Pathologen eine Tumorgröße angegeben, wurde diese zur Berechnung verwendet, da nur der lokale Pathologe am Frischpräparat die exakte Tumorgröße bestimmen kann und es z. B. durch die nachfolgende Paraffineinbettung bzw. durch unterschiedliche Schnittebenen zu abweichenden Größenangaben kommt. In den Analysen wurde immer der größte gemessene Tumordurchmesser berücksichtigt.

Um einen standardisierten Befundbericht zu ermöglichen, wurde in Zusammenarbeit mit dem Kindertumorregister ein Befundbogen mit insgesamt 15 histopathologischen Kriterien erstellt (Tab. 8). Dies gestattete eine einheitliche Erfassung der Tumoreigenschaften.

Histopathologische Kriterien des standardisierten Befundberichts	
1. Tumorgröße (mm)	8. Gefäßeinbruch
2. Lokalisation: Apex, Mitte, Basis	9. Untersuchte Lymphknoten
3. Infiltration Mesoappendix	10. Lymphknotenmetastasen
4. Infiltrationstiefe (mm)	11. Resektionsrand tumorfrei
5. Serosadurchbruch	12. Ki-67 Proliferationsindex (%)
6. Serosadurchbruch mit Entzündungsauflagerung	13. TNM-Klassifikation (nach UICC 2010 [24])
7. Tiefste infiltrierte Schicht	14. TNM-Klassifikation (nach ENETS 2007 [20])
	15. Differenzierungsgrad (nach Rindi et al 2007 [21])

Tab. 8: Auflistung der histopathologischen Kriterien des standardisierten Befundberichts (in Zusammenarbeit mit dem Kindertumorregister in Kiel)

2.4.4. Nachsorge und lost to follow-up (LFU)

Mindestens einmal jährlich sollten Befunde, die im Rahmen der Nachsorge erhoben wurden, in Form eines Statusberichts an die GPOH-MET 97 Studie übermittelt werden. In wenigen Fällen erfolgte dies eigenständig durch die behandelnden Kliniken bzw. Hausärzte. Meist war jedoch ein Anschreiben der jeweiligen behandelnden Kliniken und Ärzte notwendig. Erfolgte auf das mehrfache Anschreiben keine Rückmeldung, galt der Patient als lost to follow-up und eine Nachbeobachtung war nicht mehr möglich.

2.5. Definitionen

Als Event bzw. Ereignis wurden Rezidive, das Auftreten von Metastasen oder Zweitmalignomen sowie die Entwicklung von Spätfolgen definiert. Da jedoch bei der Therapie von NET der Appendix keine Zytostatika oder Strahlentherapien angewandt werden, waren Zweitmalignome und Spätfolgen als Therapiefolgen ausgeschlossen. Dennoch konnten in Hinsicht auf die erfolgte Operation Spätfolgen im Sinne von gastrointestinalen oder psychischen Beschwerden in Frage kommen. Ein Auftreten von Zweitmalignomen wäre nicht als Therapiefolge, jedoch in Zusammenhang mit möglichen Tumorsyndromen zu vereinbaren.

2.6. Statistik

Die Berechnung und Auswertung der erfassten Daten wurde mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 18.0 durchgeführt und von einem Statistiker des Instituts für Biometrie der Universitätsklinik Magdeburg überprüft. Dabei galt ein p-Wert unter 0,05 als signifikant, ein p-Wert unter 0,001 als hochsignifikant.

Korrelationsberechnungen erfolgten nach der Pearson-Korrelation. Eine Korrelation von -1 bedeutet einen vollkommen negativen (indirekten), eine Korrelation von $+1$ einen vollkommen positiven (direkten) linearen Zusammenhang.

Die Verwendung einer Receiver Operating Characteristic (ROC) - Kurve bzw. Grenzwertoptimierungskurve wurde zur Berechnung eines cut-off Werts genutzt.

3. Fragestellungen

3.1. Prognosefaktoren zur Vorhersage von Lymphknotenmetastasen

Wie einleitend bereits erwähnt, haben die in der Appendix lokalisierten neuroendokrinen Tumore eine ausgesprochen gute Prognose. Ein infiltratives Wachstum oder Metastasierungen in andere Organe sowie ein Auftreten von Rezidiven sind bei Kindern bisher nicht beobachtet worden. Lediglich einzelne regionäre Lymphknoten wiesen Tumordinfiltrate auf. Es stellt sich daher die Frage, ob und welche klinischen, histopathologischen oder diagnostischen Parameter eine Lymphknotenmetastasierung vorhersagen können.

3.1.1. Diagnosealter, Geschlecht

In dieser Arbeit soll unter anderem geklärt werden, ob das Alter einen Zusammenhang mit der TumorgroÙe und der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen aufweist. Des Weiteren kann eventuell eine Ursache und die Bedeutung für die leichte Bevorzugung des weiblichen Geschlechts (138 Mädchen, 99 Jungen) herausgefunden werden.

3.1.2. Chirurgische Therapie, intra- und postoperative Komplikationen

Ist eine Verbesserung des chirurgischen Vorgehens möglich, um inkomplette Tumorsektionen und damit Nachresektionen zu vermeiden? Bringt es aus onkologischer Sicht Nachteile, wenn die Appendektomie minimal-invasiv durchgeführt wird? Sind Rezidive oder Metastasen nach inkompletter Resektion oder Perforation der Appendixwand zu erwarten? Sind bereits intraoperativ auffällige Lymphknoten sichtbar? Sollte die chirurgische Therapie reduziert und an die Empfehlungen bei Erwachsenen angepasst werden? Welche Komplikationen treten nach einer rechtsseitigen Hemikolektomie auf?

Die chirurgischen Daten der 237 Patienten sollen Aufschluss über die insbesondere für eine Therapieanpassung entscheidenden Fragen geben.

3.1.3. Pathologische Kriterien

Gibt es histopathologische Kriterien, die Hinweise auf eine Lymphknoteninfiltration geben? Die im standardisierten histopathologischen Befundbericht erfassten 15 Kriterien, wie zum

Beispiel das Vorliegen einer Mesoinfiltration oder einer Serosaperforation, sollen dahingehend analysiert werden.

3.1.4. Tumorgroße

Treten Lymphknotenmetastasen nur bei großen Tumoren auf? Gibt es einen Grenzwert, ab welcher Tumorgroße eine Lymphknotenmetastasierung sehr wahrscheinlich ist? Diese Fragen sollen durch die vorliegende Arbeit geklärt werden.

3.2. Diagnostische Möglichkeiten zur Detektion von Lymphknotenmetastasen

Gibt es Möglichkeiten bezüglich der postoperativen Ausbreitungsdiagnostik, Lymphknotenmetastasen non-invasiv sicher nachweisen zu können? Welche Untersuchungen sind sinnvoll und welche Untersuchungen haben keinen diagnostischen Wert und erübrigen sich?

3.2.1. Tumormarker

Gibt es spezifische Tumormarker für neuroendokrine Appendixtumoren? Haben die neuroendokrinen Marker, wie Serotonin, Chromogranin A oder 5-HIES einen aussagekräftigen Wert? Können sie einen Tumorrest oder Lymphknoteninfiltrationen vorhersagen? Wie verhalten sich die Marker im Verlauf der Nachsorge?

Mit den Analysen der direkt postoperativ und während der Nachsorge erfassten Laborwerte soll herausgearbeitet werden, ob die neuroendokrinen Tumormarker eine diagnostische Rolle bei den Appendix NET spielen. Laborwerte vor Tumorresektion liegen nicht vor, da präoperativ nie der Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor bestand.

3.2.2. Bildgebung

Bisherige Empfehlungen zu Staging-Untersuchungen im Protokoll der GPOH-MET 97 Studie von 1997 beziehen sich allgemein auf alle sogenannten Karzinoide und beinhalten eine Sonographie des Abdomens, Schnittbildgebung (CT, MRT) und Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie. Die präoperative Bildgebung bei dem vorliegenden Patientenkollektiv umfasste meist nur eine Abdomensonographie, selten eine MRT oder CT und nie eine Szintigraphie, da präoperativ kein Tumorverdacht sondern lediglich der Verdacht auf eine Appendizitis bestand. Postoperativ wurde in einigen Fällen auf Grund der Diagnose NET eine MRT und/oder Szintigraphie durchgeführt. Stellte sich dabei ein bildgebendes

Verfahren heraus, was postoperativ Lymphknotenmetastasen oder einen Tumorrest detektieren kann?

3.3. Nachsorge

Nachsorgekontrollen in Form von klinischer Untersuchung, Bildgebung und Bestimmung neuroendokriner Tumormarker sollten mindestens einmal jährlich erfolgen. Welche Untersuchungen sind dabei nützlich? Welche Schlüsse sind aus den durchgeführten Untersuchungen zu ziehen? Welche Ereignisse traten im Verlauf der Nachsorge auf? Sind Rezidive oder Metastasen zu erwarten, insbesondere bei den Patienten, die entgegen der Empfehlungen keine Nachresektion erhielten? Sind Spätfolgen auf Grund einer rechtsseitigen Hemikolektomie aufgetreten? Erfordert diese Art von Tumor überhaupt eine Nachsorge? Diese Fragen sollen ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit beleuchtet und kritisch hinterfragt werden.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika und klinische Symptome

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, gleichzusetzen mit dem Zeitpunkt der Appendektomie, wiesen die Kinder und Jugendlichen ein durchschnittliches Alter von 13,0 Jahren auf (Abb. 7, Tab. 9).

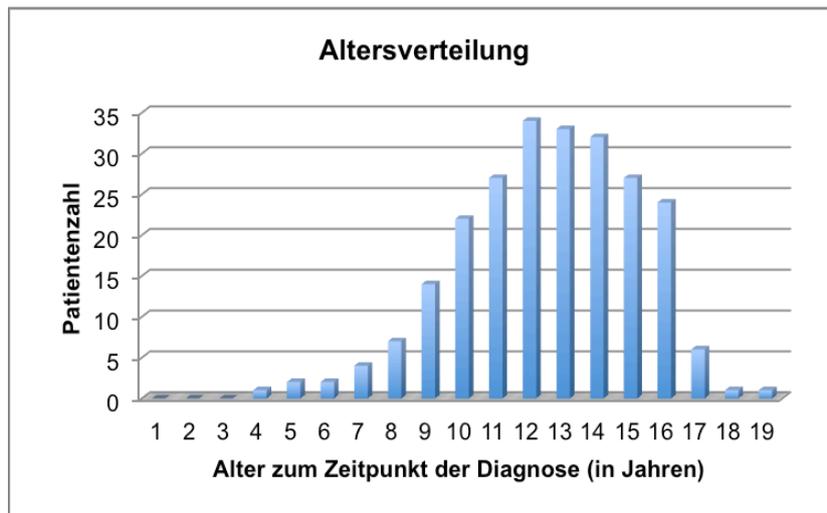


Abb. 7: Altersverteilung

Unter den 237 Patienten fand sich eine leichte Mehrheit für das weibliche Geschlecht im Verhältnis 1,4 : 1 (Abb. 8, Tab. 9).

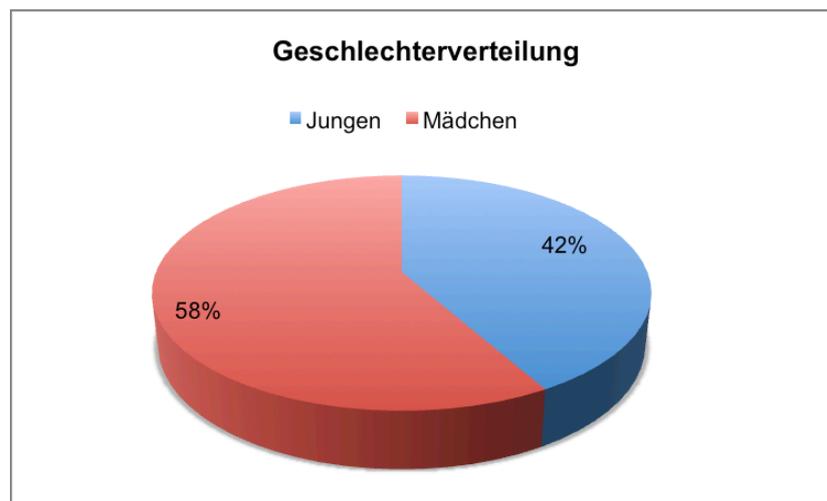


Abb. 8: Geschlechterverteilung

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 2,9 Jahre mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,5 Jahren (Tab. 9).

Allgemeine Merkmale		
Zeitraum	01/1996 – 03/2011	
Patientenzahl	237	
	<u>Anzahl</u>	<u>Prozent</u>
Geschlecht (Patientenzahl/Prozent)		
männlich	99	41,8 %
weiblich	138	58,2 %
Alter zur Diagnose (Jahre)		
Mittelwert	4,5 – 19,5	
Median	13,0	
Nachbeobachtung (in Jahren)		
Mittelwert	0,0 – 12,8	
Median	2,9	
	3,5	

Tab. 9: Allgemeine Merkmale der Patienten mit Appendix NET der GPOH-MET 97 Studie

Spezifische Tumorsymptome, insbesondere das für neuroendokrine Tumore charakteristische Karzinoid-Syndrom, gibt es bei neuroendokrinen Appendixtumoren nicht. Trotz dessen wurden retrospektiv bei 4 Patienten (1,8 %) neben dem Hauptsymptom Bauchschmerz auch von Flush-ähnlichen Symptomen, wie Gesichtsrötung und Hitzegefühl berichtet. Diese Flush-ähnlichen Symptome führten allerdings nicht zur Arztkonsultation oder ließen den Verdacht auf einen vorliegenden NET aufkommen. In der Mehrheit der Fälle (84,0 %) gaben die klinischen Symptome einer akuten Appendizitis die Indikation zur Appendektomie. Zum Teil über Wochen oder Monate rezidivierende Bauchschmerzen stellten in 14,2 % die Indikation zu einer explorativen Laparoskopie bzw. Laparotomie mit Entfernung des Wurmfortsatzes dar (Abb. 9). In keinem der Fälle bestand die Indikation zur Appendektomie auf Grund eines Tumorverdachts.

Bei einer Patientin stellte sich als Grund für die akuten abdominellen Beschwerden eine perforierte Ovarialzyste heraus. Im Rahmen der Resektion dieser Ovarialzyste wurde zusätzlich auch die reizlos erscheinende Appendix mit reseziert. Ebenfalls eine Begleitappendektomie mit nachfolgendem Zufallsbefund eines Appendix NET erfuhr ein Patient im Rahmen einer anderen Tumorresektion. Bei diesem Patienten wurde ein inflammatorischer myofibroblastischer Tumor im Bereich des Mesokolons operativ entfernt.

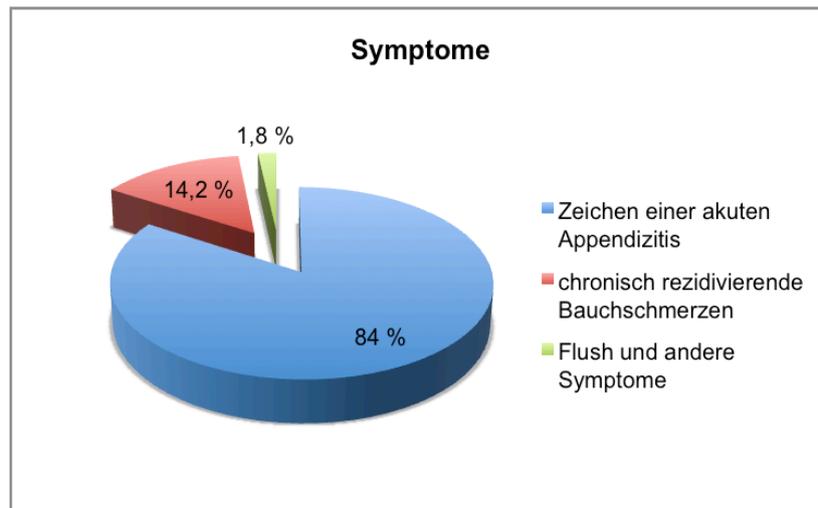


Abb. 9: Symptome

4.2. Chirurgische Therapie

Die definitive Therapie besteht bei den Appendix NET aus der Resektion der Appendix. In einigen Fällen ist eine Nachresektion erforderlich, deren Indikation sich dabei auf den Resektionsstatus und die Tumorgröße bezieht. Eine Nachresektion in Form einer Ileozökalpolresektion oder einer rechtsseitigen Hemikolektomie ist indiziert bei inkompletter Tumorsektion oder einer Tumorgröße über 10 mm (gemäß der bis 2009 gültigen Empfehlung der GPOH-MET 97 Studie). Im Nachfolgenden wird die Appendektomie als Primäroperation und die Nachresektion als Sekundäroperation bezeichnet.

