

**Aus dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie
der Universität zu Lübeck**

Direktor: Prof. Dr. Alexander Katalinic

**Deskription von NEN Patienten und deren Lebensqualität, Angst und Depression im
Langzeitverlauf nach chirurgischer Therapie**

Eine retrospektive Analyse anhand von Daten des NET-Registers der Klinik für Chirurgie,
UKSH, Campus Lübeck

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von

Hannah Hunold

aus

Olpe

2021

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. nat. Annika Waldmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Eckmann

Tag der mündlichen Prüfung: 8.12.2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 8.12.2021

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Theoretischer Hintergrund	2
1.2. Historie.....	2
1.3. Einteilung neuroendokriner Neoplasien.....	4
1.3.1. Frühere Einteilungsprinzipien und aktuelle Klassifikationen.....	4
1.3.2. Staging	7
1.3.3. Grading	8
1.4. Epidemiologie und Überlebenszeit	8
1.5. Ätiologie und Pathogenese.....	10
1.6. Klinische Symptomatik.....	10
1.6.1. Wachstumsverhalten und hormonelle Aktivität	10
1.6.2. Hypersekretionssyndrome	11
1.6.3. Karzinoid-Syndrom	12
1.7. Diagnostik	14
1.7.1. Histopathologie	15
1.7.2. Labordiagnostik: Tumormarker.....	15
1.7.3. Bildgebung: Radiologie & Nuklearmedizin	16
1.8. Therapie.....	18
1.8.1. Chirurgie: Primariusresektion.....	18
1.8.2. Therapeutische Strategien bei Metastasen.....	19
1.8.3. Medikamentöse Therapie.....	20
1.9. Prognose.....	22
1.10. Lebensqualität und psychische Belastung.....	23
1.10.1. Definitionen der Lebensqualität.....	24
1.10.2. Definition und Beschreibung der Krankheitszeichen einer Depression	27
1.10.3. Definition und Beschreibung der Krankheitszeichen der Angst	27
1.10.4. Lebensqualität und psychische Belastung bei NEN-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung sowie Patienten mit kolorektalen Karzinomen	29
2. Zielsetzung der Arbeit.....	31
3. Material und Methoden	32
3.1. Patientenkollektiv.....	32
3.2. Ablauf der Datenerhebung	33
3.3. Statistische Auswertung.....	34
3.4. Erhebungsinstrumente.....	35
4. Ergebnisse.....	41

4.1. Soziodemographische und klinische Merkmale.....	41
4.2. Klinische Daten.....	43
4.2.1. Tumorlokalisation.....	43
4.2.2. Präoperative Diagnostik.....	44
4.2.3. Symptome und Komorbiditäten.....	46
4.2.4. Operative Therapie.....	48
4.2.5. Tumor-Grading.....	51
4.2.6. Metastasierung.....	52
4.2.7. Postoperative Therapieverfahren.....	53
4.2.8. Nachbeobachtung und Überlebenszeit nach Kaplan-Meier.....	53
4.3. Ergebnisse der Patienten-Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und weiteren Themen.....	57
4.3.1. Klinikspezifischer Fragebogen mit Fragen zur Erkrankung und den individuellen Lebensumständen.....	57
4.3.2. HADS-D.....	59
4.3.3. SF-36.....	61
4.3.4. EORTC QLQ-C30.....	63
4.3.5. EORTC QLQ-GINET21.....	68
4.4. Korrelationsanalysen.....	69
5. Diskussion.....	70
5.1. Soziodemographische und klinische Daten des Studienkollektivs.....	70
5.2. Diagnostik und Therapie im Studienkollektiv.....	72
5.3. Überlebenswahrscheinlichkeiten im Patientenkollektiv.....	74
5.4. Selbst-berichtete Lebensqualität und psychische Belastung der NEN-Patienten.....	74
5.4.1. Lebensqualität.....	75
5.4.2. Angst und Depression.....	82
5.5. Methodendiskussion.....	86
6. Zusammenfassung.....	88
7. Literaturverzeichnis.....	90
8. Anhang.....	106

8.1. Tabellen.....	106
8.2. TNM-Klassifikationen für GEP-NEN (ENETS, Rindi et al. 2006 und 2007).....	114
8.3. Ersterhebungsbogen.....	118
8.4. Nachsorgebogen.....	123
8.5. Klinikspezifischer Fragebogen entwickelt an der Klinik für Chirurgie des UKSH, Campus Lübeck.....	125
8.6. HADS-D.....	131
8.7. SF-36.....	132
8.8. EORTC QLQ-C30.....	135
8.9. EORTC-GINET21.....	137
9. Ethikvotum.....	138
10. Danksagung.....	139
11. Erklärung.....	140
12. Lebenslauf.....	141
13. Publikationsliste.....	142

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung im Patientenkollektiv bei Erstdiagnose	42
Abbildung 2: Anzahl der Erstdiagnosen und operativ behandelten Patienten mit NEN pro Jahr an der Klinik für Chirurgie am UKSH, Campus Lübeck	43
Abbildung 3: Primärtumorlokalisationen im Patientenkollektiv	44
Abbildung 4: Häufigkeiten präoperativ durchgeführter laborchemischer Diagnostik im Patientenkollektiv	45
Abbildung 5: Häufigkeiten präoperativ durchgeführter apparativer Diagnostik im Patientenkollektiv	46
Abbildung 6: Häufigkeiten der präoperativen Symptomatik im Patientenkollektiv	47
Abbildung 7: Häufigkeiten von Begleiterkrankungen im Patientenkollektiv	48
Abbildung 8: Häufigkeiten durchgeführter Operationen im Patientenkollektiv	49
Abbildung 9: Häufigkeiten der Resektionsbefunde nach Primärtumoroperation im Patientenkollektiv	50
Abbildung 10: Häufigkeiten der Differenzierungsgrade der Primärtumoren nach deren Lokalisation	52
Abbildung 11: Häufigkeit und Lokalisation synchroner Metastasen im Patientenkollektiv	52
Abbildung 12: Überlebenszeit nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv	54
Abbildung 13: Überlebenszeit nach Kaplan-Meier differenziert nach OP-Intention	55
Abbildung 14: Überlebenszeit nach Kaplan-Meier differenziert nach dem Metastasenstatus	56
Abbildung 15: Häufigkeiten kritischer Lebensereignisse im Patientenkollektiv	58
Abbildung 16: Häufigkeiten zusätzlicher therapeutischer Methoden im zeitlichen Verlauf im Patientenkollektiv	59
Abbildung 17: Anzahl von und relativer Anteil der Studienteilnehmer mit auffälligen bzw. unauffälligen Werten in der Subskala Depression	60
Abbildung 18: Anzahl von und relativer Anteil der Studienteilnehmer mit auffälligen bzw. unauffälligen Werten in der Subskala Angst	61
Abbildung 19: Ergebnisse (Mittelwerte) des SF-36-Fragebogens im Patientenkollektiv	62
Abbildung 20: Ergebnisse (Mittelwerte) in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 im Patientenkollektiv	64
Abbildung 21: Ergebnisse (Mittelwerte) in den Symptomskalen und Einzelitems des EORTC QLQ-C30 im Patientenkollektiv	64
Abbildung 22: Vergleich der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 im untersuchten Kollektiv mit altersadjustierten Referenzwerten der weiblichen, deutschen Normalbevölkerung (Referenzwerte	66
Abbildung 23: Vergleich der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 im untersuchten Kollektiv mit altersadjustierten Referenzwerten der männlichen, deutschen Normalbevölkerung (Referenzwerte berechnet nach Waldmann et al. (2013))	67
Abbildung 24: Ergebnisse (Mittelwerte) der Scores des EORTC QLQ-GINET21 im Patientenkollektiv	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleichende Übersicht über die WHO-Klassifikationen 2000, 2010 und 2017	5
Tabelle 2: Vergleich der WHO-Klassifikation 2010 und 2017 von NEN bzw. PanNEN.....	7
Tabelle 3: Proliferationsbasiertes Grading für NEN	8
Tabelle 4: Hypersekretionssyndrome funktionell aktiver NEN	11
Tabelle 5: Karzinoid-Syndrom: mögliche Symptome und ihre Häufigkeiten.....	13
Tabelle 6: Soziodemographische und klinische Daten des Patientenkollektivs.....	41
Tabelle 7: Schweregrade der Komplikationen nach der durchgeführten Operation	51
Tabelle 8: 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten differenziert nach OP-Intention	55
Tabelle 9: 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten differenziert nach dem Metastasenstatus	56
Tabelle 10: Anzahl ausgefüllter HADS-D Fragebögen zu den Befragungszeitpunkten T1-T5	60
Tabelle 11: Analyse der Summenscores des SF-36: Mittelwerte und Standardabweichungen der Körperlichen und Psychischen Summenskala (T1-T5).....	63
Tabelle 12: HADS-D Anzahl auffälliger Depressionsscores (Cut Off Wert ≥ 11 Punkte).....	106
Tabelle 13: HADS-D Anzahl auffälliger Depressionsscores (Cut Off Wert ≥ 8 Punkte).....	106
Tabelle 14: HADS-D Anzahl auffälliger Angstscores (Cut Off Wert ≥ 8 Punkte).....	106
Tabelle 15: Zusammenhang zwischen den Angst- und Depressionsscores des HADS-D und der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 zu T1	106
Tabelle 16: Zusammenhang zwischen den Angst- und Depressionsscores des HADS-D und der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 zu T2	107
Tabelle 17: Zusammenhang zwischen den Angst- und Depressionsscores des HADS-D und der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 zu T3	107
Tabelle 18: Zusammenhang zwischen den Funktionsskalen und des allgemeinen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 zu T1	107
Tabelle 19: Zusammenhang zwischen den Funktionsskalen und des allgemeinen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 zu T2	108
Tabelle 20: Zusammenhang zwischen den Funktionsskalen und des allgemeinen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 zu T3	108
Tabelle 21: Zusammenhang zwischen den Symptomskalen und des allgemeinen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 zu T1	109
Tabelle 22: Zusammenhang zwischen den Symptomskalen und des allgemeinen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 zu T2	109
Tabelle 23: Zusammenhang zwischen den Symptomskalen und des allgemeinen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 zu T3	110
Tabelle 24: Zusammenhang zwischen den Skalen des EORTC GINET.21 und des allgemeinen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 zu T1	111
Tabelle 25: Zusammenhang zwischen der Sozialen Funktion des EORTC GINET.21 und des EORTC QLQ-C30 zu T1.....	111
Tabelle 26: Zusammenhang zwischen den Skalen des EORTC GINET.21 und des allgemeinen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 zu T2	112
Tabelle 27: Zusammenhang zwischen der Sozialen Funktion des EORTC GINET.21 und des EORTC QLQ-C30 zu T2.....	112
Tabelle 28: Zusammenhang zwischen den Skalen des EORTC GINET.21 und des allgemeinen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 zu T3	113
Tabelle 29: Zusammenhang zwischen der Sozialen Funktion des EORTC GINET.21 und des EORTC QLQ-C30 zu T3.....	113

Abkürzungsverzeichnis

5-HIES	5-Hydroxyindolylessigsäure
5-J-ÜLR	5-Jahres-Überlebensrate
α -HCG	alpha-Humanes Choriongonadotropin
ÜLR	Überlebensrate
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APUD	Amine Precursor Uptake and Decarboxylation
BZ	Blutzucker
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CgA	Chromogranin A
CT	Computer-Tomographie
CUP	Cancer of Unknown Primary
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DOTANOC	DOTA-1-Nal3-octreotide
DOTATATE	DOTA-(Tyr ³)-octreotate
DOTATOC	DOTA(0)-Phe(1)-Tyr(3)-octreotide
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Auflage
ED	Erstdiagnose
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	EORTC Core Quality of Life Questionnaire
EORTC QLQ-GINET21	EORTC Quality of Life Questionnaire - Neuroendocrine Carcinoid Module
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FDG	Fluor-Deoxy-Glukose
FNA	Feinnadelaspiration
G (z. B. G1, G2, ...)	Grading
Ga-68	Gallium-68 (radioaktives Nuklid)
GEP-NEN	Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien
GI	gastrointestinal
GRH	Growth-hormone-releasing peptide
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version
HPF	high-power field (1 HPF \cong 2 mm ²)
HrQoL	Health related quality of life (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (von engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Conditions)
IFN- α / γ	Interferon alpha / gamma
IGF-1	Insulin like growth factor-1
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall

Ki-67	„Kiel 67“-Antigen (Proliferationsmarker in Zellpopulationen)
LAR-Octreotid	Long-Acting-Release-Octreotid
LK	Lymphknoten
LQ	Lebensqualität
MANEC	gemischte adeno-neuroendokrine Karzinome (mixed adenoneuroendocrine carcinomas)
MEN-1/-2	Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 / 2
MIB-1	Molecular Immunology Borstel-1
MiNEN	Mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NEC	neuroendokrines Karzinom
NEN	neuroendokrine Neoplasie
NET	neuroendokriner Tumor
NF 1	Neurofibromatose Typ 1
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PanNEN	Pankreatische Neuroendokrine Neoplasie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET-CT	Kombinierte PET & Computertomographie
PP	pankreatisches Polypeptid
PRRT	Peptidrezeptor-vermittelte Radiotherapie
RKI	Robert Koch-Institut
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results program
SF-36	Short Form-36
Sig.	Signifikanz
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computer-Tomography
SSA	Somatostatin-Analoga
SSRI	Serotonin Wiederaufnahmehemmer
SRS	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie
SST	Somatostatin
SSTR	Somatostatin-Rezeptor
TME	transanale endoskopische Mikrochirurgie
TNM	Tumor-Klassifikationssystem (Tumor, Nodus, Metastasen)
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
VHL	von-Hippel-Lindau-Syndrom
VIP	Vasoaktives intestinales Polypeptid
WHO	World Health Organization
WHOQOL	World Health Organization Quality of Life

1. Einleitung

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) sind eine seltene, biologisch sehr heterogene Tumorgruppe, die den Gastrointestinaltrakt und die Lunge betreffen. Zum Teil besitzen sie die Fähigkeit zur Sekretion systemisch wirksamer Hormone, welche zu spezifischen Syndromen führen können. Der Großteil der NEN wachsen langsam und verdrängend und verursachen so nur eine unspezifische Symptomatik, die nicht selten über Jahre bis Jahrzehnte andauert. Hieraus ergeben sich stark variierende klinische Manifestationen der NEN-Entitäten (1).

Neben einer kurativ intendierten Tumorresektion beinhalten die Therapieregime von NEN eine adäquate Symptomkontrolle, insbesondere bei Hypersekretionssyndromen, da sich diese zusätzlich nachteilig auf die Lebensqualität der Patienten und Patientinnen¹ auswirken können (2). Auch psychische Störungen, respektive Angst- und Depressionsleiden, können sich bei NEN-Patienten gehäuft manifestieren (3,4). Deshalb sollte die Therapie nicht nur darauf abzielen das (rezidivfreie) Überleben zu verlängern, sondern auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychische Gesundheit der Patienten zu erhalten bzw. zu verbessern (5). Die vorgenannten Parameter sollten deshalb im Krankheits- und Therapieverlauf erhoben und in angemessenen Zeitabständen reevaluiert werden, um mittels eines genauen Monitorings ein bedarfsorientiertes, adäquates Eingreifen zu ermöglichen.

Bisher ist nur wenig darüber bekannt, inwiefern sich die physische und psychische Gesundheit von NEN-Patienten im Langzeitverlauf verändern, insbesondere nach chirurgischer Therapie. Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher die Erfassung und Beurteilung der Lebensqualität sowie der psychischen Belastung von NEN-Patienten. Untersucht werden soll, wie sich die Werte im postoperativen Verlauf verhalten, ob sich eine Normalisierung derselben im zeitlichen Verlauf zeigt und ob die Lebensqualität mit der psychischen Gesundheit assoziiert ist. Zudem sollen die erhobenen Daten zu Lebensqualität, Angst und Depression mit Referenzdaten der Allgemeinbevölkerung und von Patienten mit kolorektalen Karzinomen verglichen werden, um zu erörtern, ob sich Abweichungen bezüglich der untersuchten Parameter ergeben.

¹ In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten sind dabei ausdrücklich mitgemeint.

Die Erfassung der genannten Parameter bei 90 Patienten mit NEN im Langzeitverlauf (1991-2015) erfolgte mittels der validierten Fragebögen SF-36, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-GINET21 und HADS-D. Darüber hinaus wurden soziodemographische und klinische Daten mittels eines weiteren Fragebogens erhoben, der in der Klinik für Chirurgie des UKSH, Campus Lübeck, im Rahmen einer früheren Doktorarbeit zu dem Thema entwickelt wurde (6).

1.1. Theoretischer Hintergrund

Der Begriff Neuroendokrine Neoplasie (NEN) umfasst sowohl die gut und mäßig differenzierten neuroendokrinen Tumoren (NET) als auch die aggressiven neuroendokrinen Karzinome (NEC) und ersetzt seit der WHO-Klassifikation 2010 frühere Begriffe wie „Karzinoid“ und Ähnliches. Sie entstammen den Zellen der Neuralleiste und zeichnen sich durch die Fähigkeit aus, Hormone ins Blut zu sezernieren. Die Mehrzahl dieser Tumoren sezerniert keine Hormone in die Blutbahn, ist also funktionell inaktiv. Sie wachsen eher langsam und fallen deshalb zumeist erst spät durch ihr verdrängendes Wachstum auf. Etwa 1/3 der NEN sind funktionell aktiv und führen durch die von ihnen produzierten Hormone zu charakteristischen klinischen Symptomen (z. B. Hyperinsulinämie bei Insulinomen).

Der Großteil dieser Tumorentität ist im Magen-Darm-Trakt lokalisiert (7). NEN treten meistens sporadisch auf. In seltenen Fällen besteht eine Assoziation mit familiären Syndromen, wie z. B. der Multiplen Endokrinen Neoplasie (MEN-1) oder dem von-Hippel-Lindau-Syndrom (8).

1.2. Historie

Die ersten Aufzeichnungen über diese Tumorentität stammen aus dem späten 19. Jahrhundert. Die Mediziner T. Langhans (1867), O. Lubarsch (1888) und W. Bramwell Ransom (1890) stießen bei Autopsien auf Tumoren, die sich in Morphologie und Wachstumsverhalten von den bis dahin bekannten Adenokarzinomen des Darms unterschieden. Es sollten allerdings noch einige Jahre vergehen, bis der Münchner Pathologe S. Oberndorfer im Jahre 1907 diese Tumoren als Erster als eigenständige Entität erfasste und den Begriff „Karzinoid“ prägte. Er hob hervor, dass sie sich vor allem durch ihr vergleichsweise gutartiges Verhalten von den aggressiveren Karzinomen des Dünndarms unterschieden. Einige Jahre später (1929) korrigierte

er sich selbst insoweit, als dass er die „Karzinoide“ als potentiell maligne und metastasierende Tumoren einstufte (9).

Im Jahr 1914 konstatierten P. Masson und A. Gosset, dass sich Karzinoide aus den Enterochromaffinen (EC)- Zellen des Darms bzw. den Kulchitsky-Zellen der Lunge entwickeln. Zu dieser Erkenntnis gelangten sie, da die Tumorzellen und ebenso die EC- bzw. Kulchitsky - Zellen einen argentaffinen Charakter (Fähigkeit zur Aufnahme und Reduktion von Silber) aufwiesen. 1938 konnte F. von Feyrter diese „hellen“ Zellen, wie er sie aufgrund ihres Färbeverhaltens bezeichnete, in verschiedenen Organen nachweisen, weshalb er sie unter dem Terminus „Diffuses neuroendokrines System“ zusammenfasste (9,10).

A. Pearse entdeckte im Jahr 1966 eine gemeinsame biochemische Charakteristik der endokrinen Zellen, und zwar die Aufnahme und Decarboxylierung von 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) zu Serotonin, weshalb er sie unter dem Begriff „APUD“ (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) zusammenfasste. Aus ihnen hervorgehende Tumore wurden entsprechend als APUDome bezeichnet. Heute wird diese Bezeichnung nicht mehr verwendet, da gezeigt werden konnte, dass nicht alle neuroendokrinen Zellen Hormone produzieren. Man spricht stattdessen vom diffusen neuroendokrinen System (DNES) (9).

Die klinische Manifestation, die mit den Karzinoid-Tumoren einhergeht, wurde erstmals von A. J. Scholte beschrieben. Er entdeckte 1931 autopsisch ein Dünndarm-Karzinoid bei einem Patienten, der zuvor unter Diarrhoe, Teleangiektasien, Zyanose, peripheren Ödemen und Husten litt. Außerdem dokumentierte er, dass sowohl die Trikuspidalklappe, als auch das rechte Vorhofendokard verdickt und verhärtet waren, was nach heutigem Wissensstand auf eine mit dem Karzinoidsyndrom vergesellschaftete Endokardfibrose zurückzuführen ist (11,12).

Der Terminus „Karzinoid-Syndrom“ wurde schließlich 1954 von A. Thorson und dessen Kollegen geprägt, die den charakteristischen Symptomkomplex (Trikuspidalinsuffizienz, Bronchokonstriktion, periphere vasomotorische Symptome, Zyanose, Diarrhoe) bei Patienten mit hepatisch metastasierten Dünndarmkarzinoiden beobachteten (9,13,14).

1.3. Einteilung neuroendokriner Neoplasien

Auch wenn generell allen NEN ein malignes Potential zugewiesen wird, zeigen sie doch große Unterschiede in ihren pathologisch-morphologischen Eigenschaften und ihrem biologischen Verhalten. Es erwies sich somit lange Zeit als schwierig, eine einheitliche Einteilung dieser Tumoren zu finden (15). Zudem führten Fortschritte diagnostischer Methoden, wie z. B. neue biochemische, immunhistochemische und molekulargenetische Techniken, zu einem wachsenden Verständnis der NEN. Hierdurch wuchs der Bedarf differenzierter Einteilungsprinzipien, um der Heterogenität der verschiedenen Tumorentitäten gerecht zu werden (14).

1.3.1. Frühere Einteilungsprinzipien und aktuelle Klassifikationen

Die erste Klassifikation der NEN wurde 1963 von E. D. Williams und M. Sandler vorgestellt. Sie teilten die Karzinoide nach ihrem embryologischen Ursprung ein (16):

- Vorderdarm (foregut): Magen, Duodenum, Pankreas, Lunge
- Mitteldarm (midgut): Jejunum, Ileum, Appendix, Zäkum
- Enddarm (hindgut): Restkolon, Rektum

In der klinischen Praxis erwies sich diese Einteilung als wenig hilfreich, da sie die heterogene Biologie und Funktionalität der verschiedenen Tumoren nicht ausreichend berücksichtigte. Darum wurden in den folgenden Jahrzehnten zahlreiche neue Ansätze zur Einordnung der NEN vorgebracht (15).

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) führte 1980 für alle neuroendokrinen Neoplasien den Terminus „Karzinoide“ ein. Diese wurden abgegrenzt von u. a. pankreatischen Tumoren, Merkelzell-Karzinomen und Paragangliomen. Die biologische Aktivität der Tumore blieb aber weiter unberücksichtigt. Somit blieb auch die prognostische Aussagekraft dieser Einteilung limitiert (14).

Darum schlugen Capella et al. 1994 eine klinisch-pathologische Klassifikation für die endokrinen Tumoren von Lunge, Pankreas und des Gastrointestinaltraktes vor. Ihr System beruhte auf makroskopischen (Primärlokalisation, Tumorgröße und -invasion),

histopathologischen (histologischer Differenzierungsgrad, Angioinvasion, Proliferationskapazität,) und klinischen (z. B. Symptomatik durch Hypersekretion von Hormonen, familiäre Syndrome) Kriterien. Außerdem empfohlen sie anstelle des Begriffs „Karzinoid“ die Bezeichnung „neuroendokriner Tumor“ zu wählen, um dem uneinheitlichen biologischen und funktionellen Verhalten der Tumoren gerecht zu werden (14,17).

Basierend auf den Einteilungsprinzipien von Capella et al., veröffentlichte die WHO im Jahr 2000 eine neue Klassifikation, die erstmals auch eine Aussage bezüglich der Dignität der Tumoren erlaubte. Unter Berücksichtigung der histopathologischen Differenzierung, der Tumorgöße und -invasion, dem Vorhandensein von Metastasen, der Angioinvasion, des Proliferationsindex und der hormonellen Aktivität wurden fünf verschiedene Typen von NEN unterschieden (vgl. Tabelle 1). Auf lange Sicht erschien aber auch diese Unterteilung als ungenügend differenziert, da insbesondere die Tumoren mit fraglicher Dignität (hoch differenzierte NEN) eine zu große Gruppe darstellten (18,19).

Die WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2010 geht von der Annahme aus, dass alle gastroenteropankreatischen NEN (GEP-NEN) ein malignes Potenzial besitzen, sich jedoch hinsichtlich ihrer Wahrscheinlichkeit zu metastasieren unterscheiden. Sie stellt einen Meilenstein in der Klassifikation der NEN dar, da das Tumorgrading auf den Proliferationsindex Ki-67 bezogen wurde, entsprechend den Vorschlägen der Europäischen Neuroendokrinen Tumorsociety (ENETS). Dieses ist grundlegend, da die NEN in der konventionellen Histomorphologie lange Zeit wie gut differenzierte Tumoren erschienen. Die WHO-Klassifikation 2010 unterteilt die NEN in gut differenzierte neuroendokrine Tumoren (NET) G1, mit einem Ki-67 < 3 %, NET G2 mit einem Ki-67 von 3–20 % und in die neuroendokrinen Karzinome (NEC) mit einem Ki-67 > 20%. Basierend darauf wurde eine in der Klinik handhabbare TNM-Klassifikation erstellt (20).

Tabelle 1: Vergleichende Übersicht über die WHO-Klassifikationen 2000, 2010 und 2017

(vereinfachte Darstellung)

WHO 2000	WHO 2010	WHO 2017 (für PanNEN)
Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor	Neuroendokriner Tumor NET G1	Neuroendokriner Tumor NET G1

	NET G2	NET G2 NET G3
Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom		
Niedrig differenziertes Neuroendokrines Karzinom	Neuroendokrines Karzinom NEC G3	neuroendokrines Karzinom NEC G3
Gemischtes endokrin-exokrines Karzinom	Gemischtes adeno-neuroendokrines Karzinom (MANEC)	Gemischt neuroendokrine-nicht-neuroendokrine Neoplasie (MiNEN)
Tumor-ähnliche Läsion	Hyperplastische und präneoplastische Läsion	

modifiziert nach Ueda et al. (2017) und Anlauf (2011)

Vorläuferläsionen von NEN werden als hyperplastische und präneoplastische Läsionen beschrieben. Eine besondere Gruppe bilden die gemischt adeno-neuroendokrinen Karzinome (MANEC, mixed adeno-neuroendocrine carcinoma), welche neben einem Anteil an neuroendokrinen Zellen auch solche aufweisen, die Adeno- bzw. Plattenepithelkarzinome charakterisieren (21).

Im Jahr 2017 erschien eine aktualisierte Version der WHO-Klassifikation für NEN des Pankreas. Diese unterscheidet zusätzlich gut differenzierte G3-NET und schlecht differenzierte G3-NEC (22–24). Diese Neuerung beruht auf der Erkenntnis, dass NEN mit einem Proliferationsindex Ki-67 > 20 % (G3) eine inhomogene und biologisch diverse Gruppe bilden, woraus sich verschiedene therapeutische Herangehensweisen ergeben. Der Begriff MANEC wurde durch MiNEN (Mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm) ersetzt. Hierdurch sollen die zellulären und biologischen Eigenschaften dieser Subgruppe besser charakterisiert werden (vgl. Tabelle 2) (25).

Die WHO-Klassifikation wird durch spezifische TNM-Klassifikationen für die jeweiligen Tumorentitäten / -lokalisationen ergänzt (s. u.) (26–28).

Tabelle 2: Vergleich der WHO-Klassifikation 2010 und 2017 von NEN bzw. PanNEN

WHO 2010	Ki-67 (%)	Mitose-Index*	WHO 2017 (PanNET)	Ki-67 (%)	Mitose-Index*
Hoch differenzierte NET:			Hoch differenzierte NET:		
NET G1	< 2	< 2/10	NET G1	< 3	2/10
NET G2	2-20	2-20/10	NET G2	3-20	2-20/10
			NET G3	> 20	> 20/10
Niedrig differenzierte NET:			Niedrig differenzierte NET:		
NEC G3	> 20	> 20/10	NEC G3	> 20	> 20/10

*Mitose-Index: Auszählung von Anzahl der Zellen in Mitose pro HPF

[HPF: Hauptgesichtsfeld (high power field); 1 HPF \cong 2 mm²]

modifiziert nach Choe et al. (2019)

1.3.2. Staging

Im Rahmen der ENETS Konsensusempfehlung von 2006/07 wurden eine TNM-Klassifikation und ein Gradingssystem (s. u.) für GEP-NEN entwickelt, die zum Ziel haben, über eine einheitliche Einteilung und standardisierte Therapieansätze eine bessere prognostische Einschätzung der NEN zu ermöglichen (28,29). Diese wurden im Jahr 2016 aktualisiert.

Die TNM-Klassifikation ermöglicht die Einschätzung eines Tumors anhand seiner anatomischen Ausdehnung (Größe und Infiltrationstiefe des Primärtumors (T), Befall regionärer Lymphknoten (N) und Vorliegen von Fernmetastasen (M)) (30,31).

Die ENETS veröffentlichte für die verschiedenen Tumorgruppen des Vorderdarms (Magen, Duodenum, Pankreas), als auch die des Mittel- und Hinterdarms (Ileum, Jejunum, Appendix, Zäkum, Kolon, Rektum) ein jeweils eigenes Stagingssystem (vgl. TNM Staging im Anhang) (26,27).

Auch die UICC (Union Internationale Contre le Cancer) hat im Jahr 2010 eine Aktualisierung der TNM-Klassifikation herausgegeben, die sich in nahezu allen Punkten mit der der ENETS-Einteilung deckt. Abweichungen ergeben sich jedoch bei der Klassifizierung von Appendix, Pankreas und den niedrig-differenzierten NEC (30).

Deshalb empfiehlt sich in diesen Fällen eine Gegenüberstellung der beiden gebräuchlichen TNM-Klassifikationen (32). Ein weiteres System zur Stadieneinteilung der NEN wurde von der AJCC (American Joint Committee on Cancer) entwickelt und ist aktuell in der 8. Auflage (2017) erhältlich (33–35).

1.3.3. Grading

Eine möglichst präzise Bestimmung des Gradings der NEN ist essentiell für die Einschätzung der Prognose und die Erstellung eines entsprechenden Behandlungskonzeptes. Hierfür wird die proliferative Aktivität durch das Markerprotein Ki-67 und/oder durch Auszählung der Mitosen pro 10 High Power Fields (HPF) ausgewertet. Für den Mitoseindex sollten mindestens 40 HPF (Hauptgesichtsfeld, 1 HPF = 2 mm²) mit höchster mitotischer Aktivität beurteilt werden. Das Protein Ki-67 wird mithilfe des monoklonalen Antikörpers MIB-1 (Molecular Immunology Borstel-1) immunhistochemisch angefärbt und als Proliferationsmarker in Tumorzellen genutzt. Der Index wird angegeben als % MIB-1-positiver Zellen und sollte optimalerweise anhand von 2000 Zellen ermittelt werden. Je höher der Index, umso schneller wächst der Tumor (26,36). Mit Hilfe der vorgenannten Marker kann die Tendenz zur Metastasierung eines Tumors abgeschätzt werden (37). Anhand dieser Kriterien veröffentlichte die ENETS in den Jahren 2006/07 ein Gradingssystem für NEN (vgl. Tabelle 3) (26,38).

Tabelle 3: Proliferationsbasiertes Grading für NEN

Grad	Ki-67-Index (%)	Mitose-Index**
G1	≤ 2	< 2
G2	3-20	2-20
G3	> 20	> 20

**Mitose-Index: Auszählung von Anzahl der Zellen in Mitose pro 10 HPF

modifiziert nach Rindi et al. (2006)

1.4. Epidemiologie und Überlebenszeit

Die NEN sind eine seltene Tumorentität und machen insgesamt etwa 0,5 % aller malignen Tumoren aus (7). Basierend auf Daten aus der US-amerikanischen SEER-Datenbank

(Surveillance, Epidemiology, and End Results) zeigt sich ein Anstieg der Inzidenz von 1,09 (1937) auf 6,98 (2012) pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Jedoch variiert die Inzidenz sehr stark in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft und Lokalisation des Primärtumors (39). Scherübl et al. konnten ebenfalls einen Anstieg der Inzidenzraten in Deutschland im zeitlichen Verlauf aufzeigen, nämlich von 0,45 (1976) auf 2,53 (2006) (40).

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose liegt in den USA bei 63 Jahren (41). Hier sei angemerkt, dass anhand von Daten des Deutschen NET-Registers aus den Jahren 1999 bis 2010 ein wesentlich jüngeres, mittleres Erkrankungsalter von 56,4 Jahren ermittelt wurde (42).

Sowohl die steigende Inzidenz als auch das zunehmend jüngere Erkrankungsalter ist möglicherweise auf ein besseres Verständnis dieser Neoplasien und damit eine genauere, differenziertere Diagnostik zurückzuführen. Eine über die Jahrzehnte hin uneinheitliche Nomenklatur, sowie vielfach revidierte und modifizierte Klassifikationen der NEN könnten ebenfalls zu diesen Unterschieden geführt haben (40,41).

Die laut Analysen der SEER-Datenbank (1973-1999) am häufigsten von NEN betroffenen Organsysteme waren der Gastrointestinaltrakt (64,3 %) und das bronchopulmonale System (27,9 %). Zu den häufigsten Primärlokalisationen zählten der Dünndarm (28,5 %) und das Kolorektum (28,6 %). Pankreatische NEN fanden sich nur bei 0,73 % und solche der Appendix bei 4,8 % (7).

Begum et al. berichten hiervon abweichende Lokalisationshäufigkeiten anhand von Daten des deutschen NET-Registers aus dem Zeitraum 1999-2010. Hier waren das Pankreas (34,2 %) und der Dünndarm (25,8 %) die häufigsten Lokalisationen von Primärtumoren. NEN der Lunge waren vergleichsweise selten (3,5 %). Bei ca. 13,6 % der Fälle handelte es sich um ein CUP (Cancer of unknown primary), d. h., dass kein Primärtumor gefunden werden konnte (42). In der SEER-Datenbank finden sich keine Angaben zur Häufigkeit von CUP.

Daten aus der SEER-Datenbank (1973-2007) ergaben eine absolute 5-Jahres-Überlebensrate von 68,1 % übergreifend für alle NEN-Entitäten. Die höchste 5-Jahres-Überlebensrate zeigte sich bei Patienten mit Primärtumorlokalisation im Rektum (88,5 %), die niedrigste für solche mit pankreatischem Primärläsion (37,6 %) (43). Die Einführung der Koloskopie im Rahmen der Früherkennung des kolorektalen Karzinoms hat außerdem dazu geführt, dass die im Rektum lokalisierten NEN zunehmend in früheren Stadien diagnostiziert werden und dann einer kurativen Therapie zugänglich sind (44).

Vor allem bei fortgeschrittenen, metastasierten Tumoren zeigte sich in den letzten Jahrzehnten ein relevanter Anstieg der Überlebenszeit. Yao et al. konnten bei Patienten mit Fernmetastasen einen Anstieg der mittleren Überlebenszeit von 18 Monaten (Jahr der ED: 1973-1987) auf 39 Monate (Jahr der ED: 1988-2004) aufzeigen. Diese Entwicklung ist möglicherweise auf die Einführung des Somatostatinrezeptoranalogen (SSA) Octreotid im Jahr 1987 zurückzuführen, da das Medikament die Tumorprogression entscheidend verlangsamt (41,45).

1.5. Ätiologie und Pathogenese

Über die zugrundeliegenden Ursachen der NEN ist bis jetzt noch wenig bekannt. Sie treten überwiegend sporadisch auf. Für einige Tumorgruppen ist jedoch ein hereditäres Risiko bekannt. So besteht eine Assoziation von NEN mit autosomal-dominant vererbten familiären Tumorsyndromen, wie den multiplen endokrinen Neplasien (beruhend auf Mutationen im Tumorsupressorgen Menin (MEN-1) bzw. Aktivierung des RET-Protoonkogens (MEN-2)), der Neurofibromatose Typ 1 (NF 1; Mutationen des Neurofibromin 1-Gens) und dem von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL; Mutationen des HL-Gens) (46–49).

1.6. Klinische Symptomatik

Die Symptomatik von Patienten mit NEN ist abhängig von der Lokalisation des Primarius, der Ausdehnung und des Wachstumsverhalten des Tumors, sowie der Art der von den Tumorzellen freigesetzten Hormone.

1.6.1. Wachstumsverhalten und hormonelle Aktivität

Die Wachstumsgeschwindigkeit neuroendokriner Tumoren ist individuell sehr unterschiedlich. Sie sollte genau beurteilt werden, da sie eine Indikationsstellung für eine antiproliferative Therapie darstellt (vgl. Medikamentöse Therapie) und die Progredienz des Tumors ein wichtiger Einflussfaktor auf die Lebensqualität des Patienten ist.

Aufgrund ihres zumeist langsamen Wachstums werden gut differenzierte NEN oft erst dann diagnostiziert, wenn sie bereits eine kritische Größe erreicht haben oder Fernmetastasen

vorliegen. Ein kurativer Therapieansatz ist dann meist nicht mehr möglich. Die selteneren niedrig differenzierten NEC wachsen hingegen recht schnell (50).

Die Mehrzahl der NEN ist funktionell inaktiv, sezerniert also keine Hormone. In diesen Fällen zeichnet sich meist erst spät eine Symptomatik ab, die dann vor allem durch das verdrängende Tumorwachstum geprägt ist. So kann es zu Obstruktionen, Blutungen und Infiltrationen von Nachbarorganen oder umgebenden Strukturen kommen (51). Auch funktionell inaktive NEN können eine ektope Produktion verschiedener Peptide wie z. B. Chromogranin A, NSE, α -HCG, u. a. aufweisen. Durch sie werden zwar keine Hypersekretionssyndrome hervorgerufen, doch können sie zu diagnostischen Zwecken genutzt werden (vgl. Labordiagnostik: Tumormarker) (52).

Nur etwa 30-40 % aller NEN sind hormonell aktiv, das heißt, dass in den Tumoren immunhistochemisch eine Hormonproduktion nachgewiesen werden kann. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die NEN auch zwangsweise symptomatisch werden. In einer Vielzahl der Fälle führen leicht erhöhte Hormonspiegel nicht zu Beschwerden oder können durch vermehrten Abbau in der Leber kompensiert werden (50,53).

1.6.2. Hypersekretionssyndrome

Bei funktionell aktiven NEN wird das Krankheitsbild durch die Hypersekretion bestimmter Peptidhormone geprägt, was sich in jeweils spezifischen klinischen Syndromen äußert. Einen Überblick über mögliche Syndrome bietet Tabelle 4. Es ist anzumerken, dass noch weitere, seltenere funktionelle Syndrome existieren, die hier nicht mit aufgeführt sind (52).

Tabelle 4: Hypersekretionssyndrome funktionell aktiver NEN

Syndrom	Primarius-lokalisierung	Sezerniertes Hormon	Symptomatik	Labordiagnostik
Insulinom	Pankreas (> 99 %)	Insulin	Hypoglykämie, Schwindel, Konfusion, Bewusstseinsverlust, Tremor, Tachykardie, Palpitationen, Schwitzen	Insulin \uparrow * (inadäquat zum BZ) Pro-Insulin \uparrow * C-Peptide \uparrow */**

Gastrinom (Zollinger- Ellison Syndrom)	Duodenum (70 %) Pankreas (25 %) andere (5 %)	Gastrin	Diarrhoe, Peptische Ulcera, Reflux, epigastrischer Schmerz	Gastrin ↑ * (basale Magensäure- Sekretion ↑) (Sekretintest)
Glucagonom	Pankreas (100 %)	Glucagon	Nekrolytisches migratorisches Erythem, Gewichtsverlust, Diabetes mellitus	Glucagon ↑ *
VIPom (Verner- Morrison Syndrom)	Pankreas (90 %) andere (10 %)	Vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP)	Wässrige Diarrhoe, Hypokaliämie, Achlorhydrie	VIP ↑ **
Somatostatinom	Pankreas (56 %) Duodenum, Jejunum (44 %)	Somatostatin	Cholelithiasis, Diarrhoe, Steatorrhoe, Diabetes mellitus	Somatostatin ↑ *
Pankreatisches Polypeptid (PP)	Pankreas (100 %)	PP	Keine funktionelle Symptomatik	PP ↑ *
GRHom	Pankreas (30 %) Lunge (54 %) Jejunum (7 %) andere (30 %)	Growth-hormone- releasing peptide (GRH)	Akromegalie	GRH * IGF-1 (Insulin like Growth Factor) **
ACTHom	Pankreas (4-16 %)	Adrenokortikotropes Hormon (ACTH)	Cushing-Syndrom	ACTH * Kortisol *** Dexamethason- Hemmtest

* Serumwerte

** Plasmawerte

*** 24-Stunden-Sammelurin

modifiziert nach Jensen et al. (Harrisons Innere Medizin, 2016)

1.6.3. Karzinoid-Syndrom

Das Karzinoid-Syndrom beschreibt einen Symptomkomplex, der sich als klinische Manifestation eines NEN entwickeln kann. Es tritt in der Regel bei ausgedehnter hepatischer Metastasierung auf. Hierdurch werden die von den Tumorzellen sezernierten Hormone, die normalerweise einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus unterliegen, nicht mehr

ausreichend in der Leber abgebaut, sondern gelangen über venöse Drainage in den systemischen Kreislauf (54).

Die in der Literatur angegebenen Inzidenzraten des Karzinoid-Syndroms variieren zum Teil sehr stark. Inkonsistenzen ergeben sich auch je nach Primariuslokalisation, wobei in den meisten Fällen Dünndarm-NEN vorliegen. Halperin et al. fanden anhand von Daten der SEER-Datenbank (2000-2011) eine Häufigkeit von 18,8 % bei NEN-Patienten > 65 Jahre (55,56).

Das typische Karzinoid-Syndrom umfasst: Flush (anfallsartige Gesichtsrötung), rechtskardiale Endokardfibrose und Trikuspidalklappeninsuffizienz bis hin zum Rechtsherzversagen, Diarrhoe und gelegentlich Bronchokonstriktion. Dieses klassische Beschwerdebild muss aber nicht bei jedem Patienten voll ausgeprägt sein. Es kann auch auf ein bzw. wenige der o. g. Symptom/e beschränkt sein und/oder weitere klinische Zeichen beinhalten (vgl. Tabelle 5) (54,57).

Tabelle 5: Karzinoid-Syndrom: mögliche Symptome und ihre Häufigkeiten

Symptom	Häufigkeit (%)
Flush	85-90
Diarrhoe	80-85
Herzbeteiligung	30-35
Teleangiektasien	25
Bronchokonstriktion	15-20
Zyanose	18
Pellagra	5-10
Psychiatrische Störungen (Schlaflosigkeit, Depression)	3-10

modifiziert nach Schott et al. (2014)

Die ursächlichen Faktoren für die spezifische Symptomatik des Karzinoid-Syndroms sind noch nicht vollständig geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass erhöhte Serotonin-Konzentrationen die fibrotischen Veränderungen des Endokards und Diarrhoen hervorrufen. Flush und Vasodilatation hingegen werden auf eine Hypersekretion von Tachykininen (Substanz P, Neuropeptid K, Neurokinin A, u. a.) zurückgeführt. Für das Vorliegen einer Bronchokonstriktion scheinen beide der zuvor genannten Faktoren eine Rolle zu spielen (58).

