

Aus dem Lehrstuhl für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Prof. Dr. med. Olaf Ortmann
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Tumorcharakteristika, Prognosefaktoren, therapieabhängiges
Überleben und Hirnmetastasenrisiko von high-grade
neuroendokrinen kolorektalen Karzinomen – eine
populationsbezogene, bundesweite Untersuchung

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Basheer Al-Shameri

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Daniela Hirsch

Tag der mündlichen Prüfung: 25.08.2026

Aus dem Lehrstuhl für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Prof. Dr. med. Olaf Ortmann
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Tumorcharakteristika, Prognosefaktoren, therapieabhängiges
Überleben und Hirnmetastasenrisiko von high-grade
neuroendokrinen kolorektalen Karzinomen – eine
populationsbezogene, bundesweite Untersuchung

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Basheer Al-Shameri

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Daniela Hirsch

Tag der mündlichen Prüfung: 25.08.2026

Der Wissenschaft, meinen Eltern und meiner Frau gewidmet.

Gender-Disclaimer

Zur Verbesserung der Lesefreundlichkeit verzichtet diese Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher, weiblicher und diverser Sprachformen. Der Begriff „Patienten“ wird dabei einheitlich genutzt, versteht sich jedoch ausdrücklich als geschlechtsneutral und bezieht alle Menschen unabhängig vom Geschlecht mit ein. Diese Entscheidung dient allein der sprachlichen Vereinfachung und enthält keinerlei wertende Absicht.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	3
1.1	Epidemiologie des kolorektalen neuroendokrinen Karzinoms.....	3
1.2	Klassifikation.....	3
1.2.1	Neuroendokrine Tumoren (NET).....	4
1.2.2	Neuroendokrine Karzinome (NEC)	4
1.2.3	Gemischte neuroendokrine-nicht-neuroendokrine Neoplasien (MiNEN)	4
1.3	Stadieneinteilung	4
1.4	Symptome	5
1.5	Diagnostik.....	5
1.6	Risikogruppen	6
1.7	Therapie	7
1.8	Zielsetzung und Fragestellung.....	8
2	Patienten und Methoden.....	9
2.1	Studiendesign	9
2.2	Klinisches Krebsregister am Tumorzentrum Regensburg	9
2.3	Datenerhebung	10
2.4	Ein- und Ausschlusskriterien	11
2.5	Statistische Methoden und Analyse	11
3	Ergebnisse.....	13
3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	13
3.2	Vergleich der Patienten- und Tumorcharakteristika zwischen High-Grade neuroendokrinen Karzinomen (HG-NEC) und High-Grade Adenokarzinomen (HG-AC) des Kolorektums	15
3.2.1	Anteile von HG-NEC und HG-AC.....	15
3.2.2	Anteile der HG-NEC im Zeitverlauf.....	15
3.2.3	Verteilung der Patienten- und Tumorcharakteristika bei Patienten mit HG-NEC und HG-AC im Gesamtkollektiv.....	17

3.2.4	Lage- und Streumaße für das Diagnosealter bei Patienten mit HG-NEC und HG-AC und im Gesamtkollektiv	20
3.2.5	Ergebnisse der unvariablen und multivariablen logistischen binären Regression für Zusammenhang zwischen der Diagnose HG-NEC und Patienten- und Tumorcharakteristika	20
3.3	Das Risiko von Fernmetastasen im Vergleich zwischen HG-NEC und HG-AC.....	23
3.3.1	Logistische binäre Regressionsanalyse zum Risiko primärer Fernmetastasen.....	26
3.4	Überlebensanalysen.....	27
3.4.1	Mittlere und mediane Follow-up-Zeit	27
3.4.2	Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv	27
3.4.3	Vergleich des Gesamtüberlebens bei HG-NEC und HG-AC	29
3.4.4	Subgruppenanalyse: Cox-Regressions-Analysen zum Gesamtüberleben für HG-NEC vs HGAC in Subgruppen	35
3.5	Vergleich der durchgeführten Therapie bei HG-NEC und HG-AC	40
3.5.1	Vergleich der Operationsrate.....	40
3.5.2	Vergleich der Chemotherapierate.....	41
3.5.3	Vergleich aller Therapiekombinationen:.....	43
3.5.4	Therapieabhängiges Überleben im Vergleich HG NEC und HG AC für adjuvante Chemotherapie bei Kolon III nach R0-Resektion	47
3.5.5	Gesamtüberleben bei Patienten mit UICC III HG-NEC und HG-AC.....	47
3.5.6	Gesamtüberleben nach Chemotherapie adjuvant ja vs nein getrennt für HG NEC und HG AC....	50
3.5.7	Therapieabhängiges Überleben im Vergleich HG-NEC und HG-AC für Chemotherapie bei Kolon Stadium IV	54
3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	62
4	Diskussion	64
5	Zusammenfassung	75
6	Anhang	79
6.1	Abkürzungsverzeichnis	79
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	81
6.3	Tabellenverzeichnis.....	83
7	Literaturverzeichnis.....	86
8	Danksagung.....	93

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des kolorektalen neuroendokrinen Karzinoms

Das high-grade neuroendokrine Karzinom (NEC) des Kolorektums ist eine sehr seltene bösartige Neubildung. Die Inzidenz liegt bei weniger als 1 % aller kolorektalen Malignome (1,2). Frühere Veröffentlichungen zeigten, dass die Inzidenz dieser Tumorentität zwischen 0,1 % und 3,9 % aller kolorektalen Malignome liegt (2–6). Im zeitlichen Verlauf blieb die Inzidenz weitgehend stabil, mit Ausnahme eines Rückgangs der Inzidenz frühstadialer (UICC I–II) rektaler NECs (7).

1.2 Klassifikation

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) des Kolorektums werden nach der aktuellen WHO-Klassifikation (5. Auflage) in drei Hauptgruppen unterteilt (8,9). Zur Veranschaulichung sind in der folgenden Tabelle 1 die Klassifikations- und Gradingkriterien für NENs zusammengefasst (9).

Tabelle 1: Klassifikation und Gradingkriterien für neuroendokrine Neoplasien (NENs): nach WHO classification of tumours of the digestive system 2019.

Bezeichnung	Differenzierung	Grading	Mitose-Rate (Mitosen/2 mm ²)	Ki-67-Index
NET, G1	Gut differenziert	Niedrig	<2	<3 %
NET, G2	Gut differenziert	Mittel	2–20	3–20 %
NET, G3	Gut differenziert	Hoch	>20	>20 %
NEC, kleinzellig (SCNEC)	Schlecht differenziert	Hoch†	>20	>20 %
NEC, großzellig (LCNEC)	Schlecht differenziert	Hoch†	>20	>20 %
MiNEN	Gut oder schlecht differenziert‡	Variabel‡	Variabel‡	Variabel‡

Neuroendokriner Tumor (NET), Grading (G), neuroendokrines Karzinom (NEC), kleinzelliges neuroendokrines Karzinom (SCNEC), großzelliges neuroendokrines Karzinom (LCNEC), gemischte neuroendokrin-nicht-neuroendokrine Neoplasien (MiNEN).

† Schlecht differenzierte NECs werden nicht formal graduiert, gelten jedoch definitionsgemäß als hochgradig.

‡ Bei den meisten MiNENs sind beide Komponenten schlecht differenziert und zeigen Proliferationsraten im Bereich der NECs. Die Kategorie erlaubt jedoch auch gut differenzierte Komponenten; wenn möglich, sollten beide Anteile separat graduiert werden.

1.2.1 Neuroendokrine Tumoren (NET)

Neuroendokrine Tumoren des Kolorektums sind gut bis mäßig differenzierte Neoplasien, die in der Regel einen indolenten Verlauf zeigen. Das Grading erfolgt anhand der Proliferationsaktivität und basiert auf dem Ki-67-Index und dem Mitoseindex: G1: Ki-67 < 3 %, Mitosen < 2/2 mm², G2: Ki-67 3–20 %, Mitosen 2–20/2 mm², G3: Ki-67 > 20 %, Mitosen > 20/2 mm² (bei erhaltener Differenzierung) (8,10).

1.2.2 Neuroendokrine Karzinome (NEC)

Das Highhigh-grade neuroendokrine Karzinom des Kolorektums weist eine schlechte Differenzierung auf, verbunden mit einem Ki-67-Index von über 20 % und/oder eine Mitosezahl von mehr als 20 pro 10 Hochfeldsicht (HPF) (8,9); histologisch werden zwei Subtypen unterschieden: das kleinzellige NEC mit uniformen, kleinen Zellen und spärlichem Zytoplasma sowie das großzellige NEC mit vesikulären Zellkernen und prominenten Nukleolen (6,8,11).

1.2.3 Gemischte neuroendokrine-nicht-neuroendokrine Neoplasien (MiNEN)

MiNEN sind eine heterogene Gruppe biphasischer epithelialer Tumoren, die sich durch das gleichzeitige Vorhandensein einer neuroendokrinen und einer nicht-neuroendokrinen Komponente (z. B. Adenokarzinom) auszeichnen. Beide Bestandteile müssen morphologisch und immunhistochemisch eindeutig identifizierbar sein und jeweils mindestens 30 % des Tumors ausmachen (8,12).

1.3 Stadieneinteilung

Für neuroendokrine Karzinome (NEC) des Kolorektums wird die gleiche TNM-Klassifikation angewendet wie für andere kolorektale Tumoren (8,13).

Die Stadieneinteilung basiert auf der UICC-Klassifikation (Union for International Cancer Control), welche die TNM-Klassifikation der 9. Auflage verwendet. Diese

Klassifikation bewertet die Ausdehnung des Primärtumors (T), das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N) und die Existenz von Fernmetastasen (M). Bei der Diagnose weisen die meisten Patienten bereits Metastasen auf (2,3,6,14–16), v.a. in Hirnmetastasen treten bei high-grade gastrointestinalen neuroendokrinen Karzinomen mit einer Häufigkeit von etwa 1,6 % auf (17), während sie bei kolorektalen NEC noch seltener vorkommen und vorwiegend in kleinen retrospektiven Studien berichtet wurden (16,18).

Diese Stadieneinteilung spielt eine zentrale Rolle in der Prognoseabschätzung sowie in der Planung der Behandlung und Nachsorge für Patienten mit kolorektalen und neuroendokrinen Karzinomen.

1.4 Symptome

Die Symptome von NEC des Kolorektums sind unspezifisch und umfassen veränderte Stuhlgewohnheiten, okkulte gastrointestinale Blutung, Blut im Stuhl, Gewichtsverlust, Schmerzen, erhöhten Bauchumfang und Müdigkeit (3,6,19–21).

Neuroendokrine Karzinome des Kolorektums besitzen zwar die Fähigkeit zur Synthese, Speicherung und Sekretion von Peptid- und Aminhormonen, doch zeigen nur etwa 1,6 % der Patienten klinisch manifeste endokrine Symptome, wobei diese meist bei fortgeschrittener Tumorerkrankung auftreten (22–25).

1.5 Diagnostik

Zur Diagnostik kolorektaler neuroendokriner Karzinome (NECs) spielt die Koloskopie eine zentrale Rolle, da sie die genaue Lokalisation des Tumors ermöglicht und gleichzeitig Gewebeproben zur Bestimmung des Tumortyps liefert (26,27). Die gesicherte Diagnosestellung erfolgt durch eine histopathologische Untersuchung, ergänzt durch immunhistochemische Marker, die typisch für neuroendokrine Tumoren sind, wie z.B. Chromogranin A (CgA), Synaptophysin (SYN) und Insulinom-assoziiert 1 (INSM1) (8,13,28). Da kolorektale NECs häufig frühzeitig metastasieren – insbesondere in die Leber – ist eine umfassende Bildgebung für das Staging unverzichtbar, einschließlich einer kontrastmittelgestützten CT von Thorax, Abdomen und Becken und Abdomensonographie (27,29). Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass die Magnetresonanztomografie (MRT) des Abdomens im Vergleich zur CT eine höhere Sensitivität bei der Detektion von Lebermetastasen aufweist (30).

Ein modernes und besonders empfindliches Verfahren zur Diagnostik hochgradiger neuroendokriner Karzinome (NECs) ist die ^{18}F -FDG PET/CT zur Metastasendetektion (27,31,32). Diese Tumoren weisen typischerweise einen erhöhten Glukosestoffwechsel auf, was zu einer verstärkten Aufnahme von ^{18}F -FDG führt (31,33,34). Gleichzeitig nimmt bei zunehmender Tumorphiliferation die Expression der Somatostatinrezeptoren ab, was die Sensitivität der ^{68}Ga -DOTA-PET/CT verringert (33,34). Eine CT- oder MRT-Untersuchung des Gehirns wird bei Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen (NEC) nur dann empfohlen, wenn aufgrund neurologischer Symptome ein Verdacht auf Hirnmetastasen besteht; ein routinemäßiges Screening asymptomatischer Patienten ist hingegen nicht angezeigt (35,36).

Aktuelle Studien zeigen, dass durch molekulare Profilerstellung, insbesondere mittels Next-Generation-Sequencing, relevante Mutationen in kolorektalen neuroendokrinen Karzinomen (NECs) erkannt werden können. Dennoch ist deren Einsatz in der Routinediagnostik bisher noch eingeschränkt und das molekulare Profil bislang kein Bestandteil der WHO Klassifikation neuroendokriner Tumoren (37,38).

Chromogranin A (CgA) wird häufig als Blutmarker verwendet, um neuroendokrine Tumoren zu erkennen, insbesondere bei solchen, die gut differenziert sind (39–42). Die Neuronenspezifische Enolase (NSE) zeigt sich vermehrt bei aggressiveren, schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen und ist mit einer ungünstigeren Prognose verbunden (40,43,44).

1.6 Risikogruppen

Die Prognose des kolorektalen NECs wird durch eine Reihe klinischer, histopathologischer, laborchemischer und molekularer Faktoren beeinflusst. Auf Basis aktueller, hochrangiger Studien lassen sich Patientengruppen mit erhöhtem Risiko für ein ungünstiges Gesamtüberleben definieren. Dazu gehören ein schlechter Allgemeinzustand (Performance-Status), erhöhte Serumspiegel von alkalischer Phosphatase (ALP) und Laktatdehydrogenase (LDH), ein kolorektaler Primärtumor – insbesondere im linksseitigen Kolon –, das Vorliegen eines kleinzelligen neuroendokrinen Karzinoms in der histopathologischen Untersuchung, Fernmetastasen bei Diagnosestellung, ein frühes Versagen der platinbasierten

Erstlinientherapie sowie bestimmte molekulare Veränderungen, vor allem BRAF-Mutationen (45–49,53)

1.7 Therapie

Die Therapie des neuroendokrinen Karzinoms (NEC) im Bereich des Kolons und des Rektums erfordert aufgrund seiner Seltenheit und hohen Aggressivität eine individuell abgestimmte und interdisziplinäre Behandlungsstrategie. Gemäß der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie (DGVS/AWMF, 2018) richtet sich das therapeutische Vorgehen nach dem Krankheitsstadium sowie der Ausbreitung der Erkrankung.

Liegt ein lokal begrenztes NEC des Kolons oder Rektums ohne Anzeichen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen vor, sollte individuell erwogen werden, ob eine chirurgische Entfernung des Tumors sinnvoll ist. Hierbei ist es besonders wichtig, dass diese Entscheidung interdisziplinär im Konsens getroffen wird, da nicht selten eine alleinige Chemotherapie eine ähnlich gute Prognose erreichen kann.

Im Gegensatz dazu sollte bei Patienten, deren NEC bereits lokal fortgeschritten oder metastasiert ist, in der Regel zunächst keine operative Entfernung des Primärtumors angestrebt werden, es sei denn, es liegt ein Notfall vor, beispielsweise aufgrund einer Darmperforation, einer schweren Blutung oder einer tumorbedingten Obstruktion. Stattdessen erfolgt als Standardtherapie bei metastasierten kolorektalen NEC zunächst eine systemische Chemotherapie, typischerweise bestehend aus Cisplatin und Etoposid, alternativ auch Carboplatin in Kombination mit Etoposid. Diese Chemotherapie wird üblicherweise über insgesamt sechs Zyklen verabreicht. Während dieser Therapie ist es essenziell, engmaschige klinische, laborchemische sowie radiologische Kontrollen durchzuführen, um frühzeitig das Therapieansprechen beurteilen zu können. Ein Bildgebungsverfahren sollte etwa alle drei Monate zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden.

Sollte die Erkrankung unter dieser Erstlinienchemotherapie erneut fortschreiten oder nicht ausreichend ansprechen, stehen als Zweitlinienoptionen weitere Chemotherapieregime zur Verfügung. Hierzu zählen insbesondere die Kombinationen aus Capecitabin und Temozolomid sowie FOLFOX (Oxaliplatin, Folinsäure und 5-Fluorouracil) oder FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil). Die Auswahl einer dieser Zweitlinientherapien sollte unter Berücksichtigung der individuellen klinischen Situation, der Patientenpräferenzen sowie möglicher Nebenwirkungen erfolgen.

Aufgrund der hohen Aggressivität und schnellen Progression, die das neuroendokrine Karzinom kennzeichnen, wird eine engmaschige Kontrolle der Patienten dringend empfohlen. In der Regel sollten Patienten alle acht bis zwölf Wochen klinisch untersucht und mithilfe von Labortests und bildgebenden Verfahren wie CT oder MRT auf ein mögliches Rezidiv oder Fortschreiten der Erkrankung überprüft werden.

1.8 Zielsetzung und Fragestellung

Aufgrund der Rarität der NEC des Kolorektums sind die verfügbaren Studien bislang überwiegend retrospektiv und weisen aufgrund der begrenzten Fallzahlen Einschränkungen auf (2,3,50–53). Bisher orientieren sich Empfehlungen zur Therapie aufgrund der ähnlichen Histologie an den Leitlinien zur Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (4,54). Aussagekräftige Untersuchungen insbesondere zu Risikofaktoren und zur Versorgung bei lokal fortgeschrittenem und metastasiertem neuroendokrinem Karzinom liegen so gut wie nicht vor.

Folgende Fragestellungen sollen in der Untersuchung anhand von Daten der deutschen klinischen Krebsregister bearbeitet werden:

Wie häufig ist das neuroendokrine kolorektale Karzinom (NEC) im Zeitverlauf von 2000 bis 2022?

Wie hat sich der Anteil von NEC an den Adenokarzinomen des kolorektalen Karzinoms insgesamt verändert?

Wie unterscheiden sich high-grade neuroendokrine kolorektale Karzinome von Adenokarzinomen des Kolorektums – insbesondere mit Grading 3 und 4 – hinsichtlich Alter und Geschlecht, Lokalisation und Stadium, Grading und anderen Tumorcharakteristika?

Wie unterscheiden sich neuroendokrine kolorektale Karzinome von Adenokarzinomen des Kolorektums – insbesondere mit Grading 3 und 4 – bezüglich des Gesamtüberlebens?

Wie hoch ist der Anteil von Patienten mit lokal fortgeschrittenen und fernmetastasierten Tumoren?

Wie verteilen sich die Lokalisationen der primären Fernmetastasen, insbesondere Hirnmetastasen?

Wie wurden Patienten mit lokal begrenzten, lokal fortgeschrittenen und fernmetastasierten Tumoren operativ und perioperativ behandelt, und welchen

Einfluss haben Alter, Geschlecht, die klinisch-pathologischen Befunde, die Histologie sowie die Therapie auf das Gesamtüberleben.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

In dieser retrospektiven, registerbasierten Kohortenstudie wurden klinische Krebsregisterdaten von der bundesweiten onkologischen Qualitätskonferenz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) ausgewertet. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit malignen kolorektalen Tumoren (ICD-10 C18–C20), die im Zeitraum von 2000 bis 2022 diagnostiziert und in den klinischen Krebsregistern der Bundesländer Bayern, Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen (Nordhausen, Erfurt, Jena, Suhl, Gera) erfasst wurden. Diese Bundesländer zählen zusammen etwa 38 Millionen Einwohnerinnen und Einwohner zählen (Stand 2023) (55).