4.2.1. Primäroperation

Es wurde die Art des chirurgischen Vorgehens bei der Appendektomie erfasst und zwischen offen chirurgischer Resektionsart (Laparotomie), in 55,7 % der Fälle (N=122), und minimal invasiver Resektionsart (Laparoskopie), in 41,6 % der Fälle (N=91), unterschieden. Auf Grund intraoperativ eingeschränkter Sicht auf die Appendix, Adhäsionen oder einer nicht mobilisierbaren Appendix erfolgte in 6 Fällen (2,7 %) intraoperativ eine Konversion von der Laparoskopie zur Laparotomie. Ein Großteil der Patienten (69 %) wurde von einem Allgemein- bzw. Viszeral-Chirurgen und nur 31 % von einem Kinderchirurgen operiert. Hinsichtlich der Größe bzw. der Expertise des Klinikums wurde nicht unterschieden.

Intraoperativ bestätigte sich in 65,2 % der Fälle durch eine inflammatorisch veränderte Appendix der initiale Verdacht auf eine Blinddarmentzündung. Bei 60 Patienten (29 %) war ein Konglomerattumor sicht- bzw. tastbar und bei 12 Patienten zeigte die Appendix keinerlei pathologische Veränderungen.

Da in diesem Patientenkollektiv ein Gesamtüberleben von 100 % vorliegt und bei keinem Patienten bisher ein Rezidiv aufgetreten ist, kann man bezüglich einer Beeinflussung des Outcomes keine Unterschiede zwischen den Operationsarten oder den unterschiedlichen chirurgischen Fachdisziplinen feststellen. Selbst eine Appendixwandperforation oder Ruptur im Bereich des Tumors hat keinen negativen Einfluss auf das Outcome.

Primäroperation		
	Anzahl	Prozent
Grund der Appendektomie (N=219)		
Appendizitisverdacht	184	84 %
chronische Bauchschmerzen	31	14,2 %
sonstige andere Indikationen	4	1,8 %
Einrichtung bei Appendektomie (Chir. Klinik, N=227)		
Allgemeinchirurgie	157	69,2 %
Kinderchirurgie	70	30,8 %
intraoperativer Befund (N=225)		
Appendix unauffällig	12	5,8 %
Appendix entzündlich verändert	153	65,2 %
sichtbarer Konglomerattumor	60	29,0 %
Appendix-Perforation (N=225)		
außerhalb des Tumors	44	19,6 %
innerhalb des Tumors	10	4,4 %

Tab. 10: Daten zur Primäroperation (Appendektomie)

4.2.2. Sekundäroperation

52 der 221 auswertbaren Patienten (23,5 %) wurden einer Nachresektion in Form einer rechtsseitigen Hemikolektomie (72,1 %), einer Ileozökalpolresektion (26,9 %) oder in einem Fall einer Appendixrestresektion unterzogen. Bei einem Patienten wurde auf Grund eines intraoperativ sichtbaren Tumorkonglomerats die Appendektomie auf eine rechtsseitige Hemikolektomie erweitert. Dieser Patient wurde im Folgenden und für die Berechnungen den Patienten mit erfolgter Nachresektion zugeordnet.

Bei knapp 58 % wurde die Nachresektion in der Klinik durchgeführt, in der auch die Primäroperation erfolgte. Bei den restlichen Patienten erfolgte die Nachresektion in einem größeren Zentrum mit Kinderchirurgie und/oder Kinderonkologie.

Sekundäroperation		
	Anzahl	Prozent
Nachresektion (N=52)		
rechtsseitige Hemikolektomie	37	72,1 %
Ileozökalpolresektion	14	26,9 %
Appendixrestresektion	1	1,9 %
Einrichtung bei Nachresektion (Chir. Klinik, N=52)		
wie bei Primäroperation	30	57,7 %
andere Einrichtung	22	42,3 %

Tab. 11: Daten zur Sekundäroperation (Nachresektion)

Das mittlere zeitliche Intervall zwischen Primär- und Sekundäroperation betrug 8,1 Wochen mit einem deutlichen Unterschied je nach operierender Klinik. In den Fällen, in denen die Nachresektion in derselben Klinik erfolgte, betrug der zeitliche Abstand durchschnittlich 4,6 Wochen. Wurde die Nachresektion in einer anderen Klinik durchgeführt, vergingen durchschnittlich 13,3 Wochen.

Das zeitliche Intervall unterschied sich auch in Abhängigkeit zur Tumorgöße. Bei Tumoren bis 10 mm erfolgte die Nachresektion im Schnitt nach 6 Wochen (N=15, in 27 % Nachresektion in anderer Klinik), bei Tumoren zwischen 10 und 15 mm durchschnittlich nach 12,8 Wochen (N=13, in 77 % Nachresektion in anderer Klinik), bei einer Tumorgöße über 15 mm im Schnitt 7,1 Wochen (N=15, in 33,3 % Nachresektion in anderer Klinik) und 6,2 Wochen bei Tumorgößen über 20 mm (N=9, in 22 % Nachresektion in anderer Klinik).

Die häufigste Indikation zur Nachresektion war neben einer inkompletten Tumorresektion eine Tumorgöße über 10 mm. Schlüsselt man die Nachresektionen bezüglich der jeweiligen Tumorgöße auf, erhält man folgende Abbildung 10:

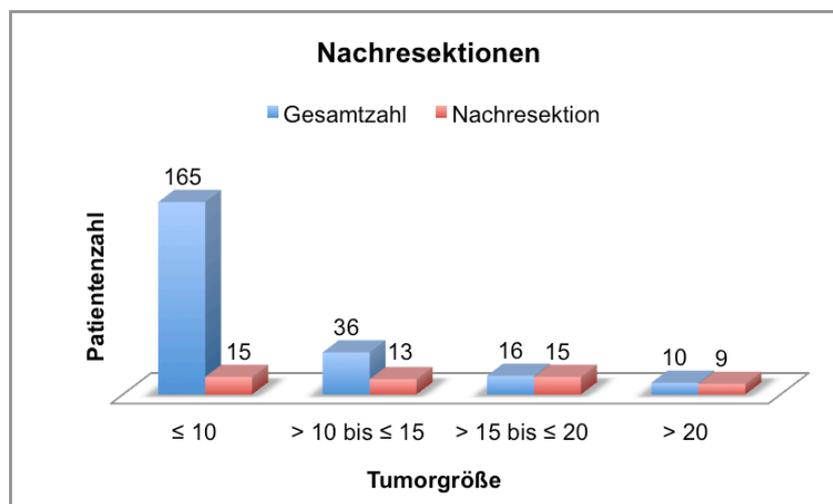


Abb. 10: Anzahl an Nachresektionen in Abhängigkeit von der Tumorgöße

Die 15 erfolgten Nachresektionen in der Gruppe der Patienten mit Tumoren bis maximal 10 mm erklären sich in 4 Fällen durch tumorpositive Resektionsränder bei einer Lokalisation an der Appendixbasis. Bei 1 Patienten begründete sich die Nachresektion auf einen bei der Primäroperation zufällig mitresezierten, tumorpositiven Lymphknoten. Dagegen erfolgte in 10 Fällen die Nachresektion allein auf Grund einer Mesoinfiltration, was jedoch nicht den Empfehlungen der GPOH-MET 97 entsprach.

Insgesamt 11 auswertbare Patienten erhielten keine Nachresektion, obwohl sie nach damals geltenden Therapieempfehlungen auf Grund ihrer Tumorgöße über 10 mm indiziert gewesen wäre. In dieser kleinen Patientengruppe waren die Tumore im Schnitt 13,6 mm (10,1 – 20 mm) und im Median 12,0 mm groß und wurden alle komplett reseziert. Warum die Nachresektion nicht erfolgte, geht nur in einem Fall, in dem die Familie die Operation ablehnte, aus den Unterlagen hervor. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2,8 Jahren (0,3 – 6,9 Jahre) ergab sich bei keinem dieser 11 Patienten ein Hinweis auf Rezidiv oder Metastasen.

4.2.3. Komplikationen

Über intra- oder postoperative Komplikationen im Sinne von Adhäsionen, Wundheilungsstörungen, Darmpassagestörungen, Bridenileus, Dünndarmperforation oder Anastomoseninsuffizienz wurde im Rahmen der Primäroperation in 21 Fällen (11,2 %) und im Rahmen der Sekundäroperation in 13 Fällen (25 %) berichtet (Tab. 12).

Postoperative Komplikationen		
	Anzahl	Prozent
nach Primär-OP (Appendektomie) (N=187)	21	11,2 %
nach Sekundär-OP (N=52)	13	25 %

Tab. 12: Daten zu postoperativen Komplikationen

Oft waren die Komplikationen nicht dem Eingriff allein geschuldet, sondern auf die Folgen der (perforierten) Appendizitis oder der Primäroperation zurückzuführen. Ob der minimal-invasive Eingriff gegenüber einer Laparotomie Vorteile oder Nachteile bringt, kann man auf Grund der geringen Zahlen nicht sicher entscheiden. Allerdings gab es tendenziell nach einer Laparoskopie weniger Komplikationen (N=7, 33,3 %) als nach einer Laparotomie (N=11, 52,4 %; Konversion Laparoskopie zu Laparotomie bei 3 Pat.).

4.3. Pathologische Kriterien

Die histopathologische Untersuchung des Resektionsmaterials erfolgte zum einen durch den Pathologen vor Ort und in 80 % der Fälle (191 Patienten) anschließend durch den Referenzpathologen. In der Regel wurde die Referenzbegutachtung durch das Kindertumorregister in Kiel als Referenzpathologie der GPOH durchgeführt.

Abweichungen von der initial durch den lokalen Pathologen gestellten Diagnose „neuroendokriner Appendixtumor“ ergaben sich durch die Referenzbegutachtung nicht. Allerdings zeigten sich in einigen Fällen Unterschiede in der Befundbeschreibung beider Pathologien, wie zum Beispiel bei der Infiltrationstiefe, Meso- und Gefäßinfiltration oder Proliferationsrate. In etwa 84 % stimmten beide Befunde überein, in maximal 8,9 % führte die Referenzbeurteilung zu einem positiveren Befund (Downstaging) und in bis zu 12,3 % zu einem ungünstigeren Befund (Upstaging) (Tab. 13).

	gesamt	Übereinstimmung		Downstaging		Upstaging	
	N =	N =	% of all	N =	% of all	N =	% of all
Infiltrationstiefe in der Appendixwand	181	144	79.6	16	8.9	21	11.6
Infiltration des Mesenteriums	155	135	87.1	1	0.6	19	12.3
Invasion von Blut- od. Lymphgefäßen	139	128	92.1	8	5.8	3	2.2

Tab. 13: Bericht der lokalen Pathologie und der Referenzpathologie im Vergleich

In Tabelle 14 sind die wichtigsten histopathologischen Befunde aufgelistet. Die überwiegende Mehrheit der Tumore (71 %) war in der Appendixspitze lokalisiert und wies einen maximalen Tumordurchmesser von 10 mm auf (72,7 %). Bei einem Patienten lag ein multifokaler Tumor mit Lokalisation in der Appendixspitze sowie in der Appendixmitte vor. Bezüglich der Tumorausbreitung erreichte der Tumor bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten das subseröse Fettgewebe (56,8 %), bei 9 Patienten war lediglich die Submukosa betroffen. Eine Serosainfiltration fand sich mit 8,9 % recht selten, während das Mesenterium zu 63,2 % Tumordinfiltrationen aufwies. Eine Gefäßinvasion in Blut- oder Lymphgefäße fand sich in 5,9 % der Fälle.

Bis auf 11 Patienten (4,8 %) wurde bei allen anderen Patienten der Tumor im Rahmen der Primäroperation komplett entfernt.

Ergebnisse

In Bezug auf die Einteilung in Subtypen konnte bei insgesamt 15 Patienten (7,8 %) ein tubuläres Wachstumsmuster und bei 2 Patienten (1 %) ein Becherzellkarzinoid nachgewiesen werden. Diese 17 Patienten erhielten keine abweichende Therapie, wurden alle primär komplett reseziert und sind nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 1,4 Jahren (0,1 - 4,4 Jahre) in erster kompletter Remission sowie ohne Hinweise auf Rezidiv oder Metastasen.

Histopathologische Merkmale			
		Anzahl	Prozent
Tumorlokalisation (N=213)	Apex	151	70,9 %
	Mitte	45	21,6 %
	Basis	15	7 %
	multifokal	1	0,5 %
Tumorgröße (N=227)	≤ 10 mm	165	72,7 %
	10 bis ≤ 15 mm	36	15,9 %
	> 15 bis ≤ 20 mm	16	7 %
	> 20 mm	10	4,2 %
Mesenterialinfiltration (N=193)	ja	122	63,2 %
	nein	71	36,8 %
Serosadurchbruch (N=192)	ja	14	7,3 %
	nein	178	92,7 %
Tiefste infiltrierte Wandschicht (N=192)	Mukosa/Submukosa	9	4,7 %
	Muskularis propria	57	29,7 %
	Subserosa/ Fett	109	56,8 %
	Serosa	17	8,9 %
Blut-/ Lymphgefäßinvasion (N=187)	ja	11	5,9 %
	nein	176	94,1 %
max. Proliferationsindex (Ki-67) (N=172)	≤ 1 %	40	23,3 %
	1 bis ≤ 5 %	111	64,5 %
	5 bis ≤ 10 %	20	11,6 %
	> 10 %	1	0,6 %
Resektionsstatus (N=228)	R0	217	95,2 %
	R1	11	4,8 %
Histopathologischer Subtyp (N=192)	Klassisches Karzinoid	175	91,2 %
	Tubuläres Karzinoid	15	7,8 %
	Becherzellkarzinoid	2	1,0 %

Tab. 14: Daten zur Histopathologie

Tumorgröße und Proliferationsrate weisen einen Zusammenhang mit der Tumordinfiltration ins Mesenterium auf. Das Ausmaß der Mesenterialinfiltration war signifikant höher bei großen Tumoren (Pearson χ^2 , $p < 0,001$). Bei Tumoren ≤ 15 mm lag in 59,8 % eine Mesoinfiltration vor, während bei Tumoren > 15 mm eine Mesoinfiltration in 87,5 % nachgewiesen wurde.

Die Proliferationsrate, bestimmt durch den Ki-67-Proliferationsindex, war im Durchschnitt mit 2,7 % (0 - 5 %) recht niedrig. Bei den Patienten, bei denen eine Infiltration des Mesenteriums vorlag, war auch die Proliferationsrate signifikant höher (N=111, MW 3,3 % Ki-67-Index) als bei denen ohne Mesenterialinfiltration (N=61, MW 1,8 % Ki-67-Index, $p < 0,001$).

Auch hinsichtlich der Tumorlokalisation gibt es Assoziationen und Zusammenhänge zu anderen histopathologischen Kriterien (Tab. 15). Zum einen sind die an der Appendixspitze lokalisierten Tumore signifikant kleiner im Vergleich zu denen in der Appendixmitte und Appendixbasis lokalisierten Tumore. Zum anderen kommt es bei Tumoren im Bereich der proximalen Appendix tendenziell häufiger zur Lymphknotenmetastasierung und zu inkompletten Resektionen, allerdings besteht hierbei keine Signifikanz.