Als Komplikation kann es zu einer sogenannten Karzinoidkrise kommen. Diese kann spontan auftreten oder durch bestimmte Auslöser, z. B. eine Anästhesie, Chemotherapie oder Infektion, getriggert werden. Es handelt sich um einen potentiell lebensbedrohlichen klinischen Zustand, der einhergeht mit Diarrhoe, Exsikkose, anfallsartiger Flush-Symptomatik, Hypotension, Tachykardie, generalisierten Ödemen, Verwirrtheit und Asthmaanfällen (52,54,57).

1.7. Diagnostik

Die Diagnostik neuroendokriner Tumoren umfasst:

- a) Histopathologie und Immunhistochemie von Tumorgewebe
- b) Zirkulierende biochemische Tumormarker
- c) Konventionelle und nuklearmedizinische Bildgebung zur Lokalisations- und Ausbreitungsdiagnostik

Häufig liegen zum Diagnosezeitpunkt bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium und Metastasen vor. Diese Patienten werden dann zumeist durch die klinische Symptomatik eines Hypersekretions- oder Karzinoid-Syndroms bzw. einer lokalen Verdrängung von Nachbarorganen / -strukturen durch den Tumor auffällig. Andererseits wird die Diagnose NEN auch bei asymptomatischen Patienten gestellt, z. B. als Zufallsbefund durch die Histopathologie im Rahmen einer Appendektomie, Laparotomie oder Leberbiopsie (59–61).

Aufgrund der vielfältigen klinischen Präsentation, des ständig wachsenden Verständnisses der NEN und einer fortwährend zunehmenden Vielfalt an diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten kann das praktische Vorgehen im Einzelfall schwierig sein. Sowohl die Diagnostik als auch die Therapieregime sollten sich deshalb an etablierten Leitlinien orientieren, um so durch strukturierte Vorgehensweisen die Versorgung von NEN-Patienten zu optimieren. Die ENETS veröffentlichte erstmals 2009 Leitlinien für NEN, die aktuelle Version stammt aus dem Jahr 2017 (62,63). Die erste deutsche Leitlinie (S2K-Leitlinie Neuroendokrine Tumoren) wurde maßgeblich von der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) erarbeitet und erschien im Jahr 2018 (64).

1.7.1. Histopathologie

Die histopathologischen und immunhistochemischen Befunde aus operativ oder interventionell gewonnenen Biopsaten sind essentiell für die Identifizierung und adäquate Diagnose von NEN. Sie erlauben eine Einteilung der Tumoren nach ihrer Histologie, dem Differenzierungsgrad und dem proliferationsbasierten Grading anhand der aktuell gültigen Klassifikationssysteme (vgl. Einteilung neuroendokriner Tumoren) (61,63,64).

1.7.2. Labordiagnostik: Tumormarker

Neuroendokrine Zellen sezernieren verschiedene Peptide, die zu diagnostischen Zwecken immunhistochemisch nachgewiesen werden können. Im Kontext der Diagnostik werden zum einen Hormonkonzentrationen im Serum untersucht, die spezifisch für bestimmte Syndrome sind und bei entsprechender Symptomatik bestimmt werden sollten (vgl. Tabelle 3). Zum anderen gibt es unspezifische Marker, wie z. B. Chromogranin A (CgA), Neuronenspezifische Enolase (NSE), α -HCG, Carcinoembryonales Antigen (CEA) und Synaptophysin. Letztere erlauben keine Differenzierung zwischen den verschiedenen NEN-Entitäten.

Das Glykoprotein CgA gilt als bester allgemeiner Marker für NEN. Als Membranbestandteil der Sekretgranula neuroendokriner Zellen wird CgA, sowohl von gesunden als auch von Tumorzellen, zusammen mit Peptidhormonen freigesetzt. Die gemessenen CgA-Werte korrelieren mit der Tumormasse, der Lebensqualität sowie der Überlebenszeit. Ein positiver Nachweis ist mit einer schlechten Prognose verbunden (64–66). Die Sensitivität liegt bei 85,3 % und die Spezifität bei 95,8 % (67). Allerdings variieren diese Werte je nach gewähltem Cut-Off-Wert, Tumorstadium und -entität. CgA sollte bei allen Patienten mit NEN mindestens einmal bestimmt werden. Es eignet sich außerdem zur Beurteilung des Therapieansprechens und zur Verlaufskontrolle im Rahmen der Nachsorge, nicht aber als Screeningparameter (64).

Eine direkte Messung der Serotoninkonzentration im Serum ist eher problematisch, da diese im täglichen Verlauf erhebliche Schwankungen zeigt, hervorgerufen z. B. durch Stress, Belastung oder gewisse Nahrungsmittel. Deshalb misst man stattdessen die Ausscheidung des Serotonin-

Abbauprodukt 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im 24-h-Urin. Allerdings ist auch hier zu beachten, dass bestimmte Lebensmittel und Medikamente die Ausscheidung von 5-HIES beeinflussen können und daher vor einer Sammelperiode nicht mehr aufgenommen werden sollten. Für den Nachweis und die Verlaufskontrolle von NEN stellt 5-HIES neben CgA den wichtigsten Marker dar. Zu beachten sind hier allerdings entitätsspezifische Unterschiede bezüglich der Aussagekraft. So zeigen sich eine Sensitivität von 70-75 % und eine Spezifität von 85-100 % bei einem Primärtumor des Dünndarms. Bei Patienten mit einem Karzinoidsyndrom werden sogar eine Sensitivität bis zu 100 % und eine Spezifität von 85-90 % beschrieben (60,63,64,68,69).

Zu den weniger spezifischen biochemischen Markerproteinen mit geringerer klinischer Relevanz gehört u. a. die Neuronenspezifische Enolase (NSE). Die Serumkonzentration der NSE ist insbesondere bei niedrig differenzierten NET und NEC erhöht und kann in diesen Fällen hilfreich bei der Diagnosefindung sein (64,70,71).

1.7.3. Bildgebung: Radiologie & Nuklearmedizin

Die Bildgebung dient im Rahmen der Diagnostik u. a. der Primärlokalisation, der Detektion evtl. vorhandener Metastasen, der Beurteilung regionaler Lymphknoten und sie erlaubt eine Aussage bezüglich der Tumorausdehnung. Der transabdominelle Ultraschall ist Teil der initialen Bildgebung und ermöglicht eine erste Beurteilung von Lebermetastasen. Allerdings ist dieses Verfahren stark abhängig vom jeweiligen Untersucher (geringe Inter-Rater-Reliabilität) und somit wenig sensitiv und spezifisch (60).

Multidetektor Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), jeweils mit Kontrastmittelapplikation, eignen sich daher besser für die Lokisationsdiagnostik und Darstellung von Metastasen. Beide Techniken werden in der Verlaufsbeobachtung zur Beurteilung des Therapieansprechens genutzt (64,72).

Endoskopische Verfahren spielen vor allem bei der Diagnostik von NEN des Gastrointestinaltraktes eine Rolle. Mittels Endoskopie und Endoskopischem Ultraschall (EUS)

können Tumoren detektiert und zeitgleich Biopsieentnahmen durch Feinnadelaspiration (FNA) und bei kleineren Tumoren eine Resektion durchgeführt werden. Mit Hilfe des EUS lassen sich oftmals auch zuvor okkulte Tumoren lokalisieren. Dies gilt insbesondere für pankreatische NEN (v. a. Insulinome, Gastrinome). Die Probengewinnung durch EUS-FNA (endoskopisch ultraschallgeführte Feinnadelaspiration) erhöht die Sicherheit in der NEN-Diagnostik und ist prognostisch relevant, da sie eine Aussage bezüglich des weiteren therapeutischen Vorgehens, z. B. der Option einer organerhaltenden Operation, erlaubt (73–75).

Bei Patienten mit manifestem Karzinoid-Syndrom sollte wenigstens einmalig eine transthorakale Echokardiografie (TTE) erfolgen, um eine kardiale Beteiligung auszuschließen (64).

Neben der konventionellen Bildgebung gehören nuklearmedizinische Verfahren zur Standarddiagnostik neuroendokriner Tumoren. Man macht sich die Tatsache zunutze, dass fast alle GEP-NEN Somatostatin-Rezeptoren (SSTR), insbesondere den SSTR-Subtyp 2, in einer hohen Dichte exprimieren (76). Somatostatin ist ein Peptidhormon, das inhibierend auf die Sekretion zahlreicher Hormone und Enzyme wirkt. Es wird von Zellen des Pankreas (δ -Zellen), Hypothalamus und im GIT gebildet und entfaltet seine Wirkung über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (77). Im Rahmen der Somatostatinrezeptorzintigraphie werden Somatostatin-Analoga (SSA; z. B. Octreotid) mit einem radioaktiven Nuklid markiert. Die Nuklidanreicherung in den entsprechenden Geweben wird dann mittels Einzelphotonen-Emissionscomputer-tomographie (SPECT, Single Photon Emission Computed Tomography) dargestellt. Mit der SPECT lassen sich der Primarius, Knochenmetastasen und andere Tumorabsiedlungen mit einer höheren Sensitivität darstellen als durch die oben beschriebenen Methoden der konventionellen Bildgebung. Allerdings können auch mit diesem Verfahren kleinere Herde ($< 0,5$ -1 cm) übersehen werden (78).

Ein der SPECT hinsichtlich diagnostischer Sensitivität überlegenes, jedoch noch nicht ubiquitär verfügbares Verfahren, ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Als Tracer kommen ^{68}Ga -markierte SSA zum Einsatz (DOTATATE, DOTANOC, DOTATOC) (64,79,80). Im Vergleich zur SPECT zeichnet sich die PET durch ein höheres räumliches Auflösungsvermögen und eine höhere diagnostische Zuverlässigkeit aus, insbesondere bei

Knochenmetastasen. Außerdem besitzt die PET-CT große Bedeutung in der Verlaufsbeobachtung und für das Re-Staging von Patienten, die einer Biotherapie mit SSA (vgl. Medikamentöse Therapie) unterzogen werden.

Heute werden in der Regel Kombinationen verschiedener Methoden der Bildgebung genutzt, wie z. B. Ga-68-DOTATATE-PET/CT oder SPECT-CT, um neben der Biologie des Tumors auch dessen Anatomie gut beurteilen zu können (81).

1.8. Therapie

Da NEN eine sehr heterogene Tumorentität mit uneinheitlichen Beschwerdebildern darstellen, sollten die Indikationsstellung und Planung geeigneter Therapieverfahren individuell und durch ein interdisziplinäres Team in spezialisierten Zentren erfolgen (82). Sowohl die Leitlinien der ENETS, als auch die deutsche S2k-Leitlinie geben Empfehlungen zum therapeutischen Vorgehen der einzelnen Tumorentitäten. Der einzige kurative Ansatz ist die vollständige chirurgische Resektion (62,83–85). Des Weiteren stehen lokal-ablative Verfahren, sowie medikamentöse, radiologische, nuklearmedizinische und molekulare Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Die palliative Behandlung von NEN zielt im Allgemeinen darauf ab, Symptome zu lindern, den Tumorprogress aufzuhalten, die Lebensqualität zu erhalten bzw. zu verbessern und evtl. die Überlebenszeit zu verlängern. Um dies zu erreichen, bedarf es eines multimodalen Therapieansatzes (59,64).

1.8.1. Chirurgie: Primariusresektion

Die operative Resektion stellt die Therapie der Wahl bei resezierbaren NEN dar. Sowohl vor, als auch nach dem Eingriff sollte eine prophylaktische Gabe von SSA (s. u.) erfolgen, mit dem Ziel, eine mögliche Karzinoid-Krise zu verhindern (46). Das Ausmaß der Resektion ist abhängig von: Lokalisation, Erreichbarkeit, Größe, Histopathologie des Primarius, Invasion benachbarter Strukturen und Organe, Befall regionaler Lymphknoten, Fernmetastasen und, bei funktionellen NEN, den freigesetzten Peptidhormonen. Die Operation beinhaltet in der Regel eine lokoregionäre Lymphadenektomie. Sollte eine vollständige Primariusresektion nicht möglich

sein, kann eine Tumormassenreduktion, eine sogenannte Debulking-Operation mit Reduktion der Tumormasse um 90 %, in Erwägung gezogen werden, um die Symptomatik hormoneller Syndrome oder lokale Beschwerden zu mildern (86–88).

Endoskopische Therapieoptionen beinhalten u. a. die endoskopische Mukosaresektion (EMR) und die endoskopische Submukosadisektion (ESD). Sie kommen vor allem bei kleinen gastralen und rektalen NEN zum Einsatz. Die Indikationen orientieren sich neben der Tumorentität an dessen Größe sowie dem Grading und Staging. Diese Verfahren bieten außerdem eine Alternative zu risikoreicheren Operationen bei älteren, multimorbiden Patienten (64,89).

1.8.2. Therapeutische Strategien bei Metastasen

In der Mehrzahl der Fälle liegen bereits bei der Erstdiagnose von NEN hepatische Metastasen vor. Da sie die klinische Symptomatik entscheidend beeinflussen und sich ungünstig auf die Prognose auswirken, sind adäquate Behandlungsstrategien gefordert (90,91). Ein kurativer Ansatz erfolgt bei R0- bzw. R1-Resektion des Primarius und bei auf die Leber begrenzter Metastasierung. Die Entfernung hepatischer Tumorabsiedlungen ist nur dann indiziert, wenn eine komplette Tumorentfernung möglich ist - mit der seltenen Ausnahme der Debulkingoperation bei funktionell aktiven Tumoren. Sie gilt dann als günstigste Therapieoption bezogen auf das Langzeitüberleben (64,92,93).

Bei Vorliegen multipler, irresektabler Lebermetastasen kommen lokale Ablationsverfahren, wie die Radiofrequenzablation (RFA), die Mikrowellenablation (MWA) oder die Kryotherapie zur Anwendung (64,94). Zudem existieren auch transarterielle Therapieoptionen: die selektive interne Radiotherapie (SIRT) und transarterielle Chemo- oder Partikelembolisation (TACE, TAE) (95,96). Insgesamt zeigen die lokalen Interventionen gute Resultate in Bezug auf Symptom- und lokale Tumorkontrolle durch Tumormassenreduktion, vor allem als Ergänzung zu operativen Verfahren (97,98).

Sehr selten wird auch eine Lebertransplantation erwogen, v. a. bei jungen Patienten mit ausgeprägtem, potentiell lebensbedrohlichem Karzinoid-Syndrom, sofern keine extrahepatischen Tumorabsiedlungen vorliegen (97,99).

1.8.3. Medikamentöse Therapie

Medikamentöse Therapien zur Behandlung von Hypersekretionssyndromen werden bei nicht resezierbaren NEN oder begleitend zu einem operativen Verfahren eingesetzt. Die übermäßige Hormonfreisetzung kann bei Patienten mit funktionell aktiven GEP-NEN zu schwerwiegenden, beeinträchtigenden Krankheitsbildern und einer Einschränkung der Lebensqualität führen. Die Kontrolle bzw. Verminderung der klinischen Symptome sind deshalb von großer Relevanz (100).

1.8.3.1. Biotherapie: Somatostatinanaloga, Interferone

Somatostatin-Analoga sind SSTR-Agonisten, die an die entsprechenden Rezeptoren auf den Tumorzellen binden und die Freisetzung verschiedener Hormone inhibieren, welche ursächlich für die NEN-typischen Hypersekretionssyndrome sind. Sie sind die Therapie der Wahl bei Karzinoid-Syndromen (64,101).

Die Ergebnisse Placebo-kontrollierter Studien (PROMID-Studie, CLARINET-Studie) zeigten, dass mithilfe von SSA die Symptomatik metastasierter, gut differenzierter, funktionell aktiver und inaktiver Midgut-NEN verbessert und die Zeit bis zum Tumorprogress sowie die Überlebenszeit verlängert werden konnten. Dies gilt vor allem für Patienten mit reseziertem Primarius und nicht zu ausgedehnter Lebermetastasierung. Für die Therapie werden vorwiegend langwirksame SSA genutzt, die überwiegend an den SSTR-Subtyp 2 und, mit geringerer Affinität, an den Subtyp 5 binden: Octreotid LAR (long-acting-release), Lanreotid Autogel und Lanreotid LA (long-acting) (98,102,103).

Die beschwerdelindernde Wirkung der SSA wird zum einen als Überbrückung bis zu einer Operation, zum anderen aber auch in der langfristigen, palliativen Behandlung genutzt. Die Nebenwirkungen der SSA sind in der Regel weniger schwerwiegend und vorübergehend. Hierzu zählen u. a. gastrointestinale Beschwerden (Bauchkrämpfe, Übelkeit, Diarrhoe), Steatorrhoe und die Bildung von Gallensteinen mit dem Risiko einer Cholelithiasis (46).

Bei SSTR-negativen NEN oder SSA-Unverträglichkeit besteht die Möglichkeit der Therapie mit rekombinantem bzw. pegyliertem α -Interferon. Durch ihre antiproliferative Wirkung können Interferone ebenfalls eine Verbesserung der Symptome erzielen, allerdings weniger effektiv als SSA. Da sie zudem gravierende Nebenwirkungen aufweisen, wie z. B. Hämatotoxizität (Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie), werden sie heute nur noch selten eingesetzt (64,104).

1.8.3.2. Spezielle medikamentös-symptomatische Therapie

Neben diesen Biotherapeutika gibt es noch weitere Medikamente, die bei jeweils speziellen NEN-Entitäten eingesetzt werden (105):

- Diazoxid bei Hypoglykämien (Insulinom)
- Insulin, orale Antidiabetika bei Hyperglykämien (Glucagonom)
- Protonenpumpenhemmer zur Kontrolle der Magensäurehypersekretion (Gastrinom)
- Loperamid, Glukokortikoide zur Milderung von Diarrhoen (Dünndarm-NEN, VIPom)
- orale Substitution von Pankreasenzymen zur Therapie der SSA-Nebenwirkungen (Steatorrhoe)
- Cholestyramin bei Malabsorption infolge eines Gallensäureverlustsyndroms (z. B. nach Ileum-Resektion)
- Histaminrezeptorantagonisten bei Flush-Symptomatik (Karzinoid-Syndrom)

1.8.3.3. Molekulare Therapieansätze

NEN sind häufig stark vaskularisierte Tumoren mit einer Überexpression von Wachstumsfaktoren. Daher setzt man bei neueren molekularen Therapieansätzen auf die antiangiogenetische und proliferationshemmende Wirkung des Tyrosinkinase-Inhibitors Sunitinib und des m-TOR-Inhibitors Everolimus (106,107). Diese Medikamente stellen eine Therapieoption für fortgeschrittene NEN des Pankreas dar (64,108). In diesen Fällen konnten Studien durch den Einsatz von Everolimus eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens auf 11 Monate, verglichen mit 4,6 Monaten unter Placebo, aufzeigen (109). Ähnliche Ergebnisse konnten auch für Sunitinib dargestellt werden (110). Eine Behandlung mit

Everolimus kann außerdem bei progredienten, extrapancreatischen NEN erwogen werden. Für Sunitinib existieren hierzu keine Empfehlungen (64,108,111).

1.8.3.4. Chemotherapie

Eine systemische Chemotherapie kann als Zweitlinientherapie bei niedrig differenzierten, aggressiven und/oder SSTR-negativen NEN erwogen werden. Indikationsempfehlungen der ENETS für eine Erstlinientherapie mit Zytostatika sind pankreatische NEN mit hoher Tumorlast oder raschem Tumorprogress und NEC. Zur Anwendung kommen u. a. Kombinationen von Streptozotocin und Doxorubicin oder 5-Fluorouracil (5-FU). Bei Versagen oder Unverträglichkeit dieser Zytostatika können alternativ z. B. Temozolomid, Capecitabin und platinbasierte Chemotherapeutika eingesetzt werden (85,108).

1.8.3.5. Targeted Therapies

Die Radioligandentherapie (Peptidrezeptor vermittelte Radiotherapie, PRRT) ist eine selektive, interne Bestrahlung von Tumoren, die einen SSTR-2-Rezeptorenbesatz aufweisen. Dabei kommen Gamma- oder Betastrahler (Yttrium, Lutetium) zum Einsatz, die internalisiert werden und so den Tumor von innen bestrahlen. Das führt zu DNA-Schäden in den Zellen und kann zytoreduktiv wirken. Die PRRT ist ein effektiver Ansatz zur Tumormassenreduktion bei inoperablen oder metastasierten, stark SSTR-positiven NEN. Sie kommt in der Regel als Zweitlinientherapie zur Anwendung, wenn trotz SSA- oder Chemotherapie ein Tumorprogress zu verzeichnen ist. Eine Erstlinientherapie kann in Ausnahmefällen erwogen werden, sollte aber immer multidisziplinär entschieden werden (64,112,113).

1.9. Prognose

Da das klinische Verhalten der einzelnen Tumorentitäten stark variieren kann, ergeben sich sehr unterschiedliche Verlaufsformen der NEN. Dies erschwert das Stellen einer möglichst adäquaten Prognose. Im klinischen Alltag ist das Wissen über zuverlässige Prognoseparameter sehr wichtig, vor allem wenn es darum geht, Patienten mit aggressiven und

nebenwirkungsreichen Therapieverfahren zu konfrontieren oder ihnen diese zu ersparen. So kann die prä- und postoperative Versorgung individuell angepasst und somit das Outcome von NEN-Patienten verbessert werden.

Zu den wichtigsten prognostischen Faktoren gehören: Alter, ethnische Herkunft, Geschlecht, Zeitpunkt der Erstdiagnose, Lokalisation des Primärtumors, Vorliegen von Metastasen, Histologie und Tumorstadium (41).

Die Histopathologie liefert wichtige Parameter mit prognostischer Bedeutung: die histologische Differenzierung des Tumors, die Angioinvasion und Infiltrationstiefe, die Mitoserate, sowie die Proliferationsrate anhand des Markers Ki-67. Des Weiteren sind das ENETS-Stadium, erhöhte Serum-Level von CgA, die Größe und Lokalisation des Primärtumors und das Vorliegen von Fernmetastasen bedeutende Prädiktoren in Bezug auf das Outcome. Eine zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits bestehende Metastasierung ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Beim Vorliegen von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung fanden Pape et al. eine 5-Jahres-Überlebensrate von 51,7 %, verglichen mit 80 % bei nichtmetastasierten Tumoren (90).

1.10. Lebensqualität und psychische Belastung

Die Diagnose Krebs stellt für die Betroffenen ein einschneidendes Lebensereignis dar. Neben krankheitsbedingten Belastungen, wie körperlichen Beschwerden und Nebenwirkungen der Behandlung, leiden Tumorpatienten auch mehrheitlich – wenn auch eventuell nur vorübergehend - unter Veränderungen der emotionalen Befindlichkeit und der Lebensqualität (114–116). Häufig eingesetzte krankheitsübergreifende, vielfach aber auch bei Tumorpatienten eingesetzte Instrumente sind der SF-36 Health Survey, ein seit 1992 bestehender amerikanischer Fragebogen mit 36 Items in 8 Dimensionen zur subjektiven Gesundheit, der WHOQoL Fragebogen der Weltgesundheitsorganisation, der eine kulturübergreifende Erhebung ermöglicht, das „Sickness Impact Profile“, ein Messinstrument mit 136 Items, das als Interview oder als Selbstbericht erhoben wird (117–119). Als krankheitsspezifische Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität werden in der Onkologie häufig der EORTC QLQ-C30 und die tumorspezifischen, ergänzenden Module eingesetzt (120,121). Laut der im Jahr 2014 erschienenen S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von

erwachsenen Krebspatienten“ ist der HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version) das primär empfohlene Messinstrument, das bei Tumorpatienten zum Screening auf psychische Belastungen genutzt werden sollte (122). Zur Stellung einer Diagnose können die Klassifikationssysteme ICD-10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 2014) bzw. DSM-V (diagnostischer und statistischer Leitfadens psychischer Störungen) verwendet werden.

Im Folgenden wird zunächst auf die Definitionen der in dieser Studie erhobenen Parameter Lebensqualität, Angst und Depression eingegangen. Anschließend soll dann ein Überblick über die Literatur zu diesen Parametern bei NEN-Patienten gegeben werden.

1.10.1. Definitionen der Lebensqualität

Ursprünglich diente der Begriff Lebensqualität (LQ) vor allem in den Sozialwissenschaften als Indikator für die objektiven Lebensbedingungen der Bevölkerung. Im medizinischen Kontext wird diesem Bereich erst Anfang der 80er Jahre eine größere Bedeutung zuteil (123–126). Standardisierte Befragungen und Analysen zur Lebensqualität von Patientenkollektiven sollen im klinischen Kontext u. a. helfen, Therapieregime individuell anzupassen, den Behandlungserfolg über medizinische Parameter hinaus beurteilen zu können und das Wohlbefinden chronisch Kranker zu monitoren, um im Bedarfsfall reagieren zu können.

Dabei stellt sich aber immer die Frage des normativen Hintergrunds – das heißt der Frage „welcher Wert, welcher Wertebereich gilt als normal oder gesund“. Eine weitere wichtige Frage ist die nach dem klinisch relevanten Unterschied im Vergleich zur Norm bzw. im zeitlichen Verlauf – das heißt „welche Werteabweichung oder -veränderung deuten auf klinisch relevante Einschränkungen oder Änderungen hin“.

Zur Beantwortung der ersten Frage können Aspekte der Gesundheit und des körperlichen und psychischen Wohlergehens der Allgemeinbevölkerung mit Hilfe von Lebensqualitätsumfragen erhoben und im zeitlichen Verlauf beobachtet werden. Die so erhaltenen Normwerte dienen dann auch als Vergleichsgrößen zur Interpretation von Daten klinischer Studien und von individuellen Patienten (127). Zur Beantwortung der zweiten Frage existieren unterschiedliche Ansätze / Vorgehensweisen. Ein Ansatz besteht darin, Patienten zu mindestens 2 Zeitpunkten

zur Lebensqualität zu befragen und beim 2. Befragungszeitpunkt zusätzlich das Ausmaß der Veränderung quantifizieren zu lassen. Osoba et al. haben 1998 diesen Ansatz verfolgt und die Lebensqualität bei Krebspatienten mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Auf Basis dieser Studie werden Veränderungen im Bereich von 5-10 Punkten als kleine, aber bereits klinisch relevante Unterschiede, Veränderungen > 10 Punkte als moderate Unterschiede und Veränderungen > 20 Punkte als große, klinisch relevante Unterschiede interpretiert (128).

Auch wenn es aktuell keine einheitliche und allgemein akzeptierte Definition des Begriffs „Lebensqualität“ gibt, so ist man sich doch gemeinhin einig, dass es sich hierbei um ein multidimensionales Konstrukt handelt. Dieses beinhaltet zahlreiche Dimensionen: kognitive, emotionale und sexuelle Funktionsfähigkeit, körperliches und psychisches Wohlbefinden, allgemeiner Gesundheitszustand, soziale Rollenfunktion und Funktionalität, sowie spirituelle Aspekte (129). Die Arbeitsgruppe „Quality of Life“ der Weltgesundheitsorganisation (WHOQOL-Group) definiert Lebensqualität als

„subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ (130,131).

Auch die WHO-Definition von Gesundheit impliziert nicht nur die Abwesenheit von Krankheiten, sondern einen „Zustand vollkommenen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens“ (132,133).

In diesem Zusammenhang beschreibt der Begriff der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ (Health related Quality of Life, HrQoL) ein multidimensionales Konstrukt, welches laut Schumacher et al. „körperliche, emotionale, mentale, soziale, spirituelle und verhaltensbezogene Komponenten des Wohlbefindens“ umfasst (134).

Unter diesen Gesichtspunkten gilt die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität mittlerweile als wichtiges Erfolgskriterium medizinisch-therapeutischer Maßnahmen. Therapieergebnisse werden nun nicht mehr allein anhand objektiver Aspekte wie Symptomkontrolle bzw. -reduktion, stationärer Aufenthaltsdauer oder Verlängerung der Überlebenszeit gemessen, sondern auch durch das subjektive Wohlbefinden des Patienten bewertet (135,136). Diese Entwicklung ist nicht zuletzt deshalb so relevant, da mit der steigenden Anzahl älterer Menschen in der Bevölkerung und dem Fortschritt in der Medizin (Diagnostik und Therapie) auch eine zunehmend wachsende Gruppe chronisch kranker

Patienten einhergeht, die oft langjähriger Therapien bedürfen und mit Einschränkungen ihres Alltagslebens zurechtkommen müssen.

Die Lebensqualitätsforschung bemühte sich in den letzten Jahrzehnten, die Dimensionen dieses Konstruktes durch Messverfahren zu operationalisieren. Die Erfassung derselben sollte laut Bullinger et al. durch Selbstbeurteilung der Person erfolgen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte also nicht indirekt, z. B. anhand klinischer Daten, sondern vielmehr durch die subjektive Einschätzung eines Patienten erhoben werden (137). Untersuchungen konnten zeigen, dass eine Fremdeinschätzung z. B. durch Angehörige oder behandelnde Ärzte deutlich von der Einschätzung durch den Patienten abweicht (138). Als Besonderheit der Lebensqualitäts-Messung kommt hinzu, dass die individuellen Ansichten hinsichtlich des persönlichen Wohlergehens und erlebten Gesundheitszustandes zeitlich variabel sind und sich im Laufe des Lebens oder einer Erkrankung verändern können. Dieses Phänomen wird in der Literatur als „Response Shift Phänomen“ diskutiert (139–141). Deshalb ist es sinnvoll, die Lebensqualität im Rahmen von Studien nicht nur einmalig, sondern mehrmals zu erheben und auch nachzufragen, ob – sofern vorhanden – eine Änderung als relevant bzw. bedeutsam erlebt wird (142). So können die Krankheitsentwicklung und die Erfolge bzw. Folgen einer Therapie im Langzeitverlauf beurteilt werden (143).

Insbesondere auch in der Onkologie trägt die Erforschung und Erfassung der Lebensqualität mittlerweile dazu bei, Therapiestandards zu verbessern oder gar neu zu definieren (144). Die Morbidität und Mortalität allein sind hier keine ausreichenden Parameter für den Therapieerfolg, da Krebspatienten z. T. infauste Prognosen erhalten bzw. eine Lebensverlängerung nur durch mitunter nebenwirkungsreiche Therapien erreicht werden kann (145). So ergibt sich für Behandlungsstrategien von Tumorerkrankungen, dass diese auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten und dessen subjektive Ansicht des persönlichen Wohlbefindens adäquat eingehen sollten. In diesem Kontext können Lebensqualitäts-Daten auch hilfreich in der klinischen Entscheidungsfindung sein – sofern sie als Outcome der Therapie angesehen werden (146,147).

1.10.2. Definition und Beschreibung der Krankheitszeichen einer Depression

Die Depressionen gehören zu den affektiven Störungen. Sie entstehen auf dem Boden einer multimodalen Genese, bei der u. a. genetische, hormonelle, neurobiologische und psychosoziale Faktoren eine Rolle spielen können. Die genaue Ätiologie und Pathogenese konnten bis dato jedoch noch nicht vollständig geklärt werden.

Der Mensch unterliegt im Allgemeinen regelmäßig Gefühlsschwankungen. Gelegentliche traurige oder niedergeschlagene Stimmungen sind jedoch per se nicht krankhaft, sondern Teil des normalen menschlichen Gefühlslebens. Deshalb bedarf es einer genauen Definition depressiver Störungen. Erschwert wird dies durch die große Anzahl möglicher Symptome, durch die verschiedensten Konstellationen derselben und den individuell z. T. sehr unterschiedlichen Verlauf der Krankheit. Grundsätzlich müssen depressive Symptome in bestimmter Anzahl und Schwere über einen längeren Zeitraum andauern, um als krankhaft zu gelten (148).

In der ICD-10 findet sich eine Zusammenstellung von Krankheitszeichen und Kriterien, anhand derer sich eine Depression definieren lässt. Zu den zentralen Symptomen zählen eine allgemein niedergeschlagene Stimmung, Interessenverlust und Freudlosigkeit, Müdigkeit, Antriebs- und Aktivitätsminderung. Andere häufige Symptome sind: Einschränkung kognitiver Fähigkeiten (Gedächtnis, Konzentration), vermindertes Selbstbewusstsein, Schlafstörungen, Appetitverlust, Gefühle von Wertlosigkeit und Schuld, sowie Suizidgedanken bzw. -handlungen. Abhängig von der Anzahl, Dauer und Intensität der Symptome kann die Diagnose gestellt werden und eine Einteilung in leichte, mittelgradige und schwere depressive Episoden erfolgen (149).

1.10.3. Definition und Beschreibung der Krankheitszeichen der Angst

Angst ist eine Grundemotion und ein essenzielles biologisches Alarmsignal. Ihr funktionelles Korrelat ist die rasche, adäquate Reaktion auf reale Gefahren. Kennzeichnend hierfür sind körperliche und psychische Veränderungen (vgl. Symptome, siehe weiter unten), die den Menschen auf Kampf oder Flucht vorbereiten und vor bedrohlichen Situationen schützen sollen. Durch Erhöhung von z. B. Herzfrequenz, Muskelspannung und Konzentration wird der Körper in Alarmbereitschaft gesetzt und so für schnelle Handlungen gerüstet.

Als Angststörungen werden Zustände bezeichnet, bei denen unverhältnismäßige Angstreaktionen (pathologische Angst) ohne einen adäquaten Auslöser (Gefahr, Bedrohung) bzw. in unangemessenen Situationen auftreten. Dadurch erfahren die Betroffenen einen großen Leidensdruck und sind in ihrer Lebensqualität oftmals stark eingeschränkt (150). Pathologische Angst kann das vorherrschende Merkmal einer Angststörung oder Ausdruck anderer psychischer oder organischer Krankheiten sein (151). Ähnlich den Depressionen erfolgt auch die Diagnosestellung der Angststörungen nach der ICD-10 anhand des Auftretens von typischen Symptomkonstellationen über einen bestimmten Zeitraum hinweg. Zu den möglichen Symptomen gehören u. a. Herzklopfen, Schwitzen, Atemnot, Engegefühl / Schmerzen in der Brust, Übelkeit, Schwindel, Parästhesien, Hitze- / Kältegefühle, Reizbarkeit, Schlaf- und Konzentrationsstörungen. Hinzukommen können auch Zeichen depressiver Störungen wie die typische niedergeschlagene Stimmung. Hierdurch kann sich die Unterscheidung zwischen Angststörungen und depressiven Episoden mitunter als schwierig erweisen (149). Die beiden Erkrankungen weisen jedoch auch hohe Komorbiditätsraten auf, was durch epidemiologische Studien und Metaanalysen bestätigt wurde (152–155). Im Bundes-Gesundheitssurvey 1998 zeigte sich beispielsweise, dass 31 % der Befragten mit Angststörungen gleichzeitig unter einer Depression litten (156).

Ob die Krankheit einer Therapie bedarf, wird individuell entschieden. Wichtige Indikationen sind das Ausmaß der Einschränkung im alltäglichen Leben, der subjektive Leidensdruck des Patienten, sowie mögliche Komplikationen und Folgeerkrankungen.

Die Behandlung von Angststörungen basiert hauptsächlich auf psychotherapeutischen Verfahren (insbesondere der Kognitiven Verhaltenstherapie) und dem Einsatz von Psychopharmaka (z. B. Benzodiazepine, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), u. a. Antidepressiva) bzw. eine Kombination der beiden (157,158).

Depressionen und Angststörungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen weltweit. Dies zeigt sich auch in Daten des Bundes-Gesundheitssurveys aus dem Jahr 1998 (BSG98). Anhand einer repräsentativen Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung im Alter von 18 – 65 Jahren (n = 4181) ergaben sich hier 12-Monatsprävalenzen von 12 % für depressive Störungen und 14,2 % für Angststörungen. Ähnliche Angaben finden sich in dem Modul „Psychische Gesundheit“ der aktuelleren „Studie zur Gesundheit Erwachsener in

Deutschland“ (DEGS) des Robert Koch-Instituts. Befragt wurden hier Personen im Alter von 18 – 79 Jahren (n = 5317) in dem Zeitraum 2008 – 2011. Die 12-Monatsprävalenz für Depressionen lag bei 10,9 %, die für Angststörungen bei 15,3 % (156,159,160).

1.10.4. Lebensqualität und psychische Belastung bei NEN-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung sowie Patienten mit kolorektalen Karzinomen

Zur Beurteilung der Lebensqualität von Patientenkollektiven – wie hier von NEN-Patienten – können auch Referenzdaten der Allgemeinbevölkerung herangezogen werden. So können die erhobenen Lebensqualitäts-Werte mit einer Gruppe „Gesunder“ verglichen werden. Dabei muss beachtet werden, dass auch die Normalbevölkerung nicht komplett frei von Krankheit ist, sondern naturgemäß eine gewisse Morbiditätsstruktur aufweist, welche sich auch bei Krebspatienten findet (161). In der Literatur konnte belegt werden, dass Kultur, Alter und Geschlecht Einfluss auf die Lebensqualität einer Bevölkerung haben. Deshalb sollten entsprechend angepasste, länderspezifische Referenzdaten zur Interpretation genutzt werden (162).

Aus dem Jahr 2013 stehen Referenzdaten für den EORTC QLQ-C30 zur deutschen Normalbevölkerung zur Verfügung, welche anhand einer Stichprobe der Lübecker Bevölkerung (n = 4684) erhoben wurden. Es konnte aufgezeigt werden, dass mit steigendem Alter die Funktionalität abnimmt, Symptome hingegen tendenziell zunehmen. Ebenso zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede, wobei Frauen in ihrer Lebensqualität stärker beeinträchtigt waren. Am häufigsten wurden Beschwerden im Bereich der Symptome Depression, Müdigkeit, Schmerz und Schlaflosigkeit beschrieben (163).

Zwar konstatierten Larsson et al. in älteren Studien (bis 1999), dass NEN-Patienten eine relativ gute Lebensqualität und keine Auffälligkeiten bzgl. depressiver oder Angst-Symptomatik aufweisen, doch konnten jüngere Arbeiten diese Ergebnisse nicht stützen (164,165). So fanden Fröjd et al. und Larsson et al. bei Patienten mit NEN eine insgesamt schlechtere Lebensqualität im Vergleich zu einer Stichprobe der gesunden schwedischen Bevölkerung. Ebenso konnte in Studien eine erhöhte Rate an Depressivität und Angst bei NEN-Patienten gezeigt werden. Hervorzuheben ist eine Korrelation der Verschlechterung der Lebensqualität von NEN-

Patienten in Abhängigkeit von der Ausprägung der Symptome, insbesondere solcher, die mit Hypersekretionssyndromen assoziiert sind (164,166–168).

Bei Patienten mit Krebserkrankungen finden sich erhöhte Prävalenzraten psychischer Erkrankungen. Laut einer Metaanalyse von Singer et al. leidet etwa ein Drittel der Tumorpatienten unter Störungen der psychischen Gesundheit (169).

Es gibt viele Faktoren, die bei Tumorpatienten Ängste hervorrufen können. Thematisch handelt es sich hierbei vor allem um die Angst vor dem Tod und vor der Ungewissheit des weiteren Verlaufs der Erkrankung (170). Diese Störungen der psychischen Gesundheit können sich zusätzlich negativ auf den Krankheitsverlauf, die Therapieadhärenz und die Mortalität auswirken. Deshalb ist es von Wichtigkeit, psychische Störungen zu identifizieren und die betroffenen Patienten einer psychosozialen Betreuung bzw. einer adäquaten Behandlung zuzuführen.

Eine im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhte Neigung zu Depressivität und, in geringerem Maße, auch Angststörungen konnten in verschiedenen Arbeiten aufgezeigt werden. In einer Studie von Mols et al. (2018, n = 2625) zeigte sich unter Patienten mit kolorektalen Karzinomen im Vergleich zur niederländischen Normalbevölkerung ein erhöhtes Auftreten von Depression (19 % vs. 12,8 %) und Angst (20,9 % vs. 11,8 %). Zudem konnte dargelegt werden, dass die Ausprägung der psychischen Beschwerden mit Veränderungen der LQ einhergeht (171).

Im Rahmen von Analysen muss bedacht werden, dass sowohl die LQ als auch die psychische Belastung in einem engen Zusammenhang mit sich selber stehen als auch durch weitere Faktoren, wie Komorbidität oder auch soziale Unterstützung determiniert werden, und daher nicht isoliert betrachtet werden dürfen. Hervorzuheben sind z. B. die Verschlechterung der selbst-berichteten Lebensqualität von NEN-Patienten in Abhängigkeit von der Ausprägung der Symptome, insbesondere solcher, die mit Hypersekretionssyndromen assoziiert sind (168). Auch die Prävalenz psychischer Störungen unter Krebspatienten korreliert mit verschiedenen Risikofaktoren, u. a. der Schmerzausprägung bzw. dem Auftreten unkontrollierter Symptome, der Krebsart und dem Tumorstadium, der Art der Behandlung oder auch unzureichender sozialer Unterstützung und vorbestehenden psychischen Störungen (172,173).

2. Zielsetzung der Arbeit

Neben der möglichst vollständigen Tumorexzision und eines progressions- bzw. rezidivfreien Überlebens, stellen die psychische Gesundheit des Patienten und dessen Funktionalität im Alltag wichtige Erfolgskriterien einer Therapie dar.

Deshalb ist es Ziel dieser Arbeit, die Faktoren Lebensqualität, Angst und Depression im Langzeitverlauf bei operierten NEN-Patienten zu untersuchen.

In diesem Zusammenhang sind folgende Fragen von besonderem Interesse:

- 1.) Wie stellt sich die Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 und GINET.21 im Patientenkollektiv dar?
- 2.) Wie viele Patienten weisen im Screening-Instrument HADS-D auffällige Werte für Angst und Depression auf?
- 3.) Wie verändern sich Lebensqualität, Angst und Depression mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Operation?
- 4.) Sind Einschätzungen der allgemeinen Lebensqualität und Werte auf den Subskalen des EORTC QLQ-C30 und GINET.21 miteinander assoziiert?
- 5.) Sind Einschätzungen der allgemeinen Lebensqualität und der emotionalen Funktion (EORTC QLQ-C30) mit den Angaben aus dem HADS-D zu Angst und Depression assoziiert?
- 6.) Wie stellen sich die Lebensqualität, Angst und Depression der NEN-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung dar?

3. Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit beruht auf Daten des NET-Registers der Klinik für Chirurgie am UKSH (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein), Campus Lübeck.

3.1. Patientenkollektiv

Die Patientenrekrutierung für die vorliegende Arbeit erfolgte im Rahmen der Sprechstunde für NEN der Klinik für Chirurgie, UKSH, Campus Lübeck. In das Kollektiv gingen Patienten ein, die sich im Zeitraum 1991 (Jahr der OP / ED) – 2015 an der Klinik für Chirurgie, UKSH, Campus Lübeck, in Behandlung befunden haben. Die Erstdiagnose wurde bei den untersuchten Patienten in dem Zeitraum von Juni 1982 bis Mai 2013 gestellt.

Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich bis Juni 2015 bzw. bis zum Tod des Patienten. Als Ende der Nachbeobachtungszeit galt das Sterbedatum des Patienten bzw. das Datum des letzten Kontakts.