Ziel der Studie war die Analyse von Tumorcharakteristika, Prognosefaktoren, therapieabhängigem Überleben und dem Risiko für Hirnmetastasen bei hochgradigen neuroendokrinen kolorektalen Karzinomen (HG-NEC) im Vergleich zu hochgradigen Adenokarzinomen (HG-AC). Insgesamt wurden 412.132 Fälle in die Auswertung einbezogen.

Die verwendeten anonymisierten Behandlungsdaten wurden im Tumorzentrum Regensburg, Zentrum für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg ausgewertet. Die Datenerhebung und -verarbeitung erfolgten unter strenger Einhaltung datenschutzrechtlicher Vorgaben. Alle Daten waren anonymisiert, sodass kein Rückschluss auf die Identität einzelner Personen möglich war. Die Zusammenstellung des finalen Datensatzes umfasste alle für die Forschungsfrage relevanten Parameter.

2.2 Klinisches Krebsregister am Tumorzentrum Regensburg

Seit der Gründung im Jahr 1991 übernimmt das Tumorzentrum Regensburg eine zentrale Funktion bei der systematischen Erfassung und Auswertung von Krebserkrankungen in den Regionen Oberpfalz und Niederbayern (56). Als regionales klinisches Krebsregister werden umfassende Daten zu Diagnosen, Therapien und

Krankheitsverläufen gesammelt, um die onkologische Versorgung der Bevölkerung stetig zu optimieren und die Anwendung leitliniengerechter Therapien zu fördern (56). Die bevölkerungsbezogene Auswertung dieser Daten liefert wichtige Erkenntnisse für die Versorgungsforschung und unterstützt die Weiterentwicklung von Therapieempfehlungen sowie gesundheitspolitischen Strategien zur Verbesserung der Krebsversorgung (56). Die Tätigkeit des Tumorzentrums erfolgt unter strenger Einhaltung gesetzlicher Vorgaben, insbesondere des Krebsfrüherkennungs- und Registergesetzes (§ 65c SGB V). Ab 2017 übernahm das Bayerische Krebsregister am Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, die regionale Erfassung für die Regionen Oberpfalz und Niederbayern auf der Basis des Bayerischen Krebsregistergesetzes (57,58). Dabei wird besonderer Wert auf den Datenschutz gelegt: Alle patientenbezogenen Daten werden vertraulich behandelt und ausschließlich im Rahmen der gesetzlichen Bestimmungen genutzt (57,58).

2.3 Datenerhebung

Für die statistischen Analysen wurden klinische, histopathologische sowie therapiebezogene Angaben im Datensatz der ADT ausgewertet. Sämtliche relevanten Daten aus den Krebsregistern wurden in einem einheitlichen Datensatz von der Vertrauensstelle der ADT zusammengestellt und zur Verfügung gestellt. Die Datenerhebung und -verarbeitung unterlag strengen Datenschutzvorgaben.

Für die statistische Auswertung standen folgende Variablen zur Verfügung:

- Epidemiologische Daten:

Geburtsjahr und Geschlecht des Patienten,

- Diagnostische Daten:

Primärdiagnoosedatum, primäre Tumordiagnose nach ICD-10 (C18 bis C20 – bösartige Neubildungen des Kolorektums), primäre Tumorlokalisation nach ICD-O-3, Seitenlokalisation

- Daten zur Klassifikation des Karzinoms:

Histologischer Typ, Primäre TNM-Kategorie (klinisch, pathologisch nach OP), Stadiengruppierung nach UICC (klinisch, pathologisch), Grading, Lymphgefäß-, Veneninvasion,

Behandlungsdaten:

Angaben zu chirurgischen Maßnahmen (z. B. Tumorresektion), durchgeführten systemischen Therapien, insbesondere Chemotherapie oder Radiochemotherapie.

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Das Grundkollektiv umfasste alle Patienten ab 18 Jahren, die in den Krebsregistern der Bundesländer Bayern, Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen (Nordhausen, Erfurt, Jena, Suhl, Gera) mit malignen kolorektalen Tumoren (ICD-10 C18–C20) im Zeitraum von 2000 bis 2022 erfasst wurden. Die Auswahl der Fälle erfolgte auf Basis von Histologie- und Topographie-Codes gemäß der dritten Ausgabe der Internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie (ICD-O-3, WHO). Nicht berücksichtigt wurden Fälle ohne histologische Bestätigung. Spezifisch eingeschlossen wurden kolorektale neuroendokrine Karzinome (NEC) mit den ICD-O-3-Codes 8013, 8041 und 8246 bei Graden 3 oder 4, kolorektale gemischte neuroendokrine Neoplasien (MiNEN) mit den Codes 8244 bei Grad 3 oder 4 sowie kolorektale Adenokarzinome mit hohem Malignitätsgrad (Code 8140, Grad 3 oder 4). Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien zeigt Abb. 1 (Flow-Chart).

2.5 Statistische Methoden und Analyse

Zur Auswertung der Daten wurden sowohl deskriptive als auch analytische Verfahren angewendet. Für kategoriale Variablen erfolgte die Darstellung in Form von Häufigkeitstabellen mit absoluten und relativen Werten (als Spalten-, Zeilen- oder Gesamtprozente). Veranschaulicht wurden die Verteilungen zusätzlich durch Balken- und Kreisdiagramme.

Im Rahmen der Analyse wurden klinische und demografische Merkmale wie Geschlecht, Alter, Tumorlokalisation und -stadium bei Patienten mit kolorektalem neuroendokrinen Karzinom (NEC) mit jenen bei Adenokarzinomen verglichen. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson (für kategoriale Variablen) sowie des Student's t-Tests (für metrische

Variablen bei Normalverteilung) auf statistische Signifikanz geprüft. Bei fehlender Normalverteilung wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Die Lage- und Streuungsmaße wurden anhand des Mittelwertes, Medians der Standardabweichung (SD) und des Interquartilabstandes (IQR) berichtet

Zur weiteren Untersuchung potenzieller Einflussfaktoren auf bestimmte Merkmalsausprägungen wurden binäre logistische Regressionsanalysen durchgeführt und Odds Ratios (OR) mit 95%-Konfidenzintervallgrenzen (95%-KI) berechnet.

Ein besonderer Schwerpunkt lag auf der Analyse der stadienabhängigen Therapieverteilung. Hierzu wurde die Verteilung der UICC-Stadien bei NEC dargestellt und in Bezug auf die Anwendung chirurgischer Eingriffe und perioperativer Maßnahmen wie Chemotherapie oder Radiochemotherapie untersucht – insbesondere bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankungen.

Zur Schätzung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) kamen Kaplan-Meier-Analysen zum Einsatz. Die mittleren und medianen Follow-up-Zeiten wurden mithilfe der reversen Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Der Log-Rank-Test diente dem Vergleich von Überlebenskurven zwischen verschiedenen Patientengruppen. Zur Identifikation unabhängiger prognostischer Einflussfaktoren (z. B. Alter, Geschlecht, Tumorstadium, Grading, Metastasierung, Therapieform) wurden multivariable Cox-Regressionen berechnet und Hazard Ratios (HR) mit 95 %-Konfidenzintervallen ausgewiesen.

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit der Software IBM SPSS Statistics, (Version 29.0).

3 Ergebnisse

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Das Ausgangskollektiv umfasste alle Patienten ab 18 Jahren, die in den Jahren 2000 bis 2022 in den Krebsregistern der Bundesländer Bayern, Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Sachsen, Sachsen-Anhalt sowie Thüringen (einschließlich Nordhausen, Erfurt, Jena, Suhl und Gera) mit malignen kolorektalen Tumoren (ICD-10 C18–C20) erfasst wurden. Insgesamt handelte es sich um 412.132 Fälle. **Abbildung 1** zeigt in Form eines Flow-Charts die Ein- und Ausschlusskriterien, die schließlich zur Auswahl des endgültigen Auswertekollektivs führten. Die Tabelle 2 veranschaulicht die Verteilung der histologischen Typen entsprechend der Klassifikation nach ICD-O-3.

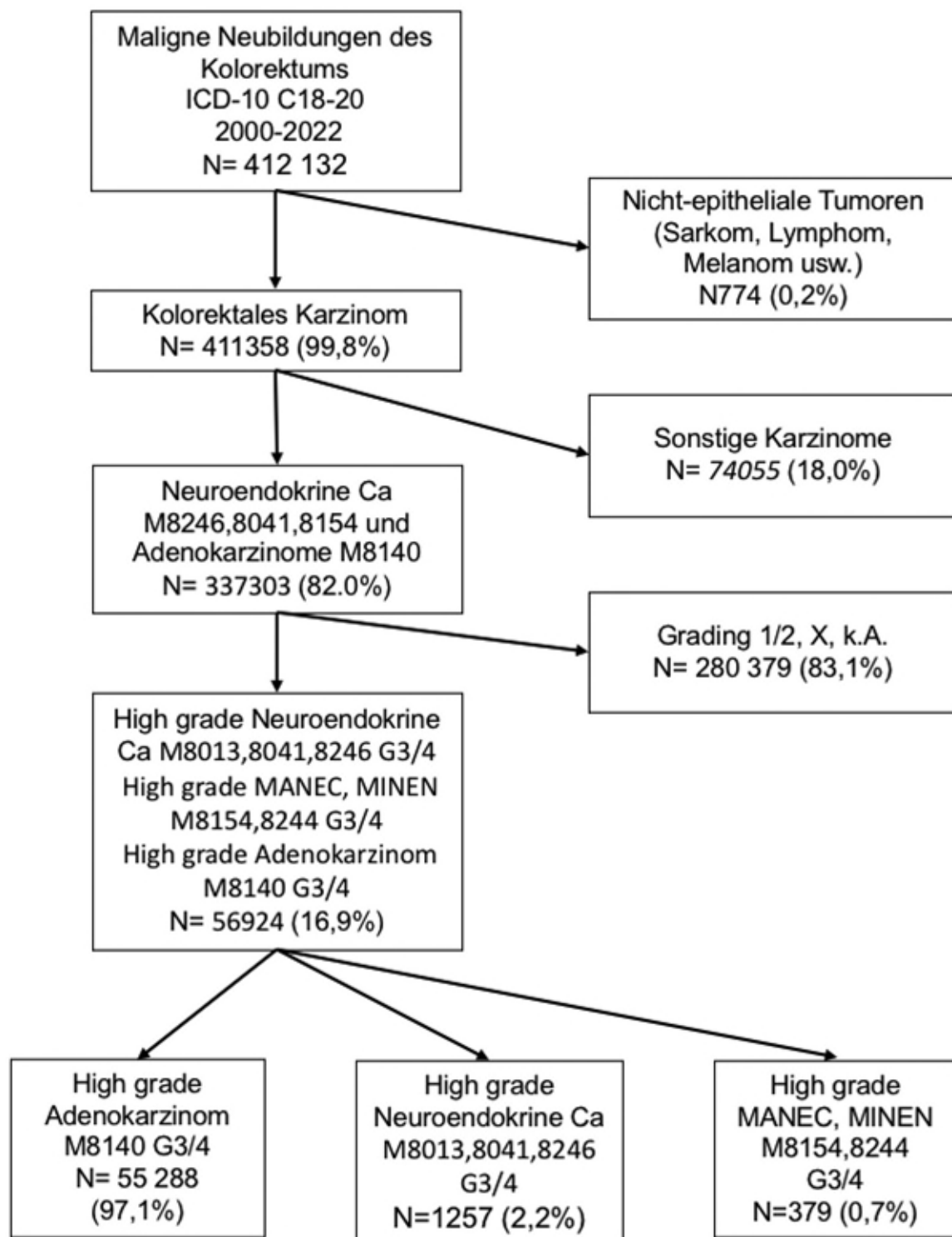


Abbildung 1: Flow-Chart mit Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 2: Verteilung der histologischen Typen nach ICD-O3

Histologie-Code ICD-O3				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
8013/3 Großzelliges neuroendokrines Karzinom	226	0,4	0,4	0,4
8041/3 Kleinzelliges Karzinom o.n.A	173	0,3	0,3	0,7
8140/3 Adenokarzinom o.n.A.	55288	97,1	97,1	97,8
8154/3 Maligner gemischtes endokrines und exokrines Adenokarzinom	29	0,1	0,1	97,9
8244/3 Gemischtes adeno-neuroendokrines Karzinom (MANEC)	350	0,6	0,6	98,5
8246/3 Neuroendokrines Karzinom o.n.A. (gering differenziert)	858	1,5	1,5	100,0
Gesamt	56924	100,0	100,0	

3.2 Vergleich der Patienten- und Tumorcharakteristika zwischen High-Grade neuroendokrinen Karzinomen (HG-NEC) und High-Grade Adenokarzinomen (HG-AC) des Kolorektums

3.2.1 Anteile von HG-NEC und HG-AC

In die Studie wurden insgesamt 56.545 Patienten mit einem kolorektalen hochgradigen Karzinom eingeschlossen. Davon litten 1.257 (2,2 %) an einem High-Grade neuroendokrinen Karzinom (HG-NEC; ICD-O-3: 8013, 8041, 8246) und 55.288 (97,8 %) an einem High-Grade Adenokarzinom (HG-AC; ICD-O-3: 8140), wie in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Anteile High-Grade neuroendokriner Karzinome (HG-NEC) und High-Grade Adenokarzinome (HG-AC)

	Häufigkeit	Prozent
High grade Neuroendokrines Karzinom M8013,8041,8246 G3/4	1257	2,2
High grade Adenokarzinom M8140 G3/4	55288	97,8
Gesamt	56545	100,0

3.2.2 Anteile der HG-NEC im Zeitverlauf

Die Verteilung der Anteile von Patienten mit HG-NEC nach Diagnosejahr ist in der Abbildung 2 sowie der Tabelle 4 dargestellt. Zwischen den Jahren 2000 und 2014 war ein kontinuierlicher Anstieg des Anteils zu beobachten. In der Folge blieben die

jährlichen Anteile im Zeitraum von 2015 bis 2020 mit jeweils etwas über 3 % weitgehend stabil, bevor ab 2021 ein Rückgang einsetzte.

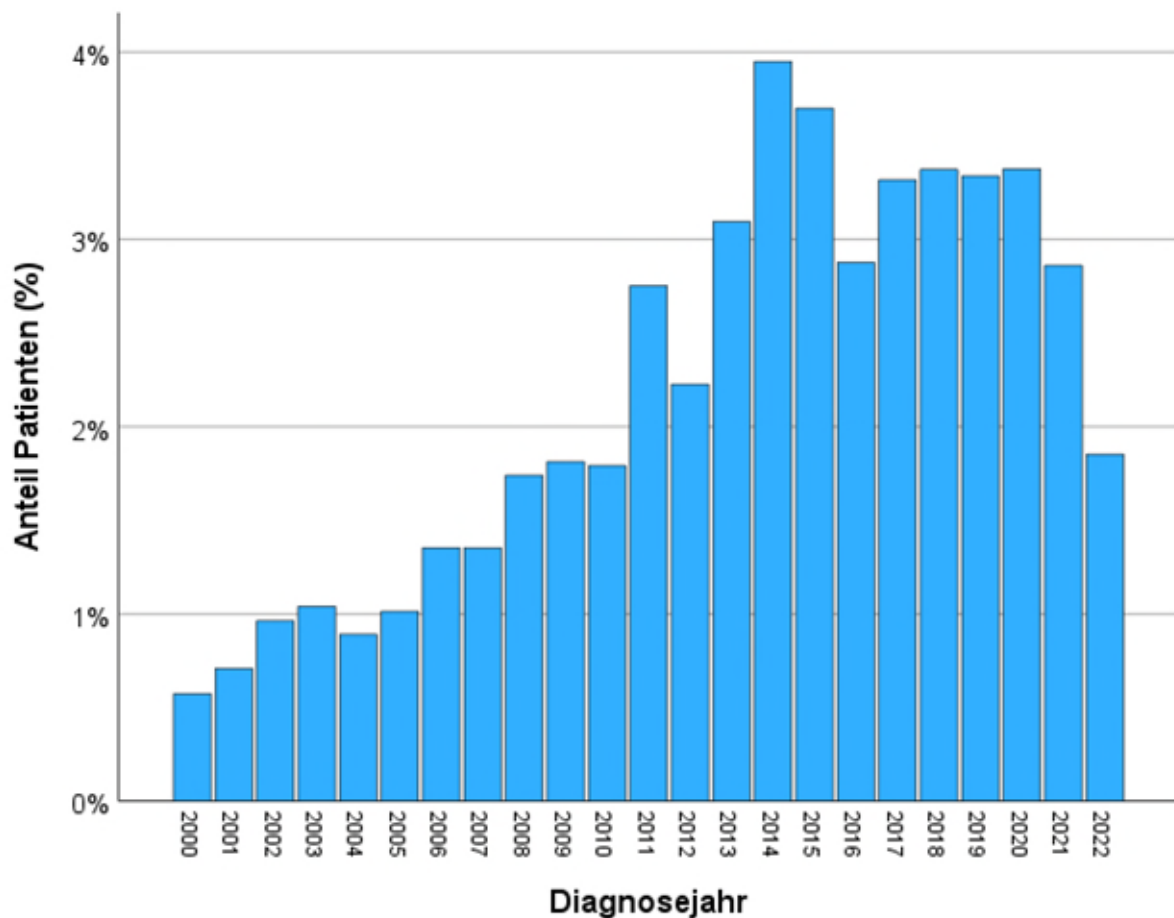


Abbildung 2: Anteile der High-Grade neuroendokrinen Karzinome (HG-NEC) im Vergleich zu High-Grade Adenokarzinomen (HG-AC) im Zeitverlauf

Tabelle 4: Anteile der High-Grade neuroendokrinen Karzinome (HG-NEC) im Vergleich zu High-Grade Adenokarzinomen (HG-AC) im Zeitverlauf

		Histologischer Typ					
		High grade Neuroendokrines Karzinom M8013,8041,8246 G3/4		High grade Adenokarzinom M8140 G3/4		Gesamt	
		Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)
Diagnosejahr	2000	8	0,6%	1385	99,4%	1393	100,0%
	2001	12	0,7%	1681	99,3%	1693	100,0%
	2002	19	1,0%	1954	99,0%	1973	100,0%
	2003	23	1,0%	2188	99,0%	2211	100,0%
	2004	22	0,9%	2448	99,1%	2470	100,0%
	2005	26	1,0%	2538	99,0%	2564	100,0%
	2006	39	1,4%	2842	98,6%	2881	100,0%

2007	40	1,4%	2917	98,6%	2957	100,0%
2008	53	1,7%	2992	98,3%	3045	100,0%
2009	51	1,8%	2762	98,2%	2813	100,0%
2010	48	1,8%	2631	98,2%	2679	100,0%
2011	71	2,8%	2509	97,2%	2580	100,0%
2012	55	2,2%	2415	97,8%	2470	100,0%
2013	75	3,1%	2349	96,9%	2424	100,0%
2014	87	3,9%	2116	96,1%	2203	100,0%
2015	75	3,7%	1952	96,3%	2027	100,0%
2016	64	2,9%	2161	97,1%	2225	100,0%
2017	75	3,3%	2186	96,7%	2261	100,0%
2018	82	3,4%	2350	96,6%	2432	100,0%
2019	104	3,3%	3011	96,7%	3115	100,0%
2020	102	3,4%	2919	96,6%	3021	100,0%
2021	89	2,9%	3022	97,1%	3111	100,0%
2022	37	1,9%	1960	98,1%	1997	100,0%
Gesamt	1257	2,2%	55288	97,8%	56545	100,0%

3.2.3 Verteilung der Patienten- und Tumorcharakteristika bei Patienten mit HG-NEC und HG-AC im Gesamtkollektiv

Wie in der Tabelle 5 zu sehen ist, waren alle Tumorcharakteristika signifikant unterschiedlich zwischen HG-NEC im Vergleich zu HG-AC, mit Ausnahme des Alters bei Diagnose, das nicht signifikant war.