Tumorlokalisation in der Appendix	N=	mittlere Tumorgröße	inkomplette Resektion	LK-Metastasen
Spitze	149	7.5 mm* (p=0,001)	1.4 %	12.5 %
Mitte	47	10.5 mm	4.4 %	22.2 %
Basis	15	10.0 mm	87.5 %	25.0 %

Tab. 15: Assoziationen zwischen Tumorlokalisation, Tumorgröße, Resektionsstatus und Lymphknotenmetastasen

4.3.1. Tumorgröße

In der Mehrheit der Fälle war der Tumor nicht größer als 10 mm (N=165; 72,7 %). Es gab insgesamt nur 10 von 227 Patienten (4,2 %), bei denen die Tumorgröße 20 mm übertraf. 36 Patienten (15,9 %) wiesen einen Tumor zwischen 10 und 15 mm Größe und 16 Patienten (7,0 %) zwischen 15 und 20 mm Größe auf. (Abb. 11).

Die mittlere Tumorgröße betrug 8,6 mm (N=230; Median 8,0 mm; 0,5 – 32 mm).

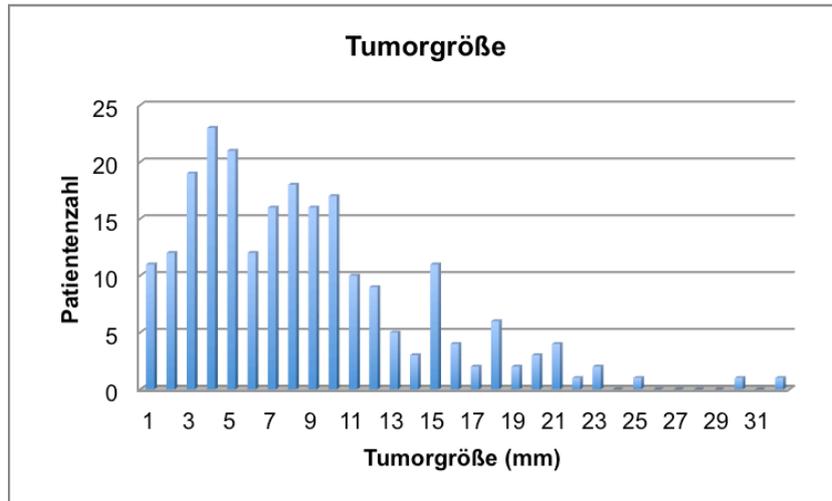


Abb. 11 : Häufigkeitsverteilung Tumorgröße

Es konnte eine positive Korrelation zwischen Tumorgröße und Alter festgestellt werden (Korrelation nach Pearson, $r = 0,3$; $p < 0,01$) (Abb. 12). Je älter die Patienten zum Diagnosezeitpunkt waren, desto größer war im Schnitt auch der Tumor.

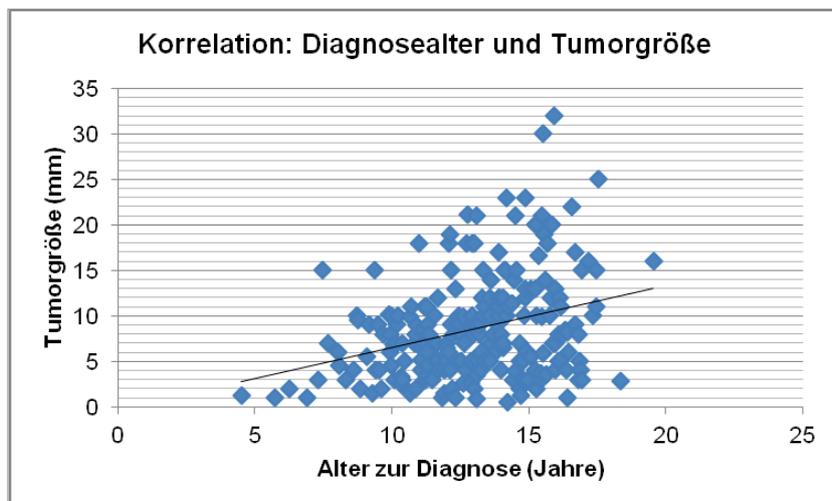


Abb. 12: Korrelation zwischen Diagnosealter und Tumorgröße (Korrelation nach Pearson, $r = 0,3$, $p > 0,01$)

Unterschiede zwischen den Geschlechtern hinsichtlich Tumoreigenschaften oder Wachstumsverhalten fanden sich nicht, wie man am Beispiel der Tumorgröße sehen kann (Abb. 13). Bei Jungen wie auch bei Mädchen gleichermaßen war die überwiegende Mehrheit der Tumoren kleiner als 10 mm.

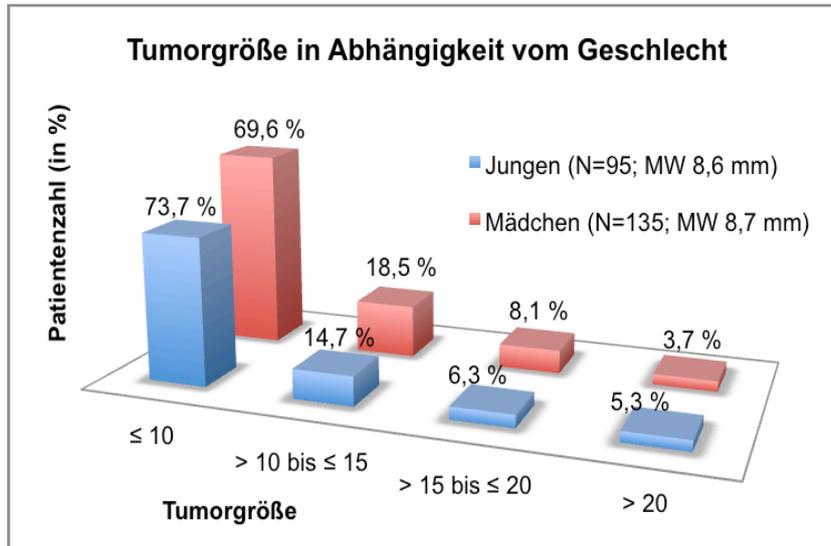


Abb. 13: Tumorgröße in Abhängigkeit vom Geschlecht

4.3.2. Lymphknotenbefall

Im Rahmen der Nachresektion wurden im Schnitt 26 Lymphknoten (0 - 83 LK) reseziert und histologisch untersucht. Bei insgesamt 8 Patienten fanden sich Metastasen in 1 bis 4 Lymphknoten (Tab. 16, Abb. 14).

Lymphknotenstatus bei Primär- und Sekundärresektion		
	Anzahl	Prozent
Lymphknoten, untersucht bei Primäroperation (26 LK von 13 Patienten)		
N0-Patienten	12	92,3 %
N1-Patienten	1	7,7 %
Lymphknoten, untersucht bei Sekundäroperation (1381 LK von 52 Patienten)		
N0-Patienten	44	84,6 %
N1-Patienten	8	15,4 %

Tab. 16: Lymphknotenstatus bei Primär- und Sekundärresektion

Zusätzlich befanden sich bei 13 Patienten bereits im Appendektomiepräparat einzelne Lymphknoten, die histologisch aufgearbeitet wurden. Diese Patienten wurden ebenfalls in

der Abbildung 14 berücksichtigt. Einer dieser 13 Patienten wies bei einer Tumorgöße von 10 mm und tumorpositivem Resektionsrand eine solitäre Lymphknotenmetastase auf. Bei der darauffolgenden Hemikolektomie waren jedoch alle 13 resezierten Lymphknoten tumorfrei (Tab. 17).

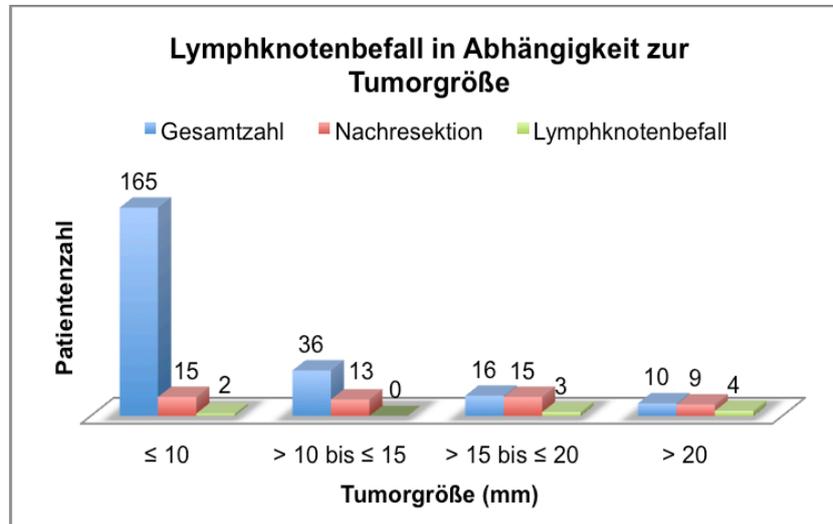


Abb. 14: Anzahl an Nachresektionen und Patienten mit Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit zur Tumorgöße

Zusammengefasst wurde bei 15 Patienten (9 %) mit einer Tumorgöße unter 10 mm eine Nachresektion durchgeführt. Bei 2 dieser 15 Patienten (13,3 %) wurden befallene Lymphknoten nachgewiesen, allerdings befand sich in diesen Fällen der Tumor an der Appendixbasis und reichte bis an den Resektionsrand heran, so dass die reale Tumorgöße genau genommen nicht sicher bestimmbar war und möglicherweise auch 10 mm überschritt (Abb. 14).

Von den insgesamt 36 Patienten, bei denen die Tumorgöße zwischen 10 und 15 mm lag, wurden 13 (36,1 %) einer Nachresektion zugeführt, wobei keine Lymphknotenmetastasen nachweisbar waren (Abb. 14).

Betrachtet man die Gruppe mit Tumoren zwischen 15 und 20 mm Durchmesser, erhielten 15 von 16 Patienten (93,8 %) eine Nachresektion. Drei von ihnen (20 %) wiesen Metastasen in 1 bis 4 Lymphknoten auf.

Bei den insgesamt 10 Patienten mit Tumorgößen über 20 mm wurden 9 Patienten (90 %) mit dem Ergebnis nachreseziert, dass in 4 Fällen (44,4 %) Tumorzellen in 1 bis 2 Lymphknoten zu finden waren (Tab. 17).

Pat. mit LK-Befall	Primär-OP		Sekundär-OP		Lokalisation befallener LK	Größe Primärtumor	Resektions-Status	Tumor-Lokalisation	Meso-Infiltration
	Anzahl untersuchter LK	Anzahl befallener LK	Anzahl untersuchter LK	Anzahl befallener LK					
1	1	1	13	0	mesenteriales Fettgewebe	10	R1	Apex	ja
2	0	0	27	2	perikolisch	10	R1	Basis	nein
3	0	0	19	4	„regionär“	16	R0	Mitte	ja
4	0	0	43	1	mesenterial/ mesokolisch	18	R0	Apex	ja
5	0	0	64	2	mesenterial	19	R0	Mitte	ja
6	0	0	12	1	ileozökal	21	R1	Apex	ja
7	0	0	16	2	mesenteriales Fettgewebe	21	R2	Basis	ja
8	0	0	34	2	perikolisch	23	R0	Mitte	nein
9	0	0	83	2	mesenterial/ mesokolisch	32	R0	Mitte	ja

Tab. 17: Darstellung der Patienten mit tumorpositiven Lymphknoten

In Hinsicht auf mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen wurden die Patienten mit Metastasen mit denen ohne Metastasen bezüglich histopathologischer Kriterien verglichen. Die Ergebnisse des dafür verwendeten Chi-Quadrat Tests nach Pearson sind in Tabelle 18 dargestellt.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen finden sich lediglich bei der Tumorgöße und dem Resektionsstatus. Keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Lymphknotenmetastasen nehmen Proliferationsrate, Tumorlokalisierung in der Appendix, Infiltration des Mesenteriums, Invasion von Lymph- oder Blutgefäßen oder die Infiltrationstiefe in der Appendixwand.

Dennoch korreliert die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen mit der Lokalisation des Tumors in der Appendix, wie bereits im vorletzten Abschnitt anhand der Tab. 15 (S. 36) dargestellt.

Ergebnisse

Parameter	N0 Patienten (N=48)		N1 Patienten (N=9)		p-Wert χ^2 Pearson Test
mittlere Tumorgröße (mm)	13,5 ± 5,7		18,9 ± 6,8		0,046*
mittlerer Ki-67 Index (%)	3,6 ± 2,8 (N=44)		3,9 ± 2,6		0,7
	N	%	N	%	p-Wert χ^2 Pearson Test
Mesoinfiltration					
nein	7	15,2	2	22,2	0,6
ja	39	84,8	7	77,8	
Tumorlokalisation					
Apex	24	54,5	3	33,3	0,2
Mitte/Basis	20	45,5	6	66,4	
R0-Resektion					
ja	43	89,6	5	55,5	0,03*
nein	5	10,4	4	44,5	
Gefäßinvasion					
nein	41	91,1	6	75,0	0,2
ja	4	8,9	2	25,0	
Infiltrationstiefe					
Submukosa	0	0,0	0	0,0	0,8
Musc. propria	6	13,0	1	11,1	
Subserosa	31	67,4	7	77,8	
Serosa	9	19,6	1	11,1	

Tab. 18: Vergleich zwischen Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (N0) und Patienten mit Lymphknotenmetastasen (N1) (nach Pearson χ^2); * = Signifikanz ($p < 0,05$)

Wie man der Tabelle 18 entnehmen kann, gibt es zwischen den Patienten mit und ohne Lymphknotenmetastasen signifikante Unterschiede bei der Tumorgröße. Verändert man die vorhergehende Abbildung 14 durch Zusammenführen der 4 tumorgößenabhängigen Gruppen zu 2 Gruppen (cut-off 15 mm), ergibt sich Abbildung 15.

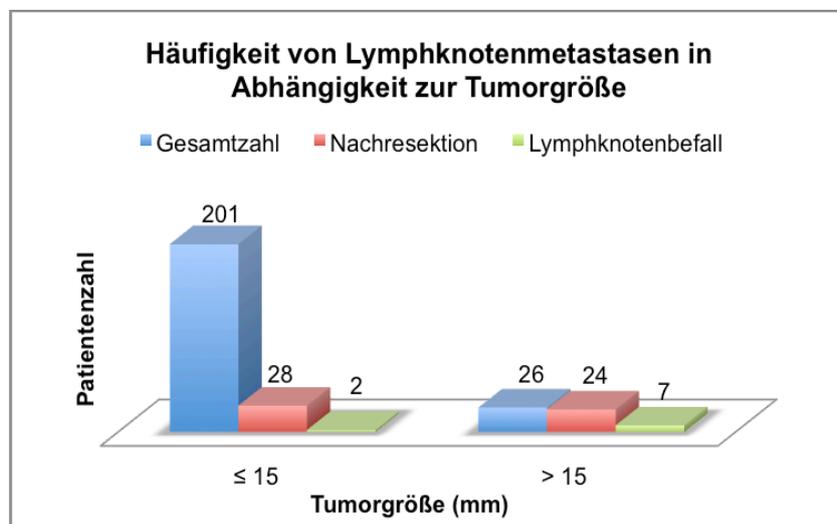


Abb. 15: Tumorgröße und Lymphknotenmetastasierung

Auf dieser Abbildung ist der Zusammenhang zwischen Tumorgöße und Lymphknotenmetastasierung noch deutlicher zu erkennen. Patienten mit Tumorgößen über 15 mm wiesen signifikant häufiger einen Tumorbefall der regionären Lymphknoten auf. Aber auch in der Patientengruppe mit Tumorgößen bis 15 mm gab es 2 von insgesamt 28 Patienten mit positiven Lymphknoten, wobei allerdings beide Tumoren an der Basis der Appendix lagen und primär inkomplett reseziert wurden und sich somit die genaue Tumorgöße als fraglich erweist.

4.4. Diagnostik

Anders als bei den meisten anderen Malignomen erfolgt die spezifische Tumordiagnostik erst nach der Tumorresektion, da zuvor kein Tumor vermutet wird, sondern lediglich die Appendizitis die Indikation zur Operation darstellt.

4.4.1. Tumormarker

Die Bestimmung von 5-HIES im Urin erfolgte postoperativ bei 137 Patienten. Erhöhte Werte wurden bei 4 Patienten (2,9 %) gemessen. 2 von ihnen hatten Tumoren von 18 und 23 mm und wurden einer Nachresektion unterzogen, wobei bei beiden kein Lymphknotenbefall nachweisbar war. In der Gruppe, in der eine Nachresektion erfolgte und 5-HIES negativ war (N=34), befanden sich 6 Patienten (17,6 %) mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen.