Für die Studie ergaben sich folgende Einschlusskriterien:

- histologisch gesicherte Diagnose eines der folgenden Krankheitsbilder: NEN des Gastrointestinaltraktes (Ösophagus, Magen, Pankreas, Dünndarm, Colon, Rektum), der Lunge, CUP, sowie NEN im Rahmen eines familiären Syndroms (MEN-1 oder VHL)
- chirurgische Therapie
- Operation erfolgte am UKSH, Campus Lübeck
- Einverständnis des Patienten zur Teilnahme an der Studie (NET-Register)
- es wurden mindestens 1 Mal alle Fragebögen ausgefüllt

Anhand dieser Kriterien konnten 90 Patienten aus dem NET-Register für die vorliegende Arbeit berücksichtigt werden. Zum Stichtag 02.06.2015 lebten von diesen noch 79 Patienten, 11 waren bereits verstorben. Bei allen Personen wurde ein histologisch gesicherter neuroendokriner Tumor diagnostiziert.

3.2. Ablauf der Datenerhebung

Im Rahmen der ersten postoperativen Vorstellung in der Sprechstunde für NEN (s. u.), in der Regel etwa 3 Monate nach erfolgter Operation, wurden die Patienten gebeten, die in dieser Studie analysierten Fragebögen auszufüllen.

Die Ersterhebungsbögen wurden (überwiegend) in der NET-Sprechstunde von Frau Dr. Begum ausgefüllt und enthielten neben allgemeinen Informationen der Patienten, wie u. a. Name, Geburtsdatum und Anschrift, Angaben bezüglich der präoperativen Symptomatik und der serologischen sowie bildgebenden Diagnostik, Begleiterkrankungen, der durchgeführten OP, der histopathologischen Befunde und des postoperativen Verlaufs, inkl. Komplikationen. Darüber hinaus wurde dokumentiert, ob sowohl prä- als auch postoperativ, weitere Therapien (medikamentös, radiologisch, nuklearmedizinisch) zur Anwendung kamen.

Für Patienten mit Diagnose bzw. Vorstellen in der Klinik vor Februar 2005 wurden die Ersterhebungsbögen nachträglich anhand der Angaben in den Patientenakten der Klinik für Chirurgie, UKSH, Campus Lübeck, gefüllt. Seit Februar 2005 erfolgte die Dokumentation in einer speziellen Sprechstunde für NEN-Patienten. Hierbei handelt es sich um ein Angebot des NET-Zentrums, einem Teil des Krebszentrums Nord (Comprehensive Cancer Center, CCC). Die Organisation und Betreuung der NET-Sprechstunde erfolgt in Zusammenarbeit der Medizinischen Klinik I und der Klinik für Chirurgie, UKSH, Campus Lübeck. Weitere Kooperationspartner sind die Klinik für Hämatologie und Onkologie, die Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, die Klinik für Strahlentherapie und das Institut für Pathologie.

Die standardisierten Fragebögen zu Lebensqualität, Angst und Depression und der klinikspezifische Fragebogen (s. u.) wurden bei der Anmeldung zur NET-Sprechstunde ausgeteilt und durch die Patienten während der Wartezeit ausgefüllt. Der Ersterhebungsbogen wurde in der NET-Sprechstunde ausgefüllt. Bei den nachfolgenden Vorstellungen wurde ein angepasster Nachsorgebogen ausgefüllt. Alle erhobenen Daten wurden im NET-Register zusammengetragen, vorausgesetzt, dass eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten für die Erfassung vorlag. Nach der Datenerfassung bei der Erstvorstellung gab es keine festgelegten Zeitintervalle für die folgenden Befragungszeitpunkte. Die Untersuchungstermine

wurden individuell in Abhängigkeit von der Diagnose, der Tumorausbreitung und Therapie vereinbart.

Die Gespräche wurden zum überwiegenden Teil von Frau Dr. Begum, z. T. jedoch von Vertretungen während der NET-Sprechstunde geführt.

Außerdem ergaben sich Unterschiede in der Frequenz der Sprechstunde und damit der Möglichkeit für Nachuntersuchungen und Befragungen. So wurde die NET-Sprechstunde im Januar 2005 im monatlichen Rhythmus gestartet und ab dem Jahr 2010 wöchentlich angeboten.

3.3. Statistische Auswertung

Die Daten des NET-Registers der Klinik für Chirurgie des UKSH, Campus Lübeck wurden in pseudonymer Form in eine Excel-Datei übertragen, die jeweils gesonderte Tabellen für die klinischen Parameter und die Befragungsergebnisse der einzelnen Fragebögen enthielt. Die Inhalte der Excel-Dateien wurden dann in eine SPSS-Auswertungsdatei überführt, wobei die Krankenhaus-interne Identifikationsnummer nicht mit übernommen wurde. Die Auswertungsdaten ließen somit keinen Rückschluss auf die Erkrankten zu (faktisch anonyme Daten).

Für die Deskription der Daten kamen übliche Lage- und Streuungsmaße sowie absolute und relative Häufigkeiten zu Anwendung. Die Zusammenhänge der einzelnen Skalen der Fragebögen (s. u.) wurden mittels einer Korrelationsanalyse (nach Spearman; berichtet wird der Korrelationskoeffizient $Rho [r]$) untersucht. Der Korrelationskoeffizient r gilt als Maß für die Effektstärke. Nach einer Einteilung von Cohen (1988) wurde unterschieden zwischen einem schwachen ($r = 0,10$), mittleren ($r = 0,30$) und starken ($r = 0,50$) Effekt des gefundenen Zusammenhanges der Variablen (174). Ein p-Wert $\leq 0,01$ aus der Korrelationsanalyse wurde als statistisch signifikant gewertet.

Die Auswertung der Überlebenszeiten der untersuchten Patienten erfolgte mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens. Die Kurven geben die geschätzte Wahrscheinlichkeit wieder, mit der ein Ereignis, in diesem Fall der Tod des Patienten, in einem festgelegten Zeitraum eintritt. Das beobachtete Überleben ergab sich aus dem Zeitintervall zwischen dem Zeitpunkt der

Erstdiagnose und dem Datum des Todes des Patienten (jeglicher Ursache) und wurde in Monaten angegeben.

„Zensiert“ wurden solche Patienten, die aufgrund von Nicht-Eintreten des Ereignisses bis zum Endpunkt der Datenerfassung oder aufgrund fehlender Daten aus der Studie ausschieden.

Überlebenskurven wurden zum einen für das Gesamtkollektiv erstellt, zum anderen differenziert nach den Endpunkten der primären OP-Intention und des Vorliegens synchroner bzw. LK-Metastasen.

Zur Prüfung der Unterschiede zwischen den Überlebenskurven wurde der Log-rank-Test durchgeführt. Ergaben sich hierbei p-Werte $\leq 0,05$, so ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeiten zwischen den untersuchten Gruppen konstatieren.

Die Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS (Version 22, IBM Statistics). Grafiken wurden mit der Software SPSS bzw. Excel erstellt.

3.4. Erhebungsinstrumente

Im Rahmen dieser Studie wurden, neben dem Ersterhebungsbogen, dem Nachsorgebogen und einem klinikspezifischen Fragebogen, die validierten Fragebögen HADS-D, SF-36, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-GINET21 ausgefüllt.

Ersterhebungs- und Nachsorgebogen

Der Ersterhebungsbogen wurde nicht von den Patienten selbst, sondern in der Regel von Frau Dr. Begum, Klinik für Chirurgie, Campus Lübeck in der NET-Sprechstunde ausgefüllt. Erhoben werden hier, neben allgemeinen soziodemographischen Daten, auch Angaben zu Begleiterkrankungen und Voroperationen, sowie zur Familienanamnese bezüglich NEN. Ferner umfasst der Fragebogen detaillierte Angaben zur Symptomatik, Diagnostik und Therapie. Schließlich werden die Ergebnisse der histologischen und immunohistochemischen Untersuchungen des Primärtumors und von evtl. vorhandenen Metastasen erfasst. Hierauf basierend wird schließlich das Staging und Grading der NEN festgelegt.

Der Nachsorgebogen enthält u.a. Angaben zu aktuellen Beschwerden und neuen Untersuchungsergebnissen sowie zur derzeitigen Medikation und zum Remissionsstatus.

Klinikspezifischer Fragebogen, entwickelt an der Klinik für Chirurgie des UKSH, Campus Lübeck

Im Rahmen einer Dissertation von K. J. Auerswald (2005) wurde am UKSH, Campus Lübeck, ein zusätzlicher Fragebogen für NEN-Patienten entwickelt, mit der Intention, die Daten des Ersterhebungsbogens bezüglich der Patienten- und Familienanamnese zu ergänzen. Er umfasst ausgewählte Fragen eines validierten Erhebungsinstruments bei Mammakarzinom-Patientinnen aus der am Institut für Krebsepidemiologie durchgeführten OVIS-Studie sowie neu konzipierte Fragen (6,175).

Erfragt werden u. a. die aktuellen Lebensumstände der Patienten und sogenannte „Life Events“ (z. B. Tod oder lebensbedrohliche Erkrankung eines Familienmitglieds). Des Weiteren wird auf die Diagnostik und die bisher durchgeführten Therapien eingegangen. Hierzu zählen auch die Zufriedenheit mit der Behandlung und in welchem Umfang eine Nachbetreuung stattgefunden hat. Ferner wird in dem Fragebogen auf den Umgang mit der Erkrankung, insbesondere die Auswirkungen auf das alltägliche Leben und die berufliche Situation, eingegangen.

Ein Teil der Fragen erhebt zusätzliche Möglichkeiten, die zur Krankheitsbewältigung genutzt werden. Hierzu zählen die Inanspruchnahme alternativmedizinischer Verfahren sowie die Nutzung psychologischer oder psychotherapeutischer Unterstützung. Schließlich wird noch erfragt, ob Interesse an bzw. eine vorhandene Mitgliedschaft in einer Selbsthilfegruppe besteht.

HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version)

Der HADS-D ist ein mehrdimensionaler Fragebogen, welcher durch Selbstbeurteilung die Ausprägung ängstlicher und depressiver Symptomatik bei Patienten mit somatischen Erkrankungen erfasst. In diesem Zusammenhang eignet sich der HADS-D sowohl als Screeninginstrument als auch zur Beurteilung von Krankheitsverlauf und Therapieansprechen (176).

Er wurde im Jahr 1983 von Zigmond und Snaith entwickelt und erschien 1994 als deutsche Version (177). Die Validität des Fragebogens konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden. Es liegen Referenzdaten von Stichproben der Normalbevölkerung und von Patienten mit diversen Krankheiten vor, was einen Vergleich der Gruppen erlaubt (178). Der Fragebogen setzt sich aus 14 Fragen zusammen, von denen je 7 Items den Subskalen „Angst“ und „Depression“ zugeordnet sind. Zur Beantwortung stehen für jedes Item 4 Kategorien zur Auswahl (0-3 Punkte). Diese sollen entsprechend des Gefühlszustandes des Befragten in der letzten Woche gewählt werden. Nach Aufsummierung ergeben sich für die beiden Subskalen jeweils Wertebereiche von 0-21. Dabei gilt: Je mehr Punkte, desto stärker die Symptomausprägung (176,179). Für die Beantwortung der Fragen werden 2-6 Minuten benötigt (177).

In der Literatur finden sich variierende Cut-Off Werte, die im internationalen Vergleich jeweils eine Spezifität und Sensitivität von $> 0,8$ aufweisen (177,180). In dieser Arbeit wurden folgende Cut-Off Werte festgelegt: Für die Subskala Depression gelten Werte ≤ 8 als unauffällig und Werte ≥ 9 als auffällig. Bei der Subskala Angst wurden diese Grenzwerte bei ≤ 10 bzw. ≥ 11 festgelegt (181–183). Zwar lässt sich bei auffälligen Scorewerten keine Diagnose einer psychiatrischen Erkrankung stellen, jedoch erlauben sie eine Einschätzung der psychischen Verfassung der Befragten (179). Hierauf basierend können Kliniker dann entscheiden, ob die betroffenen Patienten zeitnah einer psychosozialen Unterstützung zugeführt werden sollten (184).

SF-36 (Short Form-36 Health Survey – Deutsche Version)

Der SF-36 stellt ein krankheitsübergreifendes Instrument zur Erfassung der subjektiven, gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Der Fragebogen ist international anerkannt und verbreitet und wird unter den generischen Lebensqualitätsfragebögen vielmals als „Goldstandard“ erachtet (185). Der SF-36 wurde 1989 von Ware et al. entwickelt und erschien 1995 als deutsche Version (186,187). Es existieren zahlreiche Studien, welche den SF-36 hinsichtlich seiner internationalen Anwendbarkeit und der psychometrischen Testkriterien Reliabilität und Validität geprüft und als hervorragend bewertet haben (188).

Der Fragebogen eignet sich für Personen ab dem 14. Lebensjahr, unabhängig vom aktuellen

Gesundheitszustand. Er wird von den Befragten selbst ausgefüllt, wofür eine Bearbeitungszeit von etwa 5-10 Minuten benötigt wird (186). In der Medizin findet er vor allem Anwendung zur Beurteilung von Therapieregime und in der Verlaufsbeobachtung krankheitsbedingter Beschwerden und Einschränkungen (186,189).

Der SF-36 umfasst 36 Fragen bezüglich des Gesundheitszustandes und Wohlbefindens des Patienten. Diese Items erfassen sowohl psychische, physische als auch soziale Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (186). Durch Aufsummierung jeweils unterschiedlicher Anzahlen von Items ergeben sich 8 Subskalen:

1. körperliche Funktionsfähigkeit (10 Items)
2. körperliche Rollenfunktion (4 Items)
3. körperliche Schmerzen (2 Items)
4. allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Items)
5. Vitalität (4 Items)
6. soziale Funktionsfähigkeit (2 Items)
7. emotionale Rollenfunktion (3 Items)
8. psychisches Wohlbefinden (5 Items)

Diese 8 Subskalen werden 2 Grunddimensionen zugeordnet: der psychischen und der körperlichen Gesundheit. Ein zusätzliches Einzelitem erfragt den aktuellen Gesundheitszustand im Vergleich zu dem des Vorjahres.

Die Antwortkategorien der Items reichen von zwei- bis sechsstufigen Skalen. Nach Summation der jeweils unterschiedlich gewichteten Einzelantworten und deren Transformierung ergibt sich für jede Subskala ein Wertebereich von 0 (schlechteste LQ) bis 100 (beste LQ) (192).

Im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 wurden Referenzdaten des SF-36 anhand einer annähernd 7000 Personen umfassenden Normstichprobe der deutschen Bevölkerung erhoben. Diese ermöglichen einen Vergleich von beispielsweise Patientenkollektiven mit bestimmten Erkrankungen und der Allgemeinbevölkerung hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (193).

EORTC QLQ-C30 – Deutsche Version

Der EORTC QLQ-C30 ist ein von der „Quality of Life Group“ der „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) entwickelter Fragebogen. Die erste Version erschien im Jahr 1993 (120). Der QLQ-C30 ist kulturübergreifend anwendbar und ist bis dato in über 100 Sprachen verfügbar (188, 189). Er gilt als ein validiertes Messverfahren zur Erfassung der spezifischen Lebensqualität bei onkologischen Patienten v. a. im Rahmen klinischer Studien (187, 190). Es handelt sich um einen multidimensionalen, interkulturell einsetzbaren Selbstbeurteilungsfragebogen. Die Beantwortung der Fragen beansprucht 9 – 12 Minuten (120,197). In der vorliegenden Studie wurde die Version 3.0 verwendet.

Der EORTC besteht aus 30 Fragen, aus denen sich 15 Subskalen ergeben. Bei den ersten 28 Items stehen jeweils 4 Antwortkategorien zur Auswahl („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“, „sehr“). Die Fragen 29 und 30 hingegen weisen eine 7-stufige Skalierung auf, welche von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“ reicht. Hieraus ergeben sich: Eine Skala zur allgemeinen Gesundheit / Lebensqualität, 5 Funktionsskalen (Körperliche, Rollen-, kognitive, emotionale und soziale Funktion), 3 Symptomskalen (Müdigkeit, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen) und 6 Einzelitems. Letztere umfassen zusätzliche krebstypische Symptome (Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Verstopfung, Durchfall) sowie eine Angabe zu finanziellen Schwierigkeiten (198,199).

Alle Skalen und Einzelfragen haben nach einer Transformation Messwerte von 0 bis 100. In den Skalen zu den Funktionen und zur allgemeinen LQ entsprechen hohe Wert einem hohen Maß an Funktionalität bzw. Lebensqualität. Hohe Werte in den Symptomskalen bedeuten eine starke Ausprägung der entsprechenden Beschwerden. Die Auswertung der Ergebnisse und Berechnung der Skalenwerte erfolgte nach dem EORTC-Scoring-Manual (198).

Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisse wurden u. a. mit Referenzwerten einer alters- und geschlechtsadaptierten Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung verglichen. Dies erfolgte anhand einer von Waldmann et al. erhobenen Normstichprobe der Lübecker Bevölkerung, jeweils gesondert für Männer und Frauen (163).

Es wurde jeweils das Alter berücksichtigt, welches zu dem entsprechenden Befragungszeitpunkt bei den Krebspatienten vorlag. Abweichungen von ≥ 10 Punkten zwischen den Patienten und

der Normstichprobe gelten, basierend auf einer Studie von Osoba et al., als klinisch relevant (128).

EORTC QLQ-GINET21 – Deutsche Version

Als Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 wurde eine Vielzahl an entitätsspezifischen Modulen entwickelt. Diese können zusätzlich zu dem Kernfragebogen QLQ-C30 bei bestimmten Tumorerkrankungen eingesetzt werden, um die Erfassung krankheitsspezifischer Aspekte der Lebensqualität zu erhöhen. Hierzu zählt auch das NET-spezifische Modul GINET21.

Der Fragebogen wurde 2006 von Davies et al. entwickelt und gilt als validiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität bei NEN-Patienten (200,201). Erfragt werden Symptome, Funktionseinschränkungen, psychosoziale Aspekte und therapiebedingte Nebenwirkungen (202,203).

Der Fragebogen gliedert sich in 21 Fragen, die eine jeweils 4-stufige Antwortskala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“, „sehr“) aufweisen. Mit dem GINET21 werden 5 krankheitsspezifische Skalen (endokrine Symptome, gastrointestinale Symptome, therapiebedingte Symptome, krankheitsbedingte Sorgen, soziale Funktionalität) und 4 Einzelitems (Information, sexuelle Funktionalität, muskuläre und/oder körperliche Schmerzen, Körperbild) erfasst (201). Analog zum QLQ-C30 werden den einzelnen Skalen nach der linearen Transformierung Werte von 0-100 zugeordnet, wobei höhere Skalenwerte eine stärkere Ausprägung der Symptomatik bzw. der Beschwerden in dem genannten Bereich bedeuten. Die Beantwortung der Fragen des EORTC QLQ-C30 und des GINET21 nimmt insgesamt etwa 15 Minuten in Anspruch (200).

4. Ergebnisse

4.1. Soziodemographische und klinische Merkmale

In Tabelle 6 werden Merkmale des Studienkollektivs, die über die Ersterhebungsbögen erfasst wurden, gezeigt.

Tabelle 6: Soziodemographische und klinische Daten des Patientenkollektivs

	Männlich n (%)	Weiblich n (%)	Gesamt n (%)
Anzahl der Patienten	47 (52,2)	43 (47,8)	90 (100)
Vitalstatus			
lebt noch	40 (85,1)	39 (90,7)	79 (87,8)
verstorben	7 (14,9)	4 (9,3)	11 (12,2)
Familienstand			
verheiratet	35 (74,5)	27 (62,8)	62 (68,9)
ledig	7 (14,9)	8 (18,6)	15 (16,7)
geschieden	2 (4,3)	4 (9,3)	6 (6,7)
verwitwet	3 (6,4)	3 (7,0)	6 (6,7)
unbekannt	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (1,1)
Berufsstatus bei Erkrankung			
arbeitslos	2 (4,3)	2 (4,7)	4 (4,4)
Arbeiter	24 (51,1)	29 (67,4)	53 (58,9)
Hausfrau	0 (0,0)	3 (7,0)	3 (3,3)
Rentner	18 (38,3)	9 (20,9)	27 (30,0)
Ausbildung / Studium	2 (4,3)	0 (0,0)	2 (2,2)
unbekannt	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (1,1)
Alter bei Erstdiagnose			
Mittelwert ± Standardabweichung (Jahre)	57 ± 15	50 ± 14	54 ± 15
Lokalisation			
Dünndarm	13 (27,7)	14 (32,6)	27 (30,0)
Pankreas	8 (17,0)	10 (23,3)	18 (20,0)
CUP	6 (12,8)	6 (14,0)	12 (13,3)
Appendix	5 (10,6)	5 (11,6)	10 (11,1)
Magen	5 (10,6)	3 (7,0)	8 (8,9)
Lunge	1 (2,1)	3 (7,0)	4 (4,4)
MEN (Pankreas)	1 (2,1)	2 (4,7)	3 (3,3)
Colon	3 (6,4)	0 (0,0)	3 (3,3)
Rectum	3 (6,4)	0 (0,0)	3 (3,3)
Ösophagus	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (1,1)

Phäochromozytom	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (1,1)
Grading			
G1 = Ki-67 <2 %	27 (57,4)	26 (60,5)	53 (58,9)
G2 = Ki67 2-20 %	2 (4,3)	3 (7,0)	5 (5,6)
G3 = Ki-67 >20 %	7 (14,9)	1 (2,3)	8 (8,9)
Gx = unbekannt	11 (23,4)	13 (30,2)	24 (26,7)

Im Kollektiv waren etwas mehr Männer (52,2 %) als Frauen (47,8 %) vertreten. Von den 90 untersuchten Patienten lebten zum Stichtag (02.06.2015) noch 87,8 % (n = 79), 12,2 % (n = 11) waren verstorben. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose betrug 54 (Spannweite 19 – 86) Jahre. Bei allen Patienten wurde die histopathologisch gesicherte Diagnose einer Neuroendokrinen Neoplasie gestellt.

Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung im Patientenkollektiv in 10-Jahres-Kategorien. Berücksichtigt wurde das Alter bei Erstdiagnose. Im Vergleich der Altersklassen zeigte sich eine deutliche Häufung von NEN-Diagnosen im mittleren bis höheren Lebensalter. So waren 62,2 % (n = 56) der Patienten 51 Jahre oder älter.

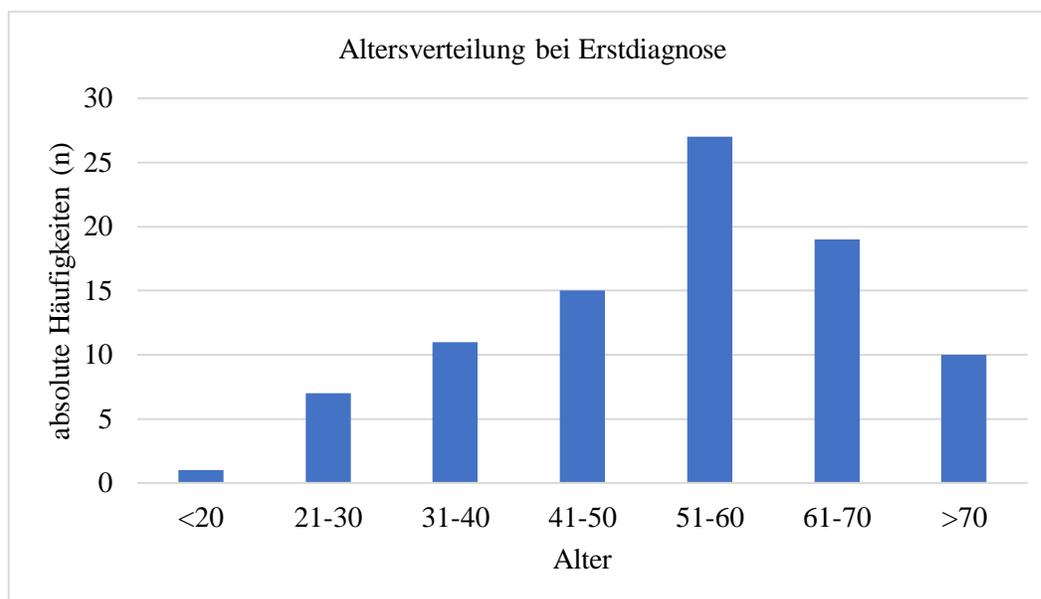


Abbildung 1: Altersverteilung im Patientenkollektiv bei Erstdiagnose

In Abbildung 2 sind die Anzahlen der am UKSH, Campus Lübeck, behandelten Patienten, hier abgebildet durch die Zahl der jährlichen Erstdiagnosen, dargestellt.

Im Zeitraum von 1982 bis einschließlich 2003 wurde bei insgesamt 20 Patienten (22,2 %) eine NEN diagnostiziert. In den Jahren 2004 bis einschließlich 2013 wurde die Erstdiagnose bei 70 Patienten (77,8 %) gestellt.

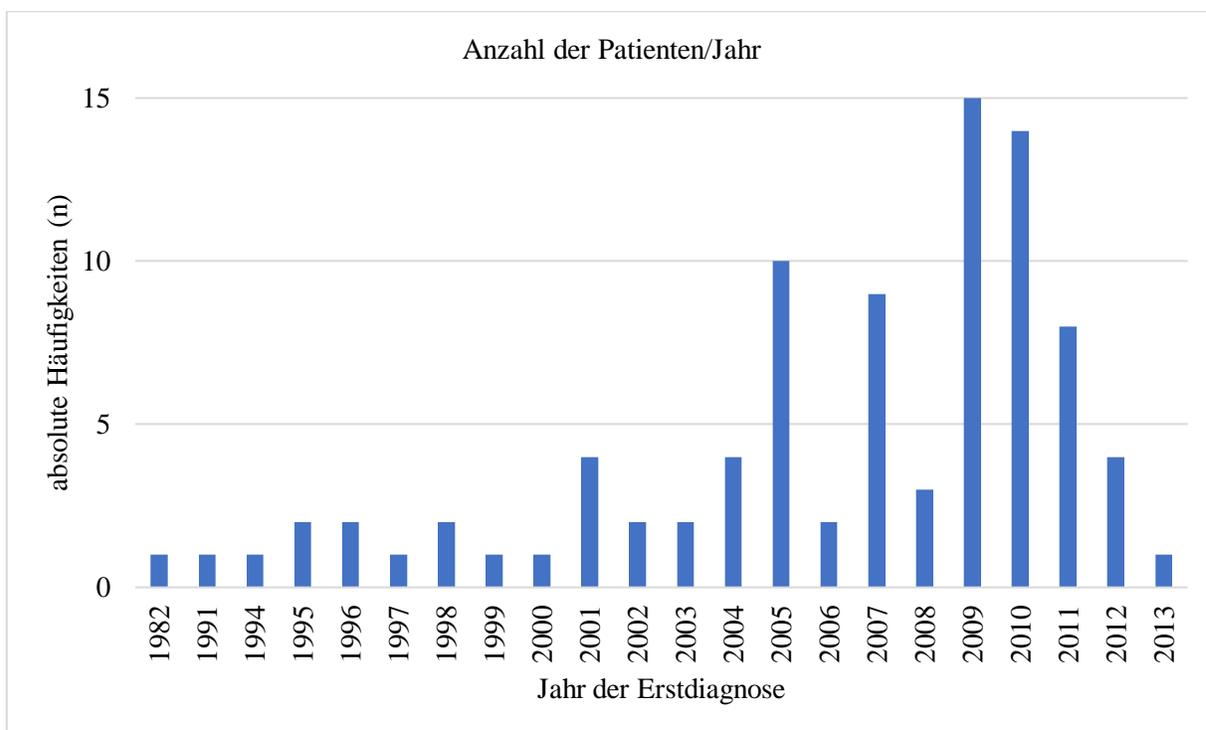


Abbildung 2: Anzahl der Erstdiagnosen und operativ behandelten Patienten mit NEN pro Jahr an der Klinik für Chirurgie am UKSH, Campus Lübeck

4.2. Klinische Daten

4.2.1. Tumorlokalisation

Die Verteilung der Lokalisationen des Primärtumors im Patientenkollektiv ist in Abbildung 3 dargestellt. Mit einer Häufigkeit von 30 % fanden sich die meisten Primärtumoren im Dünndarm. Die zweitgrößte Gruppe bildeten pankreatische NEN (23,3 %). Hierzu zählten auch solche, die mit dem familiären Syndrom MEN-1 vergesellschaftet waren (n = 3). In der Appendix vermiformis waren 10 Tumoren lokalisiert.

Bei nur jeweils einem Patienten wurde eine NEN des Ösophagus bzw. ein Phäochromozytom (Letzteres bei von-Hippel-Lindau-Syndrom) diagnostiziert. Bei 12 Patienten konnte kein Primärtumor (Carinoma of unknown primary, CUP) detektiert werden.

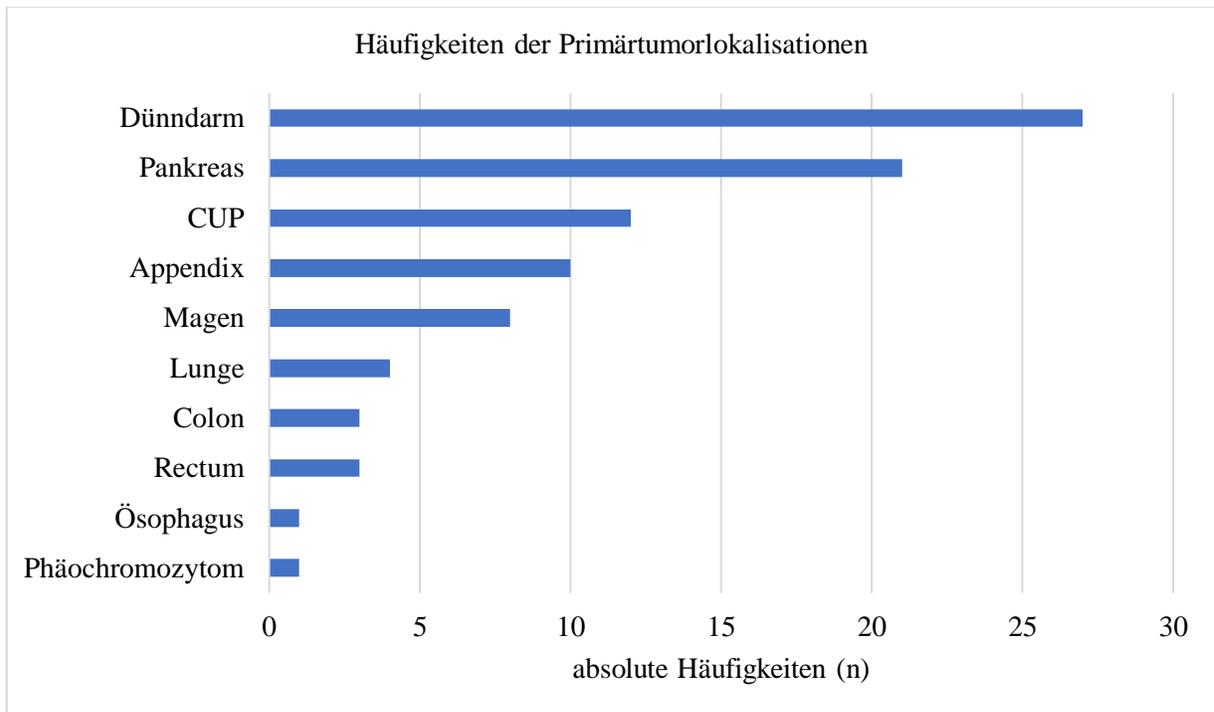


Abbildung 3: Primärtumorlokalisationen im Patientenkollektiv

4.2.2. Präoperative Diagnostik

88 Patienten (97,8 %) wiesen pathologische Befunde in der laborchemischen und / oder bildgebenden präoperativen Diagnostik auf, bei einem Patienten war sie unauffällig, bei einem weiteren liegen hierzu keine Daten vor.

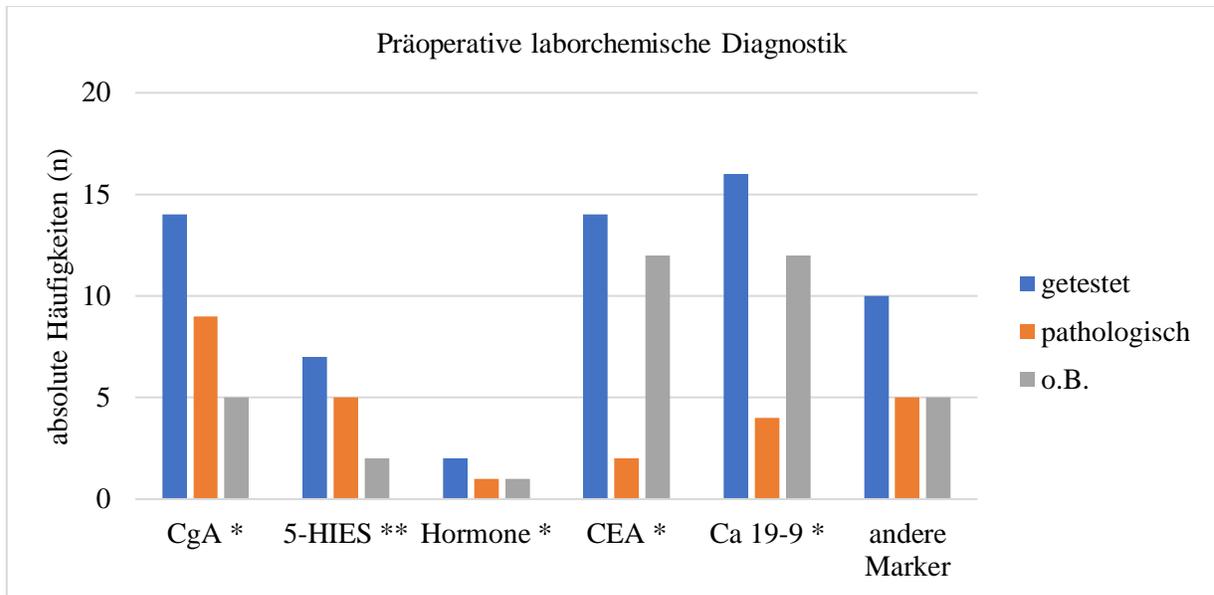


Abbildung 4: Häufigkeiten präoperativ durchgeführter laborchemischer Diagnostik im Patientenkollektiv

CgA = Chromogranin A; 5-HIES = 5-Hydroxyindolessigsäure; CEA = Carcinoembryonales Antigen;

Ca 19-9 = Cancer Antigen 19-9; o. B. = ohne Befund

* gemessen im Serum

** gemessen im 24-Stunden-Sammelurin

Abbildung 4 zeigt die Häufigkeiten präoperativ getesteter, biochemischer Marker und deren Befunde im Patientenkollektiv. Insgesamt wurde bei 39 Patienten eine Diagnostik mit der Bestimmung von mindestens einem oder mehrerer Marker durchgeführt. Am häufigsten wurden die allgemeinen Marker Ca 19-9 (n = 16), CgA (n = 14) und CEA (n = 14) untersucht. Hinsichtlich zellspezifischer Marker erfolgte vorwiegend eine Konzentrationsbestimmung von 5-HIES im 24-Stunden-Sammelurin (n = 7).

Bei 71,4 % der auf 5-HIES getesteten Patienten zeigten sich pathologische Werte. Bei CgA betrug dieser Anteil 64,3 %.

Andere Marker, auf die Patienten präoperativ getestet wurden, waren CA-125 (Cancer Antigen 125), NSE (Neuronenspezifische Enolase) und CA 72-4 (Cancer Antigen 72-4). Die beiden zuletzt genannten Markerproteine wiesen bei jeweils einem Patienten pathologische Werte auf.

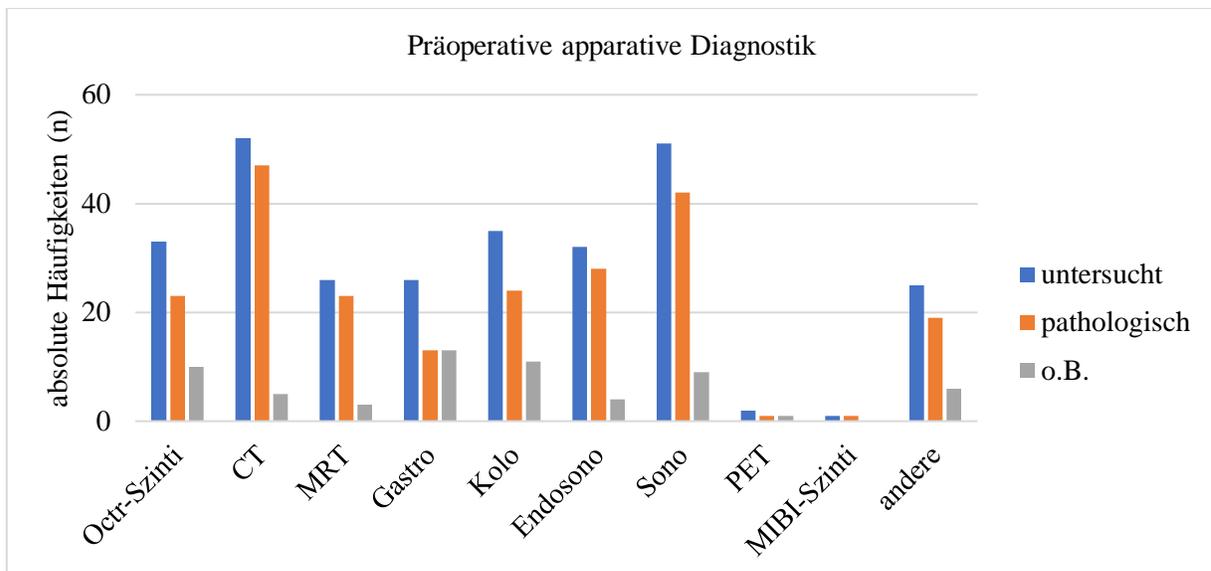


Abbildung 5: Häufigkeiten präoperativ durchgeführter apparativer Diagnostik im Patientenkollektiv

Octr-Szinti = Octreotid-/Somatostatinrezeptor-Szintigraphie; Gastro = Gastroskopie; Kolo = Koloskopie; Endosono = Endosonographie; Sono = Sonographie; PET = Positronen-Emissions-Tomographie; MIBI-Szinti = MIBI-Szintigraphie; o. B. = ohne Befund

Zur Lokalisations- und Funktionsdiagnostik der NEN kamen verschiedene konventionelle sowie spezielle bildgebende Verfahren zur Anwendung (vgl. Abbildung 5). Am häufigsten wurden ein CT (n = 52) und eine Sonographie (n = 51) durchgeführt. Sie wiesen in 90,4 % (CT) bzw. 82,4 % (Sonographie) einen pathologischen Befund auf.

Im Rahmen der funktionellen Diagnostik stellte die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (Octr-Szinti) die mit Abstand häufigste angewandte Untersuchungsmethode dar (n = 33). Hier zeigten sich auffällige Befunde bei 69,7 % der untersuchten Patienten.

4.2.3. Symptome und Komorbiditäten

Die im Patientenkollektiv aufgetretenen präoperativen Symptome und deren Häufigkeiten sind in Abbildung 6 dargestellt. Insgesamt litten 78 Patienten (86,7 %) vor der Diagnosestellung unter einer bzw. mehreren der o.g. Beschwerde/n. 11 Patienten zeigten keinerlei Krankheitszeichen. Im letzteren Fall handelte es sich zu 100 % um Zufallsdiagnosen einer NEN. Bei 2 Patienten lagen keine Angaben zu einer Symptomatik vor.

Von den 78 Patienten, die präoperativ krankheitsbedingte Beschwerden angaben, litten 25 (32,5 %) unter abdominellen Schmerzen, weitere 11 Patienten (14,3 %) unter Schmerzen anderer Lokalisation. Unter den 7 Patienten (9,1 %), die unter Hypoglykämien litten, fanden sich 6 Fälle mit pankreatischen NEN und einer mit einem CUP.

Bei 6 Patienten (7,8 %) wurde eine typische B-Symptomatik beschrieben. Ein klassisches Carcinoidsyndrom zeigte sich lediglich bei 3 Patienten (2,2 %)

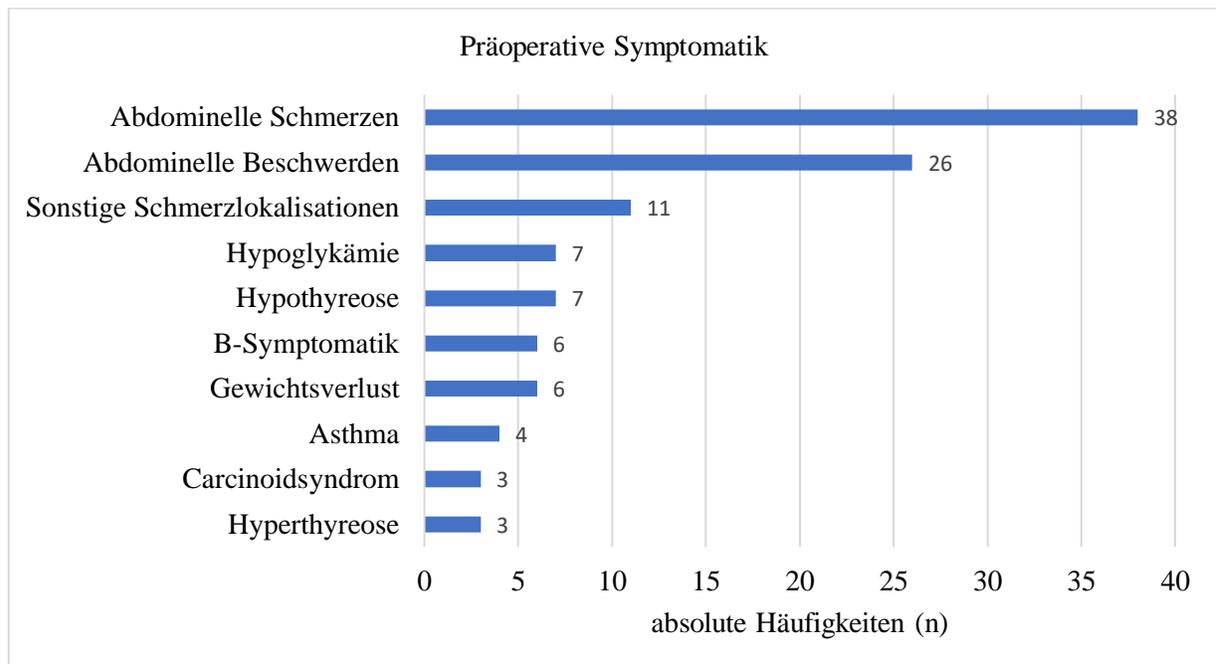


Abbildung 6: Häufigkeiten der präoperativen Symptomatik im Patientenkollektiv

* abdominelle Beschwerden: Diarrhoe, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen

** B-Symptomatik: Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust

*** Carcinoidsyndrom: Flush, Diarrhoe, Asthma bronchiale

Insgesamt litten 86 (92,5 %) der 90 analysierten Patienten unter einer oder mehreren Begleiterkrankungen. In Abbildung 7 sind die Häufigkeiten der im Patientenkollektiv beschriebenen Komorbiditäten dargestellt.