Geschlecht:

Der Anteil männlicher Patienten lag bei HG-NEC bei 56,5 % und war damit um 3,9 Prozentpunkte höher als bei HG-AC mit 52,6 % ($p = 0,007$). Der Anteil weiblicher Patienten war entsprechend bei HG-NEC mit 43,5 % geringer als bei HG-AC mit 47,4 %.

Alter bei Diagnose:

Die Altersverteilung unterschied sich nicht signifikant zwischen HG-NEC und HG-AC ($p = 0,140$). Die Anteile der Patienten im Alter zwischen 60 und 79 Jahren waren in beiden Gruppen mit etwa 58 % nahezu gleich (HG-NEC 57,6 %, HG-AC 58,1 %).

Diagnose (Kolon vs. Rektum):

In beiden Kollektiven war der Anteil der Kolon-Tumoren gegenüber Rektum-Tumoren größer. Ein kleinerer Anteil der HG-NEC-Patienten hatte Tumoren im Kolon (68,5 %) im Vergleich zu HG-AC-Patienten (71,7 %) ($p = 0,013$). Der Anteil der Kolon-Tumoren bei HG-NEC lag somit um 3,2 Prozentpunkte unter dem bei HG-AC.

Lokalisation:

Die häufigste Lokalisation bei HG-NEC war das rechte Kolon mit einem Anteil von 45,7 %, was um 7,6 Prozentpunkte höher lag als bei HG-AC mit 38,1 %. Die zweithäufigste Lokalisation stellte das Rektum dar, mit einem Anteil von 30,4 % bei HG-NEC – etwa 4 Prozentpunkte höher als bei HG-AC. Linksseitige Kolonlokalisationen traten bei HG-NEC mit einem deutlich niedrigeren Anteil von 13,8 % im Vergleich zu 24,5 % bei HG-AC auf.

Stadium (UICC):

Der Anteil von Stadium UICC IV unter HG-NEC-Patienten lag bei über der Hälfte (52,7 %) und war damit deutlich höher als bei HG-AC-Patienten mit 30,5 %. Bei HG-NEC-Patienten betrug der Anteil der Stadien UICC I, II und III zusammengekommen lediglich 32,4 %, also etwa halb so viel wie bei den HG-AC-Patienten mit insgesamt 60,0 %.

Tumorstatus (T):

T3 war in beiden Gruppen die häufigste Kategorie. Der Anteil der Patienten mit T3 lag bei HG-NEC mit 36,9 % deutlich niedriger als bei HG-AC mit 50,8 %. Der Anteil der Patienten mit fehlenden Tumorstatusangaben (Tx/kA) war bei HG-NEC mit 25,0 % hingegen deutlich höher als bei HG-AC mit 7,4 %.

Nodalstatus (N):

Der Anteil der Patienten mit N0-Status (kein Lymphknotenbefall) war bei HG-NEC mit 16,1 % nur halb so hoch wie bei HG-AC mit 32,2 %. Der Anteil mit N2-Status betrug bei HG-NEC 30,7 % und lag damit rund zwei Prozentpunkte niedriger als bei HG-AC. Die Anteile fehlender Angaben zum Nodalstatus (Nx/kA) lagen bei HG-NEC mit 24,1 % deutlich höher als bei HG-AC mit 8,5 %.

Lymphgefäß- und Veneninvasion (L/V):

Der Anteil der Patienten ohne Lymphgefäß- und Veneninvasion (L0 V0) betrug bei HG-NEC 10,7 % und war damit fast halb so hoch wie bei HG-AC mit 23,5 %. Der Anteil mit kombinierter Lymph- und Veneninvasion (L1 V1/2) lag bei HG-NEC bei 21,2 % und war somit etwas höher als bei HG-AC mit 19,7 %.

Der Anteil mit fehlenden Angaben zum Invasionsstatus (L/V/X/kA) lag bei HG-NEC mit 46,9 % deutlich höher als bei HG-AC mit 29,0 %.

Tabelle 5: Verteilung der Patienten- und Tumorcharakteristika bei Patienten mit High grade NEC und High grade AC und im Gesamtkollektiv. Ohne Angaben (X/KA)

		Histologischer Typ						X ² p
		High grade		High grade		Gesamt		
		Neuroendokrines	Karzinom	Adenokarzinom				
		n	%	n	%	n	%	
Geschlecht	M	710	56,5%	29090	52,6%	29800	52,7%	0,007
	F	547	43,5%	26198	47,4%	26745	47,3%	
Alter bei Diagnose	0- 49	83	6,6%	3040	5,5%	3123	5,5%	0,140
	50-59	180	14,3%	7102	12,8%	7282	12,9%	
	60-69	315	25,1%	13896	25,1%	14211	25,1%	
	70-79	408	32,5%	18241	33,0%	18649	33,0%	
	80+	271	21,6%	13009	23,5%	13280	23,5%	
Alter bei Diagnose (metr.)	Mittel/Median	70,0	71,8	70,9	72,1	70,9	72,0	0,027
	SD/IQR	12,5	62-79	11,9	63,4-79,9	11,9	63,3-79,9	
Diagnose	C18 Kolon	861	68,5%	39635	71,7%	40496	71,6%	0,013
	C19/20 Rektum	396	31,5%	15653	28,3%	16049	28,4%	
Lokalisation Seite	Kolon rechts	575	45,7%	21043	38,1%	21618	38,2%	<0,001
	Kolon quer	69	5,5%	3815	6,9%	3884	6,9%	
	Kolon links	174	13,8%	13536	24,5%	13710	24,2%	
	Kolon andere	43	3,4%	1244	2,3%	1287	2,3%	
	Rektosigmoid	14	1,1%	1042	1,9%	1056	1,9%	
	Rektum	382	30,4%	14608	26,4%	14990	26,5%	
Stadium UICC	I	34	2,7%	4817	8,7%	4851	8,6%	<0,001
	II	110	8,8%	11136	20,1%	11246	19,9%	
	III	263	20,9%	17241	31,2%	17504	31,0%	
	IV	662	52,7%	16866	30,5%	17528	31,0%	
	X/kA	188	15,0%	5228	9,5%	5416	9,6%	
T Tumorstatus	T1	45	3,6%	2510	4,5%	2555	4,5%	<0,001
	T2	85	6,8%	4454	8,1%	4539	8,0%	
	T3	464	36,9%	28084	50,8%	28548	50,5%	
	T4	349	27,8%	16159	29,2%	16508	29,2%	
	Tx/kA	314	25,0%	4081	7,4%	4395	7,8%	
N Nodalstatus	N0	202	16,1%	17829	32,2%	18031	31,9%	<0,001
	N1	366	29,1%	14694	26,6%	15060	26,6%	
	N2	386	30,7%	18077	32,7%	18463	32,7%	
	Nx/kA	303	24,1%	4688	8,5%	4991	8,8%	
Lymphgefäess- /Veneninvasion	L0 V0	134	10,7%	12966	23,5%	13100	23,2%	<0,001
	L1	238	18,9%	13855	25,1%	14093	24,9%	
	V1/2	29	2,3%	1498	2,7%	1527	2,7%	
	L1 V1/2	267	21,2%	10919	19,7%	11186	19,8%	
	L V X/kA	589	46,9%	16050	29,0%	16639	29,4%	
	Gesamt	1257	100,0%	55288	100,0%	56545	100,0%	

n = Anzahl, % = Spaltenprozent, ka = keine Angabe, X² = Pearson Chi-Quadrat-Test, IQR= Interquartilsabstand, SD= Standardabweichung

3.2.4 Lage- und Streumaße für das Diagnosealter bei Patienten mit HG-NEC und HG-AC und im Gesamtkollektiv

Zur Analyse potenzieller Altersunterschiede zwischen Patienten mit HG-NEC und solchen mit HG-AC wurde aufgrund der nicht normalverteilten metrischen Daten ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dieser ergab einen sehr kleinen, aber statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,027$). Patienten mit HG-NEC wurden tendenziell etwas früher diagnostiziert (Median: 71,8 Jahre; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 70,7–72,5) als Patienten mit HG-AC (Median: 72,1 Jahre; 95 %-KI: 72,0–72,3). Der Unterschied im Median betrug somit lediglich etwa 0,3 Jahre. Die entsprechenden Lage- und Streumaße des Diagnosealters für beide Gruppen sowie für das Gesamtkollektiv sind in Tabelle 5 dargestellt.

3.2.5 Ergebnisse der univariablen und multivariablen logistischen binären Regression für Zusammenhang zwischen der Diagnose HG-NEC und Patienten- und Tumorcharakteristika

Die Odds Ratios (OR) beschreiben das Risiko, im Vergleich zur jeweiligen Referenzkategorie der betrachteten Einflussfaktoren mit der Diagnose HG-NEC assoziiert zu sein. Dabei ist zu beachten, dass die Variablen Geschlecht, Alter, Diagnose Kolon/Rektum sowie die Lokalisation gemäß ICD-O-3 als potenzielle Risikofaktoren gelten, während Stadium, Tumorgöße (T), Nodalstatus (N) und Lymphgefäß- bzw. Veneninvasion als Begleitfaktoren einzuordnen sind. In der multivariablen Analyse wurden ausschließlich Variablen ohne Multikollinearität berücksichtigt; der T- und N-Status sowie die Diagnose Kolon/Rektum wurden zugunsten des UICC-Stadiums bzw. der Lokalisation ausgeschlossen, wie in Tabelle 6 dargestellt.

In der multivariablen logistischen Regressionsanalyse erwiesen sich neben dem Tumorstadium insbesondere das Geschlecht, die Tumorlokalisierung sowie die kombinierte Lymphgefäß- und Veneninvasion (L1/V1/2) als unabhängige, signifikante Risiko- und Begleitfaktoren für die Diagnose eines HG-NEC. Während das Risiko mit zunehmendem Tumorstadium deutlich anstieg, war es bei weiblichen Patienten gegenüber Männern sowie bei Tumoren in bestimmten Darmabschnitten (Kolon quer,

linkes Kolon, Rektosigmoid, Rektum) gegenüber dem rechten Kolon signifikant vermindert.

Geschlecht:

In der multivariablen logistischen Regression zeigte sich, dass weibliche Patienten im Vergleich zu männlichen ein signifikant geringeres Risiko für die Diagnose HG- NEC aufweisen. Die Odds Ratio liegt bei 0,86 (95%-KI: 0,77–0,97, $p = 0,012$), was auf eine ungefähr 14% geringere Wahrscheinlichkeit hinweist, mit HG- NEC diagnostiziert zu werden.

Alter bei Diagnose:

Das Alter bei Diagnose war insgesamt kein signifikanter Risikofaktor für die Diagnose HG-NEC. Keine der Altersgruppen zeigte im Vergleich zur Referenzgruppe der 0- bis 49-Jährigen einen statistisch signifikanten Unterschied. Lediglich die Altersgruppe der 80-Jährigen und Älteren zeigte einen schwach ausgeprägten Trend zu einem reduzierten Risiko mit einer Odds Ratio von 0,79 (95%-KI: 0,61–1,01, $p = 0,064$), der jedoch knapp an der Signifikanzgrenze lag.

Lokalisation:

Bezüglich der Lokalisation der Tumoren zeigte sich, dass im Vergleich zur Referenzlokalisierung „Kolon rechts“ mehrere andere Lokalisationen mit einem signifikant geringeren Risiko für High-grade NEC assoziiert sind. So lagen die Odds Ratios für Tumoren im Kolon quer bei 0,65 (95%-KI: 0,51–0,84, $p = 0,001$), im Kolon links bei 0,43 (95%-KI: 0,36–0,51, $p < 0,001$), im Rektosigmoid bei 0,40 (95%-KI: 0,24–0,69, $p < 0,001$) sowie im Rektum bei 0,84 (95%-KI: 0,73–0,96, $p = 0,011$), was jeweils auf ein deutlich geringeres Risiko im Vergleich zu „Kolon rechts“ hinweist.

Stadium (UICC):

Das Stadium der Erkrankung gemäß UICC zeigte einen klaren Zusammenhang mit dem Risiko für High-grade NEC. Im Vergleich zum frühen Stadium I lag die Odds Ratio bei Stadium III bei 1,97 (95%-KI: 1,37–2,84, $p < 0,001$). Bei Stadium IV stieg sie auf 4,51 (95%-KI: 3,16–6,44, $p < 0,001$) an. Patienten mit einem unbekannten Stadium (X/kA) hatten ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko mit einer Odds Ratio von 3,70 (95%-KI: 2,54–5,38, $p < 0,001$).

Lymphgefäß- und Veneninvasion (L/V):

Auch die kombinierte Lymphgefäß- und Veneninvasion erwies sich als signifikanter Risikofaktor. Die Odds Ratio für Patienten mit gleichzeitiger Invasion beider Gefäßarten lag bei 1,37 (95%-KI: 1,09–1,71, $p = 0,006$). Das Fehlen von Angaben zum

Invasionsstatus war mit einer Odds Ratio von 2,11 (95%-KI: 1,72–2,58, $p < 0,001$) verbunden. Einzelne Invasionen der Lymphgefäße oder Venen zeigten in der multivariablen Analyse keinen signifikanten Zusammenhang.

Tabelle 6: Ergebnisse der univariablen und multivariablen logistischen binären Regression für Zusammenhang zwischen der Diagnose HG- NEC und Patienten- und Tumorcharakteristika

		Univariable Regression				Multivariable Regression			
		95%-KI				95%-KI			
		p	OR	untere		p	OR	untere	
				s	oberes			s	oberes
Geschlecht	M		1,000				1,000		
	F	0.007	0.855	0.764	0.958	0,012	0,861	0,767	0,968
Alter bei Diagnose	0- 49	0.141	1,000			0,319	1,000		
	50-59	0.580	0.928	0.713	1.208	0,548	0,922	0,707	1,202
	60-69	0.137	0.830	0.650	1.061	0,157	0,837	0,654	1,071
	70-79	0.102	0.819	0.645	1.041	0,193	0,852	0,669	1,085
	80+	0.033	0.763	0.595	0.979	0,064	0,786	0,610	1,014
Diagnose	C18 Kolon		1,000						
	C19/20 Rektum	0.013	1.165	1.032	1.314				
Lokalisation Seite	Kolon rechts	<0.001	1,000			<0,001	1,000		
	Kolon quer	0.001	0.662	0.514	0.852	0,001	0,654	0,508	0,842
	Kolon links	<0.001	0.470	0.397	0.558	<0,001	0,429	0,361	0,510
	Kolon andere	0.144	1.265	0.923	1.734	0,630	0,924	0,672	1,272
	Rektosigmoid	0.009	0.492	0.288	0.839	<0,001	0,404	0,236	0,691
	Rektum	0.511	0.957	0.839	1.091	0,011	0,838	0,731	0,960
Stadium UICC	I	<0.001	1,000			<0,001	1,000		
	II	0.088	1.399	0.951	2.059	0,115	1,365	0,927	2,011
	III	<0.001	2.161	1.510	3.093	<0,001	1,972	1,369	2,840
	IV	<0.001	5.561	3.934	7.861	<0,001	4,514	3,164	6,439
	X/kA	<0.001	5.095	3.528	7.356	<0,001	3,695	2,536	5,383
T Tumorstatus	T1	<0.001	1,000						
	T2	0.737	1.064	0.739	1.533				
	T3	0.604	0.922	0.677	1.255				
	T4	0.244	1.205	0.881	1.648				
	Tx/kA	<0.001	4.292	3.128	5.889				
N Nodalstatus	N0	<0.001	1,000						
	N1	<0.001	2.198	1.849	2.614				
	N2	<0.001	1.885	1.588	2.237				
	Nx/kA	<0.001	5.705	4.761	6.836				
Lymphgefäßes- /Veneninvasion	L0 V0	<0.001	1,000			<0,001	1,000		
	L1	<0.001	1.662	1.343	2.057	0,094	1,208	0,968	1,508
	V1/2	0.002	1.873	1.249	2.808	0,189	1,317	0,874	1,984
	L1 V1/2	<0.001	2.366	1.920	2.916	0,006	1,367	1,094	1,709
	L V X/kA	<0.001	3.551	2.939	4.290	<0,001	2,105	1,719	2,577

p-Wert in der Zeile der Referenzkategorie bezeichnet den p-Wert für die gesamte Variable

OR = Odds Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, kA = keine Angabe

3.3 Das Risiko von Fernmetastasen im Vergleich zwischen HG-NEC und HG-AC

Die Tabelle 7 und das zugehörige Balkendiagramm in Abbildung 3 zeigen den Anteil primärer Fernmetastasen insgesamt sowie an verschiedenen Lokalisationen bei Patienten mit HG-NEC im Vergleich zu Patienten mit HG-AC. Ein deutlich höherer Anteil der Patienten mit HG-NEC wies bei Diagnosestellung primäre Fernmetastasen auf als Patienten mit HG-AC (55,4 % vs. 32,1 %; $p < 0,001$). Dieses Muster zeigt sich in nahezu allen untersuchten Metastasenlokalisationen, wobei die Unterschiede zumeist statistisch signifikant waren. Hautmetastasen zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Primäre Hirnmetastasen traten bei HG-NEC-Patienten mit 0,6 % signifikant doppelt so häufig auf wie bei HG-AC-Patienten mit 0,3 % ($p = 0,027$). Auch Lungenmetastasen traten signifikant häufiger bei HG-NEC als bei HG-AC auf (6,8 % vs. 5,0 %; $p = 0,005$), ebenso wie Pleurametastasen (0,5 % vs. 0,2 %; $p = 0,029$). Die häufigste Lokalisation primärer Fernmetastasen war in beiden Gruppen die Leber, wobei HG-NEC-Patienten mit 41,1 % einen mehr als doppelt so hohen Anteil zeigten wie HG-AC-Patienten mit 19,4 % ($p < 0,001$). Auch das Peritoneum war bei Patienten mit HG-NEC häufiger betroffen als bei Patienten mit HG-AC (9,9 % vs. 8,1 %; $p = 0,017$). Metastasen in anderen bzw. nicht näher benannten Organen traten ebenfalls signifikant häufiger bei HG-NEC als bei HG-AC auf (7,5 % vs. 5,6 %; $p = 0,005$). Auch Metastasen in Nebenniere, Knochen, Lymphknoten und Knochenmark traten bei HG-NEC deutlich häufiger auf als bei HG-AC.