Die postoperative Bestimmung von Chromogranin A im Serum erfolgte in 113 Fällen. Bei 8 Patienten ergaben sich pathologisch erhöhte Werte, bei 2 Patienten nur leicht erhöhte Werte. Trotz vorliegender Lymphknotenmetastasen waren in 5 Fällen die CGA Werte im Normbereich. Dagegen waren bei 2 Patienten erhöhte Konzentrationen nachweisbar, obwohl es keinen Anhalt für Metastasen oder Resttumor gab.

4.4.2. Bildgebung

28,3 % der Patienten erhielten im Rahmen der postoperativen Ausbreitungsdiagnostik eine Abdomen-MRT, bei der in keinem der Fälle ein Resttumor oder Metastasen nachgewiesen werden konnte.

Bei 53 Patienten (22,4 %) erfolgte eine Octreotid-Szintigraphie 3,5 – 6,8 Wochen nach Appendektomie, die in einem Fall positiv im Sinne einer kräftigen Anreicherung im Bereich des verbliebenen Tumorrests war. Bei diesem Patienten lag ein an der Appendixbasis lokalisierter Tumor von 21 mm Durchmesser vor, der primär nicht komplett reseziert wurde.

Daraufhin erfolgte eine rechtsseitige Hemikolektomie und von insgesamt 16 resezierten Lymphknoten wiesen 2 Lymphknoten Tumordinfiltrationen auf, die jedoch in der Szintigraphie nicht gesehen wurden.

Bei einem Patienten mit einem Tumordurchmesser von 2 mm zeigte die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie eine leichte Signalanreicherung im linken Lungenunterfeld, die in der CT kein morphologisches Korrelat aufwies und als falsch positiv gewertet wurde. Bei 20 der 51 Patienten mit negativer Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie wurde eine Nachresektion auf Grund der Tumorgöße oder einer inkompletten Primärresektion durchgeführt. In den dabei entfernten Lymphknoten wurden bei 4 Patienten Tumordinfiltrationen nachgewiesen: 2 Patienten mit einer Tumorgöße von 10 mm und inkompletter Resektion, 1 Patient mit einer Tumorgöße von 16 mm sowie 1 Patient mit einer Tumorgöße von 23 mm.

4.5. Nachsorge, LFU und Prognose

Die mittlere Nachbeobachtungszeit für die Patienten mit Appendix NET betrug 2,9 Jahre, die mediane Nachbeobachtungszeit 3,5 Jahre (0 - 12,8 Jahre). Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Analyse frei von tumorbedingten Symptomen.

Die Betreuung im Rahmen der onkologischen Nachsorge wurde hauptsächlich von den zuständigen kideronkologischen Zentren, in einigen Fällen aber auch von den Haus- bzw. Kinderärzten und in wenigen Fällen von den behandelnden Chirurgen übernommen.

Im Rahmen der Nachsorge wurden 80 % der Patienten regelmäßig mittels Abdomen-Sonographie kontrolliert. Zusätzliche Bestimmungen von CGA und 5-HIES erfolgten zu 51,5 % (CGA) bzw. 59,9 % (5-HIES) mindestens einmal jährlich. Dabei wurden leicht erhöhte Chromogranin A Werte (< 1,5 fache der Norm) in 10,7 % gemessen, während grenzwertige 5-HIES Werte bei 4,2 % der Patienten bestimmt wurden.

Insgesamt beklagten im Nachhinein 5 Patienten eine chronische Diarrhoe, bei denen jedoch nur in 2 Fällen eine rechtsseitige Hemikolektomie vorausging. Zu psychosomatischen Erkrankungen kam es in 2 Fällen, zu schwerer Tumorangst in einem Fall. Bei einem Patienten kam es zu einem von der Tumorerkrankung unabhängigen Suizidversuch.

Zweitumore wurden in 3 Fällen beschrieben: ein Fibroadenom der Mamma 2,4 Jahre nach Diagnose des Appendix NET, ein reifes Teratom im Bereich des linken Ovars 2,8 Jahre danach sowie ein Angiolipom im Bereich der Niere 9,2 Jahre danach.

Keiner der Patienten entwickelte jemals ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen, so dass die Lymphknotenmetastasen das einzige Ereignis im Zusammenhang mit dem Appendix NET darstellen.

Zum Zeitpunkt der Auswertung wurden insgesamt 32,9 % aller eingeschlossenen Patienten als „lost to follow-up“ (LFU) eingestuft. Den häufigsten Grund für den Abbruch der

Nachsorge oder die fehlende Dokumentation stellt der Eintritt in das Erwachsenenalter und der damit verbundene Arztwechsel bzw. die Beendigung der kideronkologischen Nachsorge dar. Weitere häufige Gründe waren ein Arztwechsel, unbekannt verzogen oder Patient nicht mehr zur Nachsorgeuntersuchung erschienen.

4.6. Zusammenfassung

Neuroendokrine Tumore, die in der Appendix lokalisiert sind, haben eine exzellente Prognose. Weder Rezidive noch Fernmetastasen wurden beobachtet. Einzig Lymphknotenmetastasen wurden in einigen wenigen Fällen gefunden.

Mit dem Ziel, die Zahl der unnötigen Zweitoperationen zu reduzieren, wurden die Daten hinsichtlich Parameter, die das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen prognostizieren können, analysiert (Tab. 18, S. 41). Dabei stellten sich lediglich die Tumorgröße sowie der Resektionsstatus als einzige Faktoren heraus, Patienten mit Lymphknotenmetastasen signifikant von denen ohne Lymphknotenmetastasen zu unterscheiden. Des Weiteren zeigte sich, dass an der Appendixspitze lokalisierte Tumore einen signifikant kleineren Durchmesser aufwiesen, als Tumore an der Appendixbasis oder der Appendixmitte. Lymphknotenmetastasen konnten bei Tumorlokalisationen an der Basis und der Mitte häufiger gefunden werden im Vergleich zu Tumoren an der Appendixspitze (Tab. 15, S. 36).

ROC Analysen und Berechnungen des cut-off Wertes bezüglich der Tumorgröße durch Bestimmung des Youden Index (Sensitivität + Spezifität – 1) ergaben einen Wert von 15 mm als optimal zur Vorhersage von Lymphknotenmetastasen (Abb. 16).

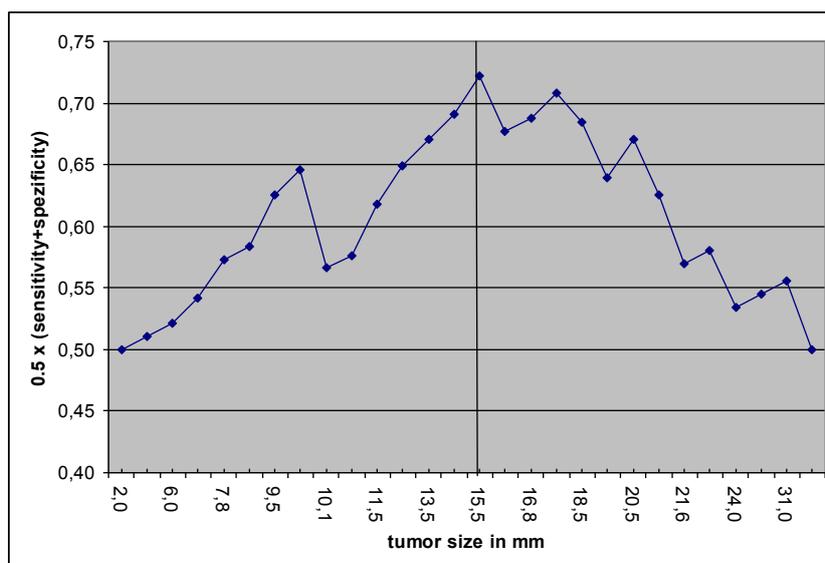


Abb. 16: Berechnung des optimalen cut-off für die Vorhersage von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit zur Tumorgröße (ROC-Kurve)

Ergebnisse

Bei der somit berechneten optimalen Tumorgröße von 15,5 mm ergibt sich eine Sensitivität von 77,8 % bei einer Spezifität von 66,7 % (Tab. 19). Betrachtet man die früheren Empfehlungen der GPOH-MET 97 Studie, bei denen sich der cut-off bei 10 mm befand, so liegt hier zwar die gleiche Sensitivität bei jedoch deutlich niedrigerer Spezifität von 35,4 % vor (Tab. 19). Eine daran anschließende Neuberechnung mit dem cut-off von 15 mm für alle komplett resezierten Patienten (N=48), die eine Nachresektion erhalten haben, ergab retrospektiv eine mögliche Reduktion der Sekundäroperationen um 50 % (24 der 48 Patienten, $p = 0,031$, Chi Quadrat Test).

Tumorgröße:	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index
2,000	1,000	1,000	,000	,000
4,450	1,000	,979	,021	,021
5,950	1,000	,958	,042	,042
6,500	1,000	,917	,083	,083
7,750	1,000	,854	,146	,146
8,750	1,000	,833	,167	,167
9,450	1,000	,750	,250	,250
9,950	1,000	,708	,292	,292
10,050	,778	,646	,354	,132
10,550	,778	,625	,375	,153
11,500	,778	,542	,458	,236
12,500	,778	,479	,521	,299
13,500	,778	,438	,563	,340
14,500	,778	,396	,604	,382
15,500	,778	,333	,667	,444
16,300	,667	,313	,688	,354
16,800	,667	,292	,708	,375
17,500	,667	,250	,750	,417
18,500	,556	,188	,813	,368
19,500	,444	,167	,833	,278
20,500	,444	,104	,896	,340
21,050	,333	,083	,917	,250
21,550	,222	,083	,917	,139
22,500	,222	,063	,938	,160
24,000	,111	,042	,958	,069
27,500	,111	,021	,979	,090
31,000	,111	,000	1,000	,111
33,000	,000	,000	1,000	,000

Tab. 19: Berechnungen des optimalen cut-off Werts für die Tumorgröße in Hinsicht auf die Vorhersage von Lymphknotenmetastasen;
 grau unterlegt sind der bisherige cut-off von 10 mm und der neu berechnete cut-off von 15 mm

5. Diskussion

Neuroendokrine Tumore der Appendix kommen im Kindesalter sehr selten vor. Bezogen auf die Anzahl an Appendektomien kommen 2 bis 5 NET auf 1000 Appendektomien [81;82]. Im Vergleich zum Erwachsenen ist diese Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen seltener anzutreffen. Dennoch sind im Kindesalter die neuroendokrinen Tumore die häufigsten Tumore im Bereich des Gastrointestinaltrakts [28;65]. Da die Dignität dieser Tumore noch relativ ungewiss ist, initiierte die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie 1997 mit der GPOH-MET 97 Studie eine interdisziplinäre multizentrische Studie, um Patienten mit einem Appendix NET zu erfassen, zu behandeln und deren Verlauf zu beobachten [79].

Prinzipiell ist die Prognose der neuroendokrinen Appendixtumore ausgezeichnet und damit nicht zu vergleichen mit neuroendokrinen Neoplasien anderer Lokalisationen, insbesondere des Pankreas oder Weichgewebe [9;77;83]. Das Gesamtüberleben liegt bei 100 % [46;84;85]. In dem hier vorgestellten Patientenkollektiv, wie auch in anderer Literatur, gab es bisher keinen Fall, in dem ein Lokalrezidiv, Fernmetastasen oder tumorassoziierte Todesfälle aufgetreten waren [28;29;46;65;69;71;84-86]. Die Aussaat von Tumorzellen in regionäre Lymphknoten ist somit das einzige Ereignis, was in Verbindung mit einem Appendix NET steht [46;71]. Ob und welche Bedeutung die Lymphknotenmikrometastasen für den Patienten und den weiteren Verlauf haben, ist dabei unklar und soll durch eine langjährige, möglichst bis ins Erwachsenenalter reichende Nachsorge geklärt werden.

Typischerweise ist der neuroendokrine Appendixtumor ein Zufallsbefund [28;46;87]. Wegen fehlender spezifischer Tumorsymptome und fehlendem Nachweis einer suspekten Raumforderung in Sonographie oder MRT, besteht präoperativ nie der Verdacht auf einen Tumor. Bei den Patienten der GPOH-MET 97 Studie erfolgten nahezu alle Appendektomien wegen des klinischen Verdachts auf eine akute Appendizitis oder wegen chronischer abdomineller Schmerzen, wie es so auch in der Literatur zu finden ist [46;47;87;88].

Die zufällige Diagnose eines Appendixtumors kann in manchen Situationen zu Zweifeln bezüglich des weiteren Prozedere und somit auch zur Überbehandlung führen. In dieser Studienpopulation begründete sich bei Kindern mit komplett resezierten Tumoren < 10 mm Größe (N=10) die Entscheidung zur Nachresektion lediglich auf dem Vorliegen einer Mesenterialinfiltration. Gemäß den Therapieempfehlungen der GPOH-MET 97 Studie bestand allerdings in diesen Fällen keine Indikation zur Nachresektion.

Dass in der Pädiatrie mit dem vom 01.01.2007 geltenden Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über die Vereinbarung zur Kinderonkologie [89] die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Erkrankungen möglichst immer in Therapieoptimierungsstudien der GPOH zu ermöglichen ist, ist vielen außerhalb der

Pädiatrie tätigen Ärzten nicht bewusst. Daraus resultieren möglicherweise auch die Abweichungen von den Therapieempfehlungen und in vielen Fällen sicher auch die ausbleibende Meldung des Patienten an das Kinderkrebsregister sowie in die Studie. Es ist jedoch anhand der steigenden jährlichen Meldezahlen und Anfragen an die Studie ein positiver Trend Richtung Publizität der GPOH-MET 97 Studie zu verzeichnen, denn eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit als Ursache der steigenden Meldezahlen ist eher unwahrscheinlich.

Pädiatrische Patienten haben eine lange Lebenserwartung, trotzdem gibt es keine systemischen Langzeitdaten dieser Patienten, um eine therapeutische Leitlinie zu unterstützen. In den letzten Jahren wurden dazu einige retrospektive Studien, Reviews und Fallberichte über Appendix NET bei Kindern und Erwachsenen veröffentlicht [47;59;69;90;91]. Bei Erwachsenen gilt die Empfehlung zur Hemikolektomie erst ab einer Tumorgröße von 20 mm oder beim Vorliegen von histopathologischen Risikofaktoren [39;54]. Bei Tumorgrößen zwischen 10 und 20 mm ist die Rolle der Hemikolektomie aktuell noch sehr umstritten, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen [61;62].

5.1. Prognosefaktoren für das Auftreten von NET der Appendix und für die Vorhersage von Lymphknotenmetastasen

Wie diese Arbeit zeigt, ist das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung abhängig von der Tumorgröße. In der Literatur, die sich jedoch meist auf Erwachsene bezieht, wird beschrieben, dass es bei Tumoren unter 10 mm zu keiner Metastasierung kommt. Die Häufigkeit eines Lymphknotenbefalls bei Tumoren zwischen 10 und 20 mm liegt bei 1 %, bei Tumoren über 20 mm bereits bei 30 % [53].

5.1.1. Diagnosealter, Geschlecht

Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose lag im Mittel bei 13 Jahren (4,5 – 19,5 Jahre). Dieser Altersgipfel findet sich auch in der Literatur wieder [47;69;76;88]. Betrachtet man den Altersgipfel hinsichtlich der Appendizitis, der ebenfalls ungefähr in diesem Alterszeitraum liegt [1;3], könnte man diese beiden Erkrankungen miteinander in Verbindung bringen. Da die NET der Appendix keine spezifischen Symptome aufweisen, sind sie in aller Regel ein Zufallsbefund im Rahmen einer Appendizitis. Dabei stellt sich die Frage, entzündet sich die Appendix auf Grund des neuroendokrinen Tumors, der zum Beispiel durch eine Lumeneinengung zur Obstruktion oder zum Aufstau von Kot bzw. zu Kotsteinen führt? Oder sind Appendizitis und Tumor unabhängig voneinander zu betrachten und stehen in keinem Zusammenhang zueinander? Gibt es Menschen, bei denen ein neuroendokriner

Appendixtumor nie entdeckt wird, weil derjenige nie an einer Appendizitis erkrankt? Die Diagnose Appendix NET tritt zwar in der überwiegenden Mehrheit der Fälle in Zusammenhang mit einer akuten Appendizitis auf, sollte aber nicht mit ihr in Verbindung stehen, da die Mehrzahl der Tumoren (70,9 %) im distalen Appendixdrittel lokalisiert sind und somit nicht zu einer relevanten Obstruktion führen können. Des Weiteren erfolgte in dieser hier analysierten Patientengruppe in 2 Fällen eine Begleitappendektomie im Rahmen einer anderen Operation und ohne Zeichen einer Appendizitis, die dennoch den Befund eines Appendix-NET ergaben. Ob und wie viele Appendix NET demnach unentdeckt bleiben, ist nicht zu sagen.