Die häufigsten Erkrankungen waren ein arterieller Hypertonus (53,5 %), eine Gastritis bzw. ein Ulcusleiden (29,1 %), eine KHK (22,1 %) und eine Adipositas (BMI \geq 30 kg/m²) (20,9 %). 12 Patienten (14,0 %) litten neben der NEN unter Zweitumoren. Von den Patienten mit

psychischen Erkrankungen (11,6 %), litten 8 an einer depressiven Störung (9,3 %) und 2 (2,3 %) an einer Psychose.

Zu den häufigsten sonstigen Begleiterkrankungen zählen u. a.: Dyslipidämie (Hypercholesterinämie, Hyper- / Hypolipoproteinämie) (n = 5), Barrett-Ösophagus bzw. ösophageale Varizen (n = 5), Colondivertikulose (n = 4) und gastroösophagealer Reflux (n = 2).

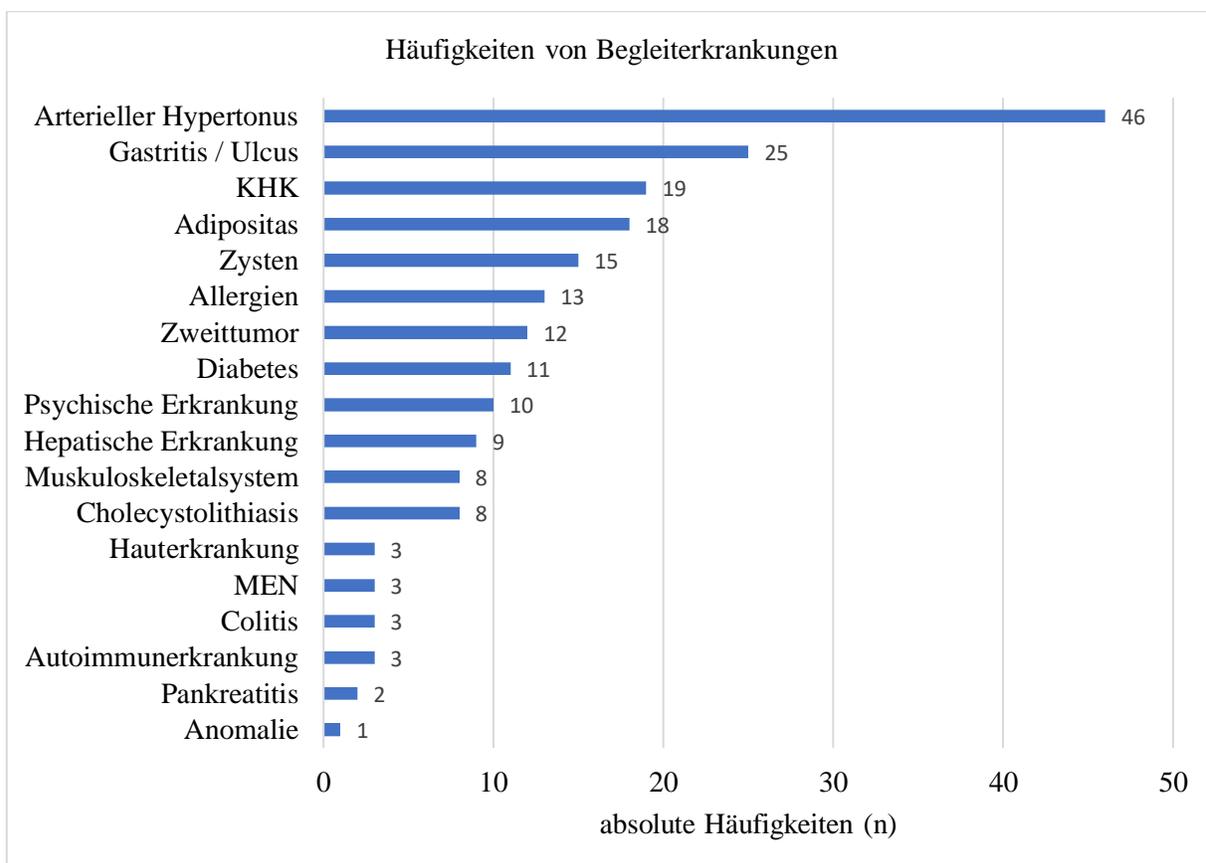


Abbildung 7: Häufigkeiten von Begleiterkrankungen im Patientenkollektiv

4.2.4. Operative Therapie

Bei 3 Patienten wurde eine präoperative Therapie durchgeführt. Diese umfasste jeweils eine Chemotherapie bei palliativer OP-Intention bei NEC des Magens, eine R1-Polypenabtragung bei rektalem NEN sowie eine Laserablation bei NEN der Lunge.

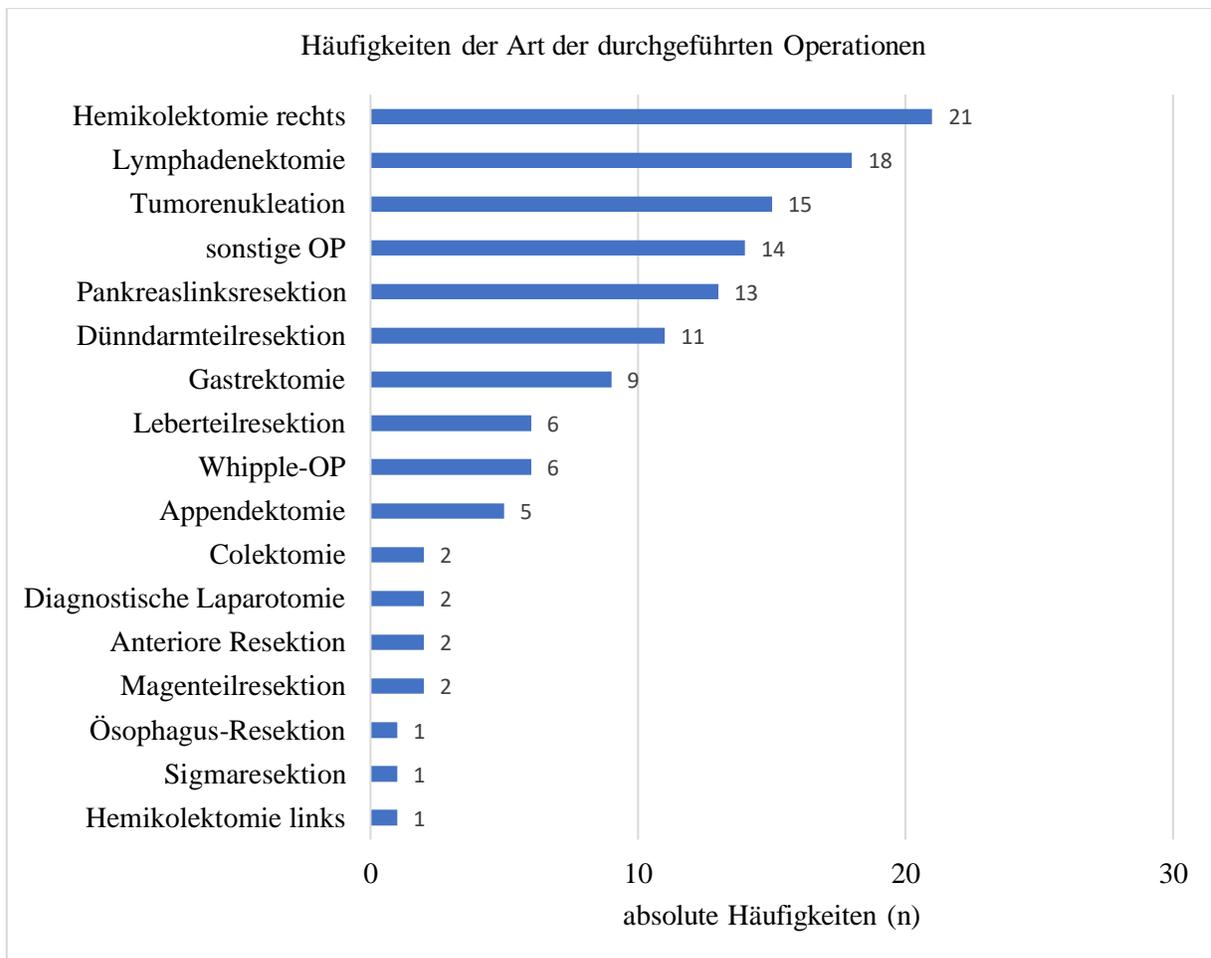


Abbildung 8: Häufigkeiten durchgeführter Operationen im Patientenkollektiv

Abbildung 8 zeigt die Arten der durchgeführten Operationen im Kollektiv. Bei allen Patienten wurde eine Operation durchgeführt. Diese erfolgte in 82,2 % (n = 74) in kurativer und in 17,8 % (n = 16) in palliativer Intention. Unter den primär palliativ operierten Patienten wurde die Operation in einem Fall mit einer diagnostischen Laparotomie beendet, da ein inoperabler Tumor festgestellt wurde. Bei den übrigen 15 Patienten erfolgte eine palliative Tumorresektion.

Aufgrund des großen Spektrums an Primärtumor-Lokalisationen kamen zahlreiche Operationstechniken zur Anwendung (vgl. Abbildung 8). Bei Gastrektomien und Hemikolektomien wurde immer auch eine radikale Lymphadenektomie durchgeführt. Letztere sind hier gesondert aufgelistet, sie gehören jedoch zum operativen Prinzip der neuroendokrinen Neoplasie, die die radikale Tumorresektion beinhaltet und damit das radikuläre Absetzen der

Gefäßversorgung und somit des Lymphabstroms bedeutet. Unter den Hemicolektomien wurden 21 rechtsseitig (16,3 %) und nur eine linksseitig (0,8 %) durchgeführt.

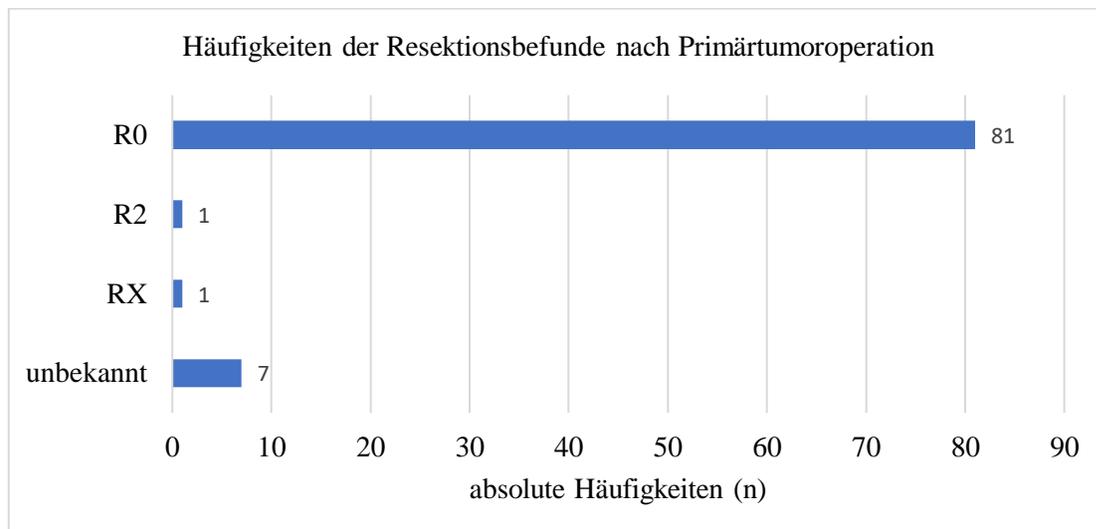


Abbildung 9: Häufigkeiten der Resektionsbefunde nach Primärtumoroperation im Patientenkollektiv

Zum Resektionsstatus (R-Status) liegen die Daten von 83 Patienten vor. Einen Überblick über die R-Status im Kollektiv bietet Abbildung 9.

Alle untersuchten NEN des Colons, Dünndarms, Magens, Ösophagus, Rectums, Pankreas, der Lunge sowie das Phäochromozytom wurden R0 reseziert (n = 81). Unter den CUP zeigte sich in einem Fall ein makroskopischer Residualtumor (R2). Bei einem weiteren Patienten mit CUP konnte das Vorhandensein eines Residualtumors nicht beurteilt werden (RX).

4.2.4.1. Postoperative Komplikationen

In Tabelle 7 sind die Häufigkeiten und Schweregrade postoperativer Komplikationen sowie deren Auftreten bei verschiedenen OP-Arten aufgezeigt.

Im Rahmen der Primär-OP kam es bei 37 Patienten (41,1 %) zu Komplikationen. Eine Major-Komplikation trat bei drei Patienten auf. Perioperative Minor-Komplikationen erlitten 34 Patienten. In diesem Zusammenhang waren die häufigsten OP-Arten rechtsseitige Hemicolektomien (29,4 %), Lymphadenektomien (20,6 %) sowie Pankreaslinksresektionen (17,6 %).

Tabelle 7: Schweregrade der Komplikationen nach der durchgeführten Operation

Major-Komplikation bei:	Minor-Komplikation bei:
1x Gastrektomie	10x rechtsseitige Hemicolektomie
1x Ileocecalresektion	7x Lymphadenektomie
1x Pankreaslinksresektion	6x Pankreaslinksresektion
	4x lokale Tumorektomie
	4x Whipple-OP
	4x Dünndarmteilresektion
	4x sonstige OP
	2x Gastrektomie
	2x Adenomenukleation
	2x Leberteilresektion
	1x anteriore Resektion
	1x Magenteilresektion

4.2.5. Tumor-Grading

Zum Grading des Primarius liegen die Daten von 66 Patienten (73,3 %) vor. In Abbildung 10 sind die Differenzierungsgrade nach der Primärtumorlokalisation dargestellt.

Bei den meisten Patienten (80 %) fanden sich gut differenzierte Tumoren (G1; Ki-67 < 3 %). Darauffolgend waren mit 12,1 % die schlecht differenzierten Tumoren (G3; Ki-67 > 20 %) am zweithäufigsten im Patientenkollektiv vertreten. Diese waren im Colon und Magen (jeweils n = 3) sowie in Ösophagus und Pankreas (jeweils n = 1) lokalisiert.

Ein mäßig differenzierter Tumor (G2; Ki-67 3-20 %) wurde bei 5 Patienten (7,6 %) festgestellt. Hierbei handelte es sich um NEN des Dünndarms, des Pankreas (jeweils n = 2) und des Magens (n = 1).

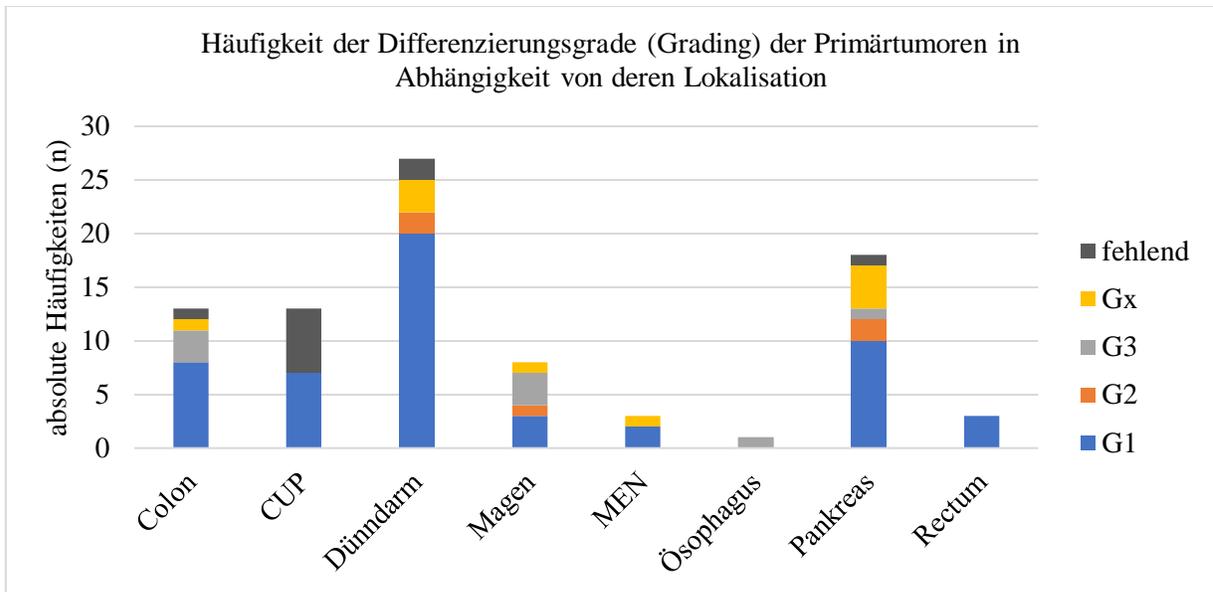


Abbildung 10: Häufigkeiten der Differenzierungsgrade der Primärtumoren nach deren Lokalisation

4.2.6. Metastasierung

Bei der Hälfte des untersuchten Patientenkollektivs ($n = 45$) wurde eine synchrone Metastasierung nachgewiesen. Eine Auflistung der häufigsten Lokalisationen synchroner Metastasen zeigt Abbildung 10. Am häufigsten wiesen die Patienten Metastasen in Lymphknoten und Leber auf. Bei einer Patientin fanden sich Metastasen im Ovar.

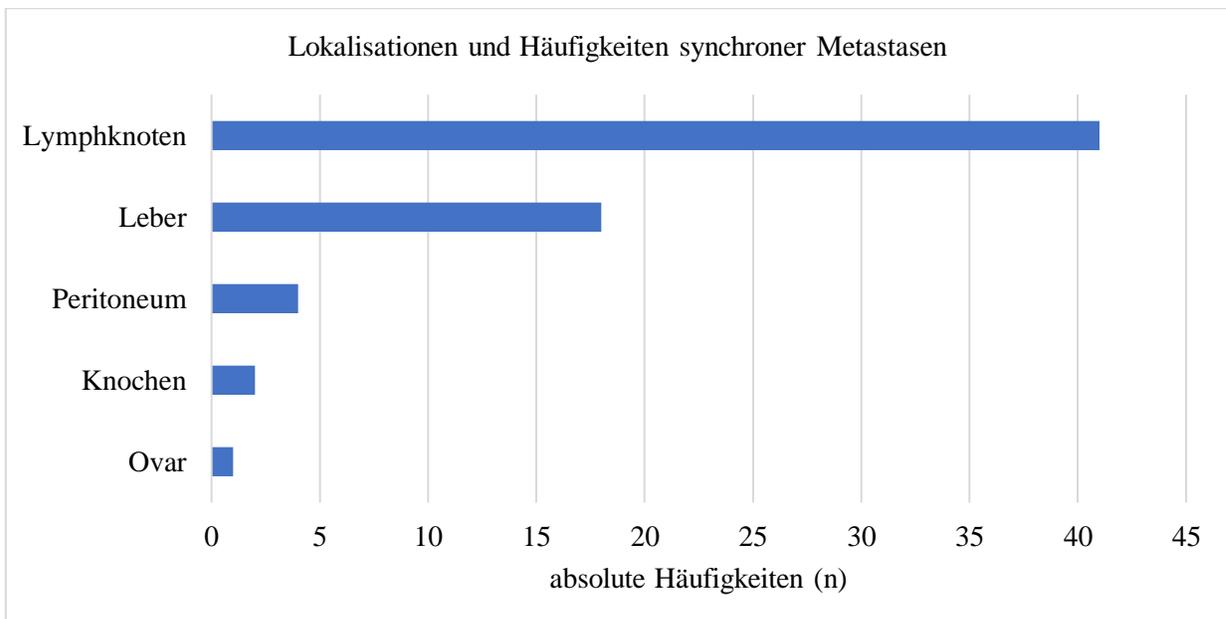


Abbildung 11: Häufigkeit und Lokalisation synchroner Metastasen im Patientenkollektiv

4.2.7. Postoperative Therapieverfahren

Bei 71 Patienten (78,9 %) erfolgte postoperativ im Verlauf keine weitere Therapie. Zu drei Patienten liegen hinsichtlich einer Nachbehandlung keine Daten vor.

Insgesamt erhielten 16 Patienten (17,8 %) zusätzlich zu der durchgeführten Operation weitere Therapien. Hierbei handelte es sich in 62,5 % (n = 10) der Fälle um primär palliative OP-Intentionen. Von diesen wurde wiederum jeweils ein Patient R2- bzw. Rx-reseziert.

Im Rahmen der Nachbehandlung wurden am häufigsten eine Biotherapie mit dem Somatostatinanalogon Octreotid® (Sandostatin) (33,3 %; n = 8) bzw. eine Chemotherapie (25,0 %; n = 6) durchgeführt. Drei Patienten erhielten beide vorgenannte Therapiemethoden.

Zu den sonstigen Therapiemethoden zählten u. a. eine Radiofrequenzablation der Leber, die Resektion von Lebermetastasen und eine Neck Dissection (Letztere aufgrund eines Vorliegens cervicaler LK-Metastasen bei CUP).

4.2.8. Nachbeobachtung und Überlebenszeit nach Kaplan-Meier

Der individuelle Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich bis Juni 2015, bzw. bis zum Tod des Patienten. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 83,96 Monate, bei einer Spannweite von 2 – 268 Monaten.

Insgesamt sind 11 Patienten im Beobachtungszeitraum verstorben. Die 5-Jahres-Überlebensrate (ÜLR) betrug 94 % und die 10-Jahres-Überlebensrate 83,6 %.

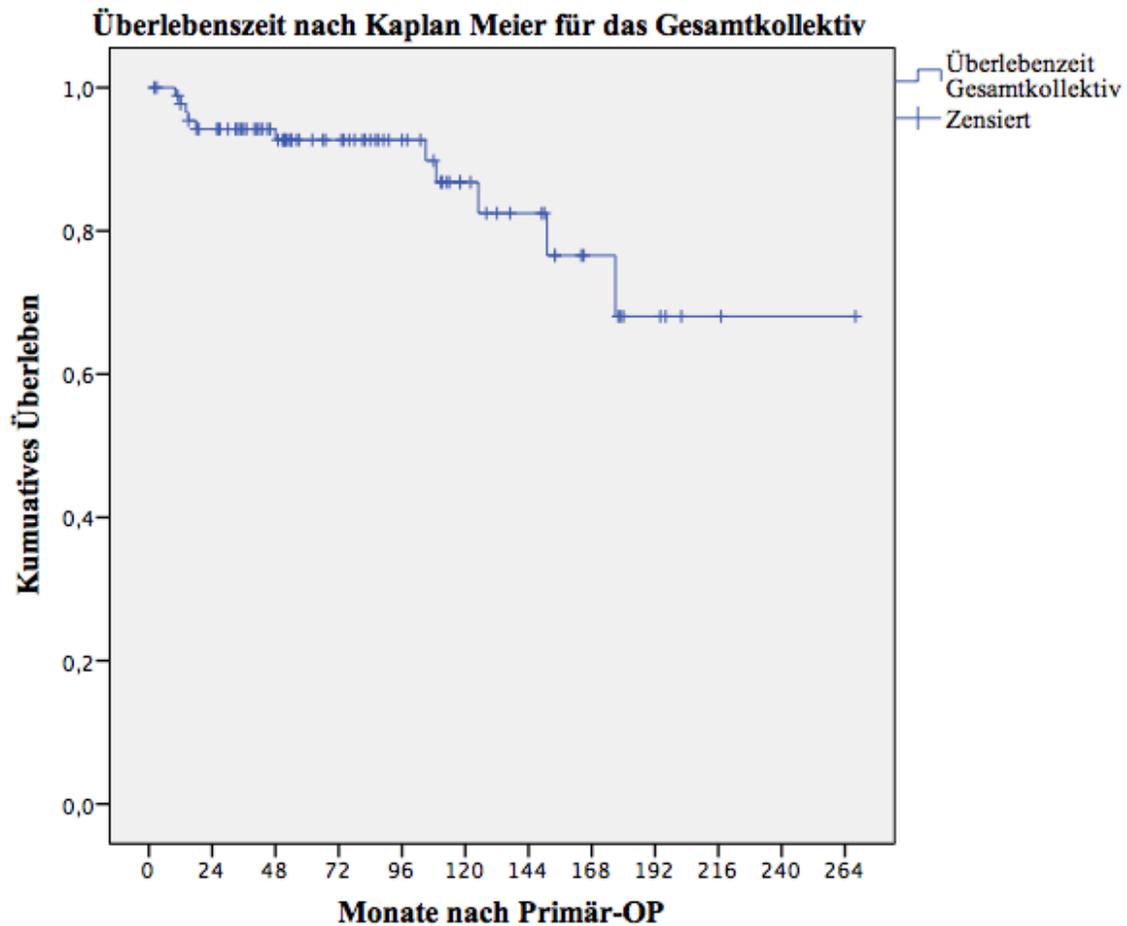


Abbildung 12: Überlebenszeit nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv

Bei Differenzierung nach der Intention der Primär-OP zeigte sich bei palliativ operierten Patienten (n = 16) ein signifikanter Abfall der 5- und 10-Jahres-Überlebensraten im Vergleich zu kurativ operierten Patienten (n = 74) (vgl. Abbildung 13 und Tabelle 8).

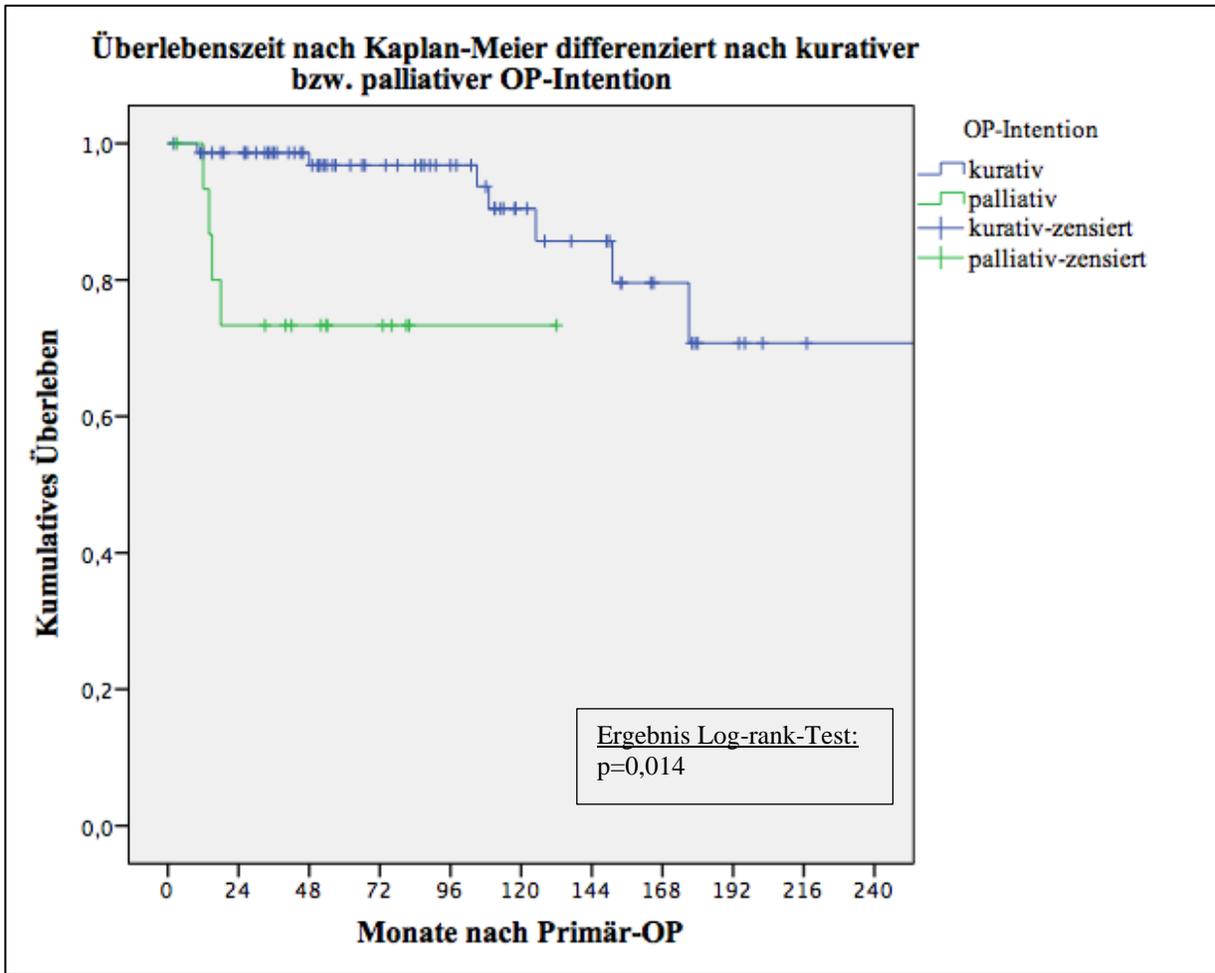


Abbildung 13: Überlebenszeit nach Kaplan-Meier differenziert nach OP-Intention

Tabelle 8: 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten differenziert nach OP-Intention

	Absolute Häufigkeit (n)	1-Jahres-ÜLR	5-Jahres-ÜLR	10-Jahres-ÜLR
kurativ	74	98,6 %	96,8 %	90,5 %
palliativ	16	93,3 %	73,3 %	73,3 %

Abbildung 15 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für die nach Metastasenstatus differenzierten Patienten. 45 Patienten wiesen keine Metastasen auf. 25 Patienten hatten ausschließlich Metastasen der Lymphknoten und weitere 20 hatten auch Fernmetastasen (und z. T. zusätzlich Metastasen der Lymphknoten).

Bei Betrachtung der Überlebenszeit (vgl. Abbildung 14) zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,273$) bei Patienten ohne Metastasen und solchen mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten lagen hier bei 97,7 % bzw. 94,7 %. Für die Patienten mit Fernmetastasen zeigte sich ein höchst signifikanter Abfall der

Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu Patienten ohne Fernmetastasen ($p < 0,001$). Hier lagen die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten bei 78,9 % und 26,3 %. Das mediane Überleben der fernmetastasierten Patienten betrug 109 Monate (Konfidenzintervall 35,4 – 182,6).

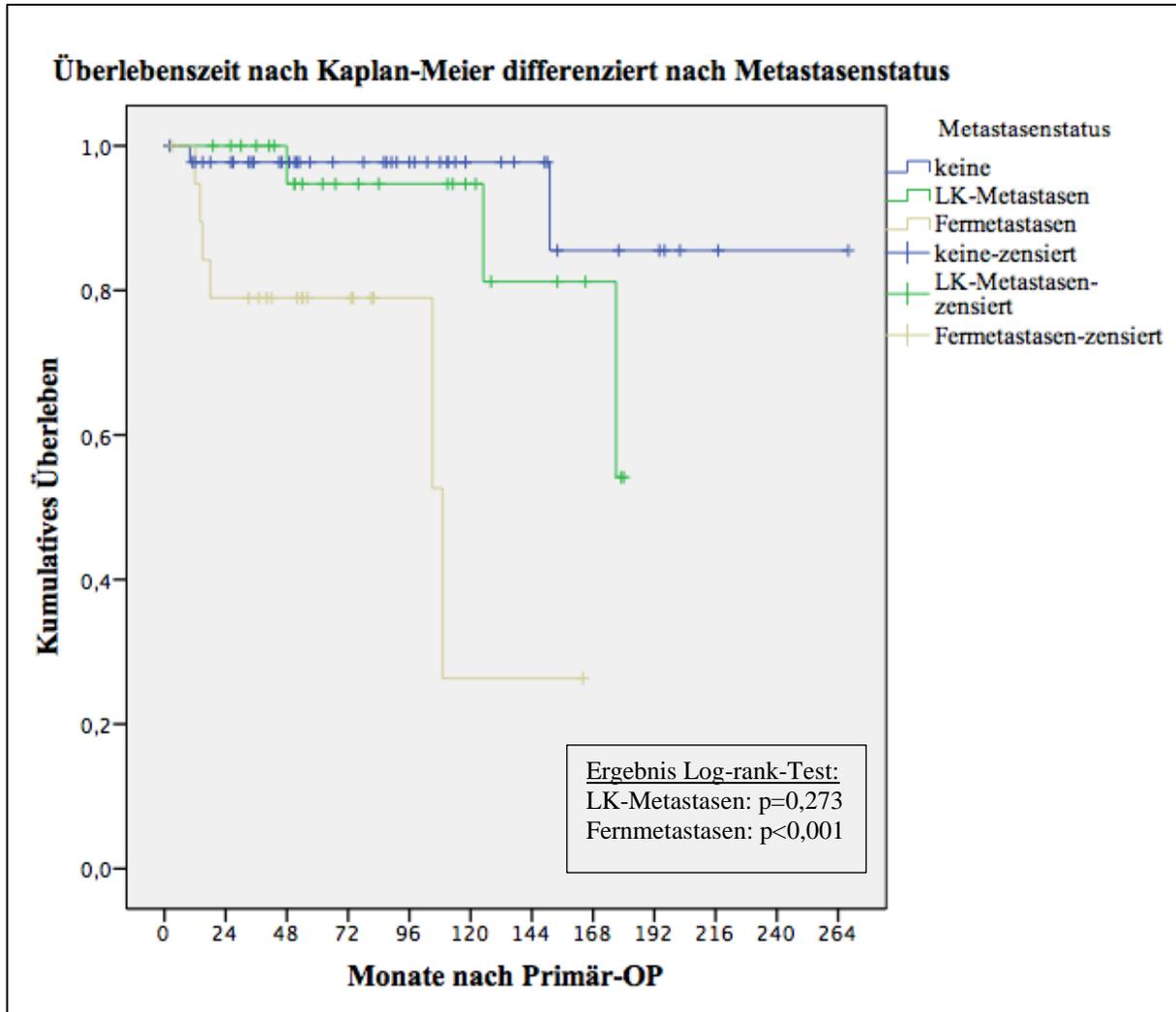


Abbildung 14: Überlebenszeit nach Kaplan-Meier differenziert nach dem Metastasenstatus

Tabelle 9: 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten differenziert nach dem Metastasenstatus

	Absolute Häufigkeit (n)	1-Jahres-ÜLR	5-Jahres-ÜLR	10-Jahres-ÜLR
Keine Metastasen	45	97,7 %	97,7 %	97,7 %
LK-Metastasen*	25	100 %	94,7 %	94,7 %
Fernmetastasen	20	94,7 %	78,9 %	26,3 %

*ausgenommen Pat. mit Fernmetastasen

4.3. Ergebnisse der Patienten-Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und weiteren Themen

Da von Patient zu Patient individuell sehr unterschiedliche zeitliche Abstände zwischen den einzelnen Besuchen der NET-Sprechstunden lagen, wurden in der statistischen Auswertung die Befragungszeitpunkte nach dem zeitlichen Abstand zur Operation gewählt: T1 (≤ 12 Monate), T2 (13-24 Monate), T3 (25-36 Monate), T4 (37-60 Monate) und T5 (> 60 Monate). Da für den EORTC QLQ-C30 und GINET21 zu T4 und T5 nur noch wenige ausgefüllte Fragebögen vorlagen, wurden diese nicht ausgewertet.

4.3.1. Klinikspezifischer Fragebogen mit Fragen zur Erkrankung und den individuellen Lebensumständen

Mittels des am UKSH, Campus Lübeck, konzipierten Fragebogens konnten über die Angaben des Ersterhebungsbogens hinaus weitere soziodemographische und klinische Daten des Patientenkollektivs erhoben werden.

Abbildung 15 zeigt die Häufigkeiten verschiedener Lebensereignisse, die 5 Jahre vor der Erstdiagnose der NEN im Patientengut zu verzeichnen waren. 44 Patienten (48,9 %) gaben an, dass Familienmitglieder ebenfalls an einer Tumorerkrankung litten. Bei 13 Patienten (15,1 %) fanden sich andere lebensbedrohliche Erkrankungen in der Verwandtschaft.

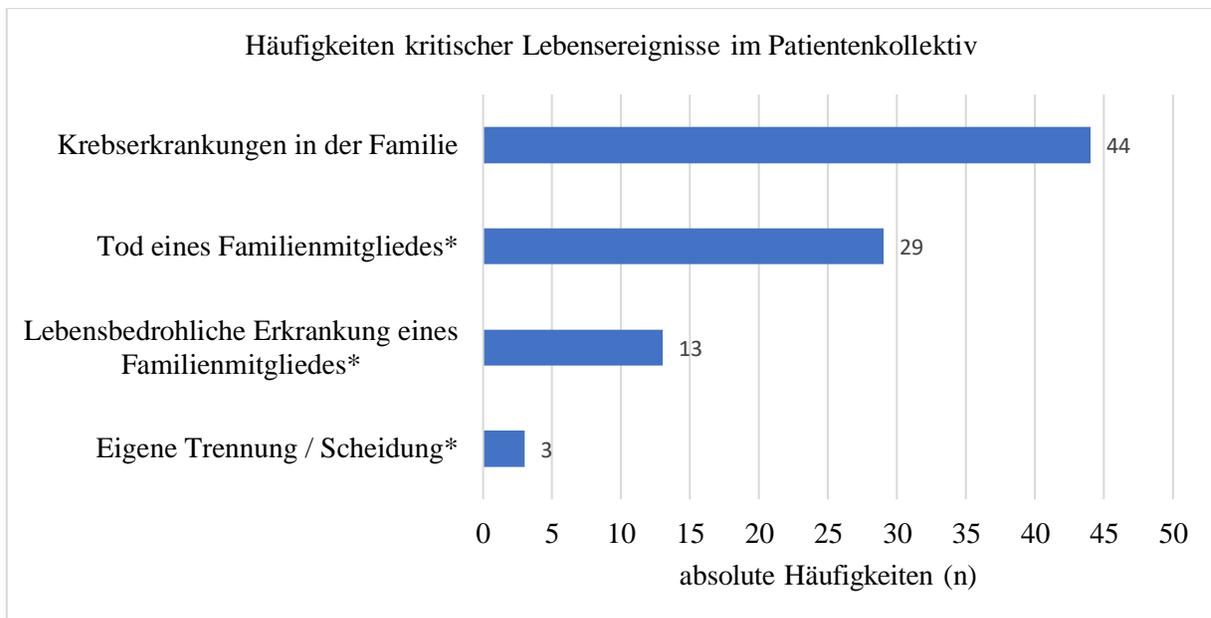


Abbildung 15: Häufigkeiten kritischer Lebensereignisse im Patientenkollektiv

* innerhalb von 5 Jahren vor eigener Erkrankung

Ergänzend zu den bereits beschriebenen Angaben aus dem Ersterhebungsbogen bezüglich der präoperativen laborchemischen und apparativen Diagnostik (s. o.), wurde in dem Fragebogen noch einmal näher auf nicht-operative Therapien eingegangen. Abbildung 16 zeigt deren Häufigkeiten im zeitlichen Verlauf. Neben radiologischen und medikamentösen Behandlungsverfahren wurden in diesem Zusammenhang auch die Inanspruchnahme alternativer Heilverfahren sowie die Suche nach psychologischer bzw. seelischer Hilfe abgefragt.

Bei Betrachtung des gesamten Beobachtungszeitraums wurde bei insgesamt 21 Patienten postoperativ eine Radiotherapie und bei 17 Patienten eine Immuno- bzw. Chemotherapie durchgeführt. 15 Patienten nahmen alternativmedizinische Behandlungen (z. B. Homöopathische Therapien und traditionelle chinesische Medizin) in Anspruch, eine Psychotherapie wurde bei 8 Patienten durchgeführt. 21 Patienten gaben Mitgliedschaften in einer Selbsthilfegruppe an. Hier blieb die Anzahl zunächst stabil und stieg erst zu T5 leicht an.

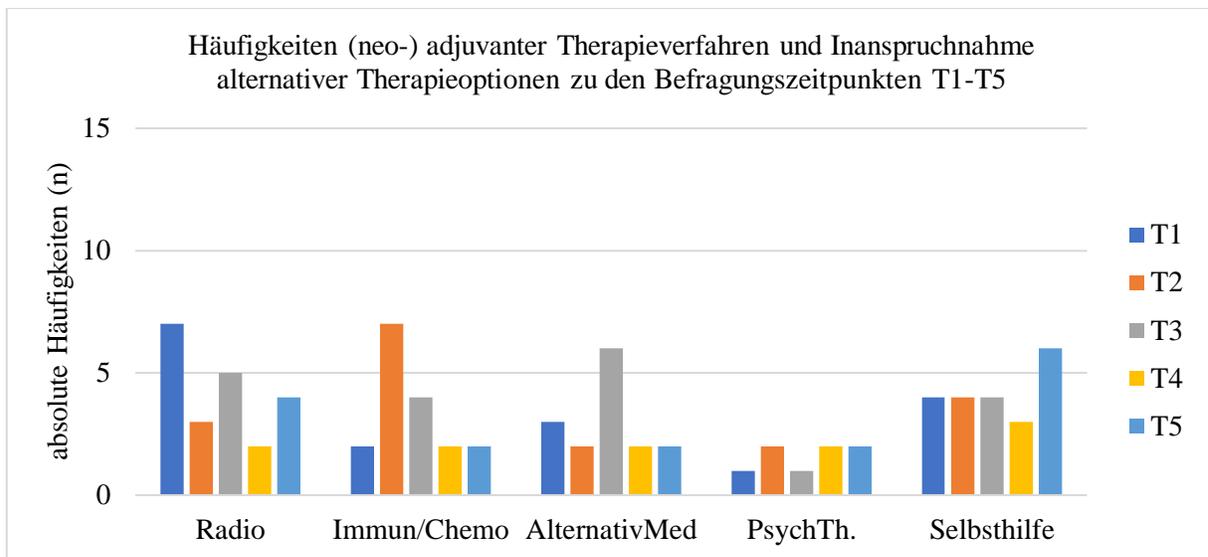


Abbildung 16: Häufigkeiten zusätzlicher therapeutischer Methoden im zeitlichen Verlauf im Patientenkollektiv

Radio = Wurde jemals eine Bestrahlung durchgeführt?

Immun/Chemo = Wurde bei Ihnen eine Sandostatin-/Interferon- oder Chemotherapie durchgeführt?

AlternativMed = Nutzen von alternativmedizinischen Verfahren zur Behandlung der Tumorerkrankung

PsychTh. = psychologische / psychotherapeutische Hilfe im Umgang mit der Erkrankung in Anspruch genommen

Selbsthilfe = Mitglied in Selbsthilfegruppen für Tumorpatienten

4.3.2. HADS-D

Für die Analyse der Dynamik von Angst- und Depressionssymptomen im Krankheitsverlauf wurden die Angaben aus dem HADS-D ausgewertet. Hierzu erfolgte die Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten auffälliger Werte sowie der Score-Mittelwerte im zeitlichen Verlauf. Die Abbildungen 17 und 18 zeigen die absoluten und relativen Häufigkeiten positiver und negativer Angst- bzw. Depressionsscores zu den Befragungszeitpunkten T1-T5. Insgesamt lässt sich im Verlauf initial beobachten, dass zunehmend mehr Patienten auffällige Werte in den beiden Scores aufwiesen: Der Anteil auffälliger Werte der Subskala „Depression“ stieg von 15,2 % (n = 7; T1) auf 28,1 % (n = 9; T2), derjenige für „Angst“ von 15,2 % (n = 7; T1) auf 31,3 % (n = 10; T3). Die Häufigkeit auffälliger Scores in der Depressionsskala blieb dann im zeitlichen Verlauf etwa stabil bei 30% (n = 6; T5). Die auffälligen Angstscores sanken im Verlauf ab und waren mit 10,5% (n = 2; T5) sogar niedriger als der Ausgangswert.