Tabelle 7: Anteile von Patienten mit primären Fernmetastasen gesamt sowie nach Metastasenlokalisation im Vergleich zwischen HG-NEC und HG-AC und im Gesamtkollektiv

Lokalisation der primären Fernmetastase	Histologischer Typ							X ² <i>p</i>
	High grade							
	Neuroendokrines Karzinom		High grade Adenokarzinom		Gesamt			
	n	%	n	%	n	%		
Fernmetastasen gesamt	ja	696	55,4%	17724	32,1%	18420	32,6%	<0,001
	nein	561	44,6%	37564	67,9%	38125	67,4%	
Gehirn	ja	8	0,6%	161	0,3%	169	0,3%	0,027
	nein	1249	99,4%	55127	99,7%	56376	99,7%	
Lunge	ja	85	6,8%	2768	5,0%	2853	5,0%	0,005
	nein	1172	93,2%	52520	95,0%	53692	95,0%	
Pleura	ja	6	0,5%	109	0,2%	115	0,2%	0,029
	nein	1251	99,5%	55179	99,8%	56430	99,8%	
Leber	ja	516	41,1%	10748	19,4%	11264	19,9%	<0,001
	nein	741	58,9%	44540	80,6%	45281	80,1%	
Peritoneum	ja	125	9,9%	4466	8,1%	4591	8,1%	0,017
	nein	1132	90,1%	50822	91,9%	51954	91,9%	
Nebenniere	ja	11	0,9%	154	0,3%	165	0,3%	<0,001
	nein	1246	99,1%	55134	99,7%	56380	99,7%	
Knochen	ja	57	4,5%	492	0,9%	549	1,0%	<0,001
	nein	1200	95,5%	54796	99,1%	55996	99,0%	
Knochenmark	ja	2	0,2%	22	0,0%	24	0,0%	0,042
	nein	1255	99,8%	55266	100,0%	56521	100,0%	
Distale Lymphknoten	ja	92	7,3%	1589	2,9%	1681	3,0%	<0,001
	nein	1165	92,7%	53699	97,1%	54864	97,0%	
Haut	ja	3	0,2%	80	0,1%	83	0,1%	0,390
	nein	1254	99,8%	55208	99,9%	56462	99,9%	
Metastase andere/nnb	ja	94	7,5%	3102	5,6%	3196	5,7%	0,005
	nein	1163	92,5%	52186	94,4%	53349	94,3%	
	Gesamt	1257	100,0%	55288	100,0%	56545	100,0%	

n = Anzahl, % = Spaltenprozent, X² = Pearson Chi-Quadrat-Test

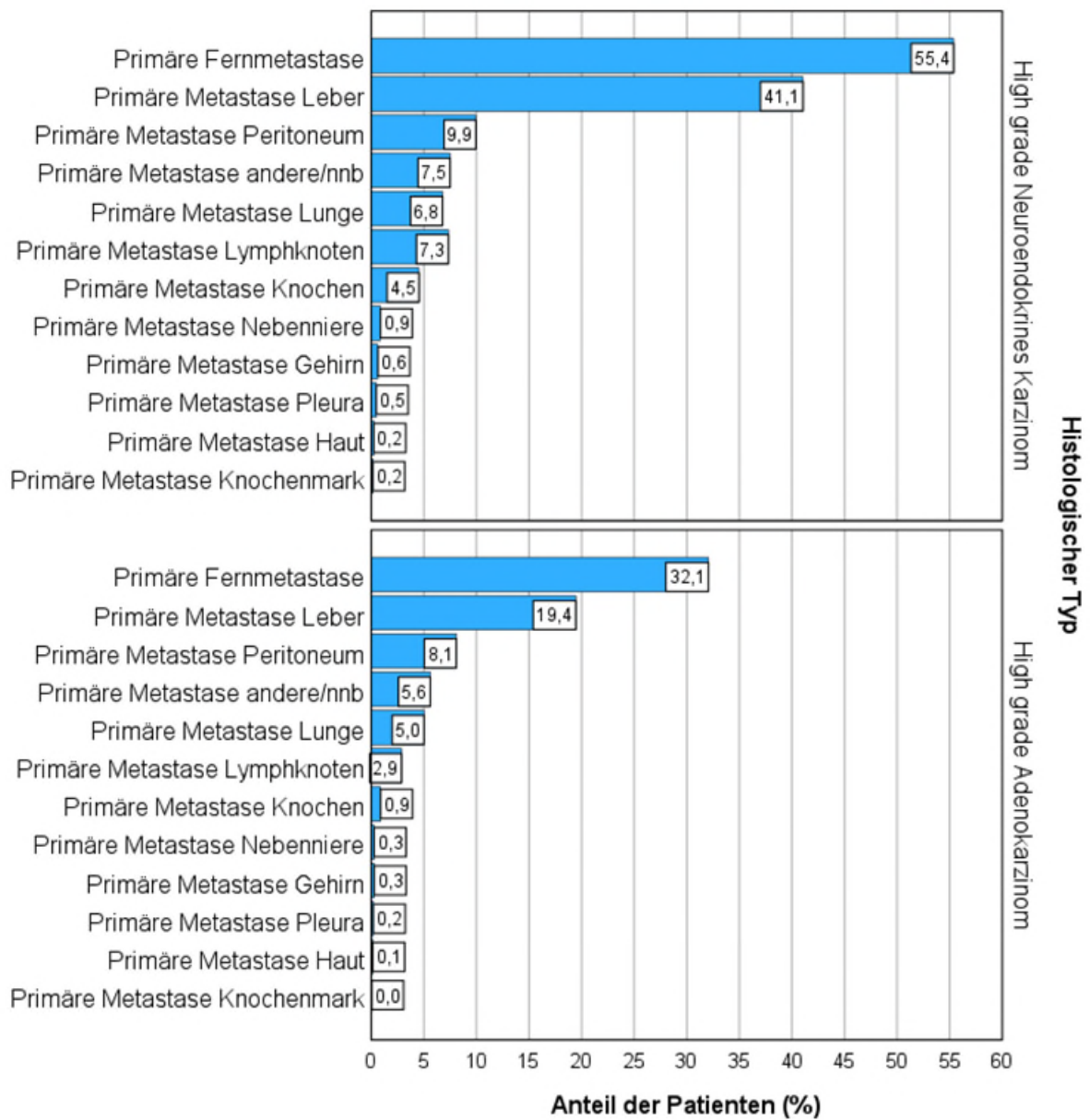


Abbildung 3: Anteile von Patienten mit primären Fernmetastasen gesamt und nach Metastasenlokalisation im Vergleich zwischen HG-NEC und HG-AC

3.3.1 Logistische binäre Regressionsanalyse zum Risiko primärer Fernmetastasen

Die Diagnose HG-NEC war sowohl in der univariablen als auch in der multivariablen binären logistischen Regression hochsignifikant mit einem erhöhten Risiko für das Vorliegen primärer Fernmetastasen assoziiert. In der univariablen Analyse ergab sich eine Odds Ratio (OR) von 2,63 (95 %-KI: 2,35–2,94; $p < 0,001$, Tab. 8), was bedeutet, dass Patienten mit HG-NEC ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko im Vergleich zu HG-AC aufwiesen. Auch nach Adjustierung in der multivariablen Regression blieb dieser Zusammenhang hochsignifikant bestehen (adjustierte OR [aOR]: 2,10; 95 %-KI: 1,84–2,38; $p < 0,001$).

Lebermetastasen:

Lebermetastasen zeigten den stärksten Zusammenhang unter den häufigsten Lokalisationen. In der univariablen Analyse lag die OR bei 2,89 (95 %-KI: 2,57–3,24; $p < 0,001$), in der multivariablen Analyse blieb das Risiko mit einer OR von 2,29 (95 %-KI: 2,02–2,59; $p < 0,001$) ebenfalls signifikant erhöht.

Nebennierenmetastasen:

Nebennierenmetastasen waren mit einer univariablen OR von 3,16 (95 %-KI: 1,71–5,84; $p < 0,001$) und einer adjustierten OR von 2,04 (95 %-KI: 1,09–3,83; $p = 0,026$) ebenfalls signifikant mit HG-NEC assoziiert.

Knochenmetastasen:

Knochenmetastasen zeigten in der univariablen Analyse die höchste OR mit 5,29 (95 %-KI: 4,00–7,00; $p < 0,001$), was auf ein mehr als fünffach erhöhtes Risiko für HG-NEC hinweist. Auch nach Adjustierung blieb das Risiko signifikant (aOR: 3,17; 95 %-KI: 2,37–4,25; $p < 0,001$).

Lymphknotenmetastasen:

Lymphknotenmetastasen traten ebenfalls häufiger bei HG-NEC auf. Die univariable OR betrug 2,67 (95 %-KI: 2,15–3,32; $p < 0,001$), die adjustierte OR 1,80 (95 %-KI: 1,43–2,25; $p < 0,001$).

Andere Lokalisationen wie **Gehirn, Lunge, Pleura, Peritoneum** und **Knochenmark** zeigten zwar in der univariablen Analyse teils signifikante Zusammenhänge, diese verloren jedoch in der multivariablen Analyse ihre Signifikanz.

Tabelle 8: Ergebnisse der univariablen und multivariablen logistischen binären Regression für Zusammenhang zwischen der Diagnose HG- NEC und Häufigkeit von primären Fernmetastasen (Odds Ratios bezeichnen hier das Risiko für Fernmetastasen gesamt und nach Lokalisation bei HG-NEC gegenüber HG-AC; in der multivariablen Regression wurde adjustiert für Geschlecht, Diagnosealter, Lokalisation des Primärtumors, T-Tumorgroße, N-Nodalstatus sowie Lymphgefäß-/Veneninvasion)

Lokalisation der primären Fernmetastase	Univariable Regression				Multivariable Regression			
	95%-KI				95%-KI			
	untere				untere			
	p	OR	s	oberes	p	OR	s	oberes
Fernmetastasen gesamt	<0,001	2,629	2,349	2,943	<0,001	2,096	1,843	2,383
Gehirn	0,031	2,193	1,076	4,471	0,574	1,231	0,597	2,537
Lunge	0,005	1,376	1,101	1,721	0,887	0,984	0,783	1,236
Pleura	0,035	2,428	1,065	5,534	0,264	1,612	0,697	3,726
Leber	<0,001	2,886	2,574	3,235	<0,001	2,285	2,017	2,589
Peritoneum	0,017	1,257	1,042	1,515	0,323	0,906	0,745	1,102
Nebenniere	<0,001	3,161	1,710	5,842	0,026	2,044	1,091	3,829
Knochen	<0,001	5,290	3,998	7,001	<0,001	3,173	2,369	4,250
Knochenmark	0,061	4,003	0,940	17,043	0,184	2,714	0,623	11,820
Distale Lymphknoten	<0,001	2,669	2,146	3,319	<0,001	1,797	1,434	2,251

OR = Odds Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, kA = keine Angabe

3.4 Überlebensanalysen

3.4.1 Mittlere und mediane Follow-up-Zeit

Die mittlere Follow-up-Zeit betrug 10,9 Jahre (95 %-KI: 10,85–11,01), die mediane Follow-up-Zeit lag bei 11,5 Jahren (95 %-KI: 11,33–11,59). Die maximale Follow-up-Zeit betrug 23,0 Jahre, wie in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Mittelwerte und Mediane für die Follow-up-Zeit

Mittelwerte und Mediane für die Follow-up-Zeit							
Mittelwert ^a				Median			
Schätze	Standardfehl	95%-Konfidenzintervall		Schätze	Standardfehl	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenz	Obergrenz			Untergrenz	Obergrenz
r	er	e	e	r	er	e	e
10,931	0,041	10,850	11,012	11,455	0,067	11,325	11,586

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

3.4.2 Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv

Im gesamten Beobachtungszeitraum sind von insgesamt 56.545 Patienten des Gesamtkollektivs 37.235 verstorben (siehe Tabelle 10). Die mediane Überlebenszeit

wurde auf 3,2 Jahre geschätzt (95 %-KI: 3,1–3,3 Jahre; vgl. Tabelle 11). Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 58,7 %, die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 42,1 % (siehe Abbildung 4).

Tabelle 10: Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Zusammenfassung der Fallverarbeitung			
Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
		N	Prozent
56545	37235	19310	34,1%

Tabelle 11: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit							
Mittelwert ^a				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
7,661	0,041	7,580	7,742	3,206	0,039	3,130	3,282

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

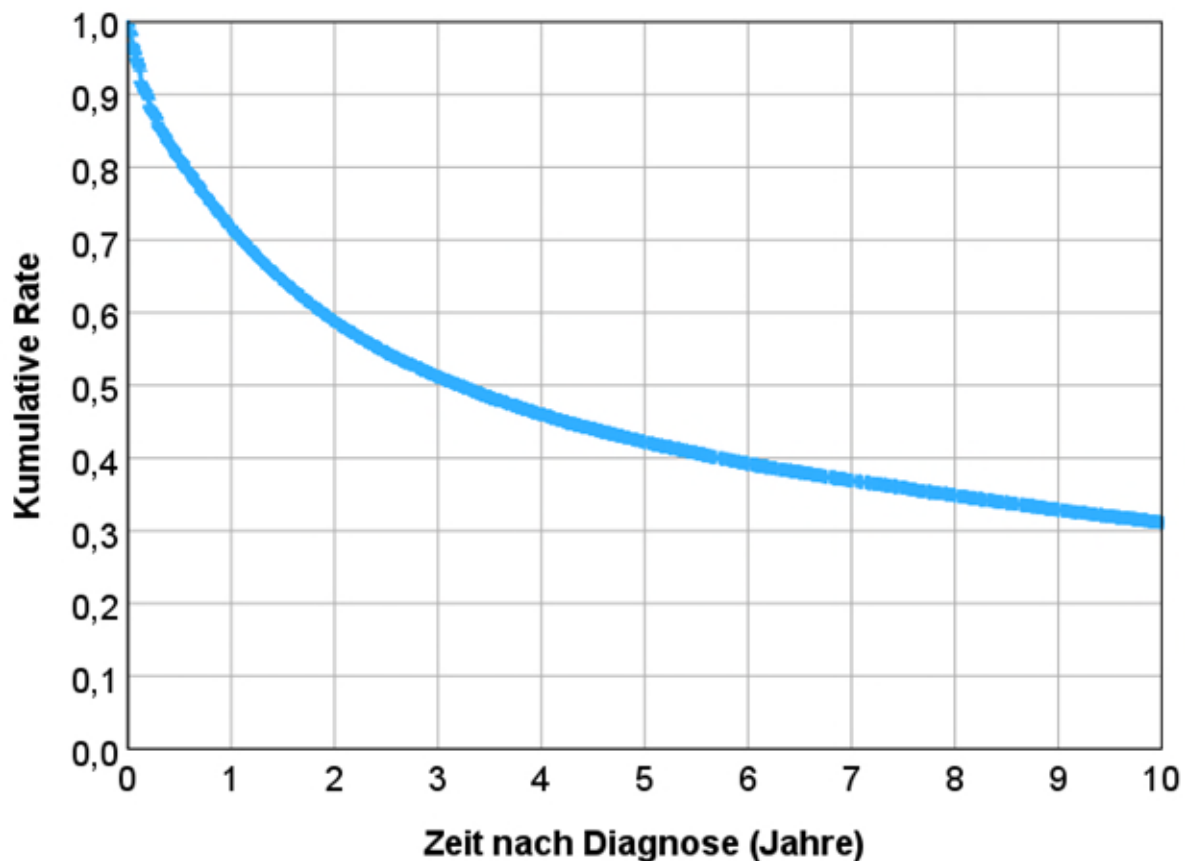


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv

3.4.3 Vergleich des Gesamtüberlebens bei HG-NEC und HG-AC

3.4.3.1 Kaplan-Meier-Analysen

Bei HG-NEC verstarben 1.028 Patienten, während bei HG-AC insgesamt 36.207 Todesfälle dokumentiert wurden (siehe Tabelle 12). Das Gesamtüberleben bei HG-NEC war im Vergleich zu HG-AC hoch signifikant schlechter ($p < 0,001$).

Die geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate betrug bei HG-NEC etwa 27,4 %, während sie bei HG-AC rund 59,4 % erreichte. Nach fünf Jahren lebten noch etwa 19,1 % der Patienten mit HG-NEC im Vergleich zu etwa 42,6 % bei HG-AC. Diese Unterschiede sind im Kaplan-Meier-Diagramm (Abbildung 5) deutlich erkennbar.

Die mediane Überlebenszeit wurde bei HG-NEC auf 0,8 Jahre (95 %-KI: 0,68–0,83 Jahre) geschätzt, während sie bei HG-AC bei 3,3 Jahren lag (95 %-KI: 3,2–3,4 Jahre; siehe Tabelle 13). In Monaten wurde die mediane Überlebenszeit bei HG-NEC auf 9,1 Monate (95 %-KI: 8,2–10,0 Monate) geschätzt, während sie bei HG-AC bei 39,7 Monaten lag (95 %-KI: 38,7–40,6 Monate).

Tabelle 12: Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
Histologischer Typ	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
High grade Neuroendokrines Karzinom M8013,8041,8246 G3/4	1257	1028	229	18,2%
High grade Adenokarzinom M8140 G3/4	55288	36207	19081	34,5%
Gesamt	56545	37235	19310	34,1%

Tabelle 13: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Histologische r Typ	Mittelwert ^a				Median			
	Schätz er	Standardfe hler	95%-Konfidenzintervall		Schätz er	Standardfe hler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergre nze	Obergre nze			Untergre nze	Obergre nze
High grade Neuroendokrines Karzinom	3,484	0,200	3,092	3,875	0,758	0,038	0,684	0,833
High grade Adenokarzinom	7,751	0,042	7,669	7,834	3,307	0,040	3,228	3,387
Gesamt	7,661	0,041	7,580	7,742	3,206	0,039	3,130	3,282

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 14: Log-Rank-Test (Mantel-Cox) zum Gesamtüberleben: Paarweiser Vergleich zwischen HG-NEC und HG-AC

Paarweise Vergleiche				
Histologischer Typ	High grade Neuroendokrines Karzinom M8013,8041,8246 G3/4		High grade Adenokarzinom M8140 G3/4	
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	High grade Neuroendokrines Karzinom		623,871	<0,001
	High grade Adenokarzinom	623,871 <0,001		

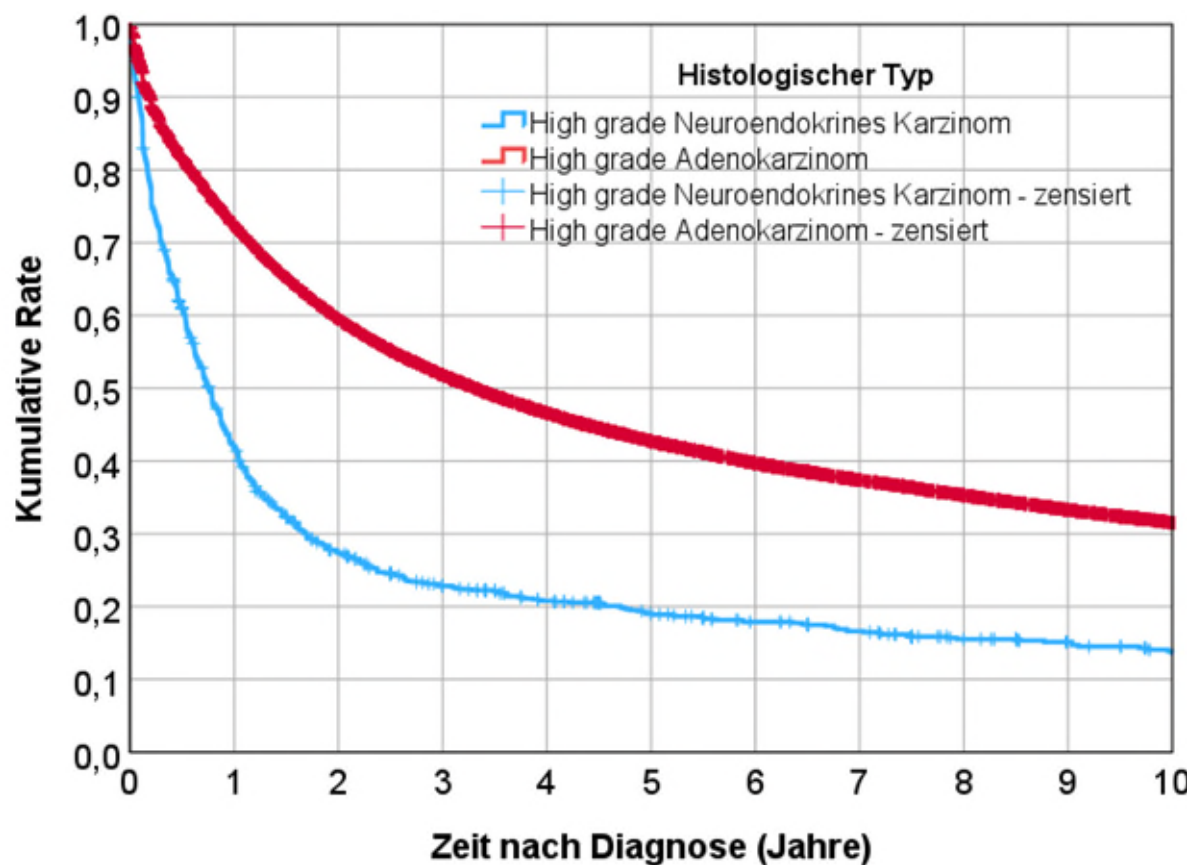


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben bei HG-NEC im Vergleich zu HG-AC

3.4.3.2 Cox-Regressionsanalysen des Gesamtüberlebens bei HG-NEC im Vergleich zu HG-AC

In der univariablen Cox-Regression zeigte sich ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben bei Patienten mit HG-NEC im Vergleich zu Patienten mit HG-AC. Die Hazard Ratio (HR) lag bei 2,16 (95 %-KI: 2,03–2,30, $p < 0,001$), was auf ein mehr als doppelt so hohes Sterberisiko unter HG-NEC hinweist.