Betrachtet man das Geschlecht der betroffenen Patienten (138 Mädchen [58,2 %], 99 Jungen [41,8 %]), erkennt man eine leichte Mädchenwendigkeit von 1,4 zu 1. Mädchen sind demnach 0,7 mal häufiger betroffen als Jungen. Diese Bevorzugung des weiblichen Geschlechts wird auch in der Literatur beschrieben [46;47;69;70;87;88]. Im Gegensatz dazu ist bei der akuten Appendizitis mit einem Verhältnis von 1,5 zu 1 das männliche Geschlecht häufiger betroffen [92].

Die Datenanalyse zu dieser Arbeit konnte lediglich eine Korrelation zwischen dem Alter zum Diagnosezeitpunkt und der Tumorgröße zeigen (Korrelation nach Pearson, $r = 0,3$; $p < 0,01$), aber keinen direkten Zusammenhang zum Auftreten von Lymphknotenmetastasen.

5.1.2. Chirurgische Therapie, intra- und postoperative Komplikationen

Mehr als zwei Drittel der Patienten der GPOH-MET 97 Studie wurden initial von einem Allgemeinchirurgen behandelt, die in der Regel meist nicht vertraut sind mit Studienprotokollen der pädiatrischen Onkologie.

Intraoperativ wurde in 29 % der Fälle ein sicht- oder tastbarer Tumor in der Appendix beschrieben. Meist handelte es sich dabei um sogenannte Konglomerattumore, die in aller Regel entzündlich bedingt durch Adhäsionen mit benachbartem Gewebe entstehen. Da Appendix NET nicht exophytisch oder exulzierend wachsen, sondern sich meist auf die Darmwand beschränkt von den inneren zu den äußeren Wandschichten ausbreiten, häufig nicht größer als 10 mm und nur selten über 20 mm groß sind, ist es sehr unwahrscheinlich, dass sie intraoperativ sichtbar werden. Bei einem Patienten jedoch wurde auf Grund eines intraoperativ sichtbaren, ausgeprägten Konglomerattumors unter dem Verdacht auf eine Neoplasie die Appendektomie zu einer rechtsseitigen Hemikolektomie ausgedehnt. Der neuroendokrine Appendixtumor wies in diesem Fall einen Durchmesser von 14 mm auf und war in der Appendixmitte lokalisiert. Die 29 resezierten Lymphknoten waren alle tumorfrei.

Da bis auf dieses Fallbeispiel präoperativ nie Hinweise auf einen Tumor vorlagen, auch nicht durch vorherige Bildgebung (MRT, CT, Sonographie), ist eine Änderung der

Operationsstrategie zur Verhinderung inkompletter Tumorresektionen nicht denkbar. Auf Basis der hier vorliegenden Daten wurde jedoch die chirurgische Therapie reduziert. Die auf Expertenmeinungen basierenden initialen Empfehlungen zur Nachresektion bei Tumorgößen ab 10 mm wurden nach Analyse der gesammelten Patientendaten auf 15 mm geändert. Eine weitere Therapie-deeskalation ist denkbar, aber momentan nicht möglich, da noch zu wenige Langzeitdaten vorliegen.

Dass der minimal-invasive Eingriff gegenüber der offen-chirurgischen Operationsart Nachteile in Hinsicht auf Tumorzellaussaat, Rezidivrisiko oder Notwendigkeit von Nachresektionen bedingt, ist bei dieser Art von Tumor eher unwahrscheinlich. Zu einer inkompletten Tumorresektion kam es in der Regel bei Tumoren, die im Bereich der Appendixbasis gewachsen sind, unabhängig von der Art der Operation. Von den insgesamt 11 Patienten mit inkompletter Tumorresektion lagen zu 63,3 % (N=7) die Tumore an der Basis (Mitte: N=1, 9,1 %; Apex: N=2, 18,2 %; 1 Pat. unbekannt). Aber es gibt auch Berichte, dass die laparoskopische Appendektomie eine leicht erhöhte Rate an inkompletten Resektionen aufweist, andererseits dennoch nicht mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist [93].

Perforationen der Appendixwand, in seltenen Fällen direkt im Bereich des Tumors, bestanden bereits und wurden nicht durch die Operation selbst verursacht. Der neuroendokrine Appendixtumor ist von seiner Konsistenz eher fest, homogen und nicht vulnerabel. Es ist bisher kein Rezidiv beschrieben worden, weder bei perforierten Tumoren, noch nach laparoskopischer Appendektomie oder initialer R1-Situation.

Postoperative Komplikationen traten sowohl nach der Primäroperation als auch nach der Sekundäroperation auf. Bei insgesamt 239 auswertbaren Operationen (187 Primär- und 52 Sekundäroperationen) kam es in 34 Fällen (14,2 %) zu Komplikationen im Sinne einer verlängerten Wundheilung, Infektion mit Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie, bis hin zum Bridenileus (N=1). Prozentual betrachtet traten jedoch Komplikationen bei der Nachresektion doppelt so häufig auf (11,2 % vs. 25 %). Allerdings muss man hierbei die Tatsache der nur wenige Wochen oder Tage zurückliegenden Vor-Operation und des deutlich anspruchsvolleren Eingriffs berücksichtigen. Letztlich kann man eine Appendektomie nicht mit einer Hemikolektomie vergleichen.

Spätfolgen im Sinne eines Kurzdarmsyndroms oder im Sinne einer erworbenen Darm-Malabsorption wurden bei keinem der Patienten nach Hemikolektomie beschrieben.

5.1.3. Pathologische Kriterien

Größe, histologischer Subtyp und Infiltration in das umgebende Gewebe sind Tumoreigenschaften, die oft mit der Aggressivität eines Tumors in Verbindung gebracht

werden. Dennoch bleibt bei den NET der Appendix die Tumorgöße der einzige signifikante, prognostische Parameter. Eine Serosainfiltration hat auch in der Literatur keine Bedeutung bezüglich des Outcomes [31], kontroverse Meinungen gibt es jedoch hinsichtlich einer Gefäßinvasion [32] und einer Mesenterialinfiltration [26]. Trotz Mangel an Beweisen beschreiben Goede et al. [32], dass Appendix NET mit hohen Mitoseraten und hohen Ki-67-Indizes als potentiell aggressiv angesehen werden sollten. Dem entgegen erklärte Volante et al. kürzlich, dass die Prognose weder mit der Tumorgöße noch mit der Mitose- oder Proliferationsrate assoziiert ist, sondern mit einer extramuralen Tumorausbreitung, einem pT3-4 Stadium, einem höheren Alter und einer inkompletten Tumorresektion, wobei sich die Studie auf das Erwachsenenalter bezieht [94].

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten zeigen, dass Tumorgöße, Resektionsstatus und Lokalisation an der Appendixbasis die stärksten prognostischen Faktoren hinsichtlich des Vorliegens von Lymphknotenmetastasen sind. Die Patienten mit einer Tumorgöße bis maximal 10 mm, bei denen dennoch tumorbefallene Lymphknoten vorlagen, wiesen alle eine inkomplette Resektion sowie eine Lokalisation in der Appendixbasis auf. Daher muss man beachten, dass eine exakte Bestimmung der Tumorgöße bei inkomplett resezierten Tumoren nicht möglich ist und die wahre Tumorgöße somit in diesen Fällen sicherlich größer war. Die Korrelation von Tumorgöße, Tumorlokalisation und Auftreten von Lymphknotenmetastasen unterstützt diese Annahme (Tab. 16, S. 38).

Wie auch in der Literatur beschrieben, findet man bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten einen an der Appendixspitze lokalisierten Tumor mit einem Durchmesser unter 10 mm [46;77;87;95].

5.1.4. Tumorgöße

Schnell zeigte sich bei den Analysen und der Literatursuche, dass dem Tumordurchmesser die meiste Bedeutung hinsichtlich der Lymphknotenmetastasierung zukommt [31;46]. Das Metastasierungsrisiko im Erwachsenenalter liegt je nach Studie für Tumoren unter 10 mm, zwischen 10 und 20 mm und über 20 mm bei 0 %, 1 % und 30 % [53].

In der vorliegenden Datenanalyse stellte sich die Tumorgöße als einziger signifikanter prädiktiver Marker heraus. Allerdings unterscheidet sich das Metastasierungsrisiko im Vergleich zu den Angaben in der Literatur. In dieser Patientengruppe ergaben sich Metastasierungsraten für Tumoren unter 10 mm, zwischen 10 und 20 mm und über 20 mm von 13 % (2 von 15), 11 % (3 von 28) und 44 % (4 von 9). In der Gruppe unter 10 mm Durchmesser ist, wie oben bereits erwähnt, die inkomplette Resektion bei beiden Patienten und der somit möglicherweise inkorrekte Tumordurchmesser zu beachten.

Die Empfehlung zur Nachresektion unterscheidet sich von der in der Literatur überwiegend zu findenden Therapiengrenze von 20 mm Tumorgöße. Für die vorliegende Patientenkohorte wurde in Bezug auf die Tumorgöße ein optimaler Grenzwert (cut-off) von 15 mm berechnet (Abb. 16, S. 44). Tumorgößen über 15 mm wiesen ein signifikant höheres Risiko für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen auf. Mit dieser Erkenntnis konnten die bis dahin geltenden Therapieempfehlungen angepasst und entsprechend deeskaliert werden. Mit der neuen Empfehlung zur Nachresektion erst ab Tumorgößen über 15 mm hätte retrospektiv betrachtet die Hälfte der Nachresektionen vermieden werden können.

5.1.5. Molekulargenetik, Zweitmalignome

Wie erwähnt sind bezüglich der Appendix NET bisher keine Assoziationen zu familiären Syndromen beobachtet worden [46], auch in der vorliegenden Patientengruppe ergaben sich keine Hinweise auf einen genetischen Hintergrund oder eine familiäre Häufung.

In Hinsicht auf Zweitmalignome gibt es jedoch Fallberichte, in denen eine Assoziation zum Adenokarzinom des Kolons vermutet wird [47]. Des Weiteren wird bei Patienten mit einem Appendix NET von einem zum Teil signifikant gehäuften Auftreten anderer neuroendokriner und nicht-neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltrakts, der Lunge und der Prostata berichtet [9;48;49;96]. Im Kindesalter sind solche Tumorassoziationen jedoch extrem selten [88]. Dies konnte durch die Analyse der 237 Patientendaten bestätigt werden, da lediglich in 3 Fällen (1,3 %, N=228) ein Zweittumor gemeldet wurde, jeweils mit einer unterschiedlichen Diagnose und Lokalisation (Fibroadenom der Mamma, reifes Teratom des Ovars, Angiolipom der Niere).

5.2. Diagnostische Möglichkeiten zur Detektion von Lymphknotenmetastasen

5.2.1. Tumormarker

In der Literatur findet man einige Hinweise, dass Chromogranin A und 5-HIES sensitive Tumormarker für NET darstellen [97-101]. Bezüglich NET des Pankreas und Mitteldarms (hinteres Jejunum, Ileum, Appendix, Zökum) sollen sogar Korrelationen zwischen Chromogranin A und Tumorlast sowie zur Prognose bestehen [99;102-107]. 5-HIES, als Serotoninabbauprodukt im Sammelurin gemessen, wird insbesondere bei den NET des Mitteldarms in erhöhter Konzentration gefunden [58]. Korrelationen zur Prognose wurden jedoch nicht gefunden [106].

Auf Grund der Tatsache, dass alle Appendix NET Zufallsbefunde waren und erst nach ihrer Resektion diagnostiziert wurden, wurden präoperativ nie neuroendokrine Tumormarker

bestimmt. Wie bereits erwähnt gibt es für die Appendix NET keine spezifischen Tumormarker, die einen Resttumor oder Lymphknotenmetastasen sicher vorhersagen können. Appendix NET müssen demnach von den NET anderer Lokalisationen abgegrenzt werden. Auch ein durch Serotoninausschüttung verursachtes Karzinoid-Syndrom gibt es bei den Appendix NET nicht. Daher könnte man vermuten, dass die Tumore hormoninaktiv sind. Gestützt werden könnte diese Annahme dadurch, dass bei insgesamt nur 4 der 137 Patienten postoperativ erhöhte 5-HIES Konzentrationen im Urin gemessen wurden. Relevante Aussagen über mögliche Lymphknotenmetastasen oder Resttumor konnte man anhand dieses Tumormarkers jedoch nicht machen. Es gab zum einen Patienten mit falsch positiven Werten, also fehlender Lymphknotenmetastasen trotz erhöhtem 5-HIES und zum anderen Patienten mit falsch negativen Werten, also nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen trotz normwertigem 5-HIES. Daraus ist zu schlussfolgern, dass die postoperative Bestimmung von 5-HIES nicht sensitiv genug für den Nachweis von Lymphknoten-metastasen oder eines Tumorrestes ist. Die erhöhten 5-HIES Urinkonzentrationen der 4 Patienten sind daher am ehesten durch serotoninhaltige Nahrungsmittel oder Medikamente zu erklären (Tab. 8, S. 23).

Ähnlich verhält es sich mit Chromogranin A. Es ergaben sich ebenso falsch positive wie auch falsch negative Ergebnisse. Dementsprechend ist auch die postoperative Bestimmung von Chromogranin A nicht zuverlässig für die Detektion möglicher Metastasen. Unspezifisch erhöhte CGA Konzentrationen findet man u. a. auch bei Patienten mit chronischer Bronchitis, Hyperthyreose oder Hypertonie (Tab. 8, S. 23) [75].

5.2.2. Bildgebung

Da die maximale Auflösung der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (syn. Octreotid Scan) 8 - 10 mm beträgt, können mit dieser Methode die minimalen Lymphknoteninfiltrationen nicht dargestellt werden, zumal die Sensitivität bei Läsionen unter 10 mm deutlich niedriger zu sein scheint [55]. Zusätzlich kommt es in bis zu 10 % zu falsch positiven Ergebnissen [108;109]. Daher ist diese Diagnostikmethode nicht sensitiv genug, um für die Routineuntersuchung empfohlen zu werden.

Schnittbildgebung (MRT, CT) oder speziellere Untersuchungen im Sinne einer Positronenemissionstomographie (PET) sind bei einem NET der Appendix nicht obligat, zumal bei dieser Art von Tumoren bislang nie Fernmetastasen beschrieben wurden. Auch hier ist die Auflösung und Sicherheit bei Tumormanifestationen unter 10 mm sehr begrenzt.

In einer Studie um Coursey et al. sollte untersucht werden, ob ein Karzinoidtumor mit Hilfe einer präoperativen Computertomographie (CT) identifiziert werden kann. Bei 2108 durchgeführten Appendektomien (mittleres Alter 54 Jahre [23 - 86 Jahre]) wurde in

insgesamt 23 Fällen ein Karzinoid mit einer mittleren Tumorgöße von 6,1 mm [1,5 – 15mm] diagnostiziert. Bei 10 der 23 Patienten erfolgte aus unterschiedlichen Gründen präoperativ eine CT-Untersuchung, die allerdings in keinem einzigen Fall den Verdacht auf einen Appendixtumor ergab [110].

Auch in der hier vorgestellten Patientenkohorte waren weder MRT noch Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie sensitiv genug, um tumorpositive Lymphknoten sicher und zuverlässig nachzuweisen.