Tabelle 10: Anzahl ausgefüllter HADS-D Fragebögen zu den Befragungszeitpunkten T1-T5

	T1 (0-12 Monate)	T2 (13-24 Monate)	T3 (25-36 Monate)	T4 (37-60 Monate)	T5 (>60 Monate)
n (HADS-D)	46	32	20	11	20

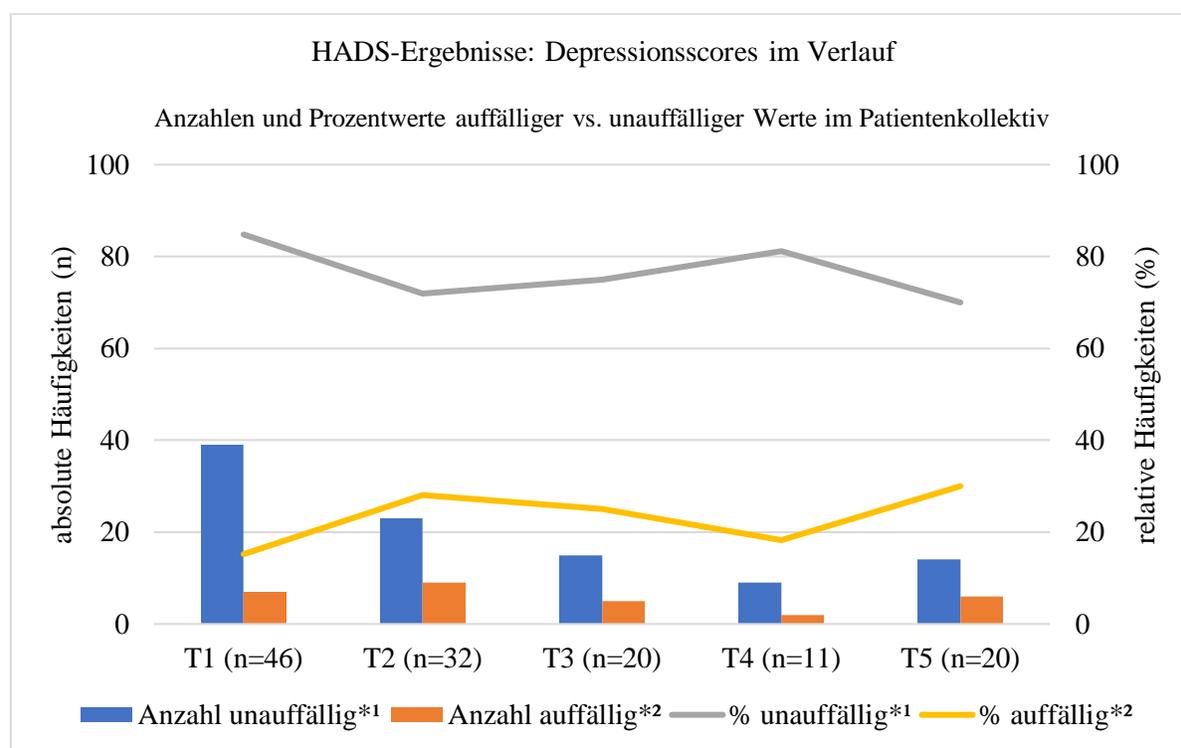


Abbildung 17: Anzahl von und relativer Anteil der Studienteilnehmer mit auffälligen bzw. unauffälligen Werten in der Subskala Depression

*1 unauffällig: Wert ≤ 8

*2 auffällig: Wert 9-21

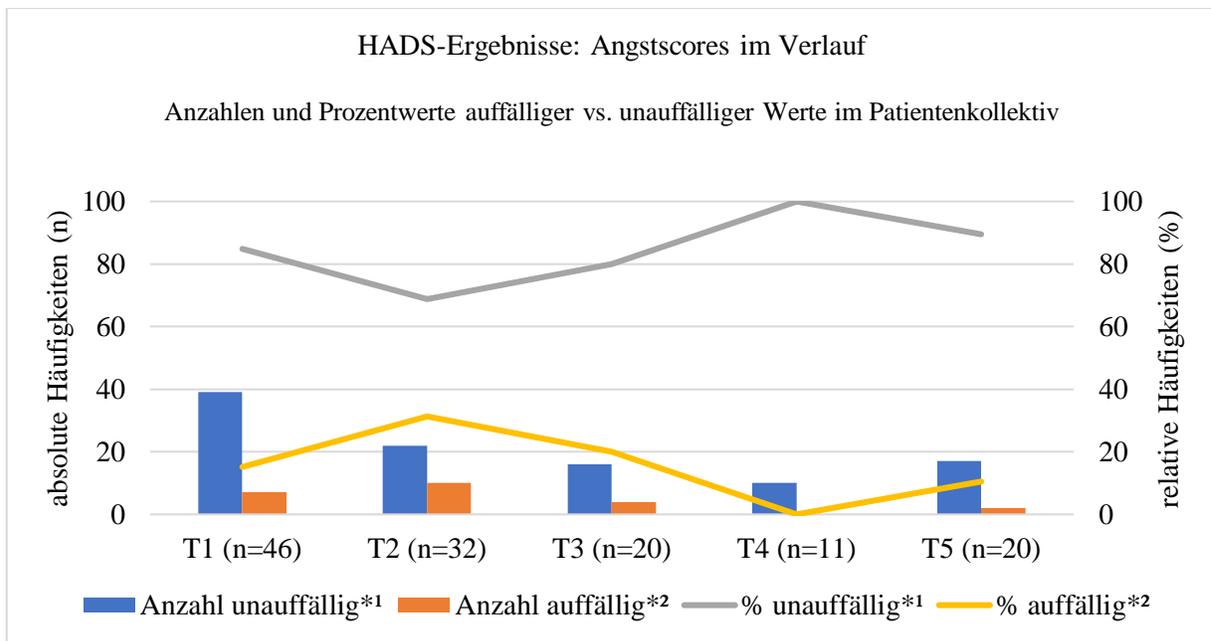


Abbildung 18: Anzahl von und relativer Anteil der Studienteilnehmer mit auffälligen bzw. unauffälligen Werten in der Subskala Angst

*1 unauffällig: Wert ≤ 10

*2 auffällig: Wert 11-21

Zwecks eines besseren Vergleiches der eigenen Daten mit der Literatur wurden die Ergebnisse des HADS-D ergänzend nach den Cut-Off Werten > 11 Punkte für den Depressionsscore und > 8 Punkte für beide Scores ausgewertet (vgl. Tabelle 12-14 im Anhang).

4.3.3.SF-36

Für den SF-36 liegen insgesamt weniger ausgefüllte Fragebögen vor. Dies hängt mit der Umstellung auf den EORTC QLQ-C30 im Jahr 2005 zusammen.

Abbildung 19 zeigt die Mittelwerte der verschiedenen Skalen des SF-36 zu den Befragungszeitpunkten T1 bis T5. Hohe Werte in einer Skala bedeuten eine geringe Einschränkung in der entsprechenden Dimension. Aus der Auswertung der SF-36 Fragebögen ergaben sich folgende Skalenwerte:

Im zeitlichen Verlauf zeigten sich die größten Verbesserungen in den Dimensionen Schmerz (61,7 zu T1 vs. 81,6 zu T5) und Soziale Funktion (23,4 zu T1 vs. 33,7 zu T5), wobei Letztere zu T4 und T5 wieder um > 10 Punkte absank. Die Mittelwerte der körperlichen und emotionalen Rollenfunktion sanken in den ersten postoperativen Monaten (T1 bis T2) am deutlichsten ab

und stiegen danach wieder leicht an. Zum Zeitpunkt T5 blieb der Mittelwert der körperlichen Rollenfunktion deutlich unter dem initialen Wert. Im Bereich der emotionalen Rollenfunktion hingegen wurde fast wieder das Ausgangsniveau erreicht.

Das psychische Wohlbefinden der Patienten sank zwischenzeitlich um etwa $\frac{1}{4}$ des Ausgangswertes ab (vgl. T3, T4), verbesserte sich dann jedoch zu T5 leicht. In den übrigen Dimensionen (KÖFU, AGES, VITA) zeigten sich nur geringe Veränderungen der Mittelwerte.

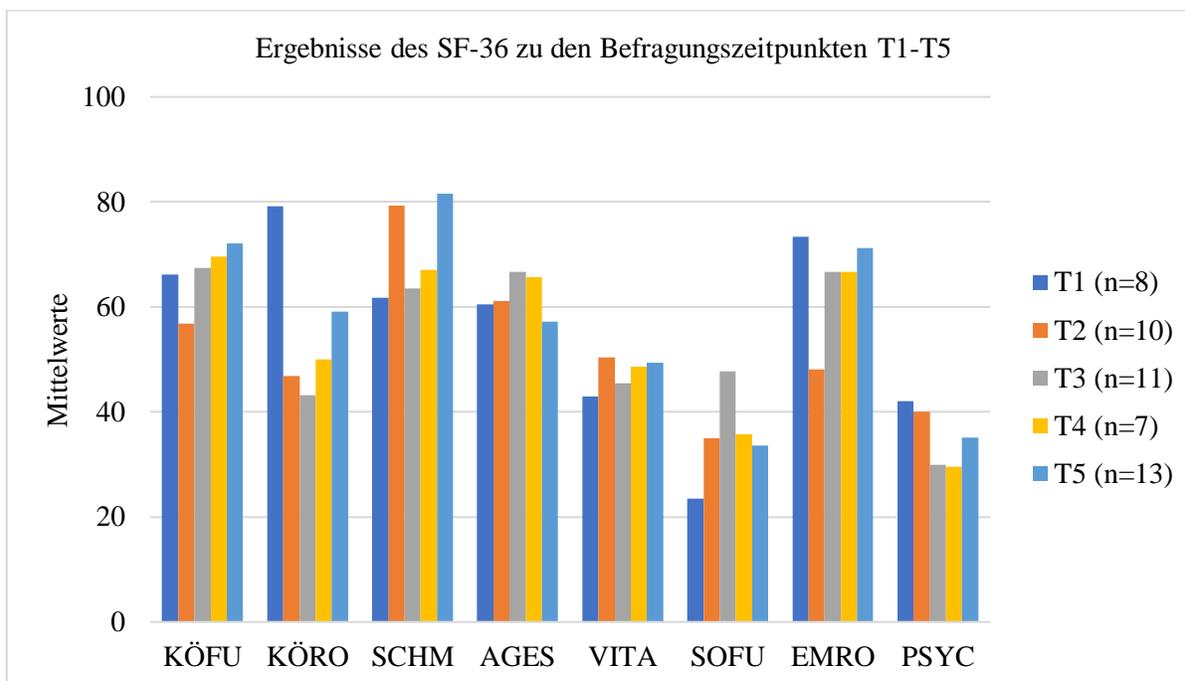


Abbildung 19: Ergebnisse (Mittelwerte) des SF-36-Fragebogens im Patientenkollektiv

KÖFU - Körperliche Funktionsfähigkeit

KÖRO - Körperliche Rollenfunktion

SCHM - Körperliche Schmerzen

AGES - Allgemeine Gesundheitswahrnehmung

VITA - Vitalität

SOFU - Soziale Funktionsfähigkeit

EMRO - Emotionale Rollenfunktion

PSYC - Psychisches Wohlbefinden (hier fehlte im FB die 3=ziemlich)

Beim Vergleich der Körperlichen Summenskalen im zeitlichen Verlauf zeigte sich insgesamt ein geringer Anstieg der Mittelwerte. Die Skalenwerte der Psychischen Summenskala hingegen fielen von T1 zu T5 insgesamt um etwa 4 Punkte ab (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Analyse der Summenscores des SF-36: Mittelwerte und Standardabweichungen der Körperlichen und Psychischen Summenskala (T1-T5)

	T1 (n = 8)	T2 (n = 10)	T3 (n = 11)	T4 (n = 7)	T5 (n = 13)
Körperliche Summenskala	46,86 ± 8,57	46,91 ± 9,42	48,86 ± 13,13	51,78 ± 14,3	52,73 ± 10,03
Psychische Summenskala	35,95 ± 15,35	33,63 ± 6,26	31,28 ± 7,7	29,71 ± 11,5	31,61 ± 10,68

4.3.4.EORTC QLQ-C30

Die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 sind in 2 separaten Diagrammen dargestellt. Abbildung 20 zeigt die Mittelwerte der Funktionsskalen. Hohe Werte entsprechen hier einer guten Funktionalität. In fast allen Skalen ließ sich von T1 zu T3 ein Abfall der Scorewerte feststellen. Lediglich in der sozialen Funktion stiegen die Mittelwerte im Verlauf an. Hier wurde zu T3 mit knapp 80 Punkten der höchste Scorewert erreicht.

In Abbildung 21 sind die Symptomskalen sowie die Einzelitems abgebildet. Hier korreliert die Höhe der Scores mit dem Ausprägungsgrad der Beschwerden. Die höchsten Werte – und damit die größte Symptomschwere – ergaben sich für Müdigkeit, Schmerz, Atemnot, Schlafstörungen und Durchfall. In den drei erstgenannten Skalen ließ sich von T1 zu T3 ein Anstieg der Werte feststellen. Die Beeinträchtigung durch Schlafstörungen nahm im Verlauf jedoch ab. Die Mittelwerte für Durchfall erreichten zu T2 mit knapp 44 Punkten ihren Höchstwert, sanken zu T3 aber wieder um etwa 20 Punkte ab.

Die Mittelwerte für Übelkeit und Verstopfung lagen zu allen Zeitpunkten bei weniger als 25 Punkten. Nach einem anfänglichen Anstieg der Scores von T1 zu T2 nahm die Symptomschwere hier im Verlauf stetig ab. Die Beeinträchtigung durch finanzielle Schwierigkeiten sank im Verlauf ebenfalls.

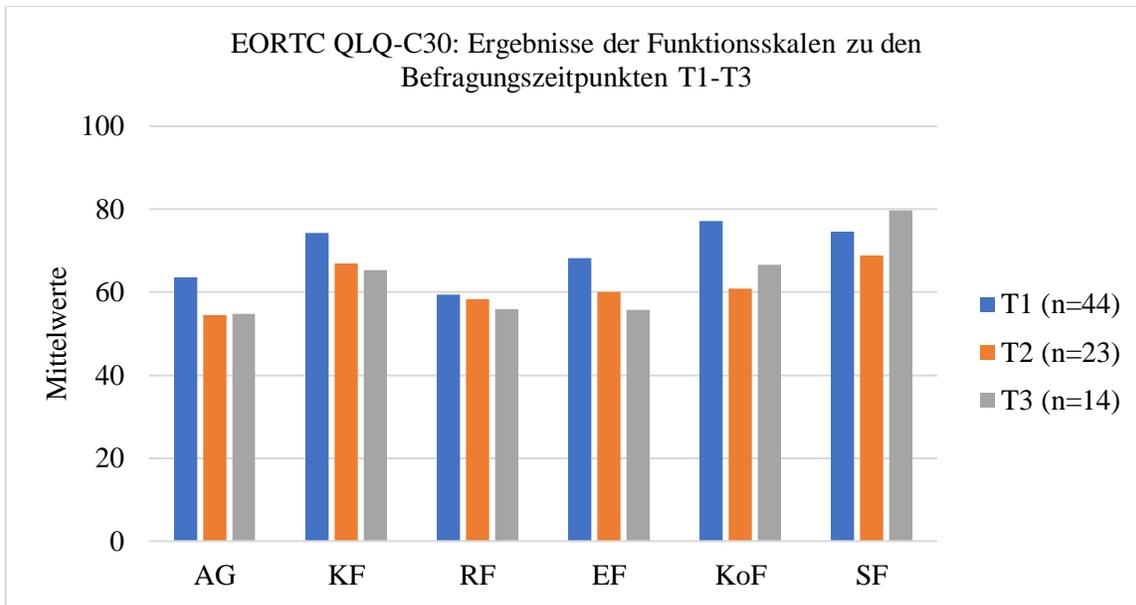


Abbildung 20: Ergebnisse (Mittelwerte) in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 im Patientenkollektiv

AG = Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität (von der EORTC verwendete Abkürzung für diese Skala: QL2); KF = Körperliche Funktion (PF2); RF = Rollenfunktion (RF2); EF = Emotionale Funktion (EF); KoF = Kognitive Funktion (CF); SF = Soziale Funktion (SF)

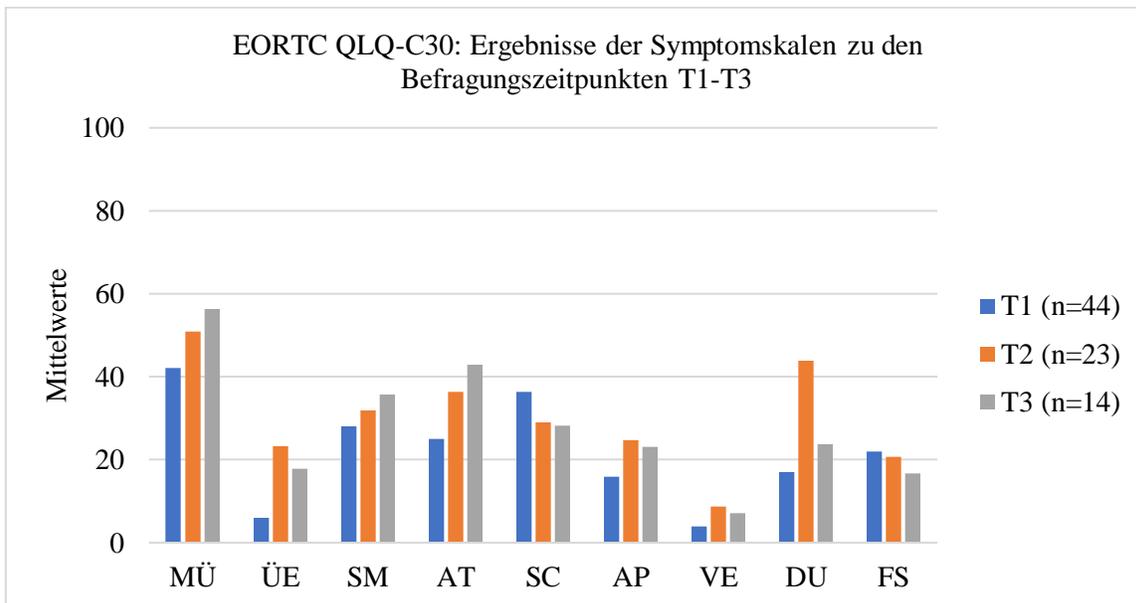


Abbildung 21: Ergebnisse (Mittelwerte) in den Symptomskalen und Einzelitems des EORTC QLQ-C30 im Patientenkollektiv

MÜ = Müdigkeit (von der EORTC verwendete Abkürzung für diese Skala: FA); ÜE = Übelkeit und Erbrechen (NV); SM = Schmerzen (PA); AT = Atemnot (DY); SC = Schlafstörungen (SL); AP = Appetitlosigkeit (AP); VE = Verstopfung (CO); DU = Durchfall (DI); FS = Finanzielle Schwierigkeiten (FI)

4.3.4.1. Vergleich der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 mit alters- und geschlechtsadaptierten Referenzwerten der deutschen Allgemeinbevölkerung

In den Abbildungen 22 und 23 sind die altersadjustierten Referenzwerte der erhobenen Daten des EORTC QLQ-C30 mit den Mittelwerten der eigenen Ergebnisse gegenübergestellt. Diese sind für die Befragungszeitpunkte T1-T3 und für Frauen und Männer gesondert dargestellt.

In den Funktionsbereichen zeigte sich unter den untersuchten Patienten ein deutlicher Abfall der Skalen-Mittelwerte im zeitlichen Verlauf, während die Werte der weiblichen und männlichen altersangepassten Referenzbevölkerung nahezu gleich blieben. Diese änderten sich von T1 bis T3 nur um 0,2-1,5 Punkte (weibliche Referenzpopulation) bzw. 1-5 Punkte (männliche Referenzpopulation).

Die Daten der weiblichen und der männlichen altersangepassten Referenzbevölkerung lagen zu allen Zeitpunkten über denen der Studienpopulation, entsprechend einer besseren Funktionalität sämtlicher Bereiche. Bei beiden Geschlechtern wurden zu T1 klinisch relevante Unterschiede (d. h. Differenzen ≥ 10 Punkte) für die Skalen der körperlichen Funktionalität und der Rollenfunktion festgestellt. Zum Zeitpunkt T3 fanden sich in allen Bereichen signifikant bessere Funktionalitäten in der altersadjustierten Referenzpopulation.

Die Mittelwerte der Symptomskalen lagen im untersuchten Kollektiv fast ausnahmslos über den Referenzwerten, gleichbedeutend einer im zeitlichen Verlauf zunehmenden krankheitsbedingten Beeinträchtigung bei den Krebspatienten. Zum Befragungszeitpunkt T3 waren die Unterschiede in nahezu allen Bereichen klinisch relevant. Es fielen insbesondere das hohe Ausmaß an Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie von Appetitsverlust und Durchfall auf. Hier lagen die mittleren Werte der Krebspatienten um ca. 10-30 Punkte höher als die der Normbevölkerung. Ausnahmen bildeten die Mittelwerte der Skalen Verstopfung und finanzielle Schwierigkeiten, welche nur geringfügige Unterschiede (< 5 Punkte) zwischen der Referenzpopulation und dem untersuchten Patientenkollektiv aufwiesen.

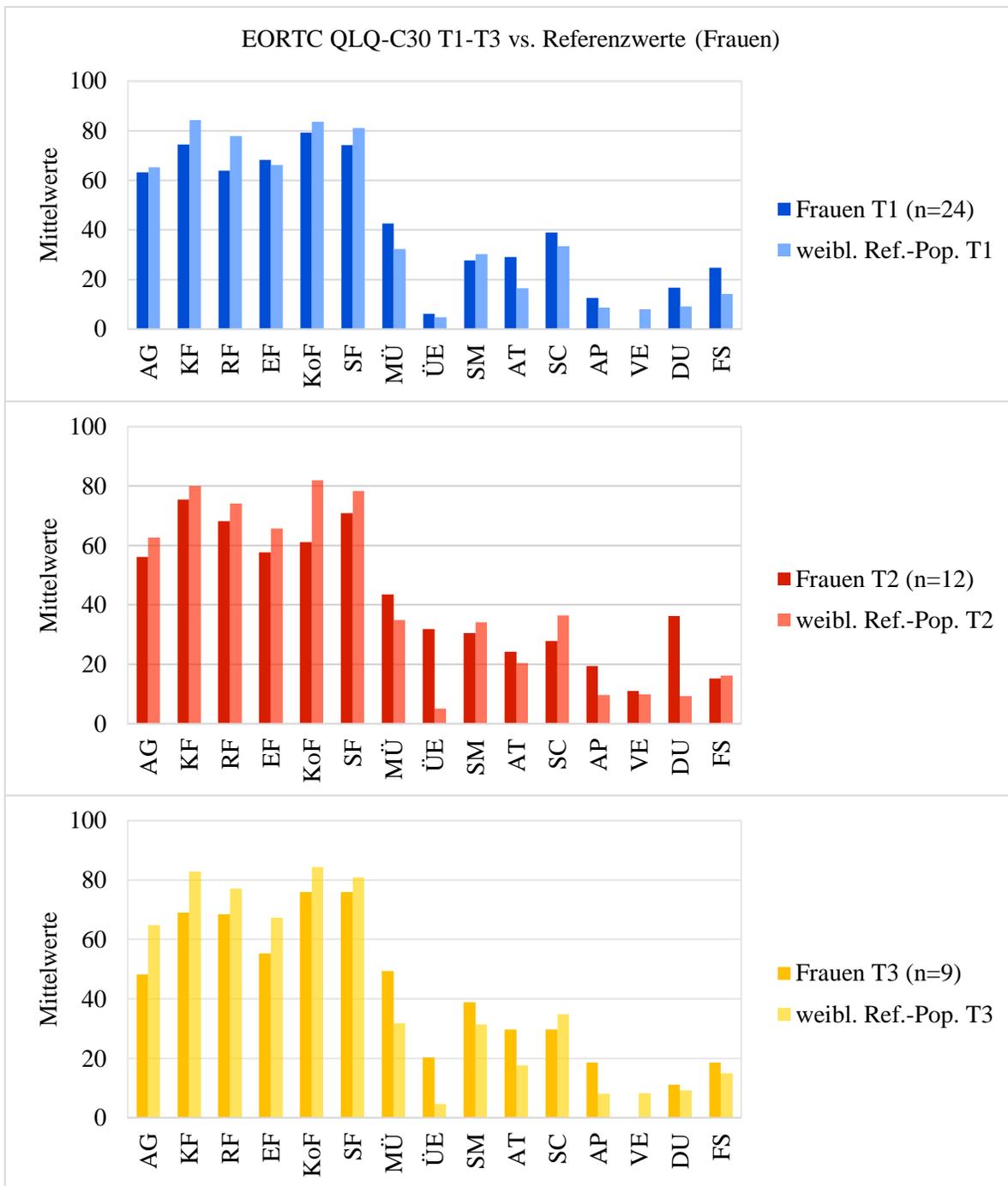


Abbildung 22: Vergleich der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 im untersuchten Kollektiv mit altersadjustierten Referenzwerten der weiblichen, deutschen Normalbevölkerung (Referenzwerte berechnet nach Waldmann et al. (2013))

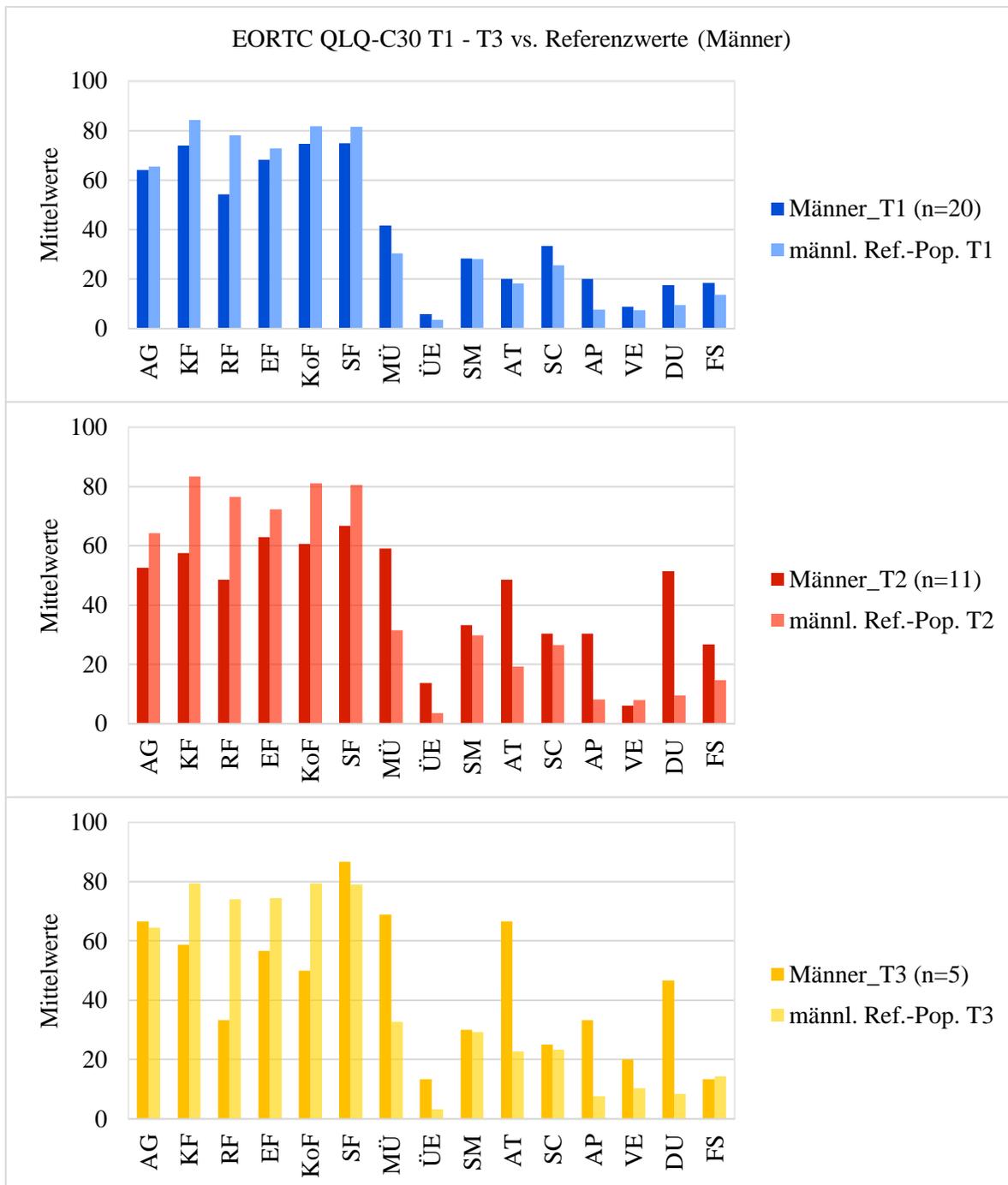


Abbildung 23: Vergleich der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 im untersuchten Kollektiv mit altersadjustierten Referenzwerten der männlichen, deutschen Normalbevölkerung (Referenzwerte berechnet nach Waldmann et al. (2013))

AG = Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität (von der EORTC verwendete Abkürzung für diese Skala: QL2); KF = Körperliche Funktion (PF2); RF = Rollenfunktion (RF2); EF = Emotionale Funktion (EF); KoF = Kognitive Funktion (CF); SF = Soziale Funktion (SF); MÜ = Müdigkeit (FA); ÜE = Übelkeit und Erbrechen (NV);

SM = Schmerzen (PA); AT = Atemnot (DY); SC = Schlafstörungen (SL); AP = Appetitlosigkeit (AP); VE = Verstopfung (CO); DU = Durchfall (DI); FS = Finanzielle Schwierigkeiten (FI)

4.3.5. EORTC QLQ-GINET21

In Abbildung 24 sind die Mittelwerte der einzelnen Scores des EORTC QLQ-GINET21 dargestellt. Hohe Werte entsprechen einer stärkeren Symptomlast bzw. größeren Beschwerden des betreffenden Bereichs.

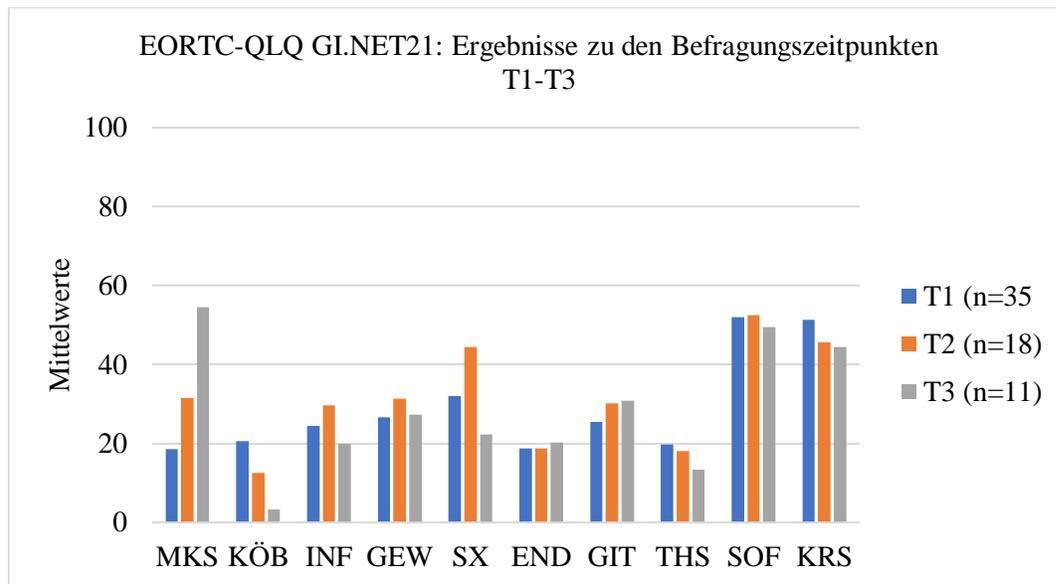


Abbildung 24: Ergebnisse (Mittelwerte) der Scores des EORTC QLQ-GINET21 im Patientenkollektiv
MKS = Muskel- und / oder Knochenschmerzen (von der EORTC verwendete Abkürzung für diese Skala: MBP);
KÖB = Körperbild (BI); INF = Information (INF); GEW = Gewichtszunahme (WG); SX = Sexuelle Funktion (SX);
END = Endokrine Symptome (ED); GIT = Gastrointestinale Symptome (GI); THS = Therapiebezogene Symptome (TR);
SOF = Soziale Funktion (SF21); KRS = Krankheitsbezogene Sorgen (DRW)

Mit Mittelwerten > 40 fanden sich zu allen Zeitpunkten große Einschränkungen im Bereich der Sozialen Funktion. Unter den Symptomskalen zeigten sich die größten Beschwerden (ebenfalls mit jeweils Mittelwerten > 40) bei den krankheitsbedingten Sorgen (T1-T3) sowie Muskel- und Knochenschmerzen (T3).

Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Operation zeigten sich die größten Veränderungen in den Bereichen Muskel- und Knochenschmerzen (Zunahme der Symptome) sowie Körperbild

(weniger Beschwerden). Leichte, aber bereits klinisch relevante Verbesserungen (5-10 Punkte Unterschied) waren in folgenden Bereichen zu verzeichnen: Sexuelle Funktion, therapiebezogene Symptome und krankheitsbedingte Sorgen. Bei den gastrointestinalen Symptomen hingegen zeigte sich im Verlauf eine leichte Zunahme der Beschwerden (etwa 5 Punkte Unterschied).

4.4. Korrelationsanalysen

Im Folgenden werden die Zusammenhänge einzelner Skalenwerte des HADS-D und der EORTC-Fragebögen mittels Korrelationsanalysen untersucht.

Bei Betrachtung des HADS-D zeigten sich zu allen Untersuchungszeitpunkten (T1-T3) statistisch signifikante Korrelationen der Angst- und Depressionsscores mit der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 (vgl. Tabelle 15-17 im Anhang). Die Stärke der Korrelation war hierbei jeweils hoch ($r > 0,5$).

Die Einzelskalen des EORTC QLQ-C30 korrelierten zu T1 bis auf wenige Ausnahmen (kognitive und Sozialfunktion, Atemnot, Verstopfung, Durchfall, finanzielle Schwierigkeiten) statistisch signifikant mit dem allgemeinen Gesundheitszustand. Die stärksten Zusammenhänge ergaben sich für die körperliche und emotionale Funktion, Müdigkeit und Schmerzen. Im Verlauf (T2) blieben Übelkeit und Erbrechen als starke Prädiktoren zunächst bestehen. Zu T3 zeigten sich keine statistisch signifikanten Korrelationen mehr (vgl. Tabelle 18-23 im Anhang).

Auch die Skalen des EORTC GI.NET21 wurden dem allgemeinen Gesundheitszustand gegenübergestellt. Hier zeigte sich lediglich im Bereich der gastrointestinalen Symptome eine signifikante, negative Korrelation (T1) mit einem starken Zusammenhang ($r = -0,546$).

Die Skalen zur sozialen Funktion des EORTC QLQ-C30 und GINET21 korrelierten zu T1 ebenfalls signifikant miteinander (vgl. Tabelle 24-29 im Anhang).

5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Parameter Lebensqualität, Angst und Depression bei 90 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren im Langzeitverlauf nach primärer chirurgischer Therapie zu untersuchen. Zusätzlich wurden diese Patienten hinsichtlich klinischer Merkmale charakterisiert.

Im Folgenden werden die wichtigsten Erkenntnisse dieser Studie zusammengefasst und im Vergleich mit Literaturdaten diskutiert. Hierzu zählen u. a. die klinischen Daten des Patientenkollektivs, wie soziodemographische Aspekte, durchgeführte Diagnostiken und Therapien. Darüber hinaus werden die Ergebnisse bezüglich Lebensqualität, Angst und Depression im Kontext der (inter-)nationalen Literatur diskutiert.

Da NEN eine sehr heterogene Tumorgruppe darstellen, die zu unterschiedlichsten Krankheitsbildern führen können, ist es durchaus vorstellbar, dass sich bei der Gegenüberstellung zu Patienten mit „normalen“ kolorektalen Karzinomen abweichende Resultate bezüglich der psychischen und körperlichen Gesundheit ergeben. Hierauf sollte dann entsprechend bei der Diagnostik, Therapie und auch während des postoperativen Verlaufs bei NEN-Patienten besonders geachtet werden.

Insgesamt könnten solche Erkenntnisse aus gegenübergestellten Patientenkollektiven genutzt werden, um Konsequenzen für eine mögliche Anpassung des therapeutischen Vorgehens zu ziehen und somit eine optimierte Versorgung von NEN-Patienten zu gewährleisten.

Bei dem Vergleich zur Allgemeinbevölkerung liegt ein Augenmerk darauf, dass sich eventuell einzelne Aspekte herauskristallisieren, bei denen NEN-Patienten besondere Defizite aufzeigen. Auf ebendiese könnte sowohl in der Diagnostik, als auch in der Nachbeobachtungszeit besonders geachtet werden.

5.1. Soziodemographische und klinische Daten des Studienkollektivs

Über den Zeitraum von 1991 bis 2015 wurden die Daten von 90 Patienten mit NEN, deren Erstdiagnose im Zeitraum bis 2013 lag, erfasst. Von diesen lebten zum Referenzzeitpunkt (Juni

2015) noch 87,8 %, 12,2 % waren verstorben. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug 7 Jahre.

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag bei 54 Jahren bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv. Es war damit etwas niedriger als bei Vergleichsstudien, in denen das mittlere Alter im Bereich 56-62 Jahre zu finden war (41,42). Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass im untersuchten Kollektiv auch vergleichsweise mehr NEN der Appendix gefunden wurden, welche eher bei jüngeren Patienten z. B. als Zufallsbefund im Rahmen einer Appendektomie entdeckt werden (18).

Auch die Geschlechtsverteilung unterscheidet sich von den Angaben in der Literatur. Im Kollektiv waren etwas mehr Männer als Frauen vertreten, wohingegen die Literatur einen höheren Frauenanteil beschreibt (41,42).

Zu den häufigsten Symptomen der Patienten zählten vor allem unspezifische abdominelle Beschwerden und Schmerzen, welche am ehesten durch Organverdrängung bzw. -infiltration aufgrund des Tumorwachstums bedingt waren.

Ein klassisches Carcinoidssyndrom wurde bei 3 Patienten (3,3 % bezogen auf das Gesamtkollektiv) und damit seltener als im bundesweiten Vergleich (8,2 %; Daten aus dem deutschen NET-Register für das Jahr 2012) beschrieben (42). Die heterogene klinische Präsentation und das zum Teil erst späte Auftreten von Symptomen führen dazu, dass bis zur Diagnosestellung der NEN viel Zeit, bis hin zu mehreren Jahren, vergehen kann. Die Tumoren werden entsprechend nicht selten in einem fortgeschrittenen, bereits metastasierten Stadium entdeckt (204).

Die im Patientenkollektiv häufigsten Tumorlokalisationen waren der Dünndarm (30 %), das Pankreas (23,3 %) und die Appendix (11,1 %). Ein CUP wurde in 12 Fällen (13,3 %) diagnostiziert. In den Daten des deutschen NET-Registers aus dem Zeitraum 1999-2010 zeigt sich eine ähnliche Lokalisationsverteilung. Auch hier waren das Pankreas (34,2 %) und der Dünndarm (25,8 %) die häufigsten Lokalisationen von Primärtumoren allerdings waren dort mit 3,7 % weniger NEN in der Appendix lokalisiert (42).

Stärkere Variationen fanden sich in Gegenüberstellung mit Daten eines großen US-amerikanischen Patientenkollektivs (n = 13.715) aus der SEER-Datenbank. Dort wurden in den

Jahren 1973-1999 deutlich weniger NEN des Pankreas (0,7 %) und der Appendix (4,8 %) diagnostiziert. Letzteres kann darin begründet sein, dass lediglich maligne Neoplasien in die SEER-Datenbank eingeschlossen wurden. Der Großteil der Appendix-NEN ist mit einer Appendektomie geheilt und bedarf keiner weiteren Nachsorge, sodass diese Patienten in der Regel nicht in die Datenbanken aufgenommen werden (7,41,205,206). Zu den häufigsten Lokalisationen zählten dort neben dem Dünndarm (28,5 %) und dem Kolorektum (28,6 %) das bronchopulmonale System (24,5 %). Letzteres war im untersuchten Patientenkollektiv mit 4,4 % (n = 4) vergleichsweise unterrepräsentiert. Ein CUP-Syndrom wurde in der Vergleichsstudie nicht beschrieben (7).

Synchrone Metastasen wurden im untersuchten Patientenkollektiv bei der Hälfte der Patienten nachgewiesen. Dies waren vor allem Lymphknoten- sowie Fernmetastasen in Leber, Peritoneum und Knochen lokalisiert. Die Lokalisationen decken sich weitestgehend mit den Angaben anderer Studien, während die Häufigkeiten der synchronen Metastasierung mit einer Spannweite von 12,9 - 86,2 % in den Studien deutlich variiert (7,42,207,208).

Mit einer Prävalenz der synchronen Metastasierung von 47,9 % sind die Daten des deutschen NET-Registers am ehesten mit denen dieser Arbeit vergleichbar. Dies kann neben einem ähnlichen Untersuchungszeitraum (1999-2010) auch auf ein innerhalb Deutschlands vergleichbares Patientenkollektiv zurückzuführen sein. Zudem waren in beiden Kollektiven verhältnismäßig viele CUP vertreten, welche definitionsgemäß in einem metastasierten Stadium diagnostiziert werden (42).

5.2. Diagnostik und Therapie im Studienkollektiv

Das diagnostische Vorgehen bei NEN ist durch die Einführung standardisierter Diagnostikregime in den letzten 10-20 Jahren zusehends genauer und zielgerichteter geworden. Bei entsprechender klinischer Präsentation und Verdacht auf NEN sind biochemische und bildgebende Diagnostikmethoden zielführend. Neben CgA und 5-HIES sollten bei entsprechender Klinik weitere, symptomorientiert spezifische, serologische Marker bestimmt werden. Zur Lokalisationsdiagnostik und Metastasensuche gehören konventionelle

radiologische Methoden und nuklearmedizinische Verfahren, unter Verwendung radioaktiv markierter Somatostatinanaloga (46,204,209,210).

Im vorliegenden Studienkollektiv befanden sich 39 Patienten, bei denen eine laborchemische Diagnostik durchgeführt wurde. Die am häufigsten bestimmten Markerproteine waren Ca 19-9, CgA, CEA und 5-HIES. Pathologische Werte fanden sich vor allem bei den Parametern 5-HIES (71,4 %), gemessen im 24-h-Urin, und CgA (64,3 %), gemessen im Serum.

Die am häufigsten durchgeführten bildgebenden Methoden waren das CT (n = 52) und die Sonographie (n = 51). Hier zeigten sich in 90,4 % (CT) bzw. 82,4 % (Sonographie) pathologische Befunde. Zur Funktionsdiagnostik wurde außerdem bei 33 Patienten eine Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie durchgeführt, welche bei 69,7 % auffällig war.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden operativ behandelt – überwiegend in kurativer Absicht (82,2 %). Der Anteil niedrig und mäßig differenzierter NEN (G1, G2) war mit knapp 80 % dementsprechend hoch. Zu beachten ist, dass die WHO-Klassifikation bezüglich des Gradings im Untersuchungszeitraum mehrfach revidiert wurde. In folgenden Studien sollte dies berücksichtigt werden.