Dieser Unterschied blieb auch nach Adjustierung in der multivariablen Analyse bestehen und war weiterhin hoch signifikant, wenn auch etwas abgeschwächt, mit einer HR von 1,66 (95 %-KI: 1,56–1,76, $p < 0,001$). Alle berücksichtigten Patienten- und Tumormerkmale zeigten ebenfalls hoch signifikante Zusammenhänge mit dem Gesamtüberleben (siehe Tabelle 15).

Geschlecht:

Weibliche Patienten zeigten ein niedrigeres Sterberisiko als männliche Patienten. Die multivariable Hazard Ratio bei Frauen lag bei 0,92 (95 %-KI: 0,90–0,93) im Vergleich zu Männern.

Alter bei Diagnose:

In den Altersgruppen von 50–59 Jahren (HR: 1,23; 95 %-KI: 1,16–1,31) und 60–69 Jahren (HR: 1,60; 95 %-KI: 1,52–1,69) lag das Sterberisiko nur moderat höher gegenüber der jüngsten Altersgruppe. Ab 70 Jahren jedoch verdoppelte sich das Risiko im Vergleich zu den jüngeren Gruppen deutlich: Die Hazard Ratio stieg in der Gruppe 70–79 Jahre auf 2,31 (95 %-KI: 2,19–2,43). Bei Patienten ab 80 Jahren zeigte sich schließlich ein nahezu vierfach erhöhtes Risiko mit einer HR von 3,89 (95 %-KI: 3,68–4,11).

Diagnoseort (Kolon vs. Rektum):

Patienten mit rektaler Lokalisation (C19/20) zeigten in der univariablen Analyse keine signifikante Erhöhung des Sterberisikos (HR: 0,99; 95 %-KI: 0,96–1,01; $p = 0,210$) gegenüber Patienten mit Lokalisation im Kolon. Nach Adjustierung für weitere Einflussfaktoren zeigte sich in der multivariablen Analyse jedoch ein signifikant erhöhtes Risiko mit einer HR von 1,06 (95 %-KI: 1,04–1,08; $p < 0,001$).

Lokalisation:

Patienten mit linksseitigen Kolontumoren zeigten ein signifikant geringeres Sterberisiko im Vergleich zu rechtsseitigem Kolon (HR: 0,92; 95 %-KI: 0,89–0,94). Für „Kolon, andere“ (nicht näher spezifizierte Lokalisationen) war das Risiko dagegen signifikant erhöht (HR: 1,29; 95 %-KI: 1,21–1,38).

Auch bei Rektumtumoren war das Risiko leicht, aber signifikant niedriger (HR: 0,96; 95 %-KI: 0,94–0,99). Für Kolon quer und Rektosigmoid zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit rechter Kolonlokalisation.

Tumorstadium (UICC):

Mit zunehmendem UICC-Stadium war ein stetig ansteigendes Sterberisiko zu beobachten. Im Stadium II lag die multivariable Hazard Ratio bei 1,29 (95 %-KI: 1,23–1,36) im Vergleich zu Stadium I. Im Stadium III stieg sie auf 1,73 (95 %-KI: 1,65–1,82), und im Stadium IV erreichte sie 5,62 (95 %-KI: 5,35–5,90). Auch bei nicht näher klassifizierten Stadien (Stadium X/k.A.) war das Risiko mit einer HR von 2,36 (95 %-KI: 2,24–2,50) deutlich erhöht.

T- und N-Status (nur univariable Analyse):

Da der T- und N-Status in engem Zusammenhang mit dem UICC-Stadium steht, wurden diese Variablen aufgrund potenzieller Multikollinearität in der multivariablen Analyse nicht berücksichtigt.

In der univariablen Analyse zeigte sich ein mit dem Fortschreiten des Tumorstadiums deutlich zunehmendes Sterberisiko. Bei T4-Tumoren war das Risiko mehr als dreimal so hoch wie bei T1 (HR: 3,48; 95 %-KI: 3,27–3,71). Bei fehlender T-Kategorisierung (Tx/k.A.) lag die HR sogar bei fast dem Sechsfachen (HR: 5,91; 95 %-KI: 5,52–6,34). Auch beim Lymphknotenstatus zeigte sich ein gestaffelter Anstieg des Risikos. Bei N2 im Vergleich zu N0 war das Risiko mehr als doppelt so hoch (HR: 2,59; 95 %-KI: 2,52–2,66). Bei fehlender N-Angabe (Nx/k.A.) lag es über dem Vierfachen (HR: 4,10; 95 %-KI: 3,95–4,25).

Lymphgefäß- und Veneninvasion:

Das Sterberisiko war im Zusammenhang mit Lymphgefäß- und Veneninvasion durchweg erhöht. Bei alleiniger Lymphgefäßinvasion (L1) zeigte sich eine multivariable Hazard Ratio von 1,27 (95 %-KI: 1,23–1,32), bei isolierter Veneninvasion (V1/2) lag die HR bei 1,29 (95 %-KI: 1,21–1,38) gegenüber Patienten ohne Invasion. Besonders ausgeprägt war das Risiko bei gleichzeitiger Lymph- und Veneninvasion (L1 + V1/2) mit einer HR von 1,59 (95 %-KI: 1,53–1,65). Auch in Fällen ohne genaue Angabe zum Invasionsstatus (L/V unbekannt) war das Risiko deutlich erhöht und erreichte eine HR von 1,62 (95 %-KI: 1,57–1,68).

Tabelle 15: Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regression für das Gesamtüberleben von HG-NEC und HG-AC sowie Patienten- und Tumorcharakteristika (Für die multivariable Regression wurden Variablen ausgeschlossen, bei denen eine Multikollinearität mit anderen Variablen zu erwarten war, d. h. der T- und N-Status mit dem UICC-Stadium sowie die Diagnose Kolon/Rektum mit der Lokalisation.)

			Univariable Regression				Multivariable Regression			
			95%-KI				95%-KI			
			untere				untere			
			p	HR	s	oberes	p	HR	s	oberes
Histologischer Typ	High grade AC		1,000				1,000			
	High grade NEC	<0,001	2,164	2,033	2,302	<0,001	1,657	1,557	1,764	
Geschlecht	M		1,000				1,000			
	F	0.017	0.975	0.956	0.995	<0,001	0,915	0,896	0,934	
Alter bei Diagnose	0- 49	<0.001	1,000			<0,001	1,000			
	50-59	<0.001	1.186	1.117	1.259	<0,001	1,233	1,161	1,309	
	60-69	<0.001	1.413	1.337	1.493	<0,001	1,602	1,516	1,693	
	70-79	<0.001	1.874	1.776	1.977	<0,001	2,306	2,185	2,433	
	80+	<0.001	2.836	2.685	2.995	<0,001	3,885	3,677	4,105	
Diagnose	C18 Kolon		1,000				1,000			
	C19/20 Rektum	0.210	0.986	0.964	1.008	<0,001	1,059	1,035	1,084	
Lokalisation Seite	Kolon rechts	<0.001	1,000							
	Kolon quer	0.686	1.009	0.967	1.052					
	Kolon links	<0.001	0.918	0.894	0.943					
	Kolon andere	<0.001	1.288	1.207	1.375					
	Rektosigmoid	0.997	1.000	0.930	1.075					
	Rektum	0.004	0.963	0.939	0.988					
Stadium UICC	I	<0.001	1,000			<0,001	1,000			
	II	<0.001	1.355	1.287	1.426	<0,001	1,290	1,225	1,357	
	III	<0.001	1.864	1.777	1.956	<0,001	1,733	1,650	1,820	
	IV	<0.001	5.912	5.638	6.199	<0,001	5,615	5,346	5,897	
	X/kA	<0.001	3.044	2.883	3.214	<0,001	2,363	2,236	2,498	
T Tumorstatus	T1	<0.001	1,000							
	T2	<0.001	1.158	1.076	1.247					
	T3	<0.001	1.838	1.726	1.957					
	T4	<0.001	3.484	3.270	3.712					
	Tx/kA	<0.001	5.913	5.517	6.337					
N Nodalstatus	N0	<0.001	1,000							
	N1	<0.001	1.462	1.421	1.505					
	N2	<0.001	2.589	2.521	2.658					
	Nx/kA	<0.001	4.097	3.947	4.253					
Lymphgefäes- /Veneninvasion	L0 V0	<0.001	1,000			<0,001	1,000			
	L1	<0.001	1.640	1.586	1.694	<0,001	1,274	1,232	1,319	
	V1/2	<0.001	1.805	1.687	1.931	<0,001	1,293	1,208	1,384	
	L1 V1/2	<0.001	2.624	2.538	2.713	<0,001	1,588	1,533	1,646	
	L V X/kA	<0.001	2.276	2.207	2.348	<0,001	1,623	1,572	1,677	

p-Wert in der Zeile der Referenzkategorie bezeichnet den p-Wert für die gesamte Variable
HR = Hazard Ratio, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, kA = keine Angabe, AC = Adenokarzinom, NEC = Neuroendokrines Karzinom

3.4.3.3 Modellkurve zum Gesamtüberleben von HG-NEC und HG-AC

In der Abbildung 6 ist die Modellkurve des Gesamtüberlebens für Patienten mit HG-NEC (blaue Linie) und HG-AC (rote Linie) dargestellt. Im Vergleich zu HG-AC zeigt HG-NEC über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg eine durchgehend niedrigere kumulative Überlebensrate.

Bereits kurz nach Diagnosestellung trennen sich die beiden Kurven deutlich, was auf ein früh einsetzendes erhöhtes Sterberisiko bei HG-NEC hinweist. Dieser Unterschied bleibt nicht nur bestehen, sondern nimmt mit zunehmender Krankheitsdauer weiter zu.

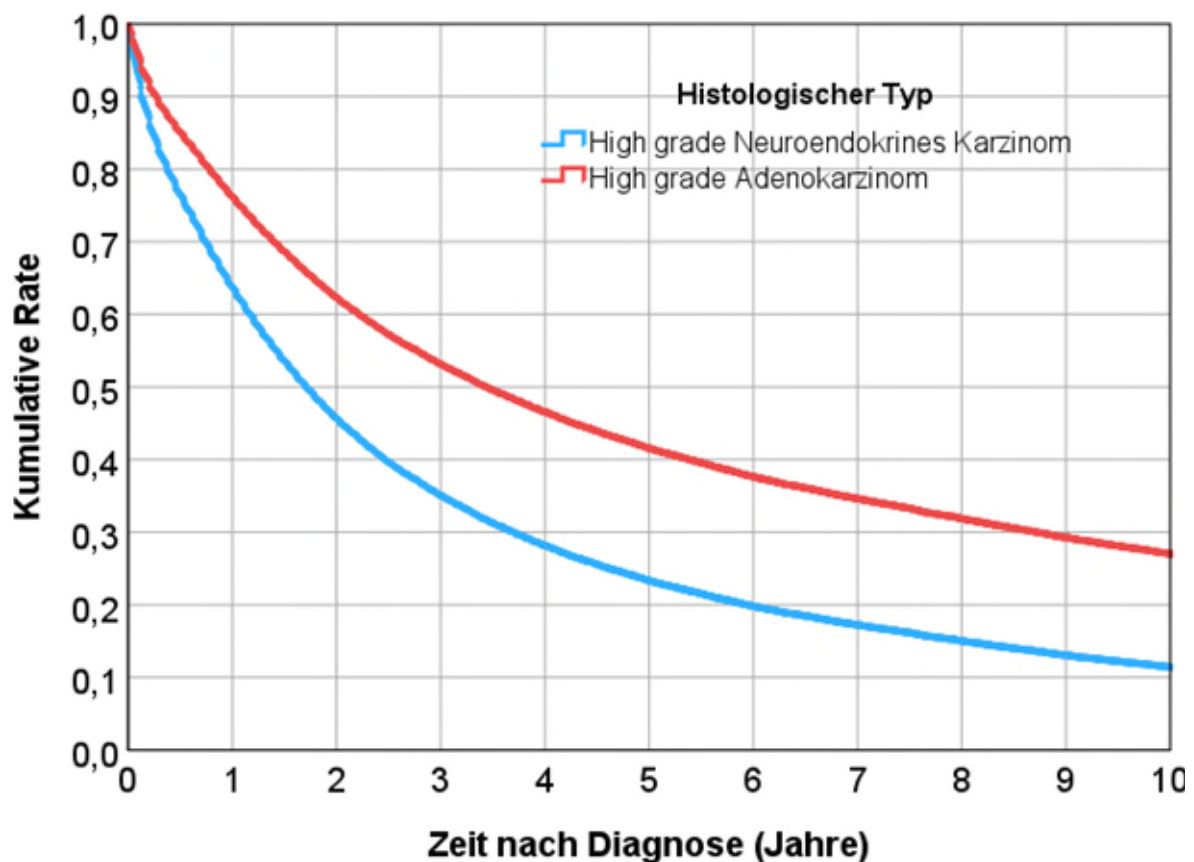


Abbildung 6: Modellkurve aus der multivariablen Cox-Regression zum Gesamtüberleben von Patienten mit HG-NEC und HG-AC

3.4.4 Subgruppenanalyse: Cox-Regressions-Analysen zum Gesamtüberleben für HG-NEC vs HGAC in Subgruppen

In der Subgruppenanalyse mittels multivariabler Cox-Regression zeigte sich für HG-NEC-Patienten im Vergleich zu HG-AC-Patienten ein über nahezu alle untersuchten Merkmale hinweg signifikant erhöhtes Sterberisiko (siehe Tabelle 16). Besonders ausgeprägt war dieser Unterschied bei Patienten im Alter von 60 bis 69 Jahren, bei

N1-Lymphknotenstatus sowie bei Tumoren im Rektosigmoidbereich. Auch in frühen Tumorstadien (T1, Stadium I) war der relative Überlebensnachteil für HG-NEC-Patienten signifikant und auffällig groß, was auf eine ungünstige Tumorbilogie unabhängig vom Krankheitsstadium hinweist.

Geschlecht:

Bei männlichen Patienten war das Sterberisiko unter HG-NEC im Vergleich zu HG-AC deutlich erhöht, mit einer Hazard Ratio von 2,50 (95 %-KI: 2,30–2,71; $p < 0,001$) in der univariablen und 1,82 (95 %-KI: 1,68–1,98; $p < 0,001$) in der multivariablen Analyse. Auch bei weiblichen Patientinnen zeigte sich ein signifikant erhöhtes Sterberisiko unter HG-NEC, mit einer Hazard Ratio von 1,84 (95 %-KI: 1,67–2,02; $p < 0,001$) in der univariablen sowie 1,50 (95 %-KI: 1,36–1,65; $p < 0,001$) in der multivariablen Analyse. Insgesamt war der Effekt bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen.

Alter bei Diagnose:

Bei HG-NEC-Patienten war das Sterberisiko im Vergleich zu HG-AC-Patienten in allen Altersgruppen signifikant erhöht. Der größte relative Unterschied zeigte sich bei Patienten im Alter von 60 bis 69 Jahren, mit einer Hazard Ratio von 2,81 (95 %-KI: 2,48–3,18; $p < 0,001$) in der univariablen und 2,14 (95 %-KI: 1,89–2,42; $p < 0,001$) in der multivariablen Analyse. In der Altersgruppe 0 bis 49 Jahre betrug die Hazard Ratio 2,66 (95 %-KI: 2,06–3,45; $p < 0,001$) in der univariablen und 1,63 (95 %-KI: 1,25–2,11; $p < 0,001$) in der multivariablen Analyse. Patienten im Alter von 50 bis 59 Jahren wiesen eine Hazard Ratio von 2,63 (95 %-KI: 2,22–3,12; $p < 0,001$) univariable und 1,64 (95 %-KI: 1,38–1,94; $p < 0,001$) multivariable auf. Auch in höheren Altersgruppen war das Sterberisiko unter HG-NEC signifikant erhöht. Bei Patienten im Alter von 70 bis 79 Jahren betrug die Hazard Ratio 2,00 (95 %-KI: 1,79–2,23; $p < 0,001$) in der univariablen und 1,52 (95 %-KI: 1,36–1,70; $p < 0,001$) in der multivariablen Analyse. In der Altersgruppe 80 Jahre und älter lag die Hazard Ratio bei 1,82 (95 %-KI: 1,60–2,07; $p < 0,001$) univariable und 1,49 (95 %-KI: 1,31–1,69; $p < 0,001$) multivariable. Zusammenfassend zeigte sich in allen Alterskategorien ein konsistent erhöhtes und statistisch signifikantes Sterberisiko für HG-NEC-Patienten im Vergleich zu HG-AC-Patienten. Das relative Risiko war dabei im mittleren Lebensalter (60–69 Jahre) am deutlichsten ausgeprägt.

Diagnose (Kolon [C18] vs. Rektum [C19/20])

Bei HG-NEC-Patienten mit Tumoren im Kolon (C18) war das Sterberisiko im Vergleich zu HG-AC-Patienten signifikant erhöht. In der univariablen Analyse lag die Hazard

Ratio bei 2,03 (95 %-KI: 1,88–2,18; $p < 0,001$), in der multivariablen Analyse bei 1,65 (95 %-KI: 1,53–1,78; $p < 0,001$). Noch ausgeprägter war der Unterschied bei Tumoren im Rektum (C19/20), mit einer Hazard Ratio von 2,57 (95 %-KI: 2,30–2,87) in der univariablen und 1,72 (95 %-KI: 1,54–1,92; $p < 0,001$) in der multivariablen Analyse.

Lokalisation im Kolorektum

Bei HG-NEC-Patienten im Vergleich zu HG-AC-Patienten war das Sterberisiko in nahezu allen Lokalisationen des Kolorektums signifikant erhöht. Am deutlichsten zeigte sich dieser Unterschied bei Tumoren im Rektosigmoidbereich, mit einer multivariablen Hazard Ratio von 3,58 (95 %-KI: 2,08–6,17; $p < 0,001$). Auch bei Tumoren im linken Kolon war das Risiko für HG-NEC-Patienten im Vergleich zu HG-AC-Patienten deutlich erhöht, mit einer Hazard Ratio von 1,92 (95 %-KI: 1,63–2,27; $p < 0,001$). Für Tumoren im rechten Kolon lag das Sterberisiko unter HG-NEC ebenfalls signifikant höher, mit einer Hazard Ratio von 1,63 (95 %-KI: 1,48–1,79; $p < 0,001$). Bei Tumoren im Querkolon zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen HG-NEC- und HG-AC-Patienten in der multivariablen Analyse (Hazard Ratio 1,12; 95 %-KI: 0,86–1,46; $p = 0,401$). Für andere Kolonabschnitte war das Sterberisiko bei HG-NEC-Patienten signifikant erhöht, mit einer Hazard Ratio von 1,56 (95 %-KI: 1,11–2,21; $p = 0,011$). Auch bei Tumoren im Rektum war das Risiko unter HG-NEC im Vergleich zu HG-AC signifikant höher, mit einer Hazard Ratio von 1,67 (95 %-KI: 1,49–1,87; $p < 0,001$).