5.3. Nachsorge, LFU und Prognose

Pädiatrische Patienten haben eine lange Lebenserwartung, dennoch mangelt es gerade bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten an Langzeitdaten. Inwiefern die Lymphknotenmetastasen eine Rolle im langfristigen Verlauf spielen, kann mit den vorliegenden Daten nicht geklärt werden. Die Mehrheit der Patienten fällt spätestens mit dem Eintritt ins Erwachsenenalter aus der Nachbeobachtung raus. Mit der aktuell vorliegenden kurzen Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich nur knapp 3 Jahren kann noch keine weitere Therapiereduktion erfolgen.

Wie bereits mehrfach erwähnt ist die Prognose nach einem Appendix NET im Kindes- und Jugendalter ausgezeichnet, unabhängig von einer initial inkompletten Resektion und unabhängig davon, ob es zu einer lymphogenen Ausbreitung in regionäre Lymphknoten gekommen ist. Bisher wurde weder von Lokalrezidiven noch von Fernmetastasen noch von tumorabhängigen Todesfällen berichtet [28;29;46;65;69;71;84-86]. Diese Tumore unterscheiden sich daher deutlich von den neuroendokrinen Neoplasien anderer Lokalisationen und von den im Erwachsenenalter auftretenden neuroendokrinen Appendixtumoren. Genaue Ursachen dieses weniger aggressiven Verhaltens sind unbekannt. Sicherlich spielen aber die leichte operative Zugänglichkeit, die hohe Anzahl an Appendektomien, die überwiegende Lokalisation der Tumore in der Appendixspitze und die meist nur geringe Tumorgöße eine entscheidende Rolle.

5.4. Fazit

Da in der vorliegenden Studienpopulation Lymphknotenmetastasen signifikant häufiger bei Tumoren mit einem Durchmesser über 15 mm aufgetreten waren und die Hemikolektomie mit einem gewissen zusätzlichen Risiko bezüglich Narkose, Komplikationen und Belastung des Patienten einhergeht, empfiehlt die interdisziplinäre GPOH-MET 97 Studie mittlerweile eine Hemikolektomie lediglich bei Patienten mit einem Tumordurchmesser über 15 mm. Bei

kleineren Tumoren, die nicht komplett reseziert wurden, wird eine ortsständige Nachresektion mit Lymphknotensampling empfohlen (Abb. 17).

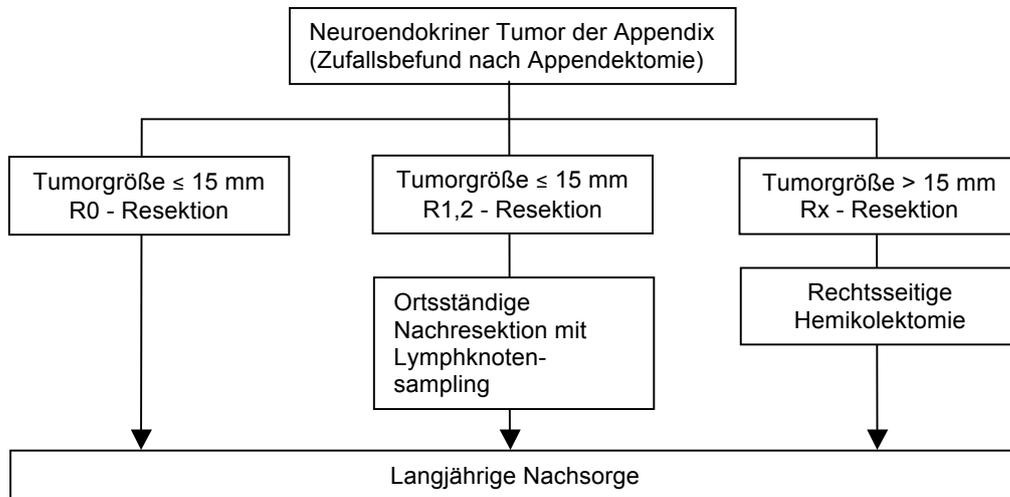


Abb. 17: Aktuelle Therapieempfehlungen für Appendix NET im Kindes- und Jugendalter (gemäß GPOH-MET 97)

Des Weiteren ist eine langjährige, möglichst bis ins Erwachsenenalter reichende Nachsorge mit Sonographiekontrollen sowie Bestimmung von CGA und 5-HIES für die Einschätzung der Lymphknotenmetastasen bedeutend. In Zukunft wird auf Grundlage dieser Langzeitdaten eventuell eine weitere Therapiedeeskalation möglich sein. Bereits der Blick auf andere Studien, die auch im Kindesalter eine Nachresektion erst ab 20 mm Tumordurchmesser bzw. inkompletter Resektion empfehlen und deren Outcome sich dennoch ähnlich verhält, lässt eine weitere Therapiereduktion vermuten [26;46;76-78].

6. Zusammenfassung

Im Kindesalter treten neuroendokrine Tumore (NET) der Appendix sehr selten auf. Einheitliche Empfehlungen gab es auf Grund dieser Seltenheit und fehlender aussagekräftiger Studien lange nicht.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 237 Kindern und Jugendlichen mit histologisch gesichertem NET der Appendix analysiert. Die Daten gehen dabei aus der multizentrischen GPOH-MET 97 Studie hervor. Auf Grundlage dieser Datenanalyse wurden die Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Appendix NET im Kindesalter angepasst. In der überwiegenden Mehrheit war der Tumor nicht größer als 10 mm und in der Appendixspitze lokalisiert. Tumorspezifische Symptome gab es nicht, der Tumor war immer ein Zufallsbefund nach erfolgter Appendektomie, meist unter dem Verdacht auf eine Appendizitis. Die betroffenen Patienten waren im Schnitt 13 Jahre alt und es zeigte sich eine leichte Predominanz für das weibliche Geschlecht.

NET der Appendix weisen im Kindesalter eine ausgesprochen gute Prognose auf. Es wurden in der GPOH-MET 97 Studie sowie in der vorliegenden Literatur bisher keine Fernmetastasen, Rezidive oder Todesfälle beobachtet. Allerdings kommt es in einigen Fällen zur Tumorzellaussaat in regionäre Lymphknoten.

Hinsichtlich der möglichen Vorhersage einer Lymphknotenmetastasierung stellte sich die Tumorgröße als einziger signifikanter Risikofaktor heraus. Ebenfalls starke Assoziationen zum Vorliegen von Lymphknoteninfiltrationen wiesen ein inkompletter Resektionsstatus und die Lokalisation an der Appendixbasis auf. Zuverlässige diagnostische Möglichkeiten zur Detektion von Lymphknotenmetastasen konnten nicht gefunden werden.

Für die Tumorgröße ergab sich ein optimaler Grenzwert (cut-off) von 15 mm, bei dem die Sensitivität wie auch die Spezifität am höchsten lagen (Sensitivität 77,8%, Spezifität 66,7%). Seither gelten für das Kindesalter Patienten mit komplett reseziertem Appendix NET bis maximal 15 mm Größe nach der Appendektomie als geheilt, während bei inkomplett resezierten Tumoren eine ortsständige Nachresektion und bei Tumoren über 15 mm Größe eine rechtsseitige Hemikolektomie empfohlen wird.

Die Nachbeobachtungszeit dieser 237 Patienten lag bei durchschnittlich 2,9 Jahren (0 – 12,8 Jahre), zu kurz um die klinische Relevanz der Lymphknotenmetastasen zu überprüfen und eine mögliche weitere Therapiede Eskalation zu empfehlen. Eine Verminderung der LFU (lost to follow-up) - Zahlen ist daher dringend anzustreben.

Literaturverzeichnis

- 1 Langner, G. (2008): Appendix. In: Böcker, W., Denk, H., Heitz, Ph. U., Moch, H. (Hrsg.): Pathologie 4. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier, Seite 431-439.
- 2 De Dombal, F. T (1991): Diagnosis of acute abdominal pain. 2nd ed. Edinburgh, New York: Churchill Livingstone.
- 3 Zarachiou Z. (2009): Appendizitis. In: Schweinitz, D.; Ure, B. (Hrsg): Kinderchirurgie. Viszerale und Allgemeine Chirurgie des Kindesalters. Dordrecht: Springer.
- 4 Komminoth, P.; Perren, A.; Klöppel, G. (2008): Disseminiertes neuroendokrines System. In: Böcker, W., Denk, H., Heitz, Ph. U., Moch, H. (Hrsg.): Pathologie 4. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier, Seite 431-439.
- 5 Spiller, R. C. (2001): Effects of serotonin on intestinal secretion and motility. In: Curr. Opin. Gastroenterol. 17 (2), S. 99–103.
- 6 Gleißler, M. (2006): Kolon. In: Siegenthaler, W.; Blum, H.E. (Hrsg): Klinische Pathophysiologie. 9., völlig neu bearb. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- 7 Capella, C.; Heitz, P. U.; Höfler, H.; Solcia, E.; Klöppel, G. (1995): Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. In: Virchows Arch. 425 (6), S. 547–560.
- 8 Godwin, J. D. (1975): Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. In: Cancer 36 (2), S. 560–569.
- 9 Modlin, I. M.; Lye, K. D.; Kidd, M. (2003): A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. In: Cancer 97 (4), S. 934–959.
- 10 Begum, N.; Maasberg, S.; Plöckinger, U.; Anlauf, M.; Rinke, A.; Pöpperl, G. et al. (2012): Neuroendokrine Tumoren des Verdauungstrakts - Daten des deutschen NET-Registers. In: Zentralbl Chir.
- 11 Søreide, J. A.; van Heerden, J. A.; Thompson, G. B.; Schleck, C.; Ilstrup, D. M.; Churchward, M. (2000): Gastrointestinal carcinoid tumors: long-term prognosis for surgically treated patients. In: World J Surg 24 (11), S. 1431–1436.
- 12 Agranovich, A. L.; Anderson, G. H.; Manji, M.; Acker, B. D.; Macdonald, W. C.; Threlfall, W. J. (1991): Carcinoid tumour of the gastrointestinal tract: prognostic factors and disease outcome. In: J Surg Oncol 47 (1), S. 45–52.
- 13 Shebani, K. O.; Souba, W. W.; Finkelstein, D. M.; Stark, P. C.; Elgadi, K. M.; Tanabe, K. K.; Ott, M. J. (1999): Prognosis and survival in patients with gastrointestinal tract carcinoid tumors. In: Ann. Surg. 229 (6), S. 815-21
- 14 Pinchot, S. N.; Holen, K.; Sippel, R. S.; Chen, H. (2008): Carcinoid tumors. In: Oncologist 13 (12), S. 1255–1269
- 15 Oberndorfer, S. (1907): Karzinoide Tumoren des Dünndarms. Frankf Z Pathol. 1, S. 426–429
- 16 Williams, E. D.; Sandler, M. (1963): The classification of carcinoid tumours. In: Lancet 1 (7275), S. 238–239.
- 17 Klöppel, G.; Heitz, P. U.; Capella, C.; Solcia, E. (1996): Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. In: World J Surg 20 (2), S. 132–141.
- 18 Solcia, E.; Klöppel, G.; Sobin, L. H. (2000): Histological typing of endocrine tumours. 2nd ed. Berlin: Springer (International histological classification of tumours).
- 19 Klöppel, G.; Perren, A.; Heitz, Ph.U. (2003): Vom Karzinoid zum neuroendokrinen Tumor: Klassifizierung im Magen-Darm-Trakt und Pankreas. Dtsch Arztebl; 100(28-29)
- 20 Rindi, G. (2010): The ENETS guidelines: the new TNM classification system. In: Tumori 96 (5), S. 806–809.
- 21 Rindi, G.; Klöppel, G.; Couvelard, A.; Komminoth, P.; Körner, M.; Lopes, J. M. et al. (2007): TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. In: Virchows Arch. 451 (4), S. 757–762

- 22 Schott, M.; Klöppel, G.; Raffel, A.; Saleh, A.; Knoefel, W. T.; Scherbaum, W. A. (2011): Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. In: *Dtsch Arztebl Int* 108 (18), S. 305–312
- 23 Wittekind, C.; Gradistanac, T. (2012): Aktuelle TNM-Klassifikationen neuroendokriner Tumoren. *Onkologe* 2012; Springer 2012; 18, S.815-824
- 24 Wittekind, Christian (Hg.) (2010): TNM - Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl., Weinheim: Wiley-Blackwell; Wiley-VCH-Verl.
- 25 Boudreaux, J. P.; Klimstra, D. S.; Hassan, M.I M.; Woltering, E. A.; Jensen, R. T.; Goldsmith, S. J. et al. (2010): The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. In: *Pancreas* 39 (6), S. 753–766
- 26 Moertel, C. G.; Weiland, L. H.; Nagorney, D. M.; Dockerty, M. B. (1987): Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. In: *N. Engl. J. Med.* 317 (27), S. 1699–1701
- 27 Yao, J. C.; Hassan, M.; Phan, A.; Dagohoy, C.; Leary, C.; Mares, J. E. et al. (2008): One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. In: *J. Clin. Oncol.* 26 (18), S. 3063–3072
- 28 Parkes, S. E.; Muir, K. R.; al Sheyyab, M.; Cameron, A. H.; Pincott, J. R.; Raafat, F.; Mann, J. R. (1993): Carcinoid tumours of the appendix in children 1957-1986: incidence, treatment and outcome. In: *Br J Surg* 80 (4), S. 502–504.
- 29 Moertel, C. L.; Weiland, L. H.; Telander, R. L. (1990): Carcinoid tumor of the appendix in the first two decades of life. In: *J. Pediatr. Surg.* 25 (10), S. 1073–1075.
- 30 Shapiro, R.; Eldar, S.; Sadot, E.; Papa, M. Z.; Zippel, D. B. (2011): Appendiceal carcinoid at a large tertiary center: pathologic findings and long-term follow-up evaluation. In: *Am. J. Surg.* 201 (6), S. 805–808
- 31 Stinner, B.; Rothmund, M. (2005): Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix. In: *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19 (5), S. 729–738.
- 32 Goede, A. C.; Caplin, M. E.; Winslet, M. C. (2003): Carcinoid tumour of the appendix. In: *Br J Surg* 90 (11), S. 1317–1322
- 33 Connor, S. J.; Hanna, G. B.; Frizelle, F. A. (1998): Appendiceal tumors: retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendectomies. In: *Dis. Colon Rectum* 41 (1), S. 75–80.
- 34 Capella, C.; Solcia, E.; Sobin, L.H; Arnold, R. (2000): Endocrine tumors of the appendix. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (ed) IARC Press, Lyon, S. 99–101
- 35 Klöppel, G.; Perren, A.; Heitz, P. U. (2004): The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1014, S. 13–27.
- 36 McGory, M. L.; Maggard, M. A.; Kang, H.; O'Connell, J. B.; Ko, C. Y. (2005): Malignancies of the appendix: beyond case series reports. In: *Dis. Colon Rectum* 48 (12), S. 2264–2271
- 37 Roy, P.; Chetty, R. (2010): Goblet cell carcinoid tumors of the appendix: An overview. In: *World J Gastrointest Oncol* 2 (6), S. 251–258
- 38 Anderson, N. H.; Somerville, J. E.; Johnston, C. F.; Hayes, D. M.; Buchanan, K. D.; Sloan, J. M. (1991): Appendiceal goblet cell carcinoids: a clinicopathological and immunohistochemical study. In: *Histopathology* 18 (1), S. 61–65.
- 39 Varisco, B.; McAlvin, B.; Dias, J.; Franga, D. (2004): Adenocarcinoid of the appendix: is right hemicolectomy necessary? A meta-analysis of retrospective chart reviews. In: *Am Surg* 70 (7), S. 593–599.
- 40 Jiang, Y.; Long, H.; Wang, W.; Liu, H.; Tang, Y.; Zhang, X. (2011): Clinicopathological features and immunoexpression profiles of goblet cell carcinoid and typical carcinoid of the appendix. In: *Pathol. Oncol. Res.* 17 (1), S. 127–132