Insgesamt erfuhren 16 Patienten (17,8 %) eine adjuvante Behandlung, welche am häufigsten als Biotherapie mit SSA (33,3 %) und / oder Chemotherapie (25 %) erfolgte. Die Daten des deutschen NET-Registers weisen auf ein abweichendes Therapiemuster hin. Dort wurde etwa in der Hälfte der Fälle eine adjuvante Therapie durchgeführt. Dies kann darin begründet sein, dass nur etwa 70 % der Patienten primär operativ behandelt wurden (42). Im eigenen Kollektiv hingegen erhielten alle Patienten einen chirurgischen Eingriff. Bei der Mehrheit konnte eine R0-Resektion erfolgen (n = 83) und es lagen überwiegend gut differenzierte Tumoren vor (s. o.). In beiden Fällen wird eine adjuvante Therapie primär nicht empfohlen (100,211).

Das therapeutische Vorgehen bei NEN stellt nach wie vor eine Herausforderung dar und sollte stets individuell und multidisziplinär entschieden werden. Durch das Wissen über prognostisch wichtige Faktoren könnte die prä- und postoperative Versorgung und somit das Outcome von NEN-Patienten angepasst und verbessert werden.

5.3. Überlebenswahrscheinlichkeiten im Patientenkollektiv

Die in dieser Arbeit ermittelten 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten betragen für das Gesamtkollektiv 94 % und 84 %. Im Vergleich zu lokal begrenzten Tumoren ergab sich kein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten. Dies lässt sich vermutlich auf die radikale Lymphadenektomie zurückführen, welche zum operativen Therapieprinzip bei GEP-NEN gehört. Patienten mit Fernmetastasen wiesen eine relativ gute 5-Jahres-Überlebensrate, jedoch eine signifikant reduzierte 10-Jahres-Überlebensraten auf. Das Vorliegen von Fernmetastasen wurde in der Literatur bereits als prognostisch relevant beschrieben (212).

Für die 5-Jahres-Überlebensrate finden sich in der Literatur Vergleichsdaten, die mit 57,1 - 82,7 % unter den hier erhobenen Überlebensraten, bezogen auf das Gesamtkollektiv, liegen. Ähnliches gilt für die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, die in der Literatur mit 50 - 78 % beziffert wird. Niedrige Überlebensraten fanden sich in diesem Zusammenhang gehäuft bei Patientenkollektiven mit einem hohen Anteil an fortgeschrittenen Tumorstadien mit Fernmetastasierung (7,28,90,92,207,213). Zudem erstreckt sich der Beobachtungszeitraum der zitierten Studien in eine Zeit, in der die Behandlungsmöglichkeiten für NEN noch nicht so ausgereift waren. In einer deutschen Studie konnte gezeigt werden, dass sich die Überlebensraten von Patienten mit GEP-NEN in den letzten 35 Jahren signifikant verbessert haben (40). Durch neue medikamentöse Therapieansätze und lokal ablativ Verfahren konnte die Prognose, auch im metastasierten Stadium, verbessert werden (214). Darüber hinaus werden NEN heute durch moderne Diagnostikmethoden und auch die Früherkennungs-Gastro- und Koloskopie zunehmend in früheren Stadien entdeckt und sind somit einer kurativen Behandlungsmethode zugänglich. Hinzu kommen eine insgesamt höhere Lebenserwartung und die Tatsache, dass in der untersuchten Kohorte überdurchschnittlich viele NEN der Appendix zu finden waren. Diese sind mit einer insgesamt besseren Prognose vergesellschaftet (7,41,215).

5.4. Selbst-berichtete Lebensqualität und psychische Belastung der NEN-Patienten

In der Behandlung onkologischer Patienten stellt die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sowie von Angst- und Depressionsleiden, einen hilfreichen Weg dar, um den Erfolg und die Folgen einer Therapie zu evaluieren. Dies gilt insbesondere für Patienten mit

neuroendokrinen Tumoren, da diese nicht nur durch das Tumorleiden an sich, sondern eventuell auch durch eine Hypersekretionssymptomatik, beeinträchtigt sind.

Zur Erfassung der Lebensqualität wurden der generische Fragebogen SF-36, sowie die krankheits- bzw. entitätsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-GINET21 verwendet. Zur Evaluierung von Angst- und depressiver Symptomatik wurde der HADS-D herangezogen. Alle zuvor genannten Fragebögen gelten als standardisierte, psychometrisch getestete, valide und international anerkannte Verfahren zur Evaluierung der mit ihnen untersuchten Parameter.

5.4.1. Lebensqualität

Patienten mit neuroendokrinen Tumoren zeigen oft langjährige Krankheitsverläufe mit zum Teil erheblicher Einschränkung der subjektiven Lebensqualität (216). Die alleinige Betrachtung des Resektionsausmaßes und des rezidivfreien Überlebens ist daher nicht ausreichend um das Outcome von NEN-Patienten hinreichend zu beurteilen. Durch die Einführung neuer medikamentöser und interventioneller Therapieansätze kann das progressionsfreie Intervall in einigen Fällen zwar verlängert werden, doch sind diese Behandlungsmethoden zum Teil mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität können daher von Nutzen sein, um therapeutische Methoden und Vorgehensweisen anzupassen und weiter zu entwickeln (46).

Die Einbeziehung des subjektiven Empfindens der Patienten bezogen auf ihre Krankheit und die durchgeführte Therapie gewinnt als Endpunkt für Studien immer mehr an Bedeutung. Auch im Hinblick darauf, dass das Gesundheitssystem zunehmend patientenorientiert ausgerichtet wird, z. B. durch Hinzunahme von Konzepten wie der partizipativen Entscheidungsfindung, werden aussagekräftige Daten zur HrQoL stetig bedeutsamer (217,218). Auch wenn seit einigen Jahren ein wachsendes Interesse an Studien zur Lebensqualität bei NEN-Patienten besteht, so zeigt sich weiterhin ein Mangel an aussagekräftigen Daten großer Patientenkollektive mit GEP-NEN (218).

Bezogen auf die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 zeigte sich im untersuchten Patientenkollektiv eine im Verlauf zunehmende Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes (*gemessen mit der Skala global health status / quality of life [allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität]*). Bei der Betrachtung der Einzelskalen fanden sich in den Funktions- und Symptomskalen im Verlauf zunehmende Beeinträchtigungen. Mit ≥ 10 Punkten Unterschied waren klinisch relevante Verschlechterungen für die emotionale und kognitive Funktion sowie für die Symptome Müdigkeit, Übelkeit / Erbrechen und Atemnot festzustellen. Eine statistisch signifikante Korrelation zur allgemeinen Lebensqualität fand sich zu Beginn für den Großteil der Funktions- und Symptomskalen. Im Verlauf lag nur noch für Übelkeit und Erbrechen (T2) ein starker Zusammenhang vor.

Bei den körperlichen Symptomen kann es sich neben krankheitsbedingten Beschwerden um therapieassoziierte Nebenwirkungen handeln, so treten unter SSA vor allem Magen-Darm-Störungen auf – jedoch meist nur vorübergehend (219).

In einer Studie von Martini et al. (2018, n = 61) wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit metastasierten GEP-NEN untersucht, die 4-6 Zyklen PRRT (Peptidrezeptor-vermittelte Radiotherapie) erhielten – 54 % der Patienten wurden zusätzlich operativ behandelt. Dort zeigten sich im Verlauf statistisch signifikante Verbesserungen in den Domänen Durchfall und Appetitverlust. Dies steht im Kontrast zu den eigenen Ergebnissen, die eher Verschlechterungen über die Zeit dokumentieren. Ursächlich hierfür kann der in der zitierten Studie deutlich kürzere Beobachtungszeitraum von max. 9 Monaten sein (mittlerer Beobachtungszeitraum der eigenen Arbeit: 7 Jahre) (220).

In einer post-hoc Analyse der PROMID Studie untersuchten Rinke et al. (2019, n = 82) den möglichen Einfluss von langwirksamem Octreotid auf die HrQoL bei gut-differenzierten, metastasierten NEN-Patienten. Nach 24 Wochen zeigte sich dort eine deutliche Verbesserung (- 8,04 Punkte) in der Domäne Diarrhoe der mit Octreotid behandelten Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe (+ 11,23 Punkte). Ein etwas kleinerer Unterschied zeigte sich zudem im Bereich Müdigkeit, ebenfalls zugunsten der Octreotid-Gruppe (Differenz - 8,35 Punkte vgl. mit Placebo) (221). In der eigenen Studie waren im zeitlichen Verlauf von T1 zu T3 in beiden Skalen Verschlechterungen festzustellen: + 6,74 Punkte (Diarrhoe) bzw. + 14,8 (Müdigkeit). Es lässt sich schlussfolgern, dass langwirksames Octreotid insbesondere aufgrund einer guten

Symptomkontrolle einen positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von NEN-Patienten hat.

Milanetto et al. untersuchten in einer Studie aus 2018 die Lebensqualität bei 100 NEN-Patienten - im Mittel 47 Monate nach operativer Behandlung. Metastasen lagen bei etwa $\frac{2}{3}$ der Patienten vor. In Gegenüberstellung zu den eigenen Daten zu T2 (13-24 Monate postoperativ) und T3 (25-36 Monate postoperativ) zeigte sich im Vergleichskollektiv eine insgesamt bessere allgemeine Lebensqualität (≥ 10 Punkte Unterschied). Dort fanden sich zudem durchweg bessere Ergebnisse in allen Funktions- und dem Großteil der Symptomskalen (ausgenommen Verstopfung und Durchfall zu T3). Erklärt werden kann dies u. a. dadurch, dass ein Großteil der Patienten eine adjuvante, symptomorientierte Therapie erfuhr. Diese erfolgte am häufigsten mit SSA (76 %), welche im eigenen Kollektiv nur 8 Patienten erhielten (222).

Für den Vergleich der eigenen Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 mit der Normalbevölkerung wurden Referenzdaten aus dem Jahr 2013 herangezogen. Die in Norddeutschland erhobenen Daten von Waldmann et al. wurden genutzt, um alters- und geschlechtsadaptierte Referenzwerte für den EORTC QLQ-C30 zu errechnen (163). Im Vergleich zeigten sich in nahezu allen Subskalen im Verlauf stärkere Beeinträchtigungen im untersuchten Patientenkollektiv als in der Referenzgruppe. Die Differenzen waren bei den Männern größtenteils gravierender als bei den Frauen. So fanden sich zu T2 und T3 bei Erstgenannten mit 10-20 Punkten gemäß Osoba et al. moderate, klinisch relevante Unterschiede in der körperlichen, kognitiven und der Rollenfunktion, sowie folgenden Symptomskalen: Müdigkeit, Atemnot, Appetitverlust und Durchfall (223). Für Frauen traf dies lediglich für 3 Skalen zu T2 zu (kognitive Funktion, Übelkeit/ Erbrechen, Durchfall). Interessant ist, dass sich bei beiden Geschlechtern zu T3 mit ≥ 10 Punkten ein klinisch moderater Unterschied für den Bereich der emotionalen Funktion fand, welcher mit den Angst- und Depressionsskalen des HADS-D korreliert (s. u.).

Werden die eigenen Daten mit Daten aus Studien mit Darmkrebspatienten verglichen, zeigt sich folgendes Bild: In einer Studie von Jansen et al. konnten ähnliche Ergebnisse für Patienten mit kolorektalen Karzinomen 10 Jahre nach Diagnosestellung verzeichnet werden. Auch hier fanden sich in Gegenüberstellung mit der Normalbevölkerung in allen Domänen außer der

Schmerzskala mehr oder weniger starke Unterschiede und damit deutlichere Einschränkungen im untersuchten Kollektiv (224).

Arndt et al. (2004, n = 309) untersuchten die HrQoL einer Patientenpopulationen mit kolorektalen Karzinomen anhand von Ergebnissen des EORTC QLQ-C30 1 Jahr nach Erstdiagnose. Dort zeigten sich deutlich weniger Einschränkungen in der körperlichen und Rollenfunktion und nahezu allen Symptomskalen als bei NEN-Patienten zu T1 und T2 (≤ 12 bzw. 13-24 Monate nach Diagnosestellung). Gegenteiliges war in der Skala zu Verstopfung zu verzeichnen. Hierunter litten Personen mit kolorektalen Karzinomen vermehrt. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Patienten der oben zitierten Studie lag mit 65 Jahren deutlich über dem der untersuchten NEN-Patienten (mittleres Alter bei Erstdiagnose: 54 Jahre). Die Geschlechterverteilung war bei den Kolonkarzinompatienten etwas zugunsten der Männer verschoben (56 % vs. 52 %) (225). Letzteres deckt sich mit Daten, die 2008 von der EORTC publiziert wurden (Scott et al., n = 464). Dort zeigten sich in nahezu allen Skalen deutlich weniger Belastungen der untersuchten Darmkrebspatienten im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen (T1). Eine vermehrte Symptomschwere fand sich bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen lediglich in den Skalen zu Appetitlosigkeit und Verstopfung (226).

Die insgesamt bessere Lebensqualität von Kolonkarzinom-Patienten kann dadurch bedingt sein, dass die Erkrankung schon seit längerer Zeit und besser verstanden ist als NEN, sodass standardisierte Therapieregime etablierter sind. Außerdem sind die Patienten nicht durch evtl. zusätzliche hormonelle Syndrome - ausgelöst durch den Tumor - beeinträchtigt. Zudem sorgen die im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen verankerten und routinemäßig eingesetzten Screeningverfahren (Hämoccult-Test, Koloskopie) dafür, dass Kolonkarzinome zunehmend in früheren Stadien entdeckt werden und damit kurativ behandelt werden können (227,228).

Als Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 kann das entitätsspezifische Modul QLQ-GINET21 genutzt werden, um verschiedene Aspekte der Lebensqualität, welche insbesondere bei GEP-NEN von Interesse sind, genauer zu erheben. Dies kann z. B. hilfreich sein, um neuere, nebenwirkungsreiche Therapieverfahren adäquat anzuwenden – vor allem im Hinblick darauf, dass bei Erstdiagnose meistens schon ein fortgeschrittenes, metastasiertes Stadium vorliegt. Der Fragebogen kann außerdem zur Erfassung hormonassoziierter Symptome bei

Hypersekretionssyndromen genutzt werden. Deshalb wäre ein breiterer Einsatz des Fragebogens in wissenschaftlichen Arbeiten und der klinischen Praxis wünschenswert (5).

Ähnlich den Ergebnissen des EORTC QLQ-C30 ergaben die Untersuchungen mittels des GINET21 große Einschränkungen durch Schmerzen und gastrointestinale Symptome. Die Korrelation zum allgemeinen Gesundheitszustand war zu T1 für die Subskala gastrointestinale Symptome statistisch signifikant ($p < 0,01$). Ein Vorherrschen abdomineller Beschwerden ist aufgrund der Tatsache, dass bei über 4/5 der Patienten ein Primärtumor des Gastrointestinaltraktes vorlag, nicht verwunderlich. Zudem wurden krankheitsbedingte Sorgen zu allen Erhebungszeitpunkten als schwerwiegend angegeben. Therapiebezogene Symptome hingegen waren im Verlauf rückläufig, was u.a. auf ein überwiegend transientes Nebenwirkungsprofil (z. B. von SSA, s. o.) zurückzuführen sein kann.

Für das entitätsspezifische Modul QLQ-GINET21 liegen im Vergleich zu anderen Modulen insgesamt weniger Vergleichsdaten von Patientenkollektiven vor, Normdaten aus der Allgemeinbevölkerung existieren bis dato noch nicht. Da der Fragebogen nur für an NEN erkrankte Personen konzipiert wurde, entfällt ein Vergleich zu Patienten mit kolorektalen Karzinomen.

Yadegarfar et al. (2013, $n = 253$) untersuchten den Fragebogen hinsichtlich seiner Validität an einer internationalen Patientenpopulation, wobei sie pankreatische von anders lokalisierten NEN unterschieden (Beobachtungszeitraum 6 Monate). Beide Subgruppen zeigten mit > 40 Punkten ebenfalls starke Beeinträchtigungen durch krankheitsbedingte Sorgen. Im Vergleich zur eigenen Studie (T1) zeigten sich moderate, klinisch relevante Unterschiede (10-20 Punkte Differenz) in den Bereichen Gewichtszunahme, soziale Funktion und Information. Hier fanden sich größere Beschwerden bei den Patienten des eigenen Kollektivs. In der Domäne Muskel- / Knochenschmerzen zeigten sich hingegen bessere Werte als in der Vergleichsstudie (200).

In der aktuelleren Literatur finden sich vor allem Studien, die den Einfluss neuer symptomorientierter Therapieansätze bei NEN-Patienten überprüfen. Ramage et al. (2019, $n = 48$) untersuchten den Einfluss einer Therapie mit Everolimus auf die Lebensqualität bei NEN-Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten. Da Everolimus als Therapieoption bei metastasierten oder inoperablen NEN empfohlen wird, ist es nicht verwunderlich, dass 73 % der

Patienten in der o. g. Studie Metastasen aufwiesen - eine chirurgische Therapie wurde bei keinem der Patienten dokumentiert. Dies könnte die im Vergleich zur eigenen Arbeit (T1) erhöhten Beschwerden durch Muskel- und Knochenschmerzen erklären. Unter endokrinen Symptomen litten die Patienten in der Vergleichsstudie jedoch weniger (229).

In einer Studie von Lewis et al. (2018, n = 50) waren die Beschwerden durch gastrointestinale Symptome mit 6-12 Punkten Unterschied teils deutlich geringer ausgeprägt als in der eigenen Studie. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass auch hier ein Großteil der Patienten eine adjuvante medikamentöse Therapie erhielt. So wurden beispielsweise 50 % mit SSA behandelt (4).

In einer Studie von Cella et al. (2018, n = 135) wurde die Wirkung von Telotristat (Tryptophan-Hydroxylase-Inhibitor, Hemmung der peripheren Serotoninsynthese) bei NEN-Patienten mit Metastasen und Carcinoid-Syndrom untersucht. Dort zeigten sich größtenteils höhere Werte, d. h. größere Beschwerden in den Symptomdomänen, verglichen mit den eigenen Daten. Lediglich Schmerzen wurden von den Patienten des eigenen Studienkollektivs zu T3 vermehrt berichtet. Die hohe Symptombelastung der Referenzpopulation ist am ehesten auf das Vorliegen eines Carcinoidsyndroms zurückzuführen (230). Mit 10-20 Punkten Unterschied waren in allen drei o. g. Studien (4,229,230) im Vergleich zur eigenen Studienpopulation deutlich bessere Werte in der Domäne Information zu verzeichnen

Den möglichen Einfluss einer zusätzlichen webbasierten Informationsplattform auf die Lebensqualität untersuchten Bouma et al. (2017, n = 20) anhand des EORTC QLQ-C30 und GINET21. Patienten in der Interventionsgruppe konnten online u. a. ein Selbstscreening hinsichtlich psychischer und physischer Beschwerden durchführen und sich ggf. eigenständig an einen Spezialisten überweisen. Nach drei Monaten zeigten sich dort im Vergleich zur Kontrollgruppe eine insgesamt bessere Lebensqualität sowie deutliche Verbesserungen in den Domänen Information und der krankheitsbezogenen Sorgen. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass die zusätzlichen Informationen über die Krebserkrankung möglicherweise größere Zukunftsängste hervorruft (231).

Dass in der Domäne Information in der eigenen Studie insgesamt höhere Werte – entsprechend einer größeren Beeinträchtigung in diesem Bereich - erzielt wurden, weist auf die Notwendigkeit einer adäquaten Aufklärung bezüglich der Erkrankung hin. Durch interdisziplinäre NET-Zentren, in denen die Patienten durch Spezialisten verschiedener

Fachrichtungen betreut werden, sowie spezielle Sprechstunden – wie am UKSH, Campus Lübeck, bereits initiiert – könnte hier eine Verbesserung erreicht werden.

Die Anzahl ausgefüllter SF-36-Fragebögen war vergleichsweise gering, da im Jahr 2005 eine Umstellung der zur Erhebung der Lebensqualität herangezogenen Fragebögen auf den EORTC QLQ-C30 und GINET21 erfolgte.

Im Verlauf von T1 zu T5 zeigten sich in den meisten Skalen nach einer initialen Verschlechterung im Langzeitverlauf jedoch stetige Verbesserungen der Lebensqualitätsdomänen. Im Vergleich zu den Ausgangswerten (T1) litten Patienten mit zunehmendem Abstand zur Operation insbesondere unter psychischen Beschwerden sowie einer Beeinträchtigung der körperlichen Rollenfunktion. Letztere verbessert sich ab T3 jedoch wieder langsam, sodass bei längerfristiger Beobachtung eine weitere Normalisierung dieser Lebensqualitätsdomäne zu erwarten wäre. Bezogen auf die Summenskalen zeigten sich eine leichte Verbesserung der körperlichen und eine Verschlechterung der psychischen Verfassung. Letzteres entspricht den übrigen erhobenen Daten dieser Studie (vgl. Ergebnisse des EORTC-QLQ-C30 und GINET21, HADS-D).

Bei Gegenüberstellung der erhobenen Skalenwerte mit Referenzdaten zur deutschen Normalbevölkerung, welche im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurvey von 1998 von Kurth et al. publiziert wurden, zeigten sich in nahezu allen Bereichen größere Einschränkungen der Lebensqualität im untersuchten Patientenkollektiv. Diesbezüglich waren beim psychischen Wohlbefinden und in der sozialen Funktion mit > 30 bis > 40 Punkten die größten Differenzen zu verzeichnen. Interessanterweise litten die untersuchten Patienten zeitweise (T2, T5) sogar weniger unter Schmerzen als die Referenzpopulation. Eine Einschränkung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Studienpopulation lässt sich nur im Vergleich zu jüngeren Personen (< 45 Jahre) des Gesundheitssurveys feststellen (etwa 10-15 Punkte Unterschied). Die Werte der übrigen Altersgruppen stimmen größtenteils mit den Ergebnissen der eigenen Studie überein (193).

Ein ähnliches Bild zeigt sich im Vergleich mit Daten einer von Baker et al. publizierten Studie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit diversen Tumorerkrankungen. Dort

waren die Werte der psychischen Summenskala etwa 15-20 Punkte höher – entsprechend einer besseren Lebensqualität – als im untersuchten Patientenkollektiv. Demnach scheint die psychische Beeinträchtigung bei NEN-Patienten wesentlich ausgeprägter zu sein als bei Patienten mit anderen Tumorerkrankungen sowie bei Personen der Allgemeinbevölkerung (232).

Vergleichbare Resultate zeigten sich in Studien mit Verwendung des SF-36 bei NEN-Patienten im Vergleich zur US-amerikanischen und norwegischen Allgemeinbevölkerung sowie in einer Untersuchung eines schwedischen Patientenkollektivs mit NEN, welche auf dem 20sten ENETS-Kongress (2018) in einem Abstract vorgestellt wurden. In den Analysen zeigten sich insgesamt starke Beeinträchtigungen der Lebensqualität unter den Patientenpopulationen, welche insbesondere mit der Symptomausprägung zusammenhingen (168,233,234).

Beaumont et al. konstatierten deshalb, dass umfassende Behandlungsprogramme notwendig seien, um die Symptome von Patienten mit GEP-NEN adäquat zu lindern und somit die Lebensqualität zu verbessern. Allerdings lagen bei etwa $\frac{2}{3}$ der in den zitierten Studien untersuchten Patienten keine Tumorfreiheit und/oder Fernmetastasen vor (168). Somit ist ein Vergleich mit dem eigenen Kollektiv nur eingeschränkt möglich bzw. sinnvoll, da hier nur operativ behandelte, sowie hauptsächlich R0-resezierte Patienten berücksichtigt wurden.

5.4.2. Angst und Depression

In der vorliegenden Studie wurde die Neigung zu Angst und Depressivität mittels des HADS-D erfragt. Scorewerte ≥ 9 in der Subskala „Depression“, bzw. ≥ 11 in der Subskala „Angst“ wurden als auffällig gewertet. Insgesamt ergab sich eine hohe Prävalenz psychischer Auffälligkeiten im untersuchten Kollektiv. Zum ersten Erhebungszeitpunkt zeigten knapp $\frac{1}{6}$ der Patienten auffällige Scorewerte in beiden Skalen. Prozentual gesehen litten im Verlauf zunächst mehr Patienten unter Angstsymptomen. Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Operation (hier T5 > 60 Monate postoperativ) normalisierte sich der Wert jedoch wieder. Der Anteil auffälliger Depressionsscores hingegen verdoppelte sich von T1 zu T5. Zu beachten ist, dass im Verlauf die Anzahl ausgefüllter Fragebögen sank – von 46 zu T1 auf 20 zu T5 – sodass die Ergebnisse zu letzterem Zeitpunkt als weniger repräsentativ zu werten sind.

Die 12-Monats-Prävalenzen von Depressionen und Angststörungen in der erwachsenen deutschen Allgemeinbevölkerung liegen laut den Daten der DEGS bei 10,9 % respektive 15,3 % (152,156,159). Die Angaben der Referenzdaten liegen somit für Depressive Störungen insgesamt unter der Prävalenz auffälliger HADS-Ergebnisse des untersuchten Patientenkollektivs.

Die Anzahl auffälliger Angstscores hingegen wies eine zeitliche Dynamik auf – mit einem vorübergehenden Anstieg und späterem Abfall auffälliger Werte. Zum letzten Erhebungszeitpunkt liegt hier der Anteil sogar unter denen der deutschen Referenzpopulation. Dies kann damit zusammenhängen, dass die Patienten sich entweder nach adäquaten Therapiemaßnahmen in Remission befanden oder evtl. durch Strategien der Krankheitsverarbeitung eine Verbesserung der Lebensqualität erreichten.

Anzumerken ist allerdings, dass der HADS-D lediglich ein Screeninginstrument darstellt, das Personen mit psychischen Auffälligkeiten detektieren kann. Die Stellung einer Diagnose erfolgt durch die Klassifikationssysteme ICD-10 bzw. DSM-V. Letzteres war auch die Basis, auf der die Interviews der DEGS aufbauten. Ein direkter Vergleich der Studienergebnisse mit den Daten der deutschen Allgemeinbevölkerung ist somit schwierig. Es ist zudem denkbar, dass Patienten mit krankheitsbedingten Sorgen die NEN-Sprechstunde öfter aufsuchten, als solche ohne psychische Beschwerden. Beides kann insbesondere den vergleichsweise hohen Anteil für Depressionen beeinflussen, sodass die eigenen Ergebnisse vermutlich eine Überschätzung der Prävalenz darstellen.

Hinz und Brähler publizierten im Jahr 2011 Referenzdaten des HADS-D für die erwachsene deutsche Allgemeinbevölkerung (n = 4410). Allgemein zeigt sich hier mit zunehmendem Alter ein Anstieg der Prävalenz psychischer Störungen. Zum besseren Vergleich der Daten wurden die Cut-Off Werte der eigenen Daten denen der zitierten Studie angepasst (jeweils Werte ≥ 8 und ≥ 11 für beide Summenskalen). Die angegebenen Häufigkeiten auffälliger Werte in der Angst- und Depressionsskala unterscheiden sich teilweise deutlich von denen des eigenen Studienkollektivs. So ist die Prävalenz von Depressionen bei den NEN-Patienten teilweise doppelt so hoch wie in der Referenzpopulation (T3, T5; bei einem Cut-Off-Wert ≥ 11 Punkte). Auch in der Angstsкала zeigen sich teilweise zwei- bis dreimal so hohe Prävalenzraten von Angststörungen unter den NEN-Patienten. Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Operation

gleichen sich die Werte jedoch denen der Referenzpopulation nach Hinz und Brähler an, sodass die Differenzen zu T5 geringer ausfallen (235).

In der Literatur finden sich nur wenige Daten bezüglich psychischer Störungen von NEN-Patienten. Lewis et al. untersuchten neben der Lebensqualität (s. o.) auch die Häufigkeit von Angst und Depression bei Patienten mit GEP-NEN. Dort fanden sich 12 % mit auffälligen Scorewerten (≥ 8 Punkte) in der Depressionsskala und 30 % in der Angstskaala (4). Nach Angleichen der Cut-Off-Werte in den eigenen Daten zeigten sich nahezu gleiche bzw. niedrigere Werte in der Angstskaala zu T1 und T5. Diese verschlechterten sich im Beobachtungszeitraum im eigenen Studienkollektiv jedoch und lagen zu T2 – T4 jeweils über denen der Vergleichsstudie.

Die Werte der Depressionsscores waren in der eigenen Studie stets höher als im Vergleichskollektiv. Dass Lewis et al. eine wesentlich geringere Anzahl positiver Werte in der Depressionsskala fanden, kann u. a. darin begründet sein, dass 10 % der befragten Patienten eine psychoaktive Medikation, wie sie z. B. bei der Behandlung depressiver Störungen verwendet wird, erhielten (u.a. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer). Zudem betrug der mittlere Nachbeobachtungszeitraum (Zeit seit Erstdiagnose) der eigenen Arbeit mehr als das Doppelte der zitierten Studie (4). Die eigenen Daten sprechen dafür, dass mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Erstdiagnose mehr Patienten unter den Symptomen depressiver Störungen leiden. Der bei Lewis et al. kürzere Beobachtungszeitraum kann somit den prozentual geringeren Anteil auffälliger Werte in der Depressionsskala mitbegründen.

Moretti et al. (n = 45) fanden bei Cut-Off-Werten von ≥ 11 Punkten eine Prävalenz von 26,7 % bezogen auf Angststörungen. Unter einer Depressionssymptomatik litten dort sogar fast die Hälfte der Patienten (3). Zu berücksichtigen ist, dass sich in der genannten Arbeit die Mehrzahl der Patienten in fortgeschrittenen, bereits metastasierten Tumorstadien befand. Eine damit vergesellschaftete ungünstigere Prognose kann zur potentiell stärkeren psychischen Belastung der Personen geführt haben.

In 2011 veröffentlichten Mitchell et al. ein Review von Studien aus den Jahren 1978 – 2010, welche die Prävalenzraten psychischer Störungen bei Tumorpatienten im Allgemeinen

untersuchten. Die Autoren fanden heraus, dass 16,3 % der onkologischen bzw. hämatologischen Patienten unter depressiven Störungen und 10,3 % unter Angststörungen litten (236). In einer Metaanalyse von Vehling et al. (2012) wurden internationale Studien (1995 – 2010) zu psychischen Komorbiditäten bei Krebspatienten untersucht. Die zusammengefassten Daten aus der Literatur ergaben 12-Monatsprävalenzen von 9 % für Depressionen und 19,3 % für Angststörungen. Die Lebenszeitprävalenzen lagen jeweils höher, obgleich hierzu weniger Studiendaten vorlagen. Demnach litt jeder 4. bzw. 5. Patient im Laufe seines Lebens unter einer Depression respektive Angststörung (237). Sowohl Mitchell et al. als auch Vehling et al. berücksichtigten in ihren Übersichtsarbeiten nur solche Studiendaten, welche auf der Basis von strukturierten, diagnostischen Interviews erhoben wurden. Dies könnte die eher niedrigen Prävalenzraten für Depressionen – verglichen mit den HADS-D-Ergebnissen der eigenen Studie – erklären, da der Fragebogen lediglich ein Screeninginstrument und kein diagnostisches Tool darstellt. Bezogen auf Angststörungen spiegeln die oben zitierten Studien in etwa die Daten der eigenen Studie zu T1 und T5 wider.

Insgesamt ließ sich eine höhere Tendenz zu psychischen Beschwerden bei NEN-Patienten im Vergleich zu Kollektiven mit anderen Tumorentitäten feststellen. Die Vergleichbarkeit der Studien untereinander und mit den eigenen Daten ist jedoch teilweise eingeschränkt, aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiträume, sowie differenter Tumorstadien und unterschiedlich hohem bzw. fehlendem Anteil an chirurgisch kurativ operierten Patienten.

In Studien konnten Korrelationen der Angst- und Depressionsskalen des HADS-D sowohl mit der emotionalen Funktionalität gemäß des EORTC QLQ-C30, als auch der emotionalen und körperlichen Summenskala des SF-36 aufgezeigt werden (238–241). Bezogen auf die erhobenen Ergebnisse des EORTC deckt sich die im zeitlichen Verlauf insgesamt schlechtere emotionale Funktionalität in etwa mit den prozentual ansteigenden Häufigkeiten auffälliger Scorewerte des HADS-D (T1 – T3). In den Korrelationsanalysen zeigte sich zu allen Zeitpunkten (T1-T3) ein statistisch signifikanter Zusammenhang der Angst und Depressionsskalen mit der emotionalen Funktionalität de EORTC QLQ-C30.

NEN-Patienten zeigten ein erhöhtes Risiko unter Depressions- und / oder - zumindest vorübergehend - Angstsymptomen zu leiden. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit geeigneter

Screeningverfahren, um psychische Störungen frühzeitig zu entdecken. Den so identifizierten Patienten können dann eine adäquate psychologische Betreuung und gegebenenfalls Behandlung angeboten bzw. angeraten werden.

5.5. Methodendiskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit werden durch die folgenden Faktoren limitiert.

Im vorliegenden Kollektiv wurden nur solche Patienten eingeschlossen, die primär operativ, entweder mit kurativer oder palliativer Intention, behandelt wurden. Somit erfolgte eine Vorselektion von Patienten, insbesondere unter der Berücksichtigung, dass Inoperabilität mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert ist. Der niedrige Anteil der primär palliativ behandelten Patienten (17,8 %) liegt zudem zum Teil weit unter jenem in zitierten Vergleichsstudien. Schlechtere Ergebnisse in Lebensqualitätsstudien aus der Literatur im Vergleich zur eigenen Studie lassen sich hierdurch vermutlich zum großen Teil erklären.

Ein positiver Nebeneffekt der Einrichtung einer speziellen NET-Sprechstunde im Jahr 2003 war auch ein standardisiertes Vorgehen in der Erfassung der Daten. Da sich der Beobachtungszeitraum jedoch von 1991 bis 2015 erstreckt, wurden ältere Daten aus den Patientenakten in die Studiendatenbank übernommen. Hierbei können Fehler in der Datenübertragung nicht ausgeschlossen werden.

Die NET-Sprechstunde wurde hauptsächlich von Frau Dr. Begum geführt, selten jedoch auch von Vertretungen, wodurch sich möglicherweise ein leichter Untersucherbias ergibt.

Eine weitere Limitation ergab sich dadurch, dass die NET-Sprechstunde von den einzelnen Patienten nicht in gleichen, regelmäßigen Abständen besucht wurde. Deshalb lagen zwischen den pro Patient ausgefüllten Fragebögen keine konstanten Zeitintervalle. Zudem sank im Laufe der Zeit die Anzahl der ausgefüllten Fragebögen stark ab, was nicht ausschließlich auf das Eintreten des Todes von Patienten zurückzuführen war, da die Anzahl Verstorbener hierfür zu niedrig ist. In zukünftigen Studien sollten daher standardisierte Intervalle zwischen den Befragungszeitpunkten festgelegt werden (z.B. präoperativ und 1, 5, 10, ... Jahre postoperativ). Hierdurch ließe sich der Verlauf der untersuchten Parameter besser darstellen. Zudem würde dies den Vergleich mit Referenzdaten aus der Literatur erleichtern.

In den letzten Jahrzehnten, zuletzt im Jahr 2017, wurden die Klassifikation und das Grading von NEN stetig überarbeitet und aktualisiert. Auch in dem Zeitraum, den die vorliegende Studie überspannt, wurden solche Überarbeitungen vorgenommen, sodass die Klassifikationsprinzipien z. T. nachträglich aktualisiert werden mussten. Dies limitiert die Vergleichbarkeit innerhalb des Studienkollektivs.

Trotz der o. g. Limitation konnten in dieser Arbeit umfassende Daten eines chirurgischen Patientenkollektivs mit NEN erhoben werden.

Die NEN stellen eine seltene, sehr heterogene Tumorentität dar. Die vergleichsweise niedrige Inzidenzrate stieg in den letzten Jahrzehnten zunehmend an. Dies zeigt sich auch in der vorliegenden Arbeit, anhand der Zunahme an Erstdiagnosen über die Jahre. Somit konnte in der Studie mit 90 Patienten ein repräsentatives Patientenkollektiv berücksichtigt werden.

Zusätzlich zum Ersterhebungsbogen diente ein klinikspezifischer Fragebogen dazu, neben soziodemographischen Daten auch weitere Aspekte zu den Lebensumständen der Patienten (alternative Therapiemethoden, Critical Life Events, etc.) abzufragen. Dies ermöglichte eine sehr detaillierte Beschreibung des Patientenkollektivs.

Aufgrund des langen Nachbeobachtungszeitraumes war es möglich, die Ergebnisse der Studie im Verlauf zu beobachten und in Bezug auf den Zeitabstand zur Operation zu analysieren. Hierbei zeigte sich auch noch > 5 Jahre nach erfolgter chirurgischer Therapie eine zum Teil erhöhte psychische Belastung der NEN-Patienten, was den Bedarf einer entsprechenden psychoonkologischen Betreuung und ggf. Therapie aufzeigt. Da die Rate an Depressionen auch noch fünf Jahre postoperativ zunimmt, sind weitere Studien erforderlich, um die Bedürfnisse von NEN-Patienten im Langzeitverlauf aufzuzeigen.

6. Zusammenfassung

NEN sind eine seltene, aber zunehmend häufiger diagnostizierte Tumorentität. Da sie meist als indolente, langsam wachsende Tumoren mit häufig unspezifischer Symptomatik auftreten, vergehen bis zur Diagnosestellung oft mehrere Jahre bis Jahrzehnte. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegt daher nicht selten ein bereits fortgeschrittenes Krankheitsstadium vor. Bestrebungen zu einer einheitlichen Klassifikation, Diagnostik und Therapie, sowie ein interdisziplinäres Management an NET-Zentren, haben die medizinische Versorgung von NEN-Patienten in den letzten 10 – 20 Jahren zunehmend verbessert.

Die Einführung neuer Therapieoptionen ermöglicht gezielte Behandlungen, wodurch das Outcome und das Gesamtüberleben von NEN-Patienten günstig beeinflusst werden. Dennoch sind langwierige Krankheitsverläufe keine Seltenheit, auch psychische Störungen treten gehäuft auf.

Lebensqualitätsdaten können dazu beitragen Behandlungsregime individuell zu monitoren – abseits von bzw. zusätzlich zu klinischen Parametern – und nach Bedarf anzupassen. In diesem Zusammenhang wurden in dieser Arbeit generische und krankheitsspezifische Fragebögen ausgewertet, um die Lebensqualität, sowie die Häufigkeiten von Angst- und Depressionen, eines Kollektivs von NEN-Patienten nach chirurgischer Therapie im Langzeitverlauf zu untersuchen. In den Ergebnissen des EORTC QLQ-C30 und des NET-spezifischen Moduls GINET21 zeigten sich zunehmende Verschlechterungen in den meisten Symptomdomänen im zeitlichen Verlauf. Hierzu zählen insbesondere Schmerzen, gastrointestinale Beschwerden sowie Müdigkeit und Atemnot. Im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung zeigten sich in den genannten Skalen ebenfalls besonders ausgeprägte Unterschiede – im Sinne einer schwereren Symptomatik – bei den NEN-Patienten. Funktionelle Beeinträchtigungen nahmen im zeitlichen Verlauf größtenteils zu, wobei die Rollenfunktion und die körperliche Funktion verglichen mit der Allgemeinbevölkerung die größten Unterschiede aufwiesen. Kolonkarzinom-Patienten weisen eine insgesamt bessere Lebensqualität als das untersuchte Kollektiv auf, lediglich Verstopfungen und Appetitlosigkeit sind dort ausgeprägter.

Gemessen mit dem HADS-D zeigte sich in den ersten 2 Jahren nach erfolgter Tumoresektion etwa eine Verdopplung der Prävalenzraten von Depression und Angststörungen im Patientenkollektiv. Der Anteil positiver Angstscores sank im Verlauf auf 10 % ab, derjenige

auffälliger Depressionsscores hingegeben blieb mit 30 % auch 5 Jahre postoperativ auf einem hohen Niveau. Die NEN-Patienten zeigten eine höhere Neigung zu Angst und Depressivität im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung und zu Patientenkollektiven anderer Tumorentitäten.

Da sich die Beeinträchtigung des emotionalen Befindens auch auf die allgemeine Lebensqualität auswirkt, sollten für Patienten mit GEP-NEN geeignete psychoonkologische Betreuungsmöglichkeiten offeriert werden. Auch im Hinblick darauf, dass moderne Therapiemethoden eine Verlängerung der Überlebenszeit ermöglichen, könnten geeignete Coping-Strategien für den Umgang mit der Erkrankung und der Bewältigung des Alltags hilfreich sein.

Es besteht weiterhin ein Bedarf an großen prospektiven Studien, welche die Lebensqualität bei NEN-Patienten im Langzeitverlauf untersuchen und mögliche Einflussfaktoren aufzeigen. Die Erhebungen sollten in standardisierter Art und Weise, mit validierten Erhebungsinstrumenten, mit standardisierten Reevaluationszeitpunkten und in speziellen Zentren erfolgen.

7. Literaturverzeichnis

1. Massironi S, Sciola V, Peracchi M, Ciafardini C, Spampatti MP, Conte D. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol.* 2008;14(35):5377–84.
2. Spolverato G, Bagante F, Wagner D, Buettner S, Gupta R, Kim Y, u. a. Quality of life after treatment of neuroendocrine liver metastasis. *J Surg Res.* 2015;198(1):155–64.
3. Moretti P, Dennis JL, Stella A, Alpini A, Cotichelli P, Ferolla P, u. a. Comorbidity between anxiety and depression in patients with carcinoid tumors. *Riv Psichiatr.* 2013;48(4):301–6.
4. Lewis AR, Wang X, Magdalani L, D'Arienzo P, Bashir C, Mansoor W, u. a. Health-related quality of life, anxiety, depression and impulsivity in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *World J Gastroenterol.* 2018;24(6):671–9.
5. Jiménez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Martín-Pérez E, Crespo G, Serrano R, Llanos M, u. a. Health-related quality of life in well-differentiated metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev.* September 2015;34(3):381–400.
6. Auerswald KJ. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumore in einem chirurgischen Patientengut Untersuchung anhand eines Patientenkollektivs aus der Klinik für Chirurgie aus dem Zeitraum 1988 bis 2005 [Med. Diss.]. [Lübeck]: Lübeck; 2008.
7. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003;97(4):934–59.
8. Niederle B, Niederle MB. Neuroendokrine Neoplasie des Gastrointestinaltrakts. In: *Endokrine Chirurgie: Evidenz und Erfahrung - Individualisierte Medizin in der klinischen Praxis.* 1. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2014. S. 323–50.
9. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M, Drozdov I, Gustafsson B, Siegfried Oberndorfer and the Origins of Carcinoid Tumors. In: *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment.* 1. Aufl. Hannover: Felsenstein CCCP; 2007. S. 22–37.
10. Grimelius L. Methods in Neuroendocrine Histopathology, A Methodological Overview. *Upsala Journal of Medical Sciences.* Januar 2008;113(3):243–60.
11. Robiolio PA, Rigolin VH, Wilson JS, Harrison JK, Sanders LL, Bashore TM, u. a. Carcinoid heart disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation.* 1995;92(4):790–5.
12. Lundin L, Norheim I, Landelius J, Oberg K, Theodorsson-Norheim E. Carcinoid heart disease: relationship of circulating vasoactive substances to ultrasound-detectable cardiac abnormalities. *Circulation.* 1988;77(2):264–9.
13. Thorson A, Biörck G, Björkman G, Waldenström J. Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, broncho-constriction, and an unusual type of cyanosis: A clinical and pathologic syndrome. *American Heart Journal.* 1954;47(6):795–817.
14. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Digestion.* 1994;55:11–23.
15. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(1):1–16.
16. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet.* 1963;1(7275):238–9.