UICC-Stadium

Bei HG-NEC-Patienten war das Sterberisiko im Vergleich zu HG-AC-Patienten in allen UICC-Stadien signifikant erhöht. Besonders ausgeprägt zeigte sich dieser Unterschied im fortgeschrittenen Stadium III, mit einer multivariablen Hazard Ratio von 2,05 (95 %-KI: 1,78–2,37; $p < 0,001$). Auch im früheren Stadium I war das Risiko unter HG-NEC-Patienten deutlich höher als unter HG-AC-Patienten, mit einer Hazard Ratio von 2,27 (95 %-KI: 1,44–3,58; $p < 0,001$). Im mittleren UICC-Stadium II lag das Sterberisiko bei HG-NEC-Patienten im Vergleich zu HG-AC-Patienten ebenfalls signifikant höher, mit einer multivariablen Hazard Ratio von 1,41 (95 %-KI: 1,09–1,83; $p = 0,009$). Auch im metastasierten Stadium IV war HG-NEC mit einem erhöhten Risiko verbunden, mit einer Hazard Ratio von 1,57 (95 %-KI: 1,44–1,70; $p < 0,001$). Selbst bei Patienten mit nicht klassifizierbarem Tumorstadium (Stadium X/keine Angabe) zeigte sich ein signifikant erhöhtes Sterberisiko unter HG-NEC, mit einer Hazard Ratio von 1,41 (95 %-KI: 1,19–1,66; $p < 0,001$). Insgesamt zeigte sich damit in allen Stadien der UICC-

Klassifikation ein konsistent erhöhtes Sterberisiko bei HG-NEC-Patienten im Vergleich zu HG-AC-Patienten, unabhängig vom Krankheitsfortschritt.

T-Tumorstatus

Bei HG-NEC-Patienten war das Sterberisiko im Vergleich zu HG-AC-Patienten in allen Kategorien des T-Tumorstadiums signifikant erhöht. Besonders in früheren Tumorstadien zeigte sich ein klarer Überlebensnachteil für HG-NEC. Im Stadium T1 lag die multivariable Hazard Ratio bei 1,51 (95 %-KI: 1,01–2,25; $p = 0,043$), in T2 sogar bei 1,85 (95 %-KI: 1,39–2,45; $p < 0,001$). Auch in weiter fortgeschrittenen T-Stadien blieb das Sterberisiko unter HG-NEC im Vergleich zu HG-AC erhöht. Für T3-Tumoren ergab sich eine multivariable Hazard Ratio von 1,77 (95 %-KI: 1,59–1,96; $p < 0,001$), für T4-Tumoren von 1,66 (95 %-KI: 1,49–1,86; $p < 0,001$). Bei Patienten mit nicht klassifizierbarem T-Status (Tx/kA) zeigte sich ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko, mit einer Hazard Ratio von 1,25 (95 %-KI: 1,10–1,42; $p < 0,001$). Insgesamt war HG-NEC in allen T-Stadien mit einem ungünstigeren Überleben assoziiert als HG-AC, unabhängig von der lokalen Tumorausdehnung.

N-Nodalstatus:

Auch hinsichtlich des Lymphknotenstatus war das Sterberisiko bei HG-NEC-Patienten im Vergleich zu HG-AC-Patienten in allen Subgruppen deutlich erhöht. Am stärksten ausgeprägt war der Unterschied bei N1-Tumoren, mit einer multivariablen Hazard Ratio von 2,02 (95 %-KI: 1,80–2,27; $p < 0,001$). Bei N2-Tumoren lag das Risiko unter HG-NEC ebenfalls signifikant höher als unter HG-AC, mit einer Hazard Ratio von 1,60 (95 %-KI: 1,44–1,78; $p < 0,001$). Auch bei nodal-negativem Befund (N0) war das Risiko für HG-NEC-Patienten mit 1,51 (95 %-KI: 1,26–1,81; $p < 0,001$) erhöht. Selbst bei unklarem Lymphknotenstatus (Nx/kA) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von HG-AC, mit einer multivariablen Hazard Ratio von 1,26 (95 %-KI: 1,11–1,43; $p < 0,001$). Damit zeigte sich ein konsistent erhöhtes Sterberisiko für HG-NEC-Patienten in allen N-Stadien, unabhängig vom Ausmaß des Lymphknotenbefalls.

Tabelle 16: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der unvariablen und multivariablen Cox-Regression für das Gesamtüberleben von HG-NEC und HG-AC in Subgruppen

Univariable Regression				Multivariable Regression			
95%-KI				95%-KI			
p	HR NEC vs AC	untere s	oberes	p	HR NEC vs AC	untere s	oberes

Geschlecht	M	<0,001	2,495	2,300	2,707	<0,001	1,823	1,680	1,978
	F	<0,001	1,838	1,669	2,024	<0,001	1,497	1,359	1,649
Alter	bei 0- 49	<0,001	2,664	2,057	3,452	<0,001	1,625	1,250	2,113
Diagnose	50-59	<0,001	2,629	2,219	3,116	<0,001	1,637	1,380	1,942
	60-69	<0,001	2,809	2,483	3,178	<0,001	2,139	1,890	2,421
	70-79	<0,001	2,001	1,794	2,233	<0,001	1,519	1,361	1,695
	80+	<0,001	1,823	1,602	2,074	<0,001	1,486	1,306	1,692
Diagnose	C18 Kolon	<0,001	2,026	1,878	2,184	<0,001	1,646	1,526	1,776
	C19/20 Rektum	<0,001	2,569	2,302	2,866	<0,001	1,718	1,539	1,919
Lokalisation Seite	Kolon rechts	<0,001	1,961	1,787	2,152	<0,001	1,628	1,483	1,788
	Kolon quer	<0,001	1,718	1,321	2,234	0,401	1,120	0,859	1,460
	Kolon links	<0,001	2,367	2,007	2,791	<0,001	1,920	1,627	2,265
	Kolon andere	0,012	1,549	1,100	2,183	0,011	1,563	1,107	2,207
	Rektosigmoid	<0,001	4,369	2,562	7,453	<0,001	3,582	2,081	6,165
	Rektum	<0,001	2,533	2,265	2,833	<0,001	1,671	1,492	1,870
Stadium UICC	I	0,009	1,819	1,157	2,858	<0,001	2,274	1,444	3,581
	II	0,007	1,429	1,103	1,851	0,009	1,409	1,088	1,826
	III	<0,001	2,114	1,836	2,435	<0,001	2,053	1,783	2,365
	IV	<0,001	1,593	1,468	1,728	<0,001	1,565	1,442	1,698
	X/kA	<0,001	1,502	1,273	1,771	<0,001	1,405	1,190	1,657
T Tumorstatus	T1	<0,001	2,842	1,950	4,143	0,043	1,508	1,014	2,245
	T2	<0,001	2,558	1,961	3,338	<0,001	1,846	1,393	2,447
	T3	<0,001	2,187	1,970	2,427	<0,001	1,767	1,592	1,962
	T4	<0,001	1,878	1,678	2,101	<0,001	1,663	1,486	1,862
	Tx/kA	0,003	1,207	1,066	1,366	<0,001	1,251	1,104	1,417
N Nodalstatus	N0	<0,001	1,781	1,492	2,125	<0,001	1,507	1,258	1,805
	N1	<0,001	2,603	2,320	2,921	<0,001	2,024	1,803	2,273
	N2	<0,001	1,793	1,610	1,997	<0,001	1,601	1,437	1,783
	Nx/kA	<0,001	1,256	1,108	1,424	<0,001	1,260	1,111	1,429

3.5 Vergleich der durchgeführten Therapie bei HG-NEC und HG-AC

3.5.1 Vergleich der Operationsrate

Insgesamt wurden 63,5 % der HG-NEC-Patienten operiert, deutlich weniger als bei HG-AC-Patienten, bei denen eine Operationsrate von 88,0 % verzeichnet wurde (Tab. 17). Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). Auch bei Betrachtung der einzelnen UICC-Stadien zeigten sich durchgehend signifikant niedrigere Operationsraten bei HG-NEC-Patienten im Vergleich zu HG-AC-Patienten. Dies deutet auf eine insgesamt zurückhaltendere Indikationsstellung zur Operation bei HG-NEC hin.

Stadium I:

Unter den HG-NEC-Patienten wurden 88,2 % operiert, im Vergleich zu 95,8 % der HG-AC-Patienten. Der Unterschied war statistisch signifikant und weist auf eine geringere Operationshäufigkeit bei HG-NEC-Patienten hin ($p = 0,028$).

Stadium II:

In dieser Gruppe erhielten 92,7 % der HG-NEC-Patienten eine Operation, während 98,0 % der HG-AC-Patienten operiert wurden. Der Unterschied war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$) und zeigt eine deutlich niedrigere Operationsrate bei HG-NEC-Patienten.

Stadium III:

Die Operationsrate bei HG-NEC-Patienten lag bei 92,8 %, bei HG-AC-Patienten bei 97,2 %. Auch dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

Stadium IV:

Nur 53,9 % der HG-NEC-Patienten wurden operiert, verglichen mit 79,1 % der HG-AC-Patienten. Der Unterschied war sehr deutlich und statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

Stadium X/kA (nicht klassifizierbar):

In dieser Gruppe erhielten 34,6 % der HG-NEC-Patienten eine Operation, während 57,5 % der HG-AC-Patienten operiert wurden. Der Unterschied war deutlich ausgeprägt und statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

Tabelle 17: Vergleich der Operationsrate nach Stadium UICC und gesamt

		Histologischer Typ						
		High grade Neuroendokrines Karzinom		High grade Adenokarzinom		Gesamt		X ²
Stadium UICC	Primäre OP	n	%	n	%	n	%	p
I	ja	30	88,2%	4616	95,8%	4646	95,8%	0,028
	nein	4	11,8%	201	4,2%	205	4,2%	
	Gesamt	34	100,0%	4817	100,0%	4851	100,0%	
II	ja	102	92,7%	10913	98,0%	11015	97,9%	<0,001
	nein	8	7,3%	223	2,0%	231	2,1%	
	Gesamt	110	100,0%	11136	100,0%	11246	100,0%	
III	ja	244	92,8%	16757	97,2%	17001	97,1%	<0,001
	nein	19	7,2%	484	2,8%	503	2,9%	
	Gesamt	263	100,0%	17241	100,0%	17504	100,0%	
IV	ja	357	53,9%	13348	79,1%	13705	78,2%	<0,001
	nein	305	46,1%	3518	20,9%	3823	21,8%	
	Gesamt	662	100,0%	16866	100,0%	17528	100,0%	
X/kA	ja	65	34,6%	3007	57,5%	3072	56,7%	<0,001
	nein	123	65,4%	2221	42,5%	2344	43,3%	
	Gesamt	188	100,0%	5228	100,0%	5416	100,0%	
Gesamt	ja	798	63,5%	48641	88,0%	49439	87,4%	<0,001
	nein	459	36,5%	6647	12,0%	7106	12,6%	
	Gesamt	1257	100,0%	55288	100,0%	56545	100,0%	

3.5.2 Vergleich der Chemotherapierate

Insgesamt erhielten 37,2 % der Patienten mit HG-NEC eine Chemotherapie. Im Vergleich dazu lag die Rate bei Patienten mit HG-AC leicht niedriger bei 35,8 % (Tab. 18). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,287$), sodass sich auf Gesamtgruppenebene kein relevanter Unterschied in der chemotherapeutischen Behandlung zwischen beiden histologischen Subtypen feststellen ließ. Auch die Auswertung nach UICC-Stadien ergab überwiegend ähnliche Behandlungshäufigkeiten. Eine Ausnahme bildete Stadium III, in dem HG-NEC-Patienten deutlich seltener eine Chemotherapie erhielten als Patienten mit HG-AC.

Stadium I:

Bei HG-NEC-Patienten lag die Chemotherapierate bei 8,8 %, im Vergleich zu 7,5 % bei HG-AC-Patienten. Der Unterschied war gering und statistisch nicht signifikant ($p = 0,773$).

Stadium II:

In Stadium II erhielten 18,2 % der HG-NEC-Patienten eine Chemotherapie, während dies bei 20,4 % der HG-AC-Patienten der Fall war. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,573$), was auf eine vergleichbare Behandlungsstrategie hindeutet.

Stadium III:

In dieser Gruppe war der Unterschied am deutlichsten ausgeprägt: Nur 32,3 % der HG-NEC-Patienten wurden mit einer Chemotherapie behandelt, im Gegensatz zu 49,6 % der HG-AC-Patienten. Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$) und weist auf ein deutlich zurückhaltenderes therapeutisches Vorgehen bei HG-NEC in diesem Stadium hin.

Stadium IV:

Bei fortgeschrittener Erkrankung lag die Chemotherapierate bei HG-NEC-Patienten bei 49,7 % und war damit vergleichbar mit der Rate bei HG-AC-Patienten (47,0 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,178$).

Stadium X/kA (nicht klassifizierbar):

Auch bei Patienten mit nicht eindeutig zuordenbarem Tumorstadium zeigte sich kein signifikanter Unterschied: 16,5 % der HG-NEC-Patienten und 12,9 % der HG-AC-Patienten erhielten eine Chemotherapie ($p = 0,147$).

Tabelle 18: Vergleich der Chemotherapierate

Chemotherapie		Histologischer Typ						X ²
		High grade Neuroendokrines Karzinom		High grade Adenokarzinom		Gesamt		
		n	%	n	p	n	%	
I t a d	ja	3	8,8%	362	7,5%	365	7,5%	0,773
	nein	31	91,2%	4455	92,5%	4486	92,5%	
	Gesamt	34	100,0%	4817	100,0%	4851	100,0%	
II u n t	ja	20	18,2%	2267	20,4%	2287	20,3%	0,573
	nein	90	81,8%	8869	79,6%	8959	79,7%	
	Gesamt	110	100,0%	11136	100,0%	11246	100,0%	
III C	ja	85	32,3%	8544	49,6%	8629	49,3%	<0,001
	nein	178	67,7%	8697	50,4%	8875	50,7%	
	Gesamt	263	100,0%	17241	100,0%	17504	100,0%	
IV	ja	329	49,7%	7933	47,0%	8262	47,1%	0,178
	nein	333	50,3%	8933	53,0%	9266	52,9%	
	Gesamt	662	100,0%	16866	100,0%	17528	100,0%	
X/kA	ja	31	16,5%	673	12,9%	704	13,0%	0,147
	nein	157	83,5%	4555	87,1%	4712	87,0%	
	Gesamt	188	100,0%	5228	100,0%	5416	100,0%	
Gesamt	ja	468	37,2%	19779	35,8%	20247	35,8%	0,287
	nein	789	62,8%	35509	64,2%	36298	64,2%	
	Gesamt	1257	100,0%	55288	100,0%	56545	100,0%	

3.5.3 Vergleich aller Therapiekombinationen:

Die Tabelle 19 zeigte die Verteilung unterschiedlicher Therapiekombinationen – darunter alleinige Operation, Chemotherapie, Radiotherapie oder multimodale Kombinationen – bei HG-NEC-Patienten im Vergleich zu HG-AC-Patienten, jeweils nach UICC-Stadium aufgeschlüsselt. Insgesamt zeigte sich, dass HG-NEC-Patienten im Vergleich zu HG-AC-Patienten signifikant seltener kombinierte Therapieverfahren erhielten. Der Unterschied war über die Gesamtkohorte hinweg hoch signifikant ($p < 0,001$).

Gesamtübersicht:

HG-NEC-Patienten wurden im Vergleich zu HG-AC-Patienten seltener multimodal behandelt. So lag die Rate der alleinigen Operation bei HG-NEC-Patienten bei 40,8 %, deutlich niedriger als bei HG-AC-Patienten mit 53,7 %. Auch kombinierte Verfahren wie Operation + Chemotherapie (17,7 % vs. 23,6 %) oder Operation +

Radiochemotherapie (3,7 % vs. 8,6 %) wurden bei HG-NEC-Patienten seltener eingesetzt.

Dagegen erhielten HG-NEC-Patienten deutlich häufiger eine alleinige Chemotherapie (13,2 % vs. 2,6 %) oder wurden ohne definierte Standardtherapie behandelt (19,4 % vs. 7,9 %). Diese Unterschiede sprechen für ein insgesamt zurückhaltenderes oder nicht-standardisiertes therapeutisches Vorgehen bei HG-NEC im Vergleich zu HG-AC.

Stadium I:

HG-NEC-Patienten wurden in 76,5 % der Fälle allein operiert, verglichen mit 87,0 % der HG-AC-Patienten. Multimodale Therapien wie Operation + Radiochemotherapie wurden bei HG-NEC-Patienten gar nicht angewendet (0,0 %), während sie bei HG-AC-Patienten in 3,8 % der Fälle vorkamen. Auch die Gruppe „keine oder andere Therapie“ war bei HG-NEC mit 5,9 % höher als bei HG-AC mit 3,2 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

Stadium II:

HG-NEC-Patienten wurden in 75,5 % der Fälle allein operiert, ähnlich wie HG-AC-Patienten mit 76,1 %. Kombinationen wie Operation + Chemotherapie (11,8 % vs. 13,0 %) oder Operation + Radiochemotherapie (3,6 % vs. 6,9 %) wurden bei HG-NEC leicht seltener eingesetzt. Die Unterschiede waren gering und nicht signifikant, was auf ein vergleichbares therapeutisches Vorgehen zwischen beiden Gruppen in diesem Stadium hinweist.

Stadium III:

HG-NEC-Patienten erhielten in 62,0 % der Fälle eine alleinige Operation, während dies bei HG-AC-Patienten nur in 45,7 % der Fälle der Fall war. Kombinierte Therapien wie Operation + Chemotherapie (22,1 % vs. 32,8 %) oder Operation + Radiochemotherapie (6,5 % vs. 15,7 %) wurden bei HG-NEC-Patienten deutlich seltener eingesetzt. Auch die Rate alleiniger Chemotherapie war bei HG-NEC leicht erhöht (1,5 % vs. 0,1 %). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$), was auf ein deutlich reduziertes multimodales Vorgehen bei HG-NEC in Stadium III hinweist.

Stadium IV:

Im metastasierten Stadium erhielten HG-NEC-Patienten seltener die Kombination Operation + Chemotherapie (20,8 %) als HG-AC-Patienten (32,3 %). Auch die alleinige Operation wurde bei HG-NEC-Patienten mit 28,7 % seltener durchgeführt als bei HG-AC-Patienten mit 39,7 %. Auffällig war der hohe Anteil alleiniger Chemotherapie bei

HG-NEC (21,8 %) im Vergleich zu HG-AC (7,4 %). Zudem wurden HG-NEC-Patienten häufiger keiner definierten Standardtherapie zugeführt (19,3 % vs. 11,3 %). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war hoch signifikant ($p < 0,001$).