- 41 Pham, T. H.; Wolff, B.; Abraham, S. C.; Drelichman, E. (2006): Surgical and chemotherapy treatment outcomes of goblet cell carcinoid: a tertiary cancer center experience. In: *Ann. Surg. Oncol.* 13 (3), S. 370–376
- 42 Klöppel, G. (2003): Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts. *Der Pathologe* 24: 287-296
- 43 Lloyd, R. V. (2003): Practical markers used in the diagnosis of neuroendocrine tumors. In: *Endocr. Pathol.* 14 (4), S. 293–301.
- 44 Bussolati, G.; Volante, M.; Papotti, M. (2001): Classic and recent special stains used in differential diagnosis of endocrine tumors. In: *Endocr. Pathol.* 12 (4), S. 379–387.
- 45 Klöppel, G.; Couvelard, A.; Perren, A.; Komminoth, P.; McNicol, A.; Nilsson, O. et al. (2009): 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. In: *Neuroendocrinology* 90 (2), S. 162–166.
- 46 Virgone, C.; Cecchetto, G.; Alaggio, R.; Ferrari, A.; Bisogno, G.; Conte, M. et al. (2013): Appendiceal Neuroendocrine Tumors (Carcinoid of the Appendix) in Childhood: A Clinical Report From the Italian Trep Project. In: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*
- 47 Spunt, S. L.; Pratt, C. B.; Rao, B. N.; Pritchard, M.; Jenkins, J. J.; Hill, D. A. et al. (2000): Childhood carcinoid tumors: the St Jude Children's Research Hospital experience. In: *J. Pediatr. Surg.* 35 (9), S. 1282–1286.
- 48 Tichansky, D. S.; Cagir, B.; Borrazzo, E.; Topham, A.; Palazzo, J.; Weaver, E. J. et al. (2002): Risk of second cancers in patients with colorectal carcinoids. In: *Dis. Colon Rectum* 45 (1), S. 91–97.
- 49 Tchana-Sato, V.; Detry, O.; Polus, M.; Thiry, A.; Detroz, B.; Maweja, S. et al. (2006): Carcinoid tumor of the appendix: a consecutive series from 1237 appendectomies. In: *World J. Gastroenterol.* 12 (41), S. 6699–6701.
- 50 Sutton, R.; Doran, H. E.; Williams, E M I; Vora, J.; Vinjamuri, S.; Evans, J. et al. (2003): Surgery for midgut carcinoid. In: *Endocr. Relat. Cancer* 10 (4), S. 469–481.
- 51 MacGillivray, D. C.; Heaton, R. B.; Rushin, J. M.; Cruess, D. F. (1992): Distant metastasis from a carcinoid tumor of the appendix less than one centimeter in size. In: *Surgery* 111 (4), S. 466–471.
- 52 Thompson, G. B.; van Heerden, J A; Martin, J. K.; Schutt, A. J.; Ilstrup, D. M.; Carney, J. A. (1985): Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: presentation, management, and prognosis. In: *Surgery* 98 (6), S. 1054–1063.
- 53 Stinner, B.; Kisker, O.; Zielke, A.; Rothmund, M. (1996): Surgical management for carcinoid tumors of small bowel, appendix, colon, and rectum. In: *World J Surg* 20 (2), S. 183–188.
- 54 Dralle, H. (2011): Chirurgische Strategien beim Zufallsbefund eines Appendixkarzinoids. In: *Chirurg* 82 (7), S. 598–606.
- 55 Ramage, J. K.; Ahmed, A.; Ardill, J.; Bax, N.; Breen, D. J.; Caplin, M. E. et al. (2012): Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). In: *Gut* 61 (1), S. 6–32.
- 56 Arnold, R.; Chen, Y.-J.; Costa, F.; Falconi, M.; Gross, D.; Grossman, A. B. et al. (2009): ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. In: *Neuroendocrinology* 90 (2), S. 227–233.
- 57 Rossi, G.; Valli, R.; Bertolini, F.; Sighinolfi, P.; Losi, L.; Cavazza, A. et al. (2003): Does mesoappendix infiltration predict a worse prognosis in incidental neuroendocrine tumors of the appendix? A clinicopathologic and immunohistochemical study of 15 cases. In: *Am. J. Clin. Pathol.* 120 (5), S. 706–711.
- 58 Kulke, M. H.; Mayer, R. J. (1999): Carcinoid tumors. In: *N. Engl. J. Med.* 340 (11), S. 858–868.

- 59 Landry, C. S.; Woodall, C.; Scoggins, C. R.; McMasters, K. M.; Martin, R. C G (2008): Analysis of 900 appendiceal carcinoid tumors for a proposed predictive staging system. In: Arch Surg 143 (7), S. 664-70
- 60 Mullen, J. T.; Savarese, D. M. F. (2011): Carcinoid tumors of the appendix: a population-based study. In: J Surg Oncol 104 (1), S. 41-44.
- 61 Washington, M. K.; Tang, L. H.; Berlin, J.; Branton, P. A.; Burgart, L. J.; Carter, D. K. et al. (2010): Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the appendix. In: Arch. Pathol. Lab. Med. 134 (2), S. 171-175.
- 62 Safioleas, M. C.; Moulakakis, K. G.; Kontzoglou, K.; Stamoulis, J.; Nikou, G. C.; Toubanakos, C.; Lygidakis, N. J. (2005): Carcinoid tumors of the appendix. Prognostic factors and evaluation of indications for right hemicolectomy. In: Hepatogastroenterology 52 (61), S. 123-127.
- 63 Bumm, R.; Harder, F. (2006): Kolon. In: Siewert, J. R. (Hrsg.): Chirurgie. 8. Aufl.; Springer-Verlag. S. 612-635
- 64 Allgöwer, M. (1981): Chirurgische Gastroenterologie. Berlin u.a: Springer.
- 65 Corpron, C. A.; Black, C. T.; Herzog, C. E.; Sellin, R. V.; Lally, K. P.; Andrassy, R. J. (1995): A half century of experience with carcinoid tumors in children. In: Am. J. Surg. 170 (6), S. 606-608.
- 66 D'Aleo, C.; Lazzareschi, I.; Ruggiero, A.; Riccardi, R. (2001): Carcinoid tumors of the appendix in children: two case reports and review of the literature. In: Pediatr Hematol Oncol 18 (5), S. 347-351.
- 67 Rüther A, Göhlen B. (2006): Laparoskopische vs. offene Appendektomie – Systematische Übersicht zur medizinischen Wirksamkeit und gesundheitsökonomische Analyse, Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 49. (1. Auflage). Köln
- 68 Barthlen, W.; Redlich, A.; Frühwald, M.; Vorwerk, P. (2012): Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts In: Fuchs, J. (Hrsg.): Solide Tumoren im Kindesalter. Grundlagen - Diagnostik - Therapie. Stuttgart: Schattauer. S. 281-283
- 69 Prommegger, R.; Obrist, P.; Ensinger, C.; Profanter, C.; Mittermair, R.; Hager, J. (2002): Retrospective evaluation of carcinoid tumors of the appendix in children. In: World J Surg 26 (12), S. 1489-1492.
- 70 Dall'igna, P.; Ferrari, A.; Luzzatto, C.; Bisogno, G.; Casanova, M.; Alaggio, R. et al. (2005): Carcinoid tumor of the appendix in childhood: the experience of two Italian institutions. In: J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 40 (2), S. 216-219.
- 71 Kulkarni, K. P.; Sergi, C. (2013): Appendix carcinoids in childhood: long-term experience at a single institution in Western Canada and systematic review. In: Pediatr Int 55 (2), S. 157-162.
- 72 Volpe, A.; Willert, J.; Ihnken, K.; Treynor, E.; Moss, R. L. (2000): Metastatic appendiceal carcinoid tumor in a child. In: Med. Pediatr. Oncol. 34 (3), S. 218-220.
- 73 Bartsch D. K., Rothmund M. (2006): Endokrine Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und des Pankreas, Kapitel 7.15; In: Siewert, J. R. (Hrsg.): Chirurgie. 8. Aufl.; Springer-Verlag. S. 708-715
- 74 Thomas, L. (2000): Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 5., erw. Aufl. Frankfurt am Main: TH-Books-Verl.-Ges. S. 1000-1003
- 75 Modlin, I. M.; Gustafsson, B. I.; Moss, S. F.; Pavel, M.; Tsolakis, A. V.; Kidd, M. (2010): Chromogranin A--biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. In: Ann. Surg. Oncol. 17 (9), S. 2427-2443.
- 76 Pelizzo, G.; La Riccia, A.; Bouvier, R.; Chappuis, J. P.; Franchella, A. (2001): Carcinoid tumors of the appendix in children. In: Pediatr. Surg. Int. 17 (5-6), S. 399-402.
- 77 Roggo, A.; Wood, W. C.; Ottinger, L. W. (1993): Carcinoid tumors of the appendix. In: Ann. Surg. 217 (4), S. 385-390.

- 78 Heij, H. (2008): Rare tumors. In: Carachi, R.; Grosfeld, J.L.; Azmy, A.F. (eds). The surgery of childhood tumors. 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, S. 453-75.
- 79 Dralle, H.; Schmoll, H. J.; Reiners, Ch.; Parlowsky, T.; Farahati, J.; Feyerabend, T.; Bucsky, P. (2001): Maligne endokrine Tumoren im Kindes- und Jugendalter: Eine interdisziplinäre multizentrische Therapieoptimierungsstudie. Dtsch Arztebl 2001; 98(12):S. 764-767
- 80 Parlowsky, T. (1998): Maligne endokrine Tumoren im Kindes- und Jugendalter. Ergebnisse einer retrospektiven multizentrischen Analyse. Diss.
- 81 Doede, T.; Foss, H. D.; Waldschmidt, J. (2000): Carcinoid tumors of the appendix in children--epidemiology, clinical aspects and procedure. In: Eur J Pediatr Surg 10 (6), S. 372-377.
- 82 Pratt, C.B.; Pappo, A.S. (2002): Management of infrequent cancer of childhood. Carcinoid tumors. In: Pizzo, P.A.; Poplack, D.G. (eds). Pediatric Oncology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, S. 1164.
- 83 Allan, B.; Davis, J.; Perez, E.; Lew, J.; Sola, J. (2013): Malignant neuroendocrine tumors: incidence and outcomes in pediatric patients. In: Eur J Pediatr Surg 23 (5), S. 394-399.
- 84 Scott, A.; Upadhyay, V. (2011): Carcinoid tumours of the appendix in children in Auckland, New Zealand: 1965-2008. In: N. Z. Med. J. 124 (1331), S. 56-60.
- 85 Navalkele, P.; O'Dorisio, M. S.; O'Dorisio, T. M.; Zamba, G.K. D.; Lynch, C. F. (2011): Incidence, survival, and prevalence of neuroendocrine tumors versus neuroblastoma in children and young adults: nine standard SEER registries, 1975-2006. In: Pediatr Blood Cancer 56 (1), S. 50-57.
- 86 Cernaianu, G.; Tannapfel, A.; Nounla, J.; Gonzalez-Vasquez, R.; Wiesel, T.; Tröbs, R.-B. (2010): Appendiceal carcinoid tumor with lymph node metastasis in a child: case report and review of the literature. In: J. Pediatr. Surg. 45 (11), S. e1-5.
- 87 Hatzipantelis, E.; Panagopoulou, P.; Sidi-Fragandrea, V.; Fragandrea, I.; Kolioukas, D. E. (2010): Carcinoid tumors of the appendix in children: experience from a tertiary center in northern Greece. In: J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 51 (5), S. 622-625.
- 88 Neves, G. R.; Chapchap, P.; Sredni, S. T.; Viana, C. R.; Mendes, W. L. (2006): Childhood carcinoid tumors: description of a case series in a Brazilian cancer center. In: Sao Paulo Med J 124 (1), S. 21-25.
- 89 Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser (Vereinbarung zur Kinderonkologie). BAnz. Nr. 129 (S. 4997) vom 13. Juli 2006 (www.g-ba.de/informationen/beschluesse/290)
- 90 Van Gompel, J. J.; Stoddard, E.; Chen, H. (2007): Incidental carcinoid tumors of the appendix: do they affect presentation or prognosis? In: Int Surg 92 (6), S. 331-334.
- 91 Stuhldreier, G.; Haffner, D.; Prall, F.; Vorwerk, P.; Classen, C-F (2011): Appendiceal neuroendocrine carcinoma sized 18 mm with metastasis in one of 36 lymph nodes. In: Eur J Pediatr Surg 21 (6), S. 400-402.
- 92 Marks, S. (1998): Klinische und pathomorphologische Aspekte der Appendicitis. Klinikarzt, 6 / 27, S.183-186
- 93 Bucher, P.; Mathe, Z.; Demirag, A.; Morel, Ph (2004): Appendix tumors in the era of laparoscopic appendectomy. In: Surg Endosc 18 (7), S. 1063-1066.
- 94 Volante, M.; Daniele, L.; Asioli, S.; Cassoni, P.; Comino, A.; Coverlizza, S. et al. (2013): Tumor staging but not grading is associated with adverse clinical outcome in neuroendocrine tumors of the appendix: a retrospective clinical pathologic analysis of 138 cases. In: Am. J. Surg. Pathol. 37 (4), S. 606-612.
- 95 Memon, M. A.; Nelson, H. (1997): Gastrointestinal carcinoid tumors: current management strategies. In: Dis. Colon Rectum 40 (9), S. 1101-1118.

- 96 Brune, M.; Gerdes, B.; Koller, M.; Rothmund, M. (2003): Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes (NETGI) und Zweitkarzinome. Welche Erkrankung tritt klinisch in Erscheinung? In: *Dtsch. Med. Wochenschr.* 128 (46), S. 2413–2417.
- 97 Deftos, L. J. (1991): Chromogranin A: its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker. In: *Endocr. Rev.* 12 (2), S. 181–187.
- 98 Oberg, K. (1996): The ultimate biochemical diagnosis of gastro-enteropancreatic tumours. In: *Digestion* 57 Suppl 1, S. 45–47.
- 99 Nobels, F. R.; Kwekkeboom, D. J.; Coopmans, W.; Schoenmakers, C. H.; Lindemans, J.; De Herder, W W et al. (1997): Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82 (8), S. 2622–2628.
- 100 Eriksson, B.; Oberg, K.; Stridsberg, M. (2000): Tumor markers in neuroendocrine tumors. In: *Digestion* 62 Suppl 1, S. 33–38.
- 101 O'Connor, D. T.; Deftos, L. J. (1986): Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms. In: *N. Engl. J. Med.* 314 (18), S. 1145–1151.
- 102 Nikou, G. C.; Marinou, K.; Thomakos, P.; Papageorgiou, D.; Sanzanidis, V.; Nikolaou, P. et al. (2008): Chromogranin a levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with non-functioning pancreatic endocrine tumours. In: *Pancreatology* 8 (4-5), S. 510–519.
- 103 Tomassetti, P.; Migliori, M.; Simoni, P.; Casadei, R.; Iasio, R. de; Corinaldesi, R.; Gullo, L. (2001): Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. In: *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13 (1), S. 55–58.
- 104 Janson, E. T.; Holmberg, L.; Stridsberg, M.; Eriksson, B.; Theodorsson, E.; Wilander, E.; Oberg, K. (1997): Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. In: *Ann. Oncol.* 8 (7), S. 685–690.
- 105 Kölby, L.; Bernhardt, P.; Swärd, C.; Johanson, V.; Ahlman, H.; Forssell-Aronsson, E. et al. (2004): Chromogranin A as a determinant of midgut carcinoid tumour volume. In: *Regul. Pept.* 120 (1-3), S. 269–273.
- 106 Korse, C. M.; Bonfrer, J. M. G.; Aaronson, N. K.; Hart, A. A M; Taal, B. G. (2009): Chromogranin A as an alternative to 5-hydroxyindoleacetic acid in the evaluation of symptoms during treatment of patients with neuroendocrine Tumors. In: *Neuroendocrinology* 89 (3), S. 296–301.
- 107 Arnold, R.; Wilke, A.; Rinke, A.; Mayer, C.; Kann, P. H.; Klose, K.-J. et al. (2008): Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. In: *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 6 (7), S. 820–827.
- 108 Frilling, A.; Malago, M.; Martin, H.; Broelsch, C. E. (1998): Use of somatostatin receptor scintigraphy to image extrahepatic metastases of neuroendocrine tumors. In: *Surgery* 124 (6), S. 1000–1004.
- 109 Perri, M.; Erba, P.; Volterrani, D.; Lazzeri, E.; Boni, G.; Grosso, M.; Mariani, G. (2008): Octreo-SPECT/CT imaging for accurate detection and localization of suspected neuroendocrine tumors. In: *Q J Nucl Med Mol Imaging* 52 (4), S. 323–333.
- 110 Coursey, C. A.; Nelson, R. C.; Moreno, R. D.; Dodd, L. G.; Patel, M. B.; Vaslef, S. (2010): Carcinoid tumors of the appendix: are these tumors identifiable prospectively on preoperative CT? In: *Am Surg* 76 (3), S. 273–275.

Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person, deshalb ist es nun an der Zeit, mich bei allen Menschen zu bedanken, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Peter Vorwerk, der mir mit seinem Fachwissen jederzeit zur Seite stand, viele seiner freien Abende und Nerven für mich opferte und mir nicht zuletzt auch durch private Gespräche zu einem wertvollen freundschaftlichen Wegbegleiter wurde. Er hat mir in vermeintlichen Sackgassen die nötige Motivation zur Überwindung dieser Hürden gegeben und mir diese Arbeit überhaupt ermöglicht.

Aber auch dem gesamten GPOH-MET Studienteam im „Rapunzeltürmchen“ möchte ich für die Unterstützung und Zusammenarbeit von Herzen danken, ohne sie wäre diese Arbeit nicht realisierbar gewesen.

Nicht minder aufreibend waren die vergangenen Jahre auch für meinen lieben Mann, meine Familie und meine Freunde, die dieses Werk in allen Phasen mit jeder möglichen Unterstützung bedacht haben. Ihnen und ihrer Geduld gilt mein aufrichtiger Dank.

Und zuletzt möchte meinem Vater gedenken, dem ich diese Arbeit gewidmet habe. Er ist im letzten Jahr von uns gegangen und durfte so vieles Schönes, wie auch die Vollendung dieser Arbeit nicht mehr erleben. Er wäre sicher stolz gewesen.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Neuroendokrine Tumore der Appendix im Kindes- und Jugendalter
Daten der GPOH-MET 97 Studie“

in der Universitätskinderklinik mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Peter Vorwerk ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 13.03.2014

Nicole Strugala

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Nicole Marion Strugala
Geburtsname: Boxberger
Geburtsort: Magdeburg
Geburtsdatum: 06.07.1982
Nationalität: deutsch
Familienstand: verheiratet

SCHULAUSSBILDUNG

1989 - 1993 Grundschule am Milchweg, Magdeburg
1993 - 1999 Johann-Gottfried-Herder-Gymnasium
(ehemals J.-Kepler-Gymnasium), Magdeburg
1999 - 2002 Humboldt-Gymnasium, Magdeburg
Jul. 2002 Abitur

HOCHSCHULAUSSBILDUNG

Okt. 2002 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
2004 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2004 - 2007 Famulaturen
Innere Medizin: Pfeiffersche Stiftungen Magdeburg
Gynäkologie: Praxisklinik Prof. Dr. med. Donath, Magdeburg
Allgemeinmedizin: Allgemeinarztpraxis in Magdeburg
Pädiatrie: Sana-Klinik Bergen/ Rügen
Neurologie: Städtisches Klinikum Magdeburg
2007 - 2008 Praktisches Jahr
Chirurgie: Städtisches Klinikum Neunkirchen, Saarland
Innere Medizin: Spital Uster, Schweiz
Pädiatrie: Universitätskinderklinikum Magdeburg
Nov. 2008 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Dez. 2008 Approbation als Ärztin

BERUFLICHE TÄTIGKEIT

Jan. 2009	Anstellung als Assistenzärztin an der Universitätskinderklinik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Jan. 2009 - Apr. 2010	Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Mai 2010 - Okt. 2010	Kinderintensivstation
Nov. 2010 - Feb. 2013	Neuropädiatrie, Päd. Hämatologie und Onkologie
März 2013 - Okt. 2013	Allgemeinpädiatrie
Nov. 2013 - dato	Neonatologie, Neonatologische Intensivstation

WISSENSCHAFTLICHE TÄTIGKEIT

Jan. 2009 - dato	Studienassistentin der GPOH-MET 97 Studie „Maligne endokrine Tumoren im Kindes- und Jugendalter“
------------------	---

Magdeburg, 13.03.2014

Nicole Strugala

Publikationen (unter dem Geburtsnamen Boxberger)

Originalarbeiten in begutachteten Zeitschriften

Hubertus J., Boxberger N., Redlich A., von Schweinitz D., Vorwerk P.: Surgical aspects in the treatment of adrenocortical carcinomas in children: data of the GPOH-MET 97 trial. *Klin Padiatr.* 2012 Apr;224(3):143-7.

Redlich A., Boxberger N., Kurt Werner S., Frühwald M., Rohrer T., Vorwerk P.: Sensitivity of fine-needle biopsy in detecting pediatric differentiated thyroid carcinoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Aug;59(2):233-7.

Redlich A., Boxberger N., Strugala D., Frühwald MC., Leuschner I., Kropf S., Bucsky P., Vorwerk P.: Systemic treatment of adrenocortical carcinoma in children: data from the German GPOH-MET 97 trial. *Klin Padiatr.* 2012 Oct;224(6):366-71.

Boxberger N., Redlich A., Böger C., Leuschner I., von Schweinitz D., Dralle H., Vorwerk P.: Neuroendocrine tumors of the appendix in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Jan;60(1):65-70.

Molineus A., Boxberger N., Redlich A., Vorwerk P.: Time to diagnosis of brain tumors in children: a single-centre experience. *Pediatr Int.* 2013 Jun; 55(3):305-9.

Sachwitz, D., Redlich A., Boxberger, N., Neumann, G., Kuester, D., Aumann, V., Vorwerk, P.: Hemithorakale Verschattung - Seltene Differenzialdiagnosen im Kindesalter. *Kinder- und Jugendmedizin* 2013 (13) 5: 348-353, Schattauer-Verlag

Redlich A., Wechsung K., Boxberger N., Leuschner I., Vorwerk P.: Extra-appendiceal neuroendocrine neoplasms in children – data from the GPOH-MET 97 Study. *Klin Padiatr.* 2013 Nov;225(6):315-9

Aumann, V., Boxberger, N., Heim, M. U., Hartung, K.-J., Sigemund, A.: Patienten mit schwerem angeborenem Protein-C-Mangel. Erfahrungen mit Rivaroxaban bzw. Dabigatran. In: *Hämostaseologie* 4a/2013, Schattauer-Verlag

Buchbeitrag

Redlich, A., Boxberger, N., Vorwerk, P.: Neuroendocrine Tumors of the Appendix. In: Schneider, D. T., Brecht, I. B., Olson, T. A., Ferrari, A. (Hrsg.): *Rare tumors in children and adolescents.* Springer-Verlag, 2012

Abstracts

P. Vorwerk, A. Redlich, N. Boxberger, F. Riepe, P. Bucsky, and D. von Schweinitz. Nebennierenrindenzinome bei Kindern und Jugendlichen - Ergebnisse der GPOH-MET Studie. 4. Gemeinsame Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaften für Pädiatrische Endokrinologie und Pädiatrische Diabetologie 2009 in Kiel.

Boxberger, N.; Leuschner, I.; von Schweinitz, D.; Redlich, A.; Vorwerk, P.: Neuroendokrine Tumoren der Appendix bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 157:135, 2009.

Redlich, A.; Boxberger, N.; Schmid K. W.; Vorwerk, P.: Die Feinnadelbiopsie in der Diagnostik der kindlichen Schilddrüsenkarzinome - Erfahrungen der GPOH-MET Studie. Monatsschrift Kinderheilkunde 157 [Suppl 1]:76, 2009.

P. Vorwerk, A. Redlich, N. Boxberger, P. Bucsky, and D. von Schweinitz. Nebennierenrindenzellkarzinome bei Kindern und Jugendlichen - Ergebnisse der GPOH-MET-Studie. Monatsschrift Kinderheilkunde 157:1058, 2009.

N. Boxberger, H. Krause, U.-B. Liehr, D. Küster, U. Kluba, V. Aumann, A. Redlich and P. Vorwerk. Kontralaterales Nierenzellkarzinom 12 Jahre nach einseitigem Wilmstumor Stadium II - ein Fallbericht. Jahrestagung der Sächsisch-Thüringischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderchirurgie, 04-2011 in Gera

Boxberger N., Redlich A., Leuschner I., Dralle H., von Schweinitz D.: Neuroendokrine Tumore (NET) der Appendix bei Kindern und Jugendlichen. 128. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 2011 in München

A. Giffey; N. Boxberger; V. Aumann; A. Redlich; G. Neumann; H. Krause; P. Vorwerk: Milztorsion als seltene Ursache von Bauchschmerzen im Kindesalter. Jahrestagung der Sächsisch-Thüringischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderchirurgie, 04-2013 in Magdeburg

N. Boxberger, A. Redlich, K. Wechsung, P. Vorwerk: Kinder und Jugendliche mit Nebennierenrindenzellkarzinom - Ergebnisse der GPOH-MET 97 Studie. Jahrestagung der Sächsisch-Thüringischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderchirurgie, 04-2013 in Magdeburg

Vorträge

N. Boxberger, A. Redlich, C. Böger, I. Leuschner, D. von Schweinitz, P. Vorwerk. Neuroendocrine Tumors (NET) of the Appendix in children and adolescents - results and recommendation of the GPOH-MET 97. 2. Midsummer Meeting, 06-2009 in Piechowice, Polen

N. Boxberger, I. Leuschner, D. von Schweinitz, A. Redlich, P. Vorwerk. Neuroendokrine Tumoren der Appendix bei Kindern und Jugendlichen. 105. Jahrestagung für Kinder- und Jugendmedizin, 47. Jahrestagung für Kinderchirurgie, 2009 in Mannheim.

N. Boxberger, C. Böger, A. Redlich, I. Leuschner, and P. Vorwerk. Neuroendokrine Tumoren (NET) der Appendix bei Kindern und Jugendlichen. Jahrestagung der Sächsisch-Thüringischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderchirurgie, 2009 in Dresden.

N. Boxberger. Hirntumore im Kindesalter. Vom Symptom zur Diagnose. 1. Fortbildungsseminar für Kinderkrankenpflege und junge Ärzte/Innen in der Pädiatrischen Hämato-Onkologie, 2010 in Naumburg.

N. Boxberger, A. Redlich, F. Riepe, D. von Schweinitz, P. Vorwerk: Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Nebennierenrindentumoren in Deutschland - Ergebnisse und Ausblick der GPOH-MET Studie. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, 09-2010 Potsdam

N. Boxberger, A. Redlich, F. Riepe, D. von Schweinitz, P. Vorwerk. Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Nebennierenrindentumoren in Deutschland - Ergebnisse und Ausblick

der GPOH-MET Studie. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, 09-2010 Potsdam

N. Boxberger. Schilddrüsenerkrankungen im Kindesalter. 3. Fortbildungsseminar für Kinderkrankenpflege und junge Ärzte/Innen in der Pädiatrischen Hämato-Onkologie, 04-2011 in Dresden

Boxberger N., Redlich A., Leuschner I., Dralle H., von Schweinitz D.: Neuroendokrine Tumore (NET) der Appendix bei Kindern und Jugendlichen. 128. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 2011 in München

N. Boxberger. Invasive ZNS-Aspergillose - eine seltene Komplikation bei akuter lymphatischer Leukämie. 1. Treffen des Arbeitskreises Kinderhämato-Onkologie, 01-2012 in Dresden.

N. Boxberger. Invasive Aspergillusinfektionen bei onkologischen Patienten. 4. Fortbildungsseminar für Kinderkrankenpflege und junge Ärzte/Innen in der Pädiatrischen Hämato-Onkologie, 05-2012 in Dresden

N. Boxberger, A. Redlich, I. Leuschner, H. Dralle, D. von Schweinitz, P. Vorwerk: Management von neuroendokrinen Tumoren (NET) der Appendix bei Kindern und Jugendlichen. Chirurgenkongress München 05-2012

Boxberger, N.: Propranolol, eine wirksame Alternative bei Hämangiomen im Säuglingsalter? Kinderärztliche Fortbildung der Univ.-Kinderklinik Magdeburg, 05-2012 in Magdeburg

Boxberger, N., Vorwerk, P.: Kinder und Jugendliche mit Nebennierenrinde-Karzinomen in Deutschland - Ergebnisse der GPOH-MET 97 Studie. 22. Jahrestagung der Mitteldeutschen Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie (MAPE), 2013 in Dresden

N. Boxberger, A. Redlich, K. Wechsung, P. Vorwerk: Kinder und Jugendliche mit Nebennierenrinden-Karzinomen in Deutschland - Ergebnisse der GPOH-MET 97 Studie. GPOH-Frühjahrstagung, 2013 in Berlin

Poster

P. Vorwerk, A. Redlich, N. Boxberger, F. Riepe, P. Bucsky, D. von Schweinitz. Nebennierenrindenzinome bei Kindern und Jugendlichen - Ergebnisse der GPOH-MET Studie. 4. Gemeinsame Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaften für Pädiatrische Endokrinologie und Pädiatrische Diabetologie, 2009 in Kiel

A. Redlich, N. Boxberger, M. Frühwald, P. Vorwerk. GPOH-MET: Maligne Endokrine Tumoren im Kindes- und Jugendalter. 52. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, 2009 in Gießen

N. Boxberger, A. Redlich, C. Böger, W. Solaß, I. Leuschner, H. Dralle, D. von Schweinitz, P. Bucsky, P. Vorwerk. Neuroendokrine Tumoren der Appendix bei Kindern und Jugendlichen. 3. Sachsen-Anhaltinischer Krebskongress, 2009 in Halle (Saale)

A. Redlich, N. Boxberger, M. Frühwald, P. Vorwerk. GPOH-MET - Maligne Endokrine Tumoren im Kindes- und Jugendalter. 3. Sachsen-Anhaltinischer Krebskongress, 2009 in Halle (Saale)

A. Redlich, N. Boxberger, K. W. Schmid, P. Vorwerk. Die Feinnadelbiopsie in der Diagnostik der kindlichen Schilddrüsenkarzinome - Erfahrungen der GPOH-MET Studie. 105. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, 2009 in Mannheim

A. Secker, U. Kluba, V. Aumann, N. Boxberger, A. Redlich, P. Vorwerk. Intrazerebrale Raumforderungen im Kindes- und Jugendalter: Vom initialen Symptom zur Diagnose - Erfahrungen der Kinderonkologie in Magdeburg. Jahrestagung der Sächsisch-Thüringischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderchirurgie, 2010 in Erfurt

N. Boxberger, A. Redlich, F. Riepe, D. von Schweinitz, P. Vorwerk. Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Nebennierenrindentumoren in Deutschland - Ergebnisse und Ausblick der GPOH-MET Studie. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin 09-2010 Potsdam

P. Vorwerk, A. Redlich, N. Boxberger, D. von Schweinitz. Children and Adolescents with adrenocortical tumors in Germany - Results of the GPOH-MET trial. 42nd Congress of the International Society of Paediatric Oncology, 2010. Boston, USA

N. Boxberger, H. Krause, U.-B. Liehr, D. Küster, U. Kluba, V. Aumann, A. Redlich, P. Vorwerk. Kontralaterales Nierenzellkarzinom 12 Jahre nach einseitigem Wilmstumor Stadium II - ein Fallbericht. Jahrestagung der Sächsisch-Thüringischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderchirurgie 04-2011 in Gera

U. Losemann, A. Redlich, N. Boxberger, P. Vorwerk, M. Frühwald. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome als Zweitmalignom bei Kindern und Jugendlichen - Erfahrungen der GPOH-MET Studie. Jahrestagung der Sächsisch-Thüringischen-Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderchirurgie, 2011 in Gera.

A. Redlich, N. Boxberger, F. Riepe, D. von Schweinitz, P. Vorwerk. Adrenocortical tumors in children and adolescents - results of the german GPOH-MET 97 Trial. 3rd International Adrenal Cancer Symposium, 2011 in Würzburg

N. Boxberger, A. Redlich, K. Wechsung, P. Vorwerk. Kinder und Jugendliche mit Nebennierenrindenzellkarzinom - Ergebnisse der GPOH-MET 97 Studie. Jahrestagung der Sächsisch-Thüringischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderchirurgie, 04-2013 in Magdeburg