17. Chetty R. Requiem for the term 'carcinoid tumour' in the gastrointestinal tract? *Can J Gastroenterol.* 2008;22(4):357–8.
18. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1014:13–27.
19. Anlauf M. Neuroendocrine Neoplasms of the Gastroenteropancreatic System: Pathology and Classification. *Horm Metab Res.* November 2011;43(12):825–31.
20. Ueda Y, Toyama H, Fukumoto T, Ku Y. Prognosis of Patients with Neuroendocrine Neoplasms of the Pancreas According to the World Health Organization 2017 Classification. *JOP Journal of the Pancreas.* 2017;3:216–20.
21. Rindi G, Petrone G, Inzani F. The 2010 WHO classification of digestive neuroendocrine neoplasms: a critical appraisal four years after its introduction. *Endocr Pathol.* 2014;25(2):186–92.
22. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, u. a. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Modern Pathology.* 2018;1.
23. Singhi AD, Klimstra DS. Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours (PanNETs) and poorly differentiated pancreatic neuroendocrine carcinomas (PanNECs): concepts, issues and a practical diagnostic approach to high-grade (G3) cases. *Histopathology.* 2018;72(1):168–77.
24. Klöppel G, Klimstra DS, Hruban RH, Adsay V, Capella C, Couvelard A, u. a. Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Update on the New World Health Organization Classification. *AJSP Rev Rep.* 2017;22(5):233–9.
25. Choe J, Kim KW, Kim HJ, Kim DW, Kim KP, Hong S-M, u. a. What Is New in the 2017 World Health Organization Classification and 8th American Joint Committee on Cancer Staging System for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms? *Korean J Radiol.* Januar 2019;20(1):5–17.
26. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, u. a. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006;449(4):395–401.
27. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, u. a. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2007;451(4):757–62.
28. Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, Boninsegna L, Buchler MW, u. a. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(10):764–77.
29. Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth P. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch.* 2007;451 Suppl 1:9–27.
30. Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. Die TNM-Klassifikationen der NET des Gastrointestinaltrakts und des Pankreas von ENETS und UICC: Kommentar. *Der Pathologe.* 2010;31(5):353–4.
31. Wittekind C, Neuhaus P. Allgemeine Erläuterungen zur TNM/p/TNM-Klassifikation. In: *Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts II.* Heidelberg: Springer Medizin; 2007. S. 367–70. (Klassifikation maligner Tumoren).
32. Anlauf M, Pavel M. Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts. In: *Lehnert H, Anlauf M, Herausgeber. Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie,*

- Diabetologie und Stoffwechsel. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014. S. 289–326.
33. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, Herausgeber. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer; 2010. 648 S.
 34. Yang M, Zeng L, Zhang Y, Wang W, Wang L, Ke N, u. a. TNM Staging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: An Observational Analysis and Comparison by Both AJCC and ENETS Systems From 1 Single Institution. *Medicine*. 2015;94(12):e660.
 35. Li X, Gou S, Liu Z, Ye Z, Wang C. Assessment of the American Joint Commission on Cancer 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *Cancer Med*. 2018;7(3):626–34.
 36. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *J Cell Physiol*. 2000;182(3):311–22.
 37. Auernhammer CJ. Neuroendokrine Tumoren. In: Messmann H, Herausgeber. *Klinische Gastroenterologie: das Buch für Fort- und Weiterbildung*. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011. S. 754–75.
 38. Perren A, Schmitt A, Komminoth P, Anlauf M, Klöppel G. Klassifikation und Pathologie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren. *Viszeralmedizin*. 2010;26(4):234–40.
 39. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, u. a. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335–42.
 40. Scherübl H, Streller B, Stabenow R, Herbst H, Höpfner M, Schwertner C, u. a. Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: Epidemiological changes in Germany. *World J Gastroenterol*. 2013;19(47):9012–9.
 41. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, u. a. One hundred years after „carcinoid“: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063–72.
 42. Begum N, Maasberg S, Plöckinger U, Anlauf M, Rinke A, Pöpperl G, u. a. Neuroendokrine Tumoren des Verdauungstrakts – Daten des deutschen NET-Registers. *Zentralbl Chir*. 2014;139(3):276–83.
 43. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(1):1–18.
 44. Klöppel G, Scherübl H. Neuroendokrine Neoplasien der Appendix und des Kolorektrums. *Der Pathologe*. 2011;32(4):314–20.
 45. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, Klohe K-J, Barth P, Wied M, u. a. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4656–63.
 46. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, u. a. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. 2012;61(1):6–32.
 47. Starker LF, Carling T. Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Opin Oncol*. 2009;21(1):29–33.
 48. Toumpanakis CG, Caplin ME. Molecular Genetics of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *AM J Gastroenterol*. 2008;103(3):729–32.
 49. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, u. a. CONSENSUS: Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. The

- Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Dezember 2001;86(12):5658–71.
50. Fottner C, Weber MM. Neuroendokrine Neoplasien des Gastrointestinaltrakts: Klassifikation, Klinik und Diagnose. *Der Internist*. 2012;53(2):131–44.
 51. Sun J. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Intractable Rare Dis Res*. 2017;6(1):21–8.
 52. Jensen RT, Pavel M, Dilz L-M. Neuroendokrine Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo JL, u. a., Herausgeber. *Harrisons Innere Medizin*. 19. Aufl. New York: McGraw-Hill Education; 2016. S. 680–99. (Deutsche Ausgabe; Bd. 1).
 53. Perren A, Assmann G, Becker K. Histologische Typisierung, Klassifikation und Stadieneinteilung. In: *Endokrine Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 2. Aufl. München: Zuckschwerdt; 2008. S. 116–23.
 54. Öberg K. Carcinoid Tumors - Current Considerations. In: Modlin IM, Öberg K, Herausgeber. *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment*. 1. Aufl. Hannover: Felsenstein CCCP; 2007. S. 40–53.
 55. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, u. a. The frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumor diagnosis: A large population-based study using SEER-Medicare data. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):525–34.
 56. Ito T, Lee L, Jensen RT. Carcinoid-syndrome: recent advances, current status and controversies. *Cur Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25(1):22–35.
 57. Schott M, Wiedenmann B, Plöckinger U. Neuroendokrine Tumoren des Mitteldarms. In: Lehnert H, Anlauf M, Herausgeber. *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014. S. 212–25.
 58. Öberg K. Carcinoid Syndrome. In: Jameson JL, De Groot LJ, Herausgeber. *Endocrinology: Adult and Pediatric* [Internet]. 7. Aufl. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015 [zitiert 5. Oktober 2018]. S. 2615–27. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323189071001517>
 59. Modlin IM, Öberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, u. a. The Current Status of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. In: Modlin IM, Öberg K, Herausgeber. *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment*. 1. Aufl. Hannover: Felsenstein CCCP; 2007. S. 4–21.
 60. Pape U-F, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, u. a. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms from the Jejunum and the Appendix Including Goblet Cell Carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):135–56.
 61. Öberg K. Diagnostic work-up of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clinics*. 2012;67(S1):109–12.
 62. Plöckinger U, Wiedenmann B, de Herder WW. ENETS Consensus Guidelines for the Standard of Care in Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):159–61.
 63. Niederle B, Pape U-F, Costa F, Gross D, Kelestimir F, Knigge U, u. a. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):125–38.
 64. Rinke A, Wiedenmann B, Auernhammer C, Bartenstein P, Bartsch DK, Begum N, u. a. S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore. *Z Gastroenterol*. 2018;56(06):583–681.
 65. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, u. a. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(8):2622–8.

66. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion*. 2000;62(1):33–8.
67. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, u. a. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1967–73.
68. Feldman JM, O’Dorisio TM. Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med*. 1986;81(6B):41–8.
69. Ardill JES, Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. *Endocr Relat Cancer*. 2003;10(4):459–62.
70. Öberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(1):17–25.
71. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, u. a. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 1998;78(8):1102–7.
72. Reznik RH, Rockall AG. Computed Tomography and Magnetic Resonance of Neuroendocrine Tumors. In: *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment*. 1. Aufl. Hannover: Felsenstein CCCP; 2007. S. 316–27.
73. Brugge WR. The Role of Endoscopy and Endoscopic Ultrasound in the Management of Upper GI and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. In: *Modlin IM, Öberg K, Herausgeber. A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment*. 1. Aufl. Hannover: Felsenstein CCCP; 2007. S. 308–15.
74. Dietrich CF, Jenssen C. Endoscopic Ultrasound-Guided Sampling in Gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy Technical Guidelines. *Endosc Ultrasound*. 2013;2(3):117–22.
75. Kim MK. Endoscopic ultrasound in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Gut Liver*. 2012;6(4):405–10.
76. Reubi JC. Somatostatin and other Peptide receptors as tools for tumor diagnosis and treatment. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:51–6.
77. Öberg K, Reubi JC, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology*. 2010;139(3):742–53, 753.e1.
78. Brena MJ, Jensen RT. Uses of Radiolabeled Somatostatin Receptor Analogues in Diagnosis of Gastrointestinal Tumors. In: *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment*. 1. Aufl. Hannover: Felsenstein CCCP; 2007. S. 328–39.
79. Johnbeck CB, Knigge U, Kjær A. PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Future Oncol*. 2014;10(14):2259–77.
80. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, u. a. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*. 2007;48(4):508–18.
81. Sundin A. Positron Emission Tomography of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. In: *Modlin IM, Öberg K, Herausgeber. A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment*. a. Hannover: Felsenstein CCCP; 2007. S. 340–7.
82. Modlin IM, Öberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, u. a. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):61–72.
83. Sutton R, Doran HE, Williams EMI, Vora J, Vinjamuri S, Evans J, u. a. Surgery for

- midgut carcinoid. *Endocr Relat Cancer*. 2003;10(4):469–81.
84. Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimur F, u. a. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):88–97.
85. Eriksson B, Annibale B, Bajetta E, Mitry E, Pavel M, Platania M, u. a. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Chemotherapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):214–9.
86. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, u. a. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):157–76.
87. Landry CS, Lin HY, Phan A, Charnsangavej C, Abdalla EK, Aloia T, u. a. Resection of At-Risk Mesenteric Lymph Nodes Is Associated with Improved Survival in Patients with Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *World J Surg*. 2013;37(7):1695–700.
88. Åkerström G, Hellman P. Surgical aspects of neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer*. 2009;45:237–50.
89. Modlin IM, Drozdov I, Gustafsson BI, Öberg K, Kidd M. Rectal Neuroendocrine Tumors - Diagnosis and Treatment. In: Modlin IM, Öberg K, Herausgeber. *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment*. 1. Aufl. Hannover: Felsenstein CCCP; 2007. S. 124–33.
90. Pape U-F, Böhmig M, Berndt U, Tiling N, Wiedenmann B, Plöckinger U. Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a german referral center. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1014:222–33.
91. Harring TR, Nguyen NTN, Goss JA, O'Mahony CA. Treatment of Liver Metastases in Patients with Neuroendocrine Tumors: A Comprehensive Review. *Int J Hepatol [Internet]*. 2011 [zitiert 5. September 2018];2011. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3195553/>
92. Glazer ES, Tseng JF, Al-Refaie W, Solorzano CC, Liu P, Willborn KA, u. a. Long-term survival after surgical management of neuroendocrine hepatic metastases. *HPB (Oxford)*. 2010;12(6):427–33.
93. Kimsey T, Fong Y. Surgical Treatment for Hepatic Metastases from Neuroendocrine Tumors. In: Modlin IM, Öberg K, Herausgeber. *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment*. 1. Aufl. Hannover: Felsenstein CCCP; 2007. S. 418–25.
94. Bilchik AJ. Current and Emerging Strategies for the Treatment of Unresectable Hepatic Neuroendocrine Metastases. In: Modlin IM, Öberg K, Herausgeber. *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment*. 1. Aufl. Hannover: Felsenstein CCCP; 2007. S. 426–33.
95. King J, Quinn R, Glenn DM, Janssen J, Tong D, Liaw W, u. a. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer*. 2008;113(5):921–9.
96. Kalinowski M, Dressler M, König A, El-Sheik M, Rinke A, Höffken H, u. a. Selective internal radiotherapy with Yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: a prospective single center study. *Digestion*. 2009;79(3):137–42.
97. Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom DJ, u. a. Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver Metastases from Digestive (Neuro)endocrine Tumors: Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. *Neuroendocrinology*. 2008;87(1):47–62.

98. Anlauf M, Pavel M. Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts. In: Lehnert H, Anlauf M, Herausgeber. Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014. S. 289–326.
99. Auernhammer CJ, Jauch KW, Hoffmann JN. Liver metastases from neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic system--therapeutic strategies. *Zentralbl Chir.* 2009;134(5):410–7.
100. Rinke A, Michl P, Gress T. Medical treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancers (Basel).* 2012;4(1):113–29.
101. de Celis Ferrari ACR, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment. *Clinics [Internet].* 2018 [zitiert 24. August 2018];73(Suppl 1). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6096975/>
102. Öberg K, Ferone D, Kaltsas G, Knigge U-P, Taal B, Plöckinger U, u. a. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biotherapy. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):209–13.
103. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, u. a. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2014;371(3):224–33.
104. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, Strosberg JR, Kulke MH, Chan JA, u. a. Phase III Prospective Randomized Comparison Trial of Depot Octreotide Plus Interferon Alfa-2b Versus Depot Octreotide Plus Bevacizumab in Patients With Advanced Carcinoid Tumors: SWOG S0518. *J Clin Oncol.* 20. Mai 2017;35(15):1695–703.
105. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* Dezember 2012;26(6):737–53.
106. Chan J, Kulke M. Targeting the mTOR signaling pathway in neuroendocrine tumors. *Curr Treat Options Oncol.* 2014;15(3):365–79.
107. Yao JC, Lagunes DR, Kulke MH. Targeted therapies in neuroendocrine tumors (NET): clinical trial challenges and lessons learned. *Oncologist.* 2013;18(5):525–32.
108. Pavel M, O’Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, u. a. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):172–85.
109. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, u. a. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine.* 2011;364(6):514–23.
110. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, u. a. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):501–13.
111. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, u. a. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2016;387(10022):968–77.
112. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, u. a. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):295–309.
113. van Vliet EI, Teunissen JJM, Kam BLR, de Jong M, Krenning EP, Kwekkeboom

- DJ. Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors with Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Neuroendocrinology*. 2013;97(1):74–85.
114. Osoba D. Health-related quality of life and cancer clinical trials. *Ther Adv Med Oncol*. 2011;3(2):57–71.
115. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology*. 2001;10(1):19–28.
116. Fallowfield L, Ratcliffe D, Jenkins V, Saul J. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2001;84(8):1011–5.
117. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, u. a. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 18. Juli 1992;305(6846):160–4.
118. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: Development and Final Revision of a Health Status Measure: *Medical Care*. August 1981;19(8):787–805.
119. The Whoqol Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Development and general psychometric properties. *Social Science & Medicine*. Juni 1998;46(12):1569–85.
120. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, u. a. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365–76.
121. EORTC Quality of Life Website - EORTC - Quality of Life : EORTC – Quality of Life [Internet]. [zitiert 21. Februar 2021]. Verfügbar unter: <https://qol.eortc.org/>, <https://qol.eortc.org/>
122. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Leitlinienreport 1.0, 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, [Stand: Januar 2017] [Internet]. [zitiert 17. September 2018]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-051OL.html>
123. Büchi S, Scheuer E. Gesundheitsbezogene Lebensqualität. In: Buddeberg C, Herausgeber. *Psychosoziale Medizin*. 3. Aufl. Berlin: Springer; 2004. S. 431–45.
124. Najman JM, Levine S. Evaluating the impact of medical care and technologies on the quality of life: a review and a critique. *Soc Sci Med*. 1981;15(2–3):107–15.
125. Bullinger M, Hasford J. Evaluating quality-of-life measures for clinical trials in Germany. *Control Clin Trials*. 1991;12(4):91–105.
126. Bullinger M, Pöppel E. Lebensqualität in der Medizin. Schlagwort oder Forschungsansatz? *Dtsch Ärztebl*. 1988;(85):679–80.
127. Ware Jr. JE. Measures for a New Era of Helth Assessment. In: Stewart AL, Ware JE, Ware Jr. JE, Herausgeber. *Measuring Functioning and Well-Being: The Medical Outcomes Study Approach*. 4. Aufl. Durham: Duke University Press; 1998. S. 3–11.
128. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(1):139–44.
129. Walters SJ. Introduction. In: Walters SJ, Herausgeber. *Quality of life outcomes in clinical trials and health-care evaluation: a practical guide to analysis and interpretation*. 1. Aufl. Chichester, U.K.: John Wiley & Sons; 2009. S. 1–11. (Statistics in practice).

130. World Health Organization, Herausgeber. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine*. 1995;41(10):1403–9.
131. WHOQOL Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Quality of Life Research*. 1993;2(2):153–9.
132. World Health Organization. Constitution of the World Health Organization. *Am J Public Health Nations Health*. 1946;36(11):1315–23.
133. Grad FP. The Preamble of the Constitution of the World Health Organization. *Bull World Health Organ*. 2002;80(12):981–4.
134. Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E. Diagnostik von Lebensqualität und Wohlbefinden - Eine Einführung. In: Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E, Herausgeber. *Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden*. 1. Aufl. Göttingen: Hogrefe; 2003. S. 9–24. (Diagnostik für Klinik und Praxis; Bd. 2).
135. Leighton Read J. The new era of quality of life assessment. In: Walker SR, Herausgeber. *Quality of Life Assessment: Key Issues in the 1990s*. Dordrecht: Springer; 1993. S. 3–10.
136. Ware, Jr. JE. Measuring Patient Function and Well-Being: Some Lessons from the Medical Outcomes Study. In: Institute of Medicine (US) Division of Health Care Services, Heithoff KA, Lohr K, Herausgeber. *Effectiveness and Outcomes in Health Care: Proceedings of an Invitational Conference*. 1. Aufl. Washington: National Academies Press (US); 1990. S. 107–19.
137. Bullinger M, Ravens-Sieberer U, Siegrist J. Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Medizin - Eine Einführung. In: Bullinger M, Siegrist J, Ravens-Sieberer U, Herausgeber. *Lebensqualitätsforschung aus medizinpsychologischer und -soziologischer Perspektive*. Göttingen: Hogrefe; 2000. S. 11–21. (Jahrbuch der medizinischen Psychologie).
138. Crocker TF, Smith JK, Skevington SM. Family and professionals underestimate quality of life across diverse cultures and health conditions: systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(5):584–95.
139. Sprangers MAG, Schwartz CE. Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Soc Sci Med*. 1999;48(11):1507–15.
140. Rapkin BD, Schwartz CE. Toward a theoretical model of quality-of-life appraisal: Implications of findings from studies of response shift. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2004 [zitiert 10. Oktober 2018];2(14). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC408464/>
141. Cella D, Hahn EA, Dineen K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. *Qual Life Res*. 2002;11(3):207–21.
142. Schwartz CE, Powell VE, Rapkin BD. When global rating of change contradicts observed change: Examining appraisal processes underlying paradoxical responses over time. *Qual Life Res*. 2017;26(4):847–57.
143. Olschewski M, Schulgen G, Schumacher M, Altman DG. Quality of life assessment in clinical cancer research. *Br J Cancer*. 1994;70(1):1–5.
144. Bördlein-Wahl I, Hilpert F, Kohlmann T. Therapiebeurteilung aus Patientensicht – PROs (Patient Reported Outcomes). *ORT*. 2009;32(1):18–20.
145. Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J, Chesterman E, Levi J, Shepherd R, u. a. Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians. *J Chronic Dis*. 1981;34(12):585–97.

146. Blazeby JM, Avery K, Sprangers M, Pikhart H, Fayers P, Donovan J. Health-Related Quality of Life Measurement in Randomized Clinical Trials in Surgical Oncology. *JCO*. 2006;24(19):3178–86.
147. Efficace F, Kemmler G, Vignetti M, Mandelli F, Molica S, Holzner B. Health-related quality of life assessment and reported outcomes in leukaemia randomised controlled trials – A systematic review to evaluate the added value in supporting clinical decision making. *European Journal of Cancer*. 2008;44(11):1497–506.
148. Wittchen H-U, Beesdo-Baum K. Depressive Störungen: Major Depression und Dysthymie. In: Wittchen H-U, Hoyer J, Herausgeber. *Klinische Psychologie & Psychotherapie*. 2. Aufl. Berlin: Springer; 2011. S. 879–914.
149. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Herausgeber. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien*. 9. überarbeitete Auflage. Bern: Huber; 2014. 449 S.
150. Morschitzky H. Angststörungen. In: Morschitzky H, Herausgeber. *Angststörungen Diagnostik, Erklärungsmodelle, Therapie und Selbsthilfe bei krankhafter Angst*. 1. Aufl. Wien: Springer; 1998. S. 17–112.
151. Matthejat F, Eimecker S, Pauschardt J. Ängste, Phobien und Kontaktstörungen. In: *Lehrbuch der Klinischen Psychologie u Psychotherapie bei Kindern und Jugendlichen*. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011. S. 240–70.
152. Jacobi F, Wittchen H-U, Holting C, Höfler M, Pfister H, Müller N, u. a. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med*. 2004;34(4):597–611.
153. Merikangas KR, Angst J, Eaton W, Canino G, Rubio-Stipec M, Wacker H, u. a. Comorbidity and Boundaries of Affective Disorders with Anxiety Disorders and Substance Misuse: Results of an International Task Force. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996;168(30):58–67.
154. Kessler RC, Merikangas KR, Wang PS. Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the twenty-first century. *Annu Rev Clin Psychol*. 2007;3:137–58.
155. Wittchen H-U, Kessler RC, Pfister H, Höfler M, Lieb R. Why do people with anxiety disorders become depressed? A prospective-longitudinal community study: Anxiety disorders predict development of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2000;102:14–23.
156. Wittchen H-U, Jacobi F. *Angststörungen*. Berlin: Robert Koch-Institut; 2007. 27 S. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes).
157. Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, Wiltink J, Beutel EM. The Diagnosis of and Treatment Recommendations for Anxiety Disorders. *Dtsch Ärztebl*. 2014;111(27–28):473–80.
158. Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, Wiltink J, Beutel M. Therapie. In: Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, Wiltink J, Beutel M, Herausgeber. *S3-Leitlinie Angststörungen [Internet]*. Berlin: Springer; 2015 [zitiert 17. September 2018]. S. 59–88. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-44136-7_5
159. Wittchen H-U, Jacobi F, Klose M, Ryl L. *Depressive Erkrankungen*. Robert Koch-Institut, Herausgeber. Berlin: Robert Koch-Institut; 2010. 43 S. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes).
160. Scheidt-Nave C, Kamtsiuris P, Gößwald A, Hölling H, Lange M, Busch MA, u. a. German health interview and examination survey for adults (DEGS) - design, objectives and implementation of the first data collection wave. *BMC Public Health*. 1. September 2012;12:730.

161. Hjerstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S. Using reference data on quality of life—the importance of adjusting for age and gender, exemplified by the EORTC QLQ-C30 (+3). *European Journal of Cancer*. 1998;34(9):1381–9.
162. Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *European Journal of Cancer*. 2001;37(11):1345–51.
163. Waldmann A, Schubert D, Katalinic A. Normative Data of the EORTC QLQ-C30 For the German Population: A Population-Based Survey. *PLoS One* [Internet]. 2013 [zitiert 30. August 2018];8(9). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3769241/>
164. Larsson G, Sjöden PO, Öberg K, von Essen L. Importance-satisfaction discrepancies are associated with health-related quality of life in five-year survivors of endocrine gastrointestinal tumours. *Ann Oncol*. 1999;10(11):1321–7.
165. Larsson G, von Essen L, Sjöden PO. Health-related quality of life in patients with endocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Acta Oncol*. 1999;38(4):481–90.
166. Larsson, Per-Olov Sjöden, Kjell öbe G, Sjöden P-O, Öberg K, Eriksson B, von Essen L. Health-related Quality of Life, Anxiety and Depression in Patients with Midgut Carcinoid Tumours. *Acta Oncologica*. 2001;40(7):825–31.
167. Fröjd C, Larsson G, Lampic C, von Essen L. Health related quality of life and psychosocial function among patients with carcinoid tumours. A longitudinal, prospective, and comparative study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2007;5(1):18.
168. Beaumont JL, Cella D, Phan AT, Choi S, Liu Z, Yao JC. Comparison of Health-Related Quality of Life in Patients With Neuroendocrine Tumors With Quality of Life in the General US Population. *Pancreas*. 2012;41(3):461–6.
169. Singer S, Das-Munshi J, Brähler E. Prevalence of mental health conditions in cancer patients in acute care - a meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2010;21(5):925–30.
170. Dankert A, Duran G, Engst-Harstreiter U, Keller M, Waadt S, Henrich G, u. a. Progredienzangst bei Patienten mit Tumorerkrankungen, Diabetes mellitus und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *Die Rehabilitation*. 2003;42(3):155–63.
171. Mols F, Schoormans D, de Hingh I, Oerlemans S, Husson O. Symptoms of anxiety and depression among colorectal cancer survivors from the population-based, longitudinal PROFILES Registry: Prevalence, predictors, and impact on quality of life. *Cancer*. 2018;124(12):2621–8.
172. Härter M, Reuter K, Schretzmann B, Hasenburg A, Aschenbrenner A, Weis J. Komorbide psychische Störungen bei Krebspatienten in der stationären Akutbehandlung und medizinischen Rehabilitation I. *Die Rehabilitation*. 2000;39(6):317–23.
173. Caruso R, Nanni MG, Riba M, Sabato S, Mitchell AJ, Croce E, u. a. Depressive spectrum disorders in cancer: prevalence, risk factors and screening for depression: a critical review. *Acta Oncol*. 2017;56(2):146–55.
174. Cohen J. Chapter 3: The Significance of a Product Moment rs. In: *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2. Aufl. New York: Taylor & Francis Ltd.; 1988. S. 75–107.
175. Dreckschmidt J. Reliabilität eines Patientenfragebogens zur Evaluation der onkologischen Versorgung im Rahmen der OVIS - Studie [Med. Diss.]. [Lübeck]: Lübeck; 2006.
176. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361–70.

177. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale-a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res.* 1997;42(1):17–41.
178. Hoyer J, Margraf J. Fragebögen und Ratingskalen zur globalen Messung von Angst, Ängstlichkeit und Angststörungen. In: *Angstdiagnostik: Grundlagen und Testverfahren*. 1. Aufl. Berlin: Springer; 2003. S. 97–175.
179. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:29.
180. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69–77.
181. Mittag O, Budde H-G, Eisenriegler E, Engel S, Herrmann-Lingen C, Jokiel R, u. a. Ein Fragebogenset zur Erfassung (Screening) psychischer Störungen und sozialer Probleme von Patienten in der kardiologischen Rehabilitation. *Rehabilitation.* Dezember 2004;43(6):375–83.
182. Maurischat C, Wunsch A, Mittag O, Bengel J. Routinediagnostik von Ängstlichkeit und Depression in der Kardiologie mit der HADS: Geschlechtsspezifische Unterschiede. VDR, Herausgeber. 10 Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium: Wissenstransfer zwischen Forschung und Praxis vom 12 bis 14 März in Halle/Saale (Frankfurt: VDR). 1. Januar 2001;26:344–5.
183. Annunziata MA, Muzzatti B, Bidoli E, Flaiban C, Bomben F, Piccinin M, u. a. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) accuracy in cancer patients. *Support Care Cancer.* August 2020;28(8):3921–6.
184. Keller M, Sommerfeldt S, Fischer C, Knight L, Riesbeck M, Löwe B, u. a. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. *Ann Oncol.* 2004;15(8):1243–9.
185. Freeman JA, Hobart JC, Langdon DW, Thompson AJ. Clinical appropriateness: a key factor in outcome measure selection: the 36 item short form health survey in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2000;68(2):150–6.
186. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473–83.
187. Bullinger M, Kirchberger I, Ware J. Der deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Z f Gesundheitswiss.* 1995;3(1):21–36.
188. Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1. November 1998;51(11):903–12.
189. Contopoulos-Ioannidis DG, Karvouni A, Kouri I, Ioannidis JPA. Reporting and interpretation of SF-36 outcomes in randomised trials: systematic review. *BMJ [Internet].* 12. Januar 2009 [zitiert 27. Dezember 2020];338. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2628302/>
190. Bullinger M. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz.* 2000;43(3):190–7.
191. MacDowell I. General Health Status and Quality of Life. In: *Measuring Health: A Guide to Rating Scales and Questionnaires*. 3. Aufl. Oxford: Oxford University Press; 2006. S. 520–703.
192. Morfeld M, Bullinger M. Der SF36 Health Survey zur Erhebung und Dokumentation gesundheitsbezogener Lebensqualität. *Physik Med Rehabil Kurortmedizin.* 2008;18:250–5.

193. Kurth B-M, Ellert U. The SF-36 questionnaire and its usefulness in population studies: Results of the German Health Interview and Examination Survey 1998. *Soz Präventivmed.* 2002;47(4):266–77.
194. Questionnaires | EORTC [Internet]. <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>. [zitiert 12. September 2018]. Verfügbar unter: <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>
195. QLQ-C30 development | EORTC [Internet]. <http://groups.eortc.be/qol/qlq-c30-development>. [zitiert 12. September 2018]. Verfügbar unter: <http://groups.eortc.be/qol/qlq-c30-development>
196. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MAG, Aaronson NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1997;50(4):441–50.
197. Jocham H, Dassen T, Widdershoven G, Halfens R. Reliability and validity of the EORTC QLQ-C30 in palliative care cancer patients. *Cent Eur J Med.* 2009;4(3):348–57.
198. Fayers PM, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. EORTC Quality of Life Group, Herausgeber. Brussels: EORTC Quality of Life Group; 2001.
199. Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC—the EORTC QLQ-C30. *European Journal of Cancer.* 2002;38:125–33.
200. Yadegarfar G, Friend L, Jones L, Plum LM, Ardill J, Taal B, u. a. Validation of the EORTC QLQ-GINET21 questionnaire for assessing quality of life of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. *British Journal of Cancer.* 2013;108(2):301.
201. Davies AHG, Larsson G, Ardill J, Friend E, Jones L, Falconi M, u. a. Development of a disease-specific quality of life questionnaire module for patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer.* 2006;42(4):477–84.
202. Ramage J, Davies AH. Measurement of quality of life in carcinoid/neuroendocrine tumours. *Endocrine Related Cancer.* 2003;10(4):483–6.
203. Chau I, Casciano R, Willet J, Wang X, Yao J. Quality of life, resource utilisation and health economics assessment in advanced neuroendocrine tumours: a systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2013;22(6):714–25.
204. Modlin IM, Moss SF, Oberg K, Padbury R, Hicks RJ, Gustafsson BI, u. a. Gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumours: current diagnosis and management. *Med J Aust.* 2010;193(1):46–52.
205. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer.* 1997;79(4):813–29.
206. McCusker ME, Coté TR, Clegg LX, Sobin LH. Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998. *Cancer.* 2002;94(12):3307–12.
207. Pape U-F, Berndt U, Müller-Nordhorn J, Böhmig M, Roll S, Koch M, u. a. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer.* 2008;15(4):1083–97.
208. Taal BG, Visser O. Epidemiology of Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology.* 2004;80(1):3–7.
209. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e.V. (Patientenvertretung), Bundesorganisation Selbsthilfe NeuroEndokrine Tumoren e.V. (NET-sgh) (Patientenvertretung), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische

- Onkologie e.V. (DGHO), und Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), u. a. [Practice guideline neuroendocrine tumors - AWMF-Reg. 021-27]. *Z Gastroenterol.* 2018;56(6):583–681.
210. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current Status of Gastrointestinal Carcinoids. *Gastroenterology.* 2005;128(6):1717–51.
211. Díez M, Teulé A, Salazar R. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: diagnosis and treatment. *Ann Gastroenterol.* 2013;26(1):29–36.
212. Fischer L, Bergmann F, Schimmack S, Hinz U, Prieß S, Müller-Stich BP, u. a. Outcome of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *BJS.* 2014;101(11):1405–12.
213. Pape U-F, Jann H, Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, u. a. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer.* 2008;113(2):256–65.
214. Öberg K. Neuroendocrine tumors of the digestive tract: impact of new classifications and new agents on therapeutic approaches. *Current Opinion in Oncology.* 2012;24(4):433–40.
215. Plöckinger U, Klöppel G, Wiedenmann B, Lohmann R. The German NET-Registry: An Audit on the Diagnosis and Therapy of Neuroendocrine Tumors. *NEN.* 2009;90(4):349–63.
216. Singh S, Granberg D, Wolin E, Warner R, Sissons M, Kolarova T, u. a. Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs. *J Glob Oncol.* 2016;3(1):43–53.
217. Sanders C, Egger M, Donovan J, Tallon D, Frankel S. Reporting on quality of life in randomised controlled trials: bibliographic study. *BMJ.* 1998;317(7167):1191–4.
218. Martini C, Gamper E-M, Wintner L, Nilica B, Sperner-Unterweger B, Holzner B, u. a. Systematic review reveals lack of quality in reporting health-related quality of life in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Health Qual Life Outcomes.* 2016;14(1):127.
219. Massironi S, Conte D, Rossi RE. Somatostatin analogues in functioning gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: literature review, clinical recommendations and schedules. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(5):513–23.
220. Martini C, Buxbaum S, Rodrigues M, Nilica B, Scarpa L, Holzner B, u. a. Quality of Life in Patients with Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors Receiving Peptide Receptor Radionuclide Therapy: Information from a Monitoring Program in Clinical Routine. *J Nucl Med.* 10. Januar 2018;59(10):1566–73.
221. Rinke A, Neary MP, Eriksson J, Hunger M, Doan T, Karli D, u. a. Health-Related Quality of Life for Long-Acting Octreotide versus Placebo in Patients with Metastatic Midgut Neuroendocrine Tumors in the Phase 3 PROMID Trial. *Neuroendocrinology.* 2019;109(2):141–51.
222. Milanetto AC, Nordenström E, Sundlöv A, Almquist M. Health-Related Quality of Life After Surgery for Small Intestinal Neuroendocrine Tumours. *World J Surg.* Oktober 2018;42(10):3231–9.
223. Osoba D. Interpreting the meaningfulness of changes in health-related quality of life scores: Lessons from studies in adults. *International Journal of Cancer.* 1999;83(12):132–7.
224. Jansen L, Herrmann A, Stegmaier C, Singer S, Brenner H, Arndt V. Health-related quality of life during the 10 years after diagnosis of colorectal cancer: a population-based study. *J Clin Oncol.* 2011;29(24):3263–9.
225. Arndt V, Merx H, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. Quality of life in patients with

- colorectal cancer 1 year after diagnosis compared with the general population: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2004;22(23):4829–36.
226. W Scott N, M Fayers P, Aaronson N. EORTC QLQ-C30 Reference Values [Internet]. EORTC Quality of Life Group. 2008 [zitiert 21. August 2018]. Verfügbar unter: http://qol.eortc.org/downloads/reference_values_manual2008.pdf?q=downloads/reference_values_manual2008.pdf
227. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, Hackl M, Larsen IK, Lemmens V, u. a. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: The EURO CARE study. *International Journal of Cancer*. 2012;131(7):1649–58.
228. Ramsey SD, Berry K, Moinpour C, Giedzinska A, Andersen MR. Quality of life in long term survivors of colorectal cancer. *The American Journal of Gastroenterology*. 2002;97(5):1228–34.
229. Ramage JK, Punia P, Faluyi O, Frilling A, Meyer T, Saharan R, u. a. Observational Study to Assess Quality of Life in Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors Receiving Treatment with Everolimus: The OBLIQUE Study (UK Phase IV Trial). *Neuroendocrinology*. 2019;108(4):317–27.
230. Cella D, Beaumont JL, Hudgens S, Marteau F, Feuilly M, Houchard A, u. a. Relationship Between Symptoms and Health-related Quality-of-life Benefits in Patients With Carcinoid Syndrome: Post Hoc Analyses From TELESTAR. *Clinical Therapeutics*. 1. Dezember 2018;40(12):2006-2020.e2.
231. Bouma G, de Hosson LD, van Woerkom CE, van Essen H, de Bock GH, Admiraal JM, u. a. Web-based information and support for patients with a newly diagnosed neuroendocrine tumor: a feasibility study. *Support Care Cancer*. Juli 2017;25(7):2075–83.
232. Baker F, Haffer SC, Denniston M. Health-related quality of life of cancer and noncancer patients in Medicare managed care. *Cancer*. 2003;97(3):674–81.
233. Haugland T, Vatn MH, Veenstra M, Wahl AK, Natvig GK. Health related quality of life in patients with neuroendocrine tumors compared with the general Norwegian population. *Qual Life Res*. 2009;18(6):719–26.
234. Matikainen N, Karppinen N, Linden R, Sintonen H, Tarkkanen M, Roine R, u. a. Severe impairments in health-related quality of life in patients with small intestine neuroendocrine tumors. In: *Endocrine Abstracts* [Internet]. BioScientifica; 2018 [zitiert 17. Oktober 2018]. (P131; Bd. 56). Verfügbar unter: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0056/ea0056p131>
235. Hinz A, Brähler E. Normative values for the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in the general German population. *Journal of Psychosomatic Research*. 2011;71(2):74–8.
236. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, u. a. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *The Lancet Oncology*. 2011;12(2):160–74.
237. Vehling S, Koch U, Ladehoff N, Schön G, Wegscheider K, Heckl U, u. a. Prävalenz affektiver und Angststörungen bei Krebs: Systematischer Literaturreview und Metaanalyse. *Psychother Psych Med*. 2012;62(07):249–58.
238. Aminisani N, Nikbakht H, Asghari Jafarabadi M, Shamshirgaran SM. Depression, anxiety, and health related quality of life among colorectal cancer survivors. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8(1):81–8.
239. Skarstein J, Aass N, Fosså SD, Skovlund E, Dahl AA. Anxiety and depression in

cancer patients: relation between the Hospital Anxiety and Depression Scale and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire. *Journal of Psychosomatic Research*. 2000;49(1):27–34.

240. Tsunoda A, Nakao K, Hiratsuka K, Yasuda N, Shibusawa M, Kusano M. Anxiety, depression and quality of life in colorectal cancer patients. *Int J Clin Oncol*. 2005;10(6):411–7.

241. Fosså SD, Dahl AA. Short Form 36 and Hospital Anxiety and Depression Scale: A comparison based on patients with testicular cancer. *Journal of Psychosomatic Research*. 2002;52(2):79–87.