Stadium X/kA (nicht klassifizierbar):

HG-NEC-Patienten erhielten deutlich seltener eine multimodale Therapie als HG-AC-Patienten. So wurden beispielsweise Operation + Chemotherapie nur bei 5,9 % der HG-NEC-Patienten durchgeführt, bei HG-AC-Patienten hingegen bei 6,9 %. Besonders auffällig war der hohe Anteil an HG-NEC-Patienten ohne definierte Therapie (55,3 % vs. 38,1 %). Die alleinige Chemotherapie kam ebenfalls häufiger zum Einsatz (9,0 % vs. 2,3 %). Auch in dieser heterogenen Gruppe war der Unterschied zwischen den beiden Kollektiven statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

Tabelle 19: Vergleich aller Therapiekombinationen

			Histologischer Typ						
			High grade Neuroendokrines Karzinom		High grade Adenokarzi- nom		Gesamt		X ²
			n	%	n	%	n	%	p
Stadium UICC	I	Op+Radiochemo	0	0,0%	183	3,8%	183	3,8%	<0,001
		Op+Chemo	3	8,8%	146	3,0%	149	3,1%	
		Op+Rad	1	2,9%	96	2,0%	97	2,0%	
		Op	26	76,5%	4191	87,0%	4217	86,9%	
		Chemo+Rad	0	0,0%	24	0,5%	24	0,5%	
		Chemo	0	0,0%	9	0,2%	9	0,2%	
		Radiatio	2	5,9%	15	0,3%	17	0,4%	
		keine/andere	2	5,9%	153	3,2%	155	3,2%	
		Gesamt	34	100,0%	4817	100,0%	4851	100,0%	
	II	Op+Radiochemo	4	3,6%	766	6,9%	770	6,8%	
		Op+Chemo	13	11,8%	1444	13,0%	1457	13,0%	
		Op+Rad	2	1,8%	225	2,0%	227	2,0%	
		Op	83	75,5%	8478	76,1%	8561	76,1%	
		Chemo+Rad	2	1,8%	45	0,4%	47	0,4%	
		Chemo	1	0,9%	12	0,1%	13	0,1%	
		Radiatio	2	1,8%	37	0,3%	39	0,3%	
		keine/andere	3	2,7%	129	1,2%	132	1,2%	
		Gesamt	110	100,0%	11136	100,0%	11246	100,0%	
	III	Op+Radiochemo	17	6,5%	2704	15,7%	2721	15,5%	<0,001
		Op+Chemo	58	22,1%	5649	32,8%	5707	32,6%	
		Op+Rad	6	2,3%	527	3,1%	533	3,0%	
		Op	163	62,0%	7877	45,7%	8040	45,9%	
		Chemo+Rad	6	2,3%	167	1,0%	173	1,0%	
		Chemo	4	1,5%	24	0,1%	28	0,2%	

	Radiatio	2	0,8%	82	0,5%	84	0,5%	
	keine/andere	7	2,7%	211	1,2%	218	1,2%	
	Gesamt	263	100,0%	17241	100,0%	17504	100,0%	
IV	Op+Radiochemo	24	3,6%	971	5,8%	995	5,7%	
	Op+Chemo	138	20,8%	5445	32,3%	5583	31,9%	
	Op+Rad	5	0,8%	228	1,4%	233	1,3%	
	Op	190	28,7%	6704	39,7%	6894	39,3%	<0,001
	Chemo+Rad	23	3,5%	265	1,6%	288	1,6%	
	Chemo	144	21,8%	1252	7,4%	1396	8,0%	
	Radiatio	10	1,5%	90	0,5%	100	0,6%	
	keine/andere	128	19,3%	1911	11,3%	2039	11,6%	
	Gesamt	662	100,0%	16866	100,0%	17528	100,0%	
X/k	Op+Radiochemo	2	1,1%	130	2,5%	132	2,4%	
A	Op+Chemo	11	5,9%	361	6,9%	372	6,9%	
	Op+Rad	1	0,5%	71	1,4%	72	1,3%	
	Op	51	27,1%	2445	46,8%	2496	46,1%	<0,001
	Chemo+Rad	1	0,5%	64	1,2%	65	1,2%	
	Chemo	17	9,0%	118	2,3%	135	2,5%	
	Radiatio	1	0,5%	48	0,9%	49	0,9%	
	keine/andere	104	55,3%	1991	38,1%	2095	38,7%	
	Gesamt	188	100,0%	5228	100,0%	5416	100,0%	
Gesamt	Op+Radiochemo	47	3,7%	4754	8,6%	4801	8,5%	
	Op+Chemo	223	17,7%	13045	23,6%	13268	23,5%	
	Op+Rad	15	1,2%	1147	2,1%	1162	2,1%	
	Op	513	40,8%	29695	53,7%	30208	53,4%	<0,001
	Chemo+Rad	32	2,5%	565	1,0%	597	1,1%	
	Chemo	166	13,2%	1415	2,6%	1581	2,8%	
	Radiatio	17	1,4%	272	0,5%	289	0,5%	
	keine/andere	244	19,4%	4395	7,9%	4639	8,2%	
	Gesamt	1257	100,0%	55288	100,0%	56545	100,0%	

3.5.4 Therapieabhängiges Überleben im Vergleich HG NEC und HG AC für adjuvante Chemotherapie bei Kolon III nach R0-Resektion

3.5.4.1 Anteile Chemo nach HG-NEC und HG-AC

Die Tabelle 20 zeigte den Einsatz der adjuvanten Chemotherapie bei HG-NEC-Patienten im Vergleich zu HG-AC-Patienten im UICC-Stadium III nach R0-Resektion. Insgesamt wurden 11.721 Patienten analysiert, darunter 143 mit HG-NEC und 11.578 mit HG-AC. Von den HG-NEC-Patienten erhielten lediglich 35 (24,5 %) eine adjuvante Chemotherapie. Bei den HG-AC-Patienten lag der Anteil deutlich höher, und zwar wurden 5779 von 11.578 Patienten (49,9 %) entsprechend behandelt. Damit blieben 75,5 % der HG-NEC-Patienten ohne adjuvante systemische Therapie, während dies bei HG-AC-Patienten auf 50,1 % zutraf. Insgesamt erhielten HG-NEC-Patienten im Vergleich zu HG-AC-Patienten signifikant seltener eine adjuvante Chemotherapie. Der Unterschied war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

Tabelle 20: Anteile Chemo nach HG-NEC und HG-AC

		Histologischer Typ				χ^2	
		High grade Neuroendokrines Karzinom		High grade Adenokarzinom		Gesamt	
		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Chemo adjuvant	ja	35	24,5%	5779	49,9%	5814	49,6%
	nein	108	75,5%	5799	50,1%	5907	50,4%
	Gesamt	143	100,0%	11578	100,0%	11721	100,0%

3.5.5 Gesamtüberleben bei Patienten mit UICC III HG-NEC und HG-AC

Follow-up

Die mittlere Follow-up-Zeit in der Gesamtkohorte betrug 11,0 Monate (95 %-KI: 10,82–11,12), der Median lag bei 11,2 Monaten (95 %-KI: 10,97–11,50), siehe Tab. 21.

Bei den HG-NEC-Patienten wurde ein Mittelwert der Follow-up-Zeit von 8,2 Monaten beobachtet (95 %-KI: 6,62–9,77), während dieser bei HG-AC-Patienten bei 11,0 Monaten lag (95 %-KI: 10,84–11,14), siehe Tab. 21.

Die mediane Follow-up-Zeit war bei HG-NEC-Patienten mit 7,3 Monaten (95 %-KI: 4,55–10,15) ebenfalls deutlich kürzer als bei HG-AC-Patienten, die einen Median von 11,3 Monaten erreichten (95 %-KI: 10,98–11,52), siehe Tab. 21.

Tabelle 21: Mittelwerte und Mediane für die Follow-up-zeit für Patienten mit UICC III HG-NEC und HG-AC

Mittelwerte und Mediane für die Follow-up-zeit								
Histologischer Typ	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
HG-NEC	8,192	0,804	6,615	9,768	7,348	1,427	4,552	10,145
HG-AC	10,987	0,078	10,835	11,139	11,250	0,138	10,980	11,519
Gesamt	10,968	0,077	10,816	11,120	11,233	0,136	10,967	11,500

Kaplan-Meier-Analysen

Die Tabellen 22 und 23 zeigen das Gesamtüberleben im UICC-Stadium III im Vergleich zwischen HG-NEC- Patienten und HG-AC-Patienten. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 23 Jahren verstarben 101 von 143 HG-NEC-Patienten. In der HG-AC-Patienten traten bei insgesamt 11.578 Patienten 6.309 Todesfälle auf. Die mediane Überlebenszeit aller eingeschlossenen Patienten im Stadium III betrug 7,0 Jahre (95 %-KI: 6,70–7,37 Jahre). HG-NEC-Patienten hatten mit 1,8 Jahren (95 %-KI: 1,23–2,34 Jahre) eine deutlich kürzere mediane Überlebenszeit im Vergleich zu HG-AC-Patienten, deren Median bei 7,1 Jahren lag (95 %-KI: 6,77–7,46 Jahre). Der Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Gruppen war hoch signifikant ($p < 0,001$) und verdeutlicht die deutlich ungünstigere Prognose von HG-NEC-Patienten im Vergleich zur HG-AC-Gruppe im UICC-Stadium III. Die geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate lag bei HG-NEC bei 47,5 %, während HG-AC-Patienten eine Rate von 77,7 % erreichten. Nach fünf Jahren lebten noch 31,6 % der HG-NEC-Patienten, gegenüber 57,4 % in der HG-AC-Gruppe.

Diese deutlichen Unterschiede im Langzeitüberleben werden eindrücklich im Kaplan-Meier-Diagramm (Abbildung 7 sichtbar, in dem sich die Überlebenskurven beider Gruppen bereits frühzeitig deutlich voneinander trennen.

Tabelle 22: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für Patienten mit UICC III HG-NEC und HG-AC

Zusammenfassung der Fallverarbeitung					
Histologischer Typ	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert		
			N	Prozent	
HG NEC	143	101	42	29,4%	
HG AC	11578	6309	5269	45,5%	

Gesamt	11721	6410	5311	45,3%
--------	-------	------	------	-------

Tabelle 23: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit bei Patienten mit UICC III HG-NEC und HG-AC

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Histologischer Typ	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
HG NEC	4,975	0,606	3,786	6,163	1,785	0,283	1,230	2,340
HG AC	10,273	0,096	10,086	10,461	7,118	0,176	6,774	7,462
Gesamt	10,215	0,095	10,029	10,401	7,036	0,172	6,699	7,373

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 24: Paarweise Vergleiche für das Gesamtüberleben bei Patienten mit UICC III HG-NEC und HG-AC

Paarweise Vergleiche					
	Histologischer Typ	HG NEC		HG AC	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	HG NEC			76,143	<0,001
	HG AC	76,143	<0,001		

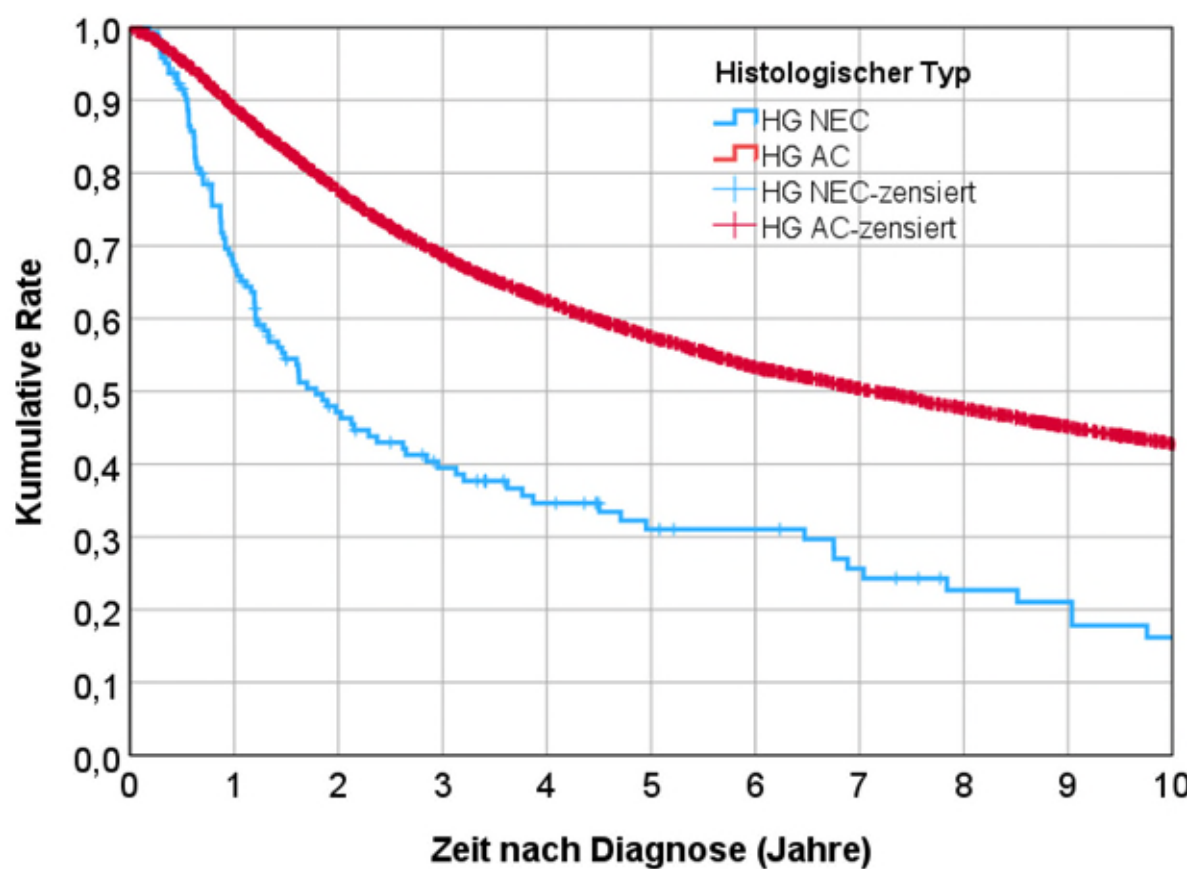


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben bei Patienten mit UICC III HG-NEC und HG-AC

3.5.6 Gesamtüberleben nach Chemotherapie adjuvant ja vs nein getrennt für HG NEC und HG AC

Zusammenfassend zeigte sich, dass bei HG-NEC-Patienten lediglich ein nicht signifikanter Trend zu einem Überlebensvorteil durch adjuvante Chemotherapie beobachtet wurde, während HG-AC-Patienten deutlich vom Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie profitierten.

Vergleich Überleben zwischen HG NEC mit und ohne adjuvanter CTX im Stadium III

Unter den HG-NEC-Patienten erhielten 35 eine adjuvante Chemotherapie, von denen 21 im Beobachtungszeitraum verstarben. Bei den 108 HG-NEC-Patienten ohne adjuvante Therapie kam es zu 80 Todesfällen (Tab.25). Die mediane Überlebenszeit lag mit adjuvanter Chemotherapie bei 2,8 Jahren (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 1,64–4,05 Jahre), verglichen mit 1,4 Jahren (95 %-KI: 0,86–1,98 Jahre) ohne adjuvante Therapie (Tab. 26).

Die geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate lag bei HG-NEC-Patienten mit adjuvanter Therapie bei rund 62,1 %, ohne adjuvante Therapie hingegen nur bei etwa 42,8 %. Nach fünf Jahren lebten noch etwa 34,5 % der adjuvant behandelten HG-NEC-Patienten, im Vergleich zu rund 30,1 % ohne adjuvante Therapie.

Der Unterschied im Gesamtüberleben war statistisch nicht signifikant ($p = 0,115$), die Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 8) deutete jedoch auf einen tendenziellen Überlebensvorteil hin.

In der univariablen Cox-Regression ergab sich eine Hazard Ratio (HR) von 0,68 (95 %-KI: 0,42–1,10; $p = 0,117$) für adjuvant therapierte Patienten. Auch in der multivariablen Analyse blieb der Überlebensvorteil statistisch nicht signifikant (HR = 0,70, 95 %-KI: 0,38–1,27; $p = 0,239$) (Tab. 28 & 29)

Vergleich des Überlebens zwischen HG AC mit und ohne adjuvanter CTX im Stadium III

Deutlich ausgeprägter war der Effekt der adjuvanten Chemotherapie bei HG-AC-Patienten. Von den 5.779 Patienten mit adjuvanter Behandlung verstarben 2.700, während ohne adjuvante Chemotherapie 3.609 Todesfälle unter 5.799 Patienten auftraten (Tab.25). Die mediane Überlebenszeit betrug mit adjuvanter Therapie 10,8

Jahre (95 %-KI: 10,17–11,48 Jahre), im Vergleich zu 4,7 Jahren (95 %-KI: 4,38–4,93 Jahre) bei HG-AC-Patienten ohne adjuvante Behandlung (Tab. 26).

Die geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate lag bei HG-AC-Patienten mit adjuvanter Therapie bei 85,9 %, ohne Therapie bei rund 69,4 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug mit adjuvanter Therapie 66,8 %, im Vergleich zu lediglich 47,9 % bei nicht behandelten HG-AC-Patienten (Abbildung 9).

Der Unterschied im Gesamtüberleben war hochsignifikant ($p < 0,001$) und spiegelte sich deutlich in der Trennung der Kaplan-Meier-Kurven wider (Abbildung Y). Die univariable Cox-Regression ergab für HG-AC-Patienten eine HR von 0,56 (95 %-KI: 0,53–0,59; $p < 0,001$). Auch in der multivariablen Analyse blieb der Überlebensvorteil signifikant bestehen (HR = 0,69, 95 %-KI: 0,66–0,73; $p < 0,001$) (Tab. 30 & 32)

Tabelle 25: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Gesamtüberleben für Patienten im Stadium III mit und ohne adjuvante Chemotherapie, getrennt nach HG-NEC und HG-AC

Zusammenfassung der Fallverarbeitung						
Histologischer Typ	Chemo adjuvant	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert		
				N	Prozent	
HG NEC	ja	35	21	14	40,0%	
	nein	108	80	28	25,9%	
	Gesamt	143	101	42	29,4%	
HG AC	ja	5779	2700	3079	53,3%	
	nein	5799	3609	2190	37,8%	
	Gesamt	11578	6309	5269	45,5%	
Gesamt	Gesamt	11721	6410	5311	45,3%	

Tabelle 26: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit für Patienten im Stadium III mit und ohne adjuvante Chemotherapie, getrennt nach HG-NEC und HG-AC

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit									
Histologischer Typ	Chemo adjuvant	Mittelwert ^a				Median			
		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
HG NEC	ja	5,615	1,177	3,308	7,922	2,847	0,615	1,641	4,053
	nein	4,655	0,670	3,342	5,967	1,421	0,287	0,858	1,984
	Gesamt	4,975	0,606	3,786	6,163	1,785	0,283	1,230	2,340
HG AC	ja	12,170	0,137	11,901	12,438	10,828	0,335	10,172	11,484
	nein	8,331	0,127	8,081	8,581	4,654	0,139	4,382	4,927
	Gesamt	10,273	0,096	10,086	10,461	7,118	0,176	6,774	7,462
Gesamt	Gesamt	10,215	0,095	10,029	10,401	7,036	0,172	6,699	7,373

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 27: Paarweise Vergleiche zum Gesamtüberleben für Patienten im Stadium III mit und ohne adjuvante Chemotherapie, getrennt nach HG-NEC und HG-AC

Paarweise Vergleiche						
	Histologischer Typ	Chemo adjuvant	ja		nein	
			Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	HG NEC	ja			2,490	0,115
		nein	2,490	0,115		
	HG AC	ja			525,942	<0,001
		nein	525,942	<0,001		