8. Anhang

8.1. Tabellen

Tabelle 12: HADS-D Anzahl auffälliger Depressionsscores (Cut Off Wert ≥ 11 Punkte)

	T1 (n=46)	T2 (n=32)	T3 (n=20)	T4 (n=11)	T5 (n=20)
Anzahl auffällig, n (%)	5 (10,87)	4 (12,5)	4 (20)	1 (9,09)	4 (20)
Anzahl unauffällig, n (%)	41 (89,13)	28 (87,5)	16 (80)	10 (90,91)	16 (80)

Tabelle 13: HADS-D Anzahl auffälliger Depressionsscores (Cut Off Wert ≥ 8 Punkte)

	T1 (n=46)	T2 (n=32)	T3 (n=20)	T4 (n=11)	T5 (n=20)
Anzahl auffällig, n (%)	9 (19,57)	10 (31,25)	5 (25)	2 (18,18)	7 (35)
Anzahl unauffällig, n (%)	37 (80,43)	22 (68,75)	15 (75)	9 (81,82)	13 (65)

Tabelle 14: HADS-D Anzahl auffälliger Angstscores (Cut Off Wert ≥ 8 Punkte)

	T1 (n=46)	T2 (n=32)	T3 (n=20)	T4 (n=10)	T5 (n=19)
Anzahl auffällig, n (%)	14 (30,43)	14 (43,75)	8 (40)	4 (40)	5 (26,32)
Anzahl unauffällig, n (%)	32 (69,57)	18 (56,25)	12 (60)	6 (60)	14 (73,68)

Tabelle 15: Zusammenhang zwischen den Angst- und Depressionsscores des HADS-D und der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 zu T1

		Depression (T1)¹	Emotionale Funktion (T1)²	Angst (T1)¹
Depression (T1)¹	r		-0,753	0,703
	Sig.		< 0,001	< 0,001
	N		42	46
Emotionale Funktion (T1)²	r	-0,753		-0,788
	Sig.	< 0,001		< 0,001
	N	42		42
Angst (T1)¹	r	0,703	-0,788	
	Sig.	< 0,001	< 0,001	
	N	46	42	

¹ = gemessen mittels des HADS-D

² = gemessen mittels des EORTC QLQ-C30

N = Anzahl der ausgefüllten Fragebögen

Sig. = Signifikanz (2-seitig)

r = Korrelationskoeffizient

Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen den Angst- und Depressionscores des HADS-D und der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 zu T2

		Depression (T2)¹	Emotionale Funktion (T2)²	Angst (T2)¹
Depression (T2)¹	r		-0,577	0,767
	Sig.		0,004	< 0,001
	N		23	32
Emotionale Funktion (T2)²	r	-0,577		-0,702
	Sig.	0,004		< 0,001
	N	23		23
Angst (T2)¹	r	0,767	-0,702	
	Sig.	< 0,001	< 0,001	
	N	32	23	

¹ = gemessen mittels des HADS-D

² = gemessen mittels des EORTC QLQ-C30

N = Anzahl der ausgefüllten Fragebögen

Sig. = Signifikanz (2-seitig)

r = Korrelationskoeffizient

Tabelle 17: Zusammenhang zwischen den Angst- und Depressionscores des HADS-D und der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 zu T3

		Depression (T3)¹	Emotionale Funktion (T3)²	Angst (T3)¹
Depression (T3)¹	r		-0,683	0,815
	Sig.		0,007	< 0,001
	N		14	20
Emotionale Funktion (T3)²	r	-0,683		-0,742
	Sig.	0,007		0,002
	N	14		14
Angst (T3)¹	r	0,815	-0,742	
	Sig.	< 0,001	0,002	
	N	20	14	

¹ = gemessen mittels des HADS-D

² = gemessen mittels des EORTC QLQ-C30

N = Anzahl der ausgefüllten Fragebögen

Sig. = Signifikanz (2-seitig)

r = Korrelationskoeffizient

Tabelle 18: Zusammenhang zwischen den Funktionsskalen und des allgemeinen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 zu T1

		Allgemeiner Gesundheitszustand (T1)
Körperliche Funktion (T1)	r	0,581
	Sig.	< 0,001
	N	43
Rollenfunktion (T1)	r	0,467
	Sig.	0,002
	N	43
Emotionale Funktion (T1)	r	0,539
	Sig.	< 0,001

	N	43
Kognitive Funktion (T1)	r	0,383
	Sig.	0,011
	N	43
Sozialfunktion (T1)	r	0,348
	Sig.	0,024
	N	42

N = Anzahl der ausgefüllten Fragebögen

Sig. = Signifikanz (2-seitig)

r = Korrelationskoeffizient

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen den Funktionsskalen und des allgemeinen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 zu T2

	Allgemeiner Gesundheitszustand (T2)	
Körperliche Funktion (T2)	r	0,371
	Sig.	0,089
	N	22
Rollenfunktion (T2)	r	0,45
	Sig.	0,041
	N	21
Emotionale Funktion (T2)	r	0,526
	Sig.	0,012
	N	22
Kognitive Funktion (T2)	r	0,179
	Sig.	0,424
	N	22
Sozialfunktion (T2)	r	0,359
	Sig.	0,101
	N	22

N = Anzahl der ausgefüllten Fragebögen

Sig. = Signifikanz (2-seitig)

r = Korrelationskoeffizient

Tabelle 20: Zusammenhang zwischen den Funktionsskalen und des allgemeinen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 zu T3

	Allgemeiner Gesundheitszustand (T3)	
Körperliche Funktion (T3)	r	0,601
	Sig.	0,023
	N	14
Rollenfunktion (T3)	r	0,297
	Sig.	0,302
	N	14
Emotionale Funktion (T3)	r	0,273
	Sig.	0,346
	N	14
Kognitive Funktion (T3)	r	0,223
	Sig.	0,443
	N	14
Sozialfunktion (T3)	r	0,513
	Sig.	0,061

N	14
---	----

N = Anzahl der ausgefüllten Fragebögen

Sig. = Signifikanz (2-seitig)

r = Korrelationskoeffizient

Tabelle 21: Zusammenhang zwischen den Symptomskalen und des allgemeinen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 zu T1

		Allgemeiner Gesundheitszustand (T1)
Müdigkeit (T1)	r	-0,612
	Sig.	< 0,001
	N	43
Übelkeit und Erbrechen (T1)	r	-0,387
	Sig.	0,01
	N	43
Schmerzen (T1)	r	-0,5
	Sig.	0,001
	N	43
Atemnot (T1)	r	-0,366
	Sig.	0,016
	N	43
Schlafstörungen (T1)	r	-0,402
	Sig.	0,008
	N	43
Appetitlosigkeit (T1)	r	-0,416
	Sig.	0,006
	N	43
Verstopfung (T1)	r	-0,212
	Sig.	0,172
	N	43
Durchfall (T1)	r	-0,241
	Sig.	0,128
	N	41
Finanzielle Schwierigkeiten (T1)	r	-0,273
	Sig.	0,084
	N	41

N = Anzahl der ausgefüllten Fragebögen

Sig. = Signifikanz (2-seitig)

r = Korrelationskoeffizient

Tabelle 22: Zusammenhang zwischen den Symptomskalen und des allgemeinen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 zu T2

		Allgemeiner Gesundheitszustand (T2)
Müdigkeit (T2)	r	-0,503
	Sig.	0,017
	N	22
Übelkeit und Erbrechen (T2)	r	-0,564
	Sig.	0,006
	N	22
Schmerzen (T2)	r	-0,312

	Sig.	0,158
	N	22
Atemnot (T2)	r	-0,084
	Sig.	0,717
	N	21
Schlafstörungen (T2)	r	-0,325
	Sig.	0,14
	N	22
Appetitlosigkeit (T2)	r	-0,324
	Sig.	0,141
	N	22
Verstopfung (T2)	r	-0,181
	Sig.	0,421
	N	22
Durchfall (T2)	r	-0,231
	Sig.	0,314
	N	21
Finanzielle Schwierigkeiten (T2)	r	0,044
	Sig.	0,848
	N	21

N = Anzahl der ausgefüllten Fragebögen

Sig. = Signifikanz (2-seitig)

r = Korrelationskoeffizient

Tabelle 23: Zusammenhang zwischen den Symptomskalen und des allgemeinen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 zu T3

		Allgemeiner Gesundheitszustand (T3)
Müdigkeit (T3)	r	-0,515
	Sig.	0,296
	N	6
Übelkeit und Erbrechen (T3)	r	-0,162
	Sig.	0,759
	N	6
Schmerzen (T3)	r	0,297
	Sig.	0,567
	N	6
Atemnot (T3)	r	-0,388
	Sig.	0,447
	N	6
Schlafstörungen (T3)	r	0,803
	Sig.	0,102
	N	5
Appetitlosigkeit (T3)	r	-0,459
	Sig.	0,437
	N	5
Verstopfung (T3)	r	0,133
	Sig.	0,802
	N	6
Durchfall (T3)	r	-0,664
	Sig.	0,15
	N	6

Finanzielle Schwierigkeiten (T3)	r	0,133
	Sig.	0,802
	N	6

N = Anzahl der ausgefüllten Fragebögen

Sig. = Signifikanz (2-seitig)

r = Korrelationskoeffizient

Tabelle 24: Zusammenhang zwischen den Skalen des EORTC GINET.21 und des allgemeinen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 zu T1

		Allgemeiner Gesundheitszustand (T1)
Muskel-/Knochenschmerzen (T1)	r	-0,371
	Sig.	0,031
	N	34
Körperbild (T1)	r	-0,423
	Sig.	0,013
	N	34
Information (T1)	r	-0,274
	Sig.	0,117
	N	34
Gewichtszunahme (T1)	r	0,005
	Sig.	0,98
	N	30
Sexuelle Funktion (T1)	r	-0,384
	Sig.	0,058
	N	25
Endokrine Symptome (T1)	r	-0,136
	Sig.	0,435
	N	35
Gastrointestinale Symptome (T1)	r	-0,546
	Sig.	0,001
	N	35
Therapieassoziierte Symptome (T1)	r	-0,385
	Sig.	0,085
	N	21
Soziale Funktion (T1)	r	-0,423
	Sig.	0,011
	N	35
Krankheitsbedingte Sorgen (T1)	r	-0,299
	Sig.	0,081
	N	35

N = Anzahl der ausgefüllten Fragebögen

Sig. = Signifikanz (2-seitig)

r = Korrelationskoeffizient

Tabelle 25: Zusammenhang zwischen der Sozialen Funktion des EORTC GINET.21 und des EORTC QLQ-C30 zu T1

		Soziale Funktion QLQ-C30 (T1)
Soziale Funktion QLQ GINET.21 (T1)	r	-0,647
	Sig.	< 0,001

N	34
---	----

N = Anzahl der ausgefüllten Fragebögen

Sig. = Signifikanz (2-seitig)

r = Korrelationskoeffizient

Tabelle 26: Zusammenhang zwischen den Skalen des EORTC GINET.21 und des allgemeinen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 zu T2

		Allgemeiner Gesundheitszustand (T2)
Muskel-/Knochenschmerzen (T2)	r	-0,307
	Sig.	0,216
	N	18
Körperbild (T2)	r	-0,29
	Sig.	0,275
	N	16
Information (T2)	r	0,029
	Sig.	0,909
	N	18
Gewichtszunahme (T2)	r	-0,241
	Sig.	0,352
	N	17
Sexuelle Funktion (T2)	r	0,232
	Sig.	0,468
	N	12
Endokrine Symptome (T2)	r	-0,09
	Sig.	0,723
	N	18
Gastrointestinale Symptome (T2)	r	-0,356
	Sig.	0,147
	N	18
Therapieassoziierte Symptome (T2)	r	-0,008
	Sig.	0,98
	N	12
Soziale Funktion (T2)	r	-0,242
	Sig.	0,333
	N	18
Krankheitsbedingte Sorgen (T2)	r	-0,064
	Sig.	0,802
	N	18

N = Anzahl der ausgefüllten Fragebögen

Sig. = Signifikanz (2-seitig)

r = Korrelationskoeffizient

Tabelle 27: Zusammenhang zwischen der Sozialen Funktion des EORTC GINET.21 und des EORTC QLQ-C30 zu T2

		Soziale Funktion QLQ-C30 (T2)
Soziale Funktion QLQ GINET.21 (T2)	r	-0,521
	Sig.	0,027
	N	18

N = Anzahl der ausgefüllten Fragebögen
 Sig. = Signifikanz (2-seitig)
 r = Korrelationskoeffizient

Tabelle 28: Zusammenhang zwischen den Skalen des EORTC GINET.21 und des allgemeinen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 zu T3

		Allgemeiner Gesundheitszustand (T3)
Muskel-/Knochenschmerzen (T3)	r	-0,596
	Sig.	0,053
	N	11
Körperbild (T3)	r	0,117
	Sig.	0,747
	N	10
Information (T3)	r	0,322
	Sig.	0,364
	N	10
Gewichtszunahme (T3)	r	-0,586
	Sig.	0,058
	N	11
Sexuelle Funktion (T3)	r	-0,728
	Sig.	0,026
	N	9
Endokrine Symptome (T3)	r	0,066
	Sig.	0,846
	N	11
Gastrointestinale Symptome (T3)	r	-0,583
	Sig.	0,06
	N	11
Therapieassoziierte Symptome (T3)	r	-0,181
	Sig.	0,77
	N	5
Soziale Funktion (T3)	r	-0,26
	Sig.	0,44
	N	11
Krankheitsbedingte Sorgen (T3)	r	0,009
	Sig.	0,978
	N	11

N = Anzahl der ausgefüllten Fragebögen
 Sig. = Signifikanz (2-seitig)
 r = Korrelationskoeffizient

Tabelle 29: Zusammenhang zwischen der Sozialen Funktion des EORTC GINET.21 und des EORTC QLQ-C30 zu T3

		Soziale Funktion QLQ-C30 (T3)
Soziale Funktion QLQ GINET.21 (T3)	r	-0,373
	Sig.	0,259
	N	11

N = Anzahl der ausgefüllten Fragebögen

Sig. = Signifikanz (2-seitig)
 r = Korrelationskoeffizient

8.2. TNM-Klassifikationen für GEP-NEN (ENETS, Rindi et al. 2006 und 2007)

Proposal for a TNM classification and disease staging for gastric endocrine tumors

TNM			
T—primary tumor			
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
Tis	In situ tumor/dysplasia (<0.5 mm)		
T1	Tumor invades lamina propria or submucosa and ≤1 cm		
T2	Tumor invades muscularis propria or subserosa or >1 cm		
T3	Tumor penetrates serosa		
T4	Tumor invades adjacent structures		
	For any T, add (m) for multiple tumors		
N—regional lymph nodes			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Regional lymph node metastasis		
M—distant metastasis			
MX	Distant metastasis cannot be assessed		
M0	No distant metastases		
M1 ^a	Distant metastasis		
Stage			
Disease stages			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
Stage IIIa	T4	N0	M0
IIIb	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

^aM1 specific sites defined according to Sobin and Wittekind

vgl. Wittekind und Neuhaus (2007)

Proposal for a TNM classification and disease staging for endocrine tumors of the duodenum/ampulla/proximal jejunum

TNM

T—primary tumor			
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
T1	Tumor invades lamina propria or submucosa and size ≤ 1 cm ^a		
T2	Tumor invades muscularis propria or size > 1 cm		
T3	Tumor invades pancreas or retroperitoneum		
T4	Tumor invades peritoneum or other organs		
	For any T, add (m) for multiple tumors		
N—regional lymph nodes			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Regional lymph node metastasis		
M—distant metastases			
MX	Distant metastasis cannot be assessed		
M0	No distant metastases		
M1 ^b	Distant metastasis		
Stage			
Disease stages			
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
Stage IIIa	T4	N0	M0
IIIb	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

^aTumor limited to ampulla of Vater for ampullary gangliocytic paraganglioma

^bM1 specific sites defined according to Sobin and Wittekind

Proposal for a TNM classification and disease staging for endocrine tumors of the pancreas

TNM

T—primary tumor			
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
T1	Tumor limited to the pancreas and size < 2 cm		
T2	Tumor limited to the pancreas and size 2–4 cm		
T3	Tumor limited to the pancreas and size > 4 cm or invading duodenum or bile duct		
T4	Tumor invading adjacent organs (stomach, spleen, colon, adrenal gland) or the wall of large vessels (celiac axis or superior mesenteric artery)		
	For any T, add (m) for multiple tumors		
N—regional lymph nodes			
NX	Regional lymph node cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Regional lymph node metastasis		
M—distant metastases			
MX	Distant metastasis cannot be assessed		
M0	No distant metastases		
M1 ^a	Distant metastasis		
Stage			
Disease stages			
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
Stage IIIa	T4	N0	M0
IIIb	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

^aM1 specific sites defined according to Sobin and Wittekind

Proposal for a TNM classification for endocrine tumors of lower jejunum and ileum

TNM	
T-primary tumor	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor invades mucosa or submucosa and size ≤ 1 cm
T2	Tumor invades muscularis propria or size > 1 cm
T3	Tumor invades subserosa
T4	Tumor invades peritoneum/other organs
For any T add (m) for multiple tumors	
N regional lymph nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M	Distant metastasis
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastases
M1 ^a	Distant metastasis

^aM1 specific sites defined according to Sobin LH, Wittekind C

Disease staging for endocrine tumors of lower jejunum and ileum

Stage	T-primary tumor	N-regional	M-distant metastasis
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T2	N0	M0
Stage IIB	T3	N0	M0
Stage IIIA	T4	N0	M0
Stage IIIB	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Proposal for a TNM classification for endocrine tumors of colon and rectum

TNM	
T-primary tumor	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor invades mucosa or submucosa T1a size <1 cm T1b size 1–2 cm
T2	Tumor invades muscularis propria or size >2 cm
T3	Tumor invades subserosa/pericolic/perirectal fat
T4	Tumor directly invades other organs/structures and/or perforates visceral peritoneum
For any T add (m) for multiple tumors	
N-regional lymph nodes	
NX	Regional lymph node status cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M-distant metastases (subspecification as in small bowel)	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastases
M1 ^a	Distant metastasis

^a M1 specific sites defined according to Sobin LH and Wittekind Ch

Proposal for a TNM classification for endocrine tumors of the appendix

TNM	
T-primary tumor	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor ≤1 cm invading submucosa and muscularis propria
T2	Tumor ≤2 cm invading submucosa, muscularis propria and/or minimally (up to 3 mm) invading subserosa/mesoappendix
T3	Tumor >2 cm and/or extensive (more than 3 mm) invasion of subserosa/mesoappendix
T4	Tumor invades peritoneum/other organs
N-regional lymph nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M-distant metastasis	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastases
M1 ^a	Distant metastasis

^a M1 specific sites defined according to Sobin LH and Wittekind Ch

8.3. Ersterhebungsbogen

Neuroendokrine Neoplasien

Patient _____

Name _____ Vorname: _____

Geburtsdatum ____ . ____ . ____ Geschlecht: 1 männlich 2 weiblich

Anschrift _____

Telefon _____

Hausarzt _____

Anschrift _____

Telefon _____

Gruppe 1 GEP 2 Pñäo 3 Lunge 4 MEN/vHLS 5 and. NET

Lokalisation _____

Familienstand 1 verh. 2 ledig 3 geschieden 4 verwitwet 9 unb.

Kinderanzahl _____

Schulabschluss 0 kein 1 Abi 2 Real 3 Haupt 4 Hochsch. 9 unb.

Beruf _____

1 Arbeiter 2 Angestellter 3 Selbstständiger 4 Hausfrau
5 Rentner 6 Ausbildung 0 arbeitslos 9 unb.

Stationärer Aufenthalt ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____

Zeitpunkt der Erstdiagnose _____

Zufallsbefund 0 nein 1 ja 9 unbekannt

Präop. NET-Verdacht 0 nein 1 ja 9 unbekannt

Präop. Symptomatik:

- | | |
|--|--|
| <input type="radio"/> B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gew.verlust) | <input type="radio"/> Asthma |
| <input type="radio"/> Schmerzen, <input type="radio"/> and. Ort: | <input type="radio"/> Carcinoidsyndrom (Flush, Diarrhoe, Asthma bronch.) |
| <input type="radio"/> OB <input type="radio"/> UB <input type="radio"/> Gelenke <input type="radio"/> Rücken | <input type="radio"/> atypisches Carcinoidsyndrom |
| <input type="radio"/> Diarrhoe | <input type="radio"/> Somatostatinomsyndrom |
| <input type="radio"/> Obstipation | <input type="radio"/> Übelkeit/Erbrechen |
| <input type="radio"/> Hyperthyreose | <input type="radio"/> Gewichtsverlust |
| <input type="radio"/> Hypothyreose | <input type="radio"/> sonstiges |
| <input type="radio"/> Haarausfall | |

Zeitdauer Beginn der Symptomatik bis Diagnosestellung _____

Alkohol 0 nie 1 gelegentlich 2 regelmäßig 3 Z.n. Abusus
Nikotin 0 nein 1 ja _____ packyears 2 Z.n. Abusus 9 unbekannt

Körpergröße _____ cm ASA _____
Körpergewicht _____ kg Blutgruppe _____

Begleiterkrankungen

- | | |
|---|---|
| <input type="radio"/> Zysten, Ort: | <input type="radio"/> hepatisch, Art: |
| <input type="radio"/> Allergien | <input type="radio"/> Pankreatitis |
| <input type="radio"/> Colitis | <input type="radio"/> Psych. Erkrankung, Art. |
| <input type="radio"/> Gastitis/Ulcus | <input type="radio"/> MEN (multiple, endokrine Neoplasie) |
| <input type="radio"/> KHK | <input type="radio"/> Anomalie, Ort: |
| <input type="radio"/> art. HT | <input type="radio"/> Muskuloskeletalsystem |
| <input type="radio"/> Hauterkrankung | <input type="radio"/> Zweittumore, Jahr ED: |
| <input type="radio"/> Autoimmunerkrankung | Ort: |
| <input type="radio"/> Diabetes mellitus | <input type="radio"/> sonstiges |
| <input type="radio"/> Cholecystolithiasis/Gallenblasengries | |

Familienanamnese 0 nein 1 Ca. 2 GEP 3 and. NET 9 unbekannt

Voroperationen 0 nein 1 ja 9 unbekannt

Präop. Serologie:

Chromogranin A im Serum	0 <input type="radio"/> nein	1 <input type="radio"/> o.B.	2 <input type="radio"/> pathol.	9 <input type="radio"/> unb.
5-Hydroxyindolessigsäure/Urin	0 <input type="radio"/> nein	1 <input type="radio"/> o.B.	2 <input type="radio"/> pathol.	9 <input type="radio"/> unb.
Hormonbestimmung	0 <input type="radio"/> nein	1 <input type="radio"/> o.B.	2 <input type="radio"/> pathol.	9 <input type="radio"/> unb.
CEA	0 <input type="radio"/> nein	1 <input type="radio"/> o.B.	2 <input type="radio"/> pathol.	9 <input type="radio"/> unb.
Ca 19-9	0 <input type="radio"/> nein	1 <input type="radio"/> o.B.	2 <input type="radio"/> pathol.	9 <input type="radio"/> unb.
VMS/Urin	0 <input type="radio"/> nein	1 <input type="radio"/> o.B.	2 <input type="radio"/> pathol.	9 <input type="radio"/> unb.
and. Marker _____	0 <input type="radio"/> nein	1 <input type="radio"/> o.B.	2 <input type="radio"/> pathol.	9 <input type="radio"/> unb.

Präop. apparative Diagnostik:

Octreotid-/Somatostatinszinti	0 <input type="radio"/> nein	1 <input type="radio"/> o.B.	2 <input type="radio"/> pathol.	9 <input type="radio"/> unb.
MIBI-Szinti	0 <input type="radio"/> nein	1 <input type="radio"/> o.B.	2 <input type="radio"/> pathol.	9 <input type="radio"/> unb.
CT	0 <input type="radio"/> nein	1 <input type="radio"/> o.B.	2 <input type="radio"/> pathol.	9 <input type="radio"/> unb.
MRT	0 <input type="radio"/> nein	1 <input type="radio"/> o.B.	2 <input type="radio"/> pathol.	9 <input type="radio"/> unb.
Gastroskopie	0 <input type="radio"/> nein	1 <input type="radio"/> o.B.	2 <input type="radio"/> pathol.	9 <input type="radio"/> unb.
Coloskopie	0 <input type="radio"/> nein	1 <input type="radio"/> o.B.	2 <input type="radio"/> pathol.	9 <input type="radio"/> unb.
Endosono	0 <input type="radio"/> nein	1 <input type="radio"/> o.B.	2 <input type="radio"/> pathol.	9 <input type="radio"/> unb.
Sono	0 <input type="radio"/> nein	1 <input type="radio"/> o.B.	2 <input type="radio"/> pathol.	9 <input type="radio"/> unb.
FDG-PET	0 <input type="radio"/> nein	1 <input type="radio"/> o.B.	2 <input type="radio"/> pathol.	9 <input type="radio"/> unb.
68-Ga-PET-CT	0 <input type="radio"/> nein	1 <input type="radio"/> o.B.	2 <input type="radio"/> pathol.	9 <input type="radio"/> unb.
andere	0 <input type="radio"/> nein	1 <input type="radio"/> o.B.	2 <input type="radio"/> pathol.	9 <input type="radio"/> unb.

Präop. Therapie

- Chemotherapie
- Endoradiotherapie
- Strahlentherapie

- Biotherapie, welche:
- sonstige

Operation

Datum _____ . _____ . _____

laparoskopische OP

1 elektiv 2 Notfall

Art der OP

- Gastrektomie
- Magenteilres.
- Dünndarmteilres.
- Ileocecalres.
- AE
- Hemicolectomie re.
- Hemicolectomie li.
- Sigmares.
- anteriore Res.
- Pankreaslinksres.
- Whipple-OP
- lokale Tumorabtragung
- endosk. Tumorabtragung
- Leberteilres.
- Lymphadenektomie

Operateur

0 Chef 1 OA 2 FA 3 Assistent 9 unbekannt

OP-Ergebnis

1 kurativ 2 pall. mit Tumorres. 3 pall. ohne Tumorres. 4 PE

Radikalität Primärtumor

0 R0 1 R1 2 R2 9 RX

Komplikationen

0 nein 1 minor 2 major 9 unbekannt

Folge-OP wg. Komplikationen

0 nein 1 ja 9 unbekannt

Aufenthalt Intensivstation

0 nein 1 ja _____ Tage 9 unbekannt

Geplante Folge-OP

0 nein 1 ja 9 unbekannt

Histologie

Journalnummer

pTNM

p T p N M

Lymphknoten ____ / ____ L V Pn

Tumorgroße

Primarius _____ cm Metastase _____ cm

Immunhistochemie Primarius

	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
ACTH	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
CD56	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
CDX-2	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
Chromogranin A	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
Chromogranin B	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
CK7	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
CK20	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
Gastrin	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
Glukagon	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
Insulin	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
KL1	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
NSE	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
PP	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
S100	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
Serotonin	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
Somatostatin	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
Synaptophysin	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
TTF-1	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
Vimentin	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
anderer	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.

Ki-67 ____ % 1 <3 2 3-10 3 11-20 4 21-40 5 >40 9 unb.

ENETS-Grading 1 G1 <3 2 G2 3-20 3 G3 >20 9 unb.

Mitoserate ____ / ____ 0 keine 1 wenig 2 mäßig 3 viel 9 unb.

Immunhistochemie <u>Metastase</u>	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
ACTH	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
CD56	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
CDX-2	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
Chromogranin A	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
Chromogranin B	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
CK7	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
CK20	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
Gastrin	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
Glukagon	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
Insulin	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
KL1	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
NSE	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
PP	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
S100	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
Serotonin	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
Somatostatin	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
Synaptophysin	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
TTF-1	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
Vimentin	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.
anderer	1 <input type="radio"/> positiv	2 <input type="radio"/> negativ	0 <input type="radio"/> nein	9 <input type="radio"/> unb.

Ki-67 _____ % 1 <3 2 3-10 3 11-20 4 21-40 5 >40 9 unb.

ENETS-Grading 1 G1 <3 2 G2 3-20 3 G3 >20 9 unb.

Mitoserate _____ / _____ 0 keine 1 wenig 2 mäßig 3 viel 9 unb.

Synchrone Metastasen 0 nein 1 ja 9 unbekannt

- | | |
|-----------------------------------|---|
| <input type="radio"/> Lymphknoten | bei Lebermetastasen:
genaue Anzahl _____
Befall 1 <input type="radio"/> singularär 2 <input type="radio"/> multipel 3 <input type="radio"/> diffus 9 <input type="radio"/> unb.
Seite Leber 1 <input type="radio"/> re. 2 <input type="radio"/> li. 3 <input type="radio"/> bds. 4 <input type="radio"/> diffus 9 <input type="radio"/> unb. |
| <input type="radio"/> Leber | |
| <input type="radio"/> Peritoneum | |
| <input type="radio"/> Lunge | |
| <input type="radio"/> Knochen | |
| <input type="radio"/> anderer Ort | _____ |
| | _____ |

Weitere Therapie

<input type="radio"/> Chemotherapie	<input type="radio"/> Biotherapie, welche:
<input type="radio"/> Endoradiotherapie	<input type="radio"/> sonstige
<input type="radio"/> Strahlentherapie	

Entlassungsart 0 entlassen/verlegt 1 verstorben

8.4. Nachsorgebogen

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Klinik für Chirurgie
Frau Dr. med. N. Begum

Datum: _____

Nachsorgediagnostik bei neuroendokrinen Neoplasien

Patient/in
Geb.datum

Beschwerden

Diarrhoe	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Flush	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Asthma	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Gewichtsabnahme	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Herzbeschwerden	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Psych. Probleme	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	andere	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja

Gewicht _____ kg

Karnofski-Index _____ %

WHO-Score _____

ASA _____

Klinische Untersuchung

o.B. pathol. _____

Labor

				Datum
Chromogranin A	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Norm	<input type="checkbox"/> erhöht	_____
5-Hydroxyindolessigsäure	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Norm	<input type="checkbox"/> erhöht	_____
and. Marker	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Norm	<input type="checkbox"/> erhöht	_____
and. Marker	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Norm	<input type="checkbox"/> erhöht	_____

Endoskopie am _____

o.B. pathol. _____

Sono am _____

o.B. pathol. _____

Bitte wenden!

CT am ____ . ____ . ____

o.B. pathol. _____

MRT am ____ . ____ . ____

o.B. pathol. _____

Octreotidszinti am ____ . ____ . ____

o.B. pathol. _____

andere am ____ . ____ . ____

o.B. pathol. _____

Aktuelle Medikation

Zusammenfassung

tumorfrei stable disease Tumorprogression

Metastasen, Ort _____

Therapie _____

Laufende Studie? _____

Nachsorge weiter erwünscht

nein ja Termin: _____

**8.5. Klinikspezifischer Fragebogen entwickelt an der Klinik für Chirurgie des UKSH,
Campus Lübeck**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

*wir bitten Sie höflich um Ihre Mithilfe bei der Datenerhebung indem Sie folgende
Fragen ausfüllen.*

*Diese Daten dienen wissenschaftlichen Untersuchungen und werden zur
Weiterverwertung anonymisiert.*

Wir danken für Ihr Vertrauen.

Name, Vorname: _____

Anschrift: _____

Telefonnummer: _____

Hausarzt: _____

Anschrift Hausarzt: _____

Telefonnr. Hausarzt: _____

Datum: _____

Geburtsdatum: _____

Familienstand: _____

Kinderanzahl: _____

Schulabschluss: _____

erlernter Beruf: _____

ausgeübter Beruf: _____

1. Wie oft waren Sie stationär im Krankenhaus bevor Ihre Tumorerkrankung festgestellt wurde?
_____ mal. Bitte Jahr und Diagnose angeben:

2. Gibt es Krebserkrankungen in Ihrer Familie?

0 nein 9 weiß nicht

1 ja, welche _____

Gab es in der Familie in den 5 Jahren vor Ihrer Erkrankung eines oder mehrere der folgenden Ereignisse?

3. Tod eines Familienmitglieds

0 nein 1 ja, welches Jahr ? _____

4. Lebensbedrohliche Erkrankungen eines Familienmitglieds

0 nein 1 ja

5. Eigene Trennung/Scheidung

0 nein 1 ja, welches Jahr ? _____

6. Wurde bei Ihnen jemals eine Bestrahlung durchgeführt?
 0 nein 1 ja, wo? _____
7. Wurde bei Ihnen eine Sandostatin-/Interferon- oder Chemotherapie durchgeführt?
 0 nein 9 weiß ich nicht
 1 ja, welche und wie lange _____

-
8. Waren Sie mit der Behandlung in der Klinik, in der Sie an Ihrem Tumor operiert wurden zufrieden?
 0 nein 1 ja
9. Hatten Sie eine Tumornachsorge?
 0 nein 1 ja
weiter mit Frage 13
10. Wer übernahm die Nachbetreuung? *mehrere Antworten möglich!*
 Hausarzt Krankenhaus in dem die Operation stattfand
 niedergel. Facharzt andere Abteilung des Krankenhauses
 Andere und zwar: _____
11. Fühlten Sie sich ausreichend nachbetreut
 0 nein 1 ja
12. Wurde im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen eine Änderung im Verlauf Ihrer Erkrankung festgestellt?
 1 nein, ich wurde geheilt
 2 nein, ich bin in einer stabilen Situation
 3 ja, der Tumor ist wieder aufgetreten
 4 ja, es sind Tumorabsiedlungen (Metastasen in Lymphknoten oder in anderen Organen) entdeckt worden
 5 ja, etwas anderes, und zwar: _____
-

13. Waren Sie berufstätig als Ihre Tumorerkrankung auftrat?
 0 nein 1 ja
weiter mit Frage 15
14. Hat sich Ihre berufliche Situation wegen Ihrer Erkrankung verändert?
 0 nein 1 ja, wie _____
-
15. Haben Sie psychologische bzw. psychotherapeutische Hilfe im Umgang mit Ihrer Krankheit wahrgenommen?
 0 nein 1 ja, welche _____
16. Nutzen Sie alternativmedizinische Verfahren zur Behandlung Ihrer Tumorerkrankung?
 0 nein 1 ja
weiter mit Frage 21
17. Welche Verfahren haben Sie in Anspruch genommen? *mehrere Antworten möglich!*
- | | | |
|--|---|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Akupunktur | <input type="checkbox"/> Bachblütentherapie | <input type="checkbox"/> Bioresonanz |
| <input type="checkbox"/> Eigenbluttherapie | <input type="checkbox"/> Fasten/Diät | <input type="checkbox"/> Homöopathie |
| <input type="checkbox"/> Kinesiologie | <input type="checkbox"/> Reiki | <input type="checkbox"/> Schröpfen |
| <input type="checkbox"/> TCM (QiGong, Tai Chi) | <input type="checkbox"/> pflanzliche Therapie (Phytotherapie) | |
| <input type="checkbox"/> andere | | |
18. Aus welcher Motivation heraus haben Sie sich für das alternative Verfahren entschieden? *mehrere Antworten möglich!*
- Alternativmedizin ist natürlicher
 - Alternativmedizin ist sicherer
 - Alternativmedizin hat weniger Nebenwirkungen
 - Schulmedizin brachte keine befriedigenden Ergebnisse
 - Ich bin enttäuscht von der Schulmedizin
 - Ich möchte alle Möglichkeiten ausprobieren
 - Mein Arzt interessiert sich nicht genug für meinen Fall
 - Mein Arzt versteht mein Problem nicht
 - Mein Arzt nimmt sich nicht genug Zeit
 - der Rat meines Arztes
 - Versuch vor Anwendung der Schulmedizin
 - Möglichst wenige Medikamente
 - Zufall

19. Wer hat Sie alternativmedizinisch behandelt? *mehrere Antworten möglich!*
- Ich habe mich selbst behandelt
- Arzt/Ärztin Psychologe/-in Heilpraktiker/-in
- Apotheker/-in Krankengymnast/-in
- Andere und zwar: _____
20. Welchen Stellenwert haben alternativmedizinische Behandlungsverfahren für Sie im Vergleich zur „Schulmedizin“?
- 1 völlig unwichtig 2 unwichtig 3 eher unwichtig
- 4 eher wichtig 5 wichtig 6 sehr wichtig
-
21. Haben Sie eine Behandlung durch Ihren Arzt / Ihre Ärztin in Anspruch genommen, die Sie selbst bezahlen mussten / müssen, weil Ihre Krankenkasse diese Kosten nicht übernahm / übernimmt?
- 0 nein 1 ja, welche?
- _____
- _____
22. Wenn Sie alle Kosten berücksichtigen, die entstanden sind, wie hoch schätzen Sie Ihre monatlichen Ausgaben für Medikamente, Heil- und Hilfsmittel, die Sie auf Grund Ihrer Erkrankung haben?
- _____ € pro Monat
23. Sind Ihnen Tumorberatungsstellen bekannt?
- 0 nein 1 ja
24. Kennen Sie Selbsthilfegruppen für Tumorkranke?
- 0 nein 1 ja, in Wohnnähe 2 ja, aber nicht in Wohnnähe
25. Haben Sie Interesse an Selbsthilfegruppen für Tumorkranke?
- 0 nein 1 ja 9 weiß ich nicht
26. Sind Sie Mitglied in einer solchen Gruppe?
- 0 nein 1 ja
-

27. Wie viele Zigaretten rauchen Sie durchschnittlich pro Tag?

0 Nichtraucher

1 Raucher

_____ Stück pro Tag

2 Ex-Raucher

bis _____

_____ Stück pro Tag

28. Wie häufig trinken Sie folgende Getränke?

mehrere Antworten möglich!

Bier

Wein/Sekt

Hochprozentiges

0 nie

1 täglich

2 mehrmals pro Woche

3 mehrmals im Monat

8.6. HADS-D

Fragebogen zu Ihrem derzeitigen seelischen Befinden

Wir bitten Sie, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich in der letzten Woche am ehesten zutrif. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint!

Ich fühle mich angespannt und gereizt

- meistens
- oft
- von Zeit zu Zeit / gelegentlich
- überhaupt nicht

Ich kann mich heute noch so freuen wie früher

- ganz genau so
- nicht mehr ganz so
- nur noch ein wenig
- kaum oder gar nicht

Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte

- ja, sehr stark
- ja, aber nicht allzu stark
- etwas, aber es macht mir keine Sorgen
- überhaupt nicht

Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen

- ja, so viel wie immer
- nicht mehr ganz so viel
- inzwischen viel weniger
- überhaupt nicht

Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf

- eine Großteil der Zeit
- verhältnismäßig oft
- von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
- nur gelegentlich / nie

Ich fühle mich glücklich

- überhaupt nicht
- selten
- manchmal
- meistens

Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen

- ja, natürlich
- gewöhnlich schon
- nicht oft
- überhaupt nicht

Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst

- fast immer
- sehr oft
- manchmal
- überhaupt nicht

Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend

- überhaupt nicht
- gelegentlich
- ziemlich
- sehr oft

Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren

- ja, stimmt genau
- ich kümmere mich nicht so sehr darum wie ich sollte
- möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
- ich kümmere mich so viel darum wie immer

Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein

- ja, tatsächlich sehr
- ziemlich
- nicht sehr
- überhaupt nicht

Ich blicke mit Freude in die Zukunft

- ja, sehr
- eher weniger als früher
- viel weniger als früher
- kaum bis gar nicht

Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand

- ja, tatsächlich sehr oft
- ziemlich oft
- nicht sehr oft
- überhaupt nicht

Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen

- oft
- manchmal
- eher selten
- sehr selten

8.7. SF-36

Die gesundheitsbezogene Lebensqualitätsmessung - Der MOS SF-36

FRAGEBOGEN ZUM ALLGEMEINEN GESUNDHEITZUSTAND

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben ?	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
	1	2	3	4	5

2. <u>Im Vergleich zum vergangenen Jahr</u> , wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben ?	Derzeit viel besser	Derzeit etwas besser	Etwa wie vor einem Jahr	Derzeit etwas schlechter	Derzeit viel schlechter
	1	2	3	4	5

Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausführen. <u>Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt?</u> Wenn ja, wie stark?	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
3.a anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
3.b mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
3.c Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
3.d mehrere Treppenabsätze laufen	1	2	3
3.e einen Treppenabsatz laufen	1	2	3
3.f sich beugen, knien, bücken	1	2	3
3.g mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
3.h mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.i eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.j sich baden oder anziehen	1	2	3

SF-36 German-Version 1.3
Copyright New England Medical Center Hospitals, Inc., 1992

Hatten Sie <u>in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit</u> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder in anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?	Ja	Nein
4.a Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
4.b Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
4.c Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
4.d Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung	1	2

Hatten Sie <u>in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme</u> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?	Ja	Nein
5.a Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
5.b Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
5.c Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

	Überhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den <u>vergangenen 4 Wochen</u> Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

	Keine Schmerzen	Sehr leicht	Leicht	Mäßig	Stark	Sehr stark
7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen	1	2	3	4	5	6

	Überhaupt nicht	Ein bisschen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltags-tätigkeiten zu Hause oder im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

SF-36 German-Version 1.3
 Copyright New England Medical Center Hospitals, Inc., 1992

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen <u>in den vergangenen 4 Wochen</u> gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie <u>in den vergangenen 4 Wochen</u>	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
9.a ... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
9.b ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
9.c ... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheutern konnte?	1	2	3	4	5	6
9.d ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
9.e ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
9.f ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
9.g ... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
9.h ... glücklich?	1	2	3	4	5	6
9.i ... müde?	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw. beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

Inwieweit trifft <u>jede</u> der folgenden Aussagen auf Sie zu ?	trifft ganz zu	trifft weitgehend zu	weiß nicht	trifft weitgehend nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
11.a Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
11.b Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
11.c Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5
11.d Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit.	1	2	3	4	5

8.8. EORTC QLQ-C30

GERMAN



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

		Überhaupt			
		nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4.	Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5.	Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

		Überhaupt			
		nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6.	Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7.	Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8.	Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9.	Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10.	Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11.	Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12.	Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13.	Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14.	War Ihnen übel?	1	2	3	4
15.	Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden

8.9. EORTC-GINET21

GERMAN



EORTC QLQ – GINET21

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben. Kreisen Sie bitte die Zahl, die am besten auf Sie zutrifft.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Hatten Sie Hitzewallungen?	1	2	3	4
32. Bemerkten Sie oder hat Ihnen jemand gesagt, dass Sie ein gerötetes/rotes Gesicht hatten?	1	2	3	4
33. Hatten Sie nächtliche Schweißausbrüche?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Bauchbeschwerden?	1	2	3	4
35. Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Bauch gebläht ist?	1	2	3	4
36. Litten Sie unter Blähungen?	1	2	3	4
37. Hatten Sie saures Aufstoßen oder Sodbrennen?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Essen?	1	2	3	4
39. Traten Nebenwirkungen aufgrund Ihrer Behandlung auf? (Falls Sie nicht in Behandlung sind, kreuzen Sie bitte ,nicht zutreffend' an)	NZ 1	2	3	4
40. Waren die häufigen Spritzen belastend für Sie? (Falls Sie keine Injektionen erhalten, kreuzen Sie bitte ,nicht zutreffend' an)	NZ 1	2	3	4
41. Hatten Sie Angst, dass in anderen Körperteilen ein Tumor auftreten könnte?	1	2	3	4
42. Waren Sie darüber besorgt, dass Ihr Privatleben in Mitleidenschaft gezogen wird?	1	2	3	4
43. Haben Sie sich Sorgen um Ihre zukünftige Gesundheit gemacht?	1	2	3	4
44. Wie besorgt waren die Ihnen nahe Stehenden wegen Ihrer Krankheit oder Behandlung?	1	2	3	4
45. War Gewichtsverlust ein Problem für Sie?	1	2	3	4
46. War Gewichtszunahme ein Problem für Sie?	1	2	3	4
47. Waren Sie über die Ergebnisse Ihrer medizinischen Untersuchungen besorgt? (Falls an Ihnen keine Untersuchungen durchgeführt wurden, kreuzen Sie bitte ,nicht zutreffend' an)	NZ 1	2	3	4
48. Verspürten Sie Schmerzen in Ihren Muskeln oder Knochen?	1	2	3	4
49. Waren Sie in Ihrer Bewegungsfreiheit und Fähigkeit zu reisen (in irgendeiner Weise) eingeschränkt?	1	2	3	4
Während der letzten vier Wochen:				
50. Fanden Sie es schwierig ausreichend Informationen über Ihre Erkrankung und Ihre Behandlung zu bekommen?	1	2	3	4
51. Hat die Krankheit oder Behandlung Ihr Sexualleben (nachteilig) beeinflusst? (Falls unzutreffend, kreuzen Sie bitte ,nicht zutreffend' an)	NZ 1	2	3	4

9. Ethikvotum



Im Focus das Leben
Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission

Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe

Stellv. Vorsitzende:

Frau Prof. Dr. med. M. Schrader

Universität zu Lübeck

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann

Tel.: +49 451 500 4639

Fax: +49 451 500 3026

janine.erdmann@medizin.uni-luebeck.de

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn

Prof. Dr. med. Heiner Mönig

Medizinische Klinik I

im Hause

nachrichtlich:

Herrn Prof. Dr. Lehnert, Direktor der Medizinischen Klinik I

Aktenzeichen: 08-234

Datum: 16. Dezember 2008

Ihr Antrag an die Ethik-Kommission vom 16. Dezember 2008

Antragsteller: Herr Prof. Mönig / Herr Prof. Lehnert

Titel: Teilnahme am Deutschen Register Neuroendokrine Gastrointestinale Tumore (Deutsche NET-Register)

Sehr geehrter Herr Prof. Mönig,

die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck hat sich auf ihrer Sitzung vom 16. Dezember 2008 mit der o.g. Studie befasst.

Die Prüfung bezieht sich auf folgende Unterlagen:

- Ihr Anschreiben vom 25. November 2008
- Voten der Ethik-Kommission der Charité in Berlin vom 24. November 2003 und der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vom 16. Januar 2007 sowie
- Ausführung „Das Register stellt sich vor“.

Die Ethik-Kommission schließt sich dem o.g. positiven Votum an.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß des Projektes bitte ich um Übersendung eines Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß und besten Wünschen
für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich
Ihr

Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Vorsitzender

10. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. rer. nat. A. Waldmann, für ihre stets sehr gute und freundliche Betreuung bei der Bearbeitung dieser Studie.

Hervorzuheben sind die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten und die guten, konstruktiven Ratschläge während des Schreibprozesses.

Frau Dr. med. N. Begum danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, wodurch diese erst ermöglicht wurde, für die Bereitstellung geeigneter Fachliteratur sowie für ihre Hilfsbereitschaft, insbesondere bei fachlichen Fragen.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau C. Killaitis für die Erstellung der Excel-Datensätze, die essenziell für die statistischer Auswertung waren.

Ich möchte mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. A. Katalinic für die Ermöglichung einer Doktorarbeit innerhalb seines Instituts bedanken.

Ich möchte mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. T. Keck für die Bereitstellung der Daten aus dem NET-Register des UKSH Lübeck bedanken, die das Grundgerüst dieser Arbeit darstellen.

Zudem danke ich dem Institut für Sozialmedizin unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. A. Katalinic, für die Beratung und Betreuung hinsichtlich der statistischen Auswertung der gesammelten Daten.

Nicht zuletzt möchte ich mich besonders bei den Patienten bedanken, welche sich trotz ihrer schweren Erkrankung zur Mitarbeit an der Studie entschlossen haben.

Widmen möchte ich diese Arbeit meinen Eltern. Ihnen gilt mein besonderer Dank, für ihre liebevolle Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums.

11. Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die hier vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen sind als solche gekennzeichnet worden.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Kiel, den 24.05.2021



Hannah Hunold

12. Lebenslauf

Die Seite 141 enthält persönliche Daten. Sie ist daher nicht Teil der Online-Veröffentlichung.

13. Publikationsliste

Posterpräsentation:

“Quality of Life, Anxiety and Depression in Patients with NEN after Surgery”

Begum N, Hunold H, Waldmann A, Bürk CG, Keck T; 14. jährliche Konferenz der Europäischen Neuroendokrinen Tumorsociety, ENETS (8. - 10. März 2017, Barcelona)