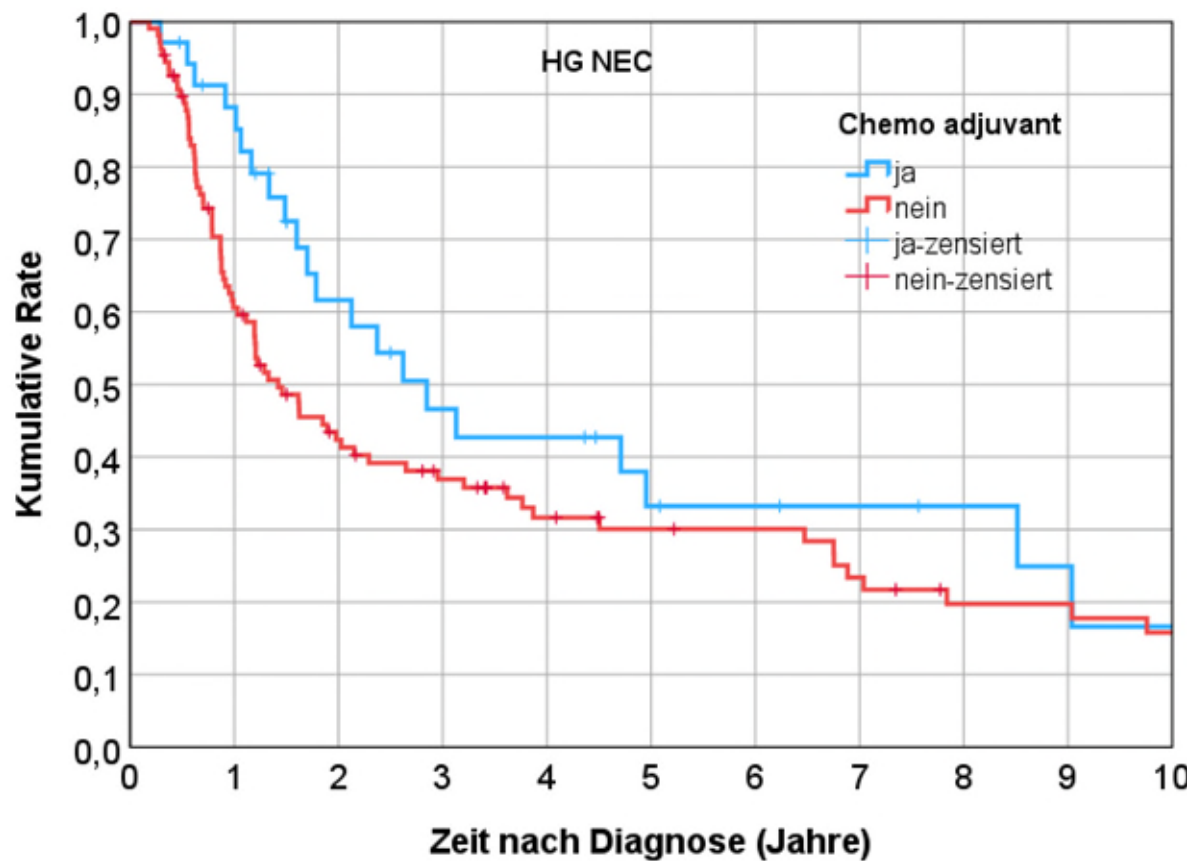


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben Vergleich Überleben zwischen HG NEC mit und ohne adjuvanter CTX im Stadium III

Tabelle 28: Cox-Regression Hazard ratios für Chemo ja vs nein bei HG NEC, univariabel

	p	HR	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
			Untere	Obere
Chemo adjuvant ja vs nein	0,117	0,680	0,420	1,102

Tabelle 29: Cox-Regression Hazard ratios für Chemo ja vs nein bei HG NEC, multivariabel

	p	HR	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
			Untere	Obere
Chemo adjuvant ja vs nein	0,239	0,695	0,379	1,273

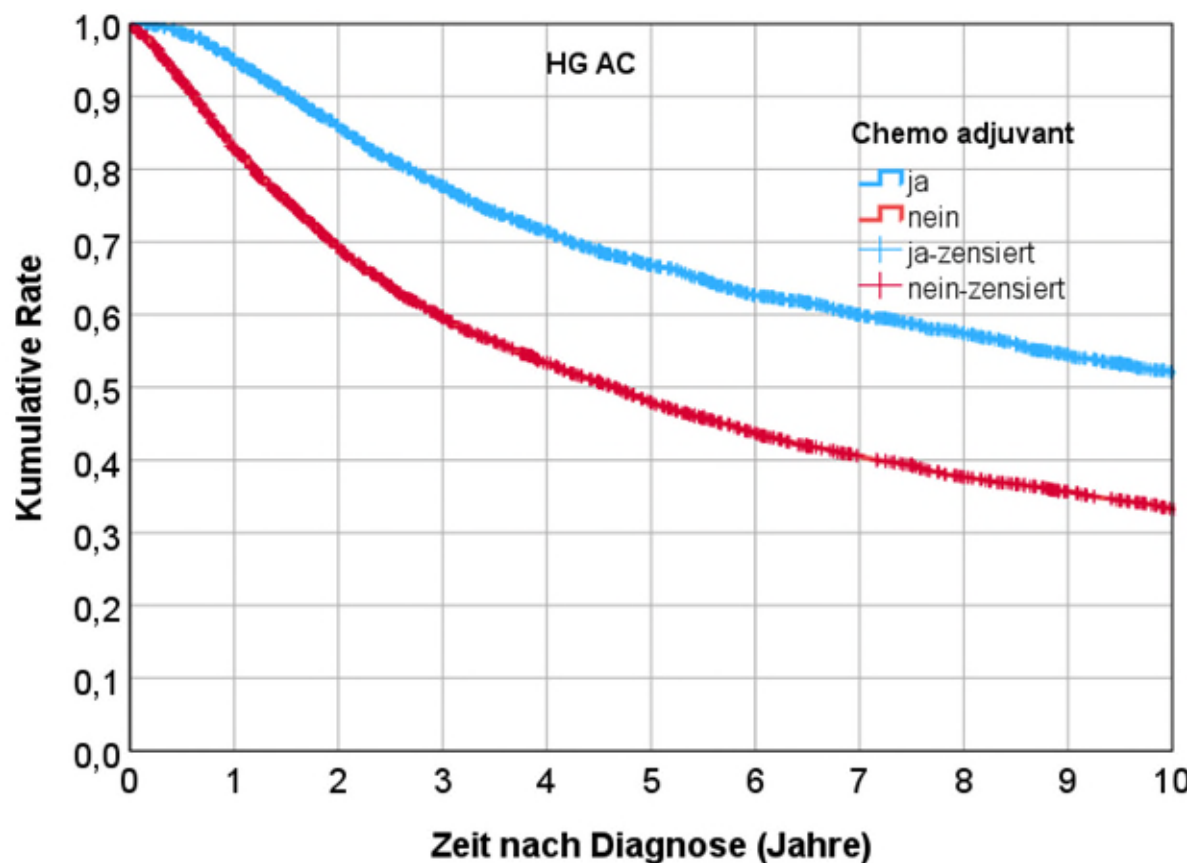


Abbildung 9:Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Überlebens von HG-AC-Patienten mit und ohne adjuvante Chemotherapie im Stadium III

Tabelle 30: Cox-Regression Hazard ratios für Chemo ja vs nein bei HG AC, univariabel

	p	HR	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
			Untere	Obere
Chemo adjuvant	<0,001	0,562	0,534	0,590

Tabelle 31:Cox-Regression Hazard ratios für Chemo ja vs nein bei HG AC, multivariabel

	p	HR	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
			Untere	Obere
Chemo adjuvant	<0,001	0,692	0,656	0,731

3.5.7 Therapieabhängiges Überleben im Vergleich HG-NEC und HG-AC für Chemotherapie bei Kolon Stadium IV

3.5.7.1 Anteile Chemo nach HG NEC und HG AC

Im UICC-Stadium IV erhielten HG-NEC-Patienten geringfügig häufiger eine systemische Chemotherapie als HG-AC-Patienten. Von den 595 HG-NEC-Patienten

wurden 53,4 % chemotherapeutisch behandelt, während dies bei HG-AC-Patienten auf 50,7 % der 15.411 Fälle zutraf, siehe Tab. 32. Der beobachtete Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,191$). Somit bestand kein relevanter Unterschied in der Wahrscheinlichkeit einer chemotherapeutischen Behandlung zwischen HG-NEC-Patienten und HG-AC-Patienten im metastasierten UICC-Stadium IV.

Tabelle 32: Therapieabhängiges Überleben im Vergleich HG-NEC und HG-AC für Chemotherapie bei Kolon Stadium IV

		Histologischer Typ						X ²
		HG NEC		HG AC		Gesamt		
		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	
Chemotherapie	ja	318	53,4%	7816	50,7%	8134		0,191
	nein	277	46,6%	7595	49,3%	7872	49,2%	
	Gesamt	595	100,0%	15411	100,0%	16006	100,0%	

3.5.7.2 Gesamtüberleben nach HG-NEC und HG-AC Stadium IV

Follow up

Die mittlere Follow-up-Zeit in der Gesamtkohorte betrug 9,5 Jahre (95 %-KI: 9,22–9,73), der Median war 8,5 Jahre (95 %-KI: 8,11–8,89), siehe Tab. 33. Bei HG-NEC-Patienten betrug die mittlere Follow-up-Zeit 7,3 Jahre (95 %-KI: 6,23–8,44), während sie bei HG-AC-Patienten bei 9,5 Jahren lag (95 %-KI: 9,28–9,80). Auch die mediane Follow-up-Zeit war bei HG-NEC-Patienten mit 7,3 Jahren (95 %-KI: 6,36–8,19) kürzer als bei HG-AC-Patienten, die einen Median von 8,5 Jahren erreichten (95 %-KI: 8,13–8,87).

Tabelle 33: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit nach HG-NEC und HG-AC Stadium IV

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Histologischer Typ	Schätzer	Mittelwert ^a			Median			
		Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
HG NEC	7,332	0,563	6,229	8,436	7,277	0,467	6,362	8,192
HG AC	9,535	0,133	9,275	9,795	8,501	0,190	8,129	8,873
Gesamt	9,478	0,130	9,223	9,734	8,501	0,199	8,111	8,891

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Kaplan-Meier-Analysen

Im gesamten Beobachtungszeitraum verstarben von insgesamt 16.006 Patienten 13.764 (vgl. Tabelle 34). Bei den HG-NEC-Patienten wurden 540 Todesfälle registriert, bei den HG-AC-Patienten waren es 13.224.

Die mediane Überlebenszeit betrug bei HG-NEC-Patienten 0,56 Jahre (95 %-KI: 0,48–0,63), entsprechend etwa 6,7 Monaten (95 %-KI: 5,76–7,56). HG-AC-Patienten erreichten eine mediane Überlebenszeit von 1,13 Jahren (95 %-KI: 1,10–1,16), entsprechend rund 13,6 Monaten (95 %-KI: 13,20–13,92) (Siehe Tab.35).

Die geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate lag bei HG-NEC-Patienten bei 14,0 %, während sie bei HG-AC-Patienten 31,2 % betrug. Nach fünf Jahren lebten nur noch 7,2 % der HG-NEC-Patienten, während bei HG-AC-Patienten 11,9 % am Leben waren. Diese Unterschiede spiegeln sich deutlich in der Kaplan-Meier-Kurve wider (vgl. Abbildung 10).

Das Gesamtüberleben war bei HG-NEC-Patienten im Vergleich zu HG-AC-Patienten signifikant schlechter ($p < 0,001$).

Tabelle 34: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für Patienten HG-NEC und HG-AC Stadium IV

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
Histologischer Typ	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
HG NEC	595	540	55	9,2%
HG AC	15411	13224	2187	14,2%
Gesamt	16006	13764	2242	14,0%

Tabelle 35: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit für Patienten HG-NEC und HG-AC Stadium IV

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Histologischer Typ	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
HG NEC	1,796	0,181	1,442	2,150	0,556	0,038	0,482	0,630
HG AC	2,966	0,051	2,866	3,066	1,128	0,014	1,101	1,155
Gesamt	2,929	0,050	2,831	3,027	1,114	0,013	1,089	1,140

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 36: Paarweise Vergleiche für Patienten HG-NEC und HG-AC Stadium IV

	Paarweise Vergleiche				
	Histologischer Typ	HG NEC		HG AC	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	HG NEC			132,587	<0,001
	HG AC	132,587	<0,001		

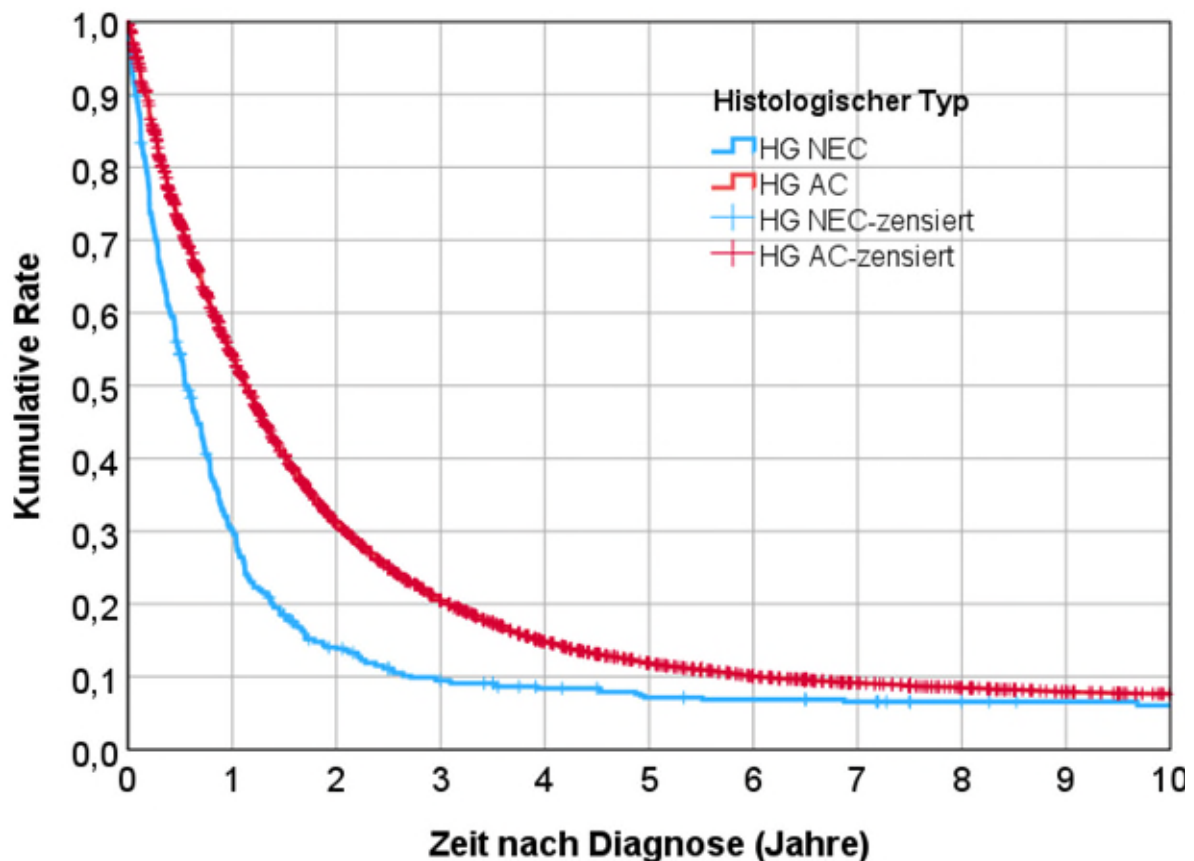


Abbildung 10 : Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben bei Patienten mit UICC IV HG-NEC und HG-AC

3.5.7.3 Gesamtüberleben nach Chemotherapie adjuvant ja vs nein getrennt für HG NEC und HG AC

Zusammenfassend zeigten HG-NEC-Patienten im Vergleich zu HG-AC-Patienten ein insgesamt deutlich schlechteres Gesamtüberleben, unabhängig vom Erhalt einer adjuvanten Chemotherapie. Zwar ließ sich auch bei HG-NEC ein signifikanter Überlebensvorteil durch die adjuvante Therapie feststellen, dieser war jedoch zeitlich begrenzt und nach etwa zwei Jahren weitgehend aufgehoben. Bei HG-AC-Patienten hingegen zeigte die adjuvante Chemotherapie einen besonders deutlichen und über

den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg anhaltenden Überlebensvorteil (Abb. 11).

Vergleich des Überlebens zwischen HG-NEC-Patienten mit und ohne adjuvante Chemotherapie im Stadium IV

Von insgesamt 595 HG-NEC-Patienten erhielten 318 eine adjuvante Chemotherapie. In dieser Gruppe wurden 285 Todesfälle dokumentiert. In der Vergleichsgruppe ohne adjuvante Behandlung (n = 277) traten 255 Todesfälle auf (Tab. 37).

Die mediane Überlebenszeit lag mit adjuvanter Chemotherapie bei 0,79 Jahren (95 %-KI: 0,72–0,87), während sie ohne adjuvante Therapie lediglich 0,31 Jahre (95 %-KI: 0,25–0,37) betrug (Tab. 38).

Die geschätzte 1-Jahres-Überlebensrate lag bei adjuvant behandelten HG-NEC-Patienten bei 38,4 %, während sie in der nicht behandelten Gruppe lediglich 20,9 % betrug. Nach zwei Jahren näherten sich die Überlebenskurven einander stark an: 14,4 % der Patienten mit adjuvanter Therapie waren zu diesem Zeitpunkt noch am Leben, verglichen mit 13,6 % ohne adjuvante Therapie.

Die Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 11) zeigte insbesondere im ersten Jahr nach Diagnose eine deutliche Trennung der Überlebenskurven zugunsten der adjuvant behandelten Patienten. Mit zunehmender Beobachtungszeit schwächte sich dieser Unterschied jedoch ab und war nach rund zwei Jahren nahezu aufgehoben.

Der Unterschied im Gesamtüberleben war hochsignifikant ($p < 0,001$; Tab.39).

In der univariablen Cox-Regression errechnete sich eine Hazard Ratio (HR) von 0,65 (95 %-KI: 0,54–0,76; $p < 0,001$). Dieser Vorteil blieb auch in der multivariablen Analyse bestehen (HR = 0,64; 95 %-KI: 0,53–0,77; $p < 0,001$) (Tab. 40 & 41).

Vergleich des Überlebens zwischen HG-AC-Patienten mit und ohne adjuvante Chemotherapie im Stadium IV

Von insgesamt 15.411 HG-AC-Patienten erhielten 7.816 eine adjuvante Chemotherapie. In dieser Gruppe wurden 6.478 Todesfälle dokumentiert. In der Vergleichsgruppe ohne adjuvante Therapie (n = 7.595) verstarben 6.746 Patienten (Tab. 37).

Die mediane Überlebenszeit betrug bei Patienten mit adjuvanter Chemotherapie 1,55 Jahre (95 %-KI: 1,50–1,59), während sie ohne adjuvante Behandlung lediglich 0,66 Jahre (95 %-KI: 0,63–0,69) erreichte (Tab. 38).

Die geschätzte 1-Jahres-Überlebensrate lag bei adjuvant behandelten HG-AC-Patienten bei 68,8 %, verglichen mit 39,4 % in der nicht behandelten Gruppe. Nach zwei Jahren lebten noch 40,2 % der Patienten mit adjuvanter Therapie, gegenüber nur 22,0 % ohne adjuvante Behandlung. Nach fünf Jahren betrug die Überlebensrate etwa 14,3 % mit adjuvanter Therapie und 9,5 % ohne adjuvante Therapie.

Die Kaplan-Meier-Analyse (vgl. Abbildung 12) zeigte eine deutliche und über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg anhaltende Trennung der Überlebenskurven zugunsten der adjuvant behandelten Patienten. Der Unterschied im Gesamtüberleben war hochsignifikant ($p < 0,001$; Tab. 39).

In der univariablen Cox-Regression ergab sich eine Hazard Ratio (HR) von 0,60 (95 %-KI: 0,58–0,62; $p < 0,001$). Auch nach multivariabler Analyse blieb der Vorteil signifikant bestehen (HR = 0,67; 95 %-KI: 0,64–0,69; $p < 0,001$) (Tab. 42 & 43).

Tabelle 37: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Gesamtüberleben für Patienten im Stadium IV mit und ohne adjuvante Chemotherapie, getrennt nach HG-NEC und HG-AC

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Zusammenfassung der Fallverarbeitung						
Histologischer Typ	Chemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert		
				N	Prozent	
HG NEC	ja	318	285	33	10,4%	
	nein	277	255	22	7,9%	
	Gesamt	595	540	55	9,2%	
HG AC	ja	7816	6478	1338	17,1%	
	nein	7595	6746	849	11,2%	
	Gesamt	15411	13224	2187	14,2%	
Gesamt	Gesamt	16006	13764	2242	14,0%	

Tabelle 38: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit für Patienten im Stadium IV mit und ohne adjuvante Chemotherapie, getrennt nach HG-NEC und HG-AC

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit									
Histologischer Typ		Mittelwert ^a				Median			
		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
HG NEC	ja	1,835	0,209	1,425	2,245	0,791	0,038	0,717	0,866
	nein	1,540	0,253	1,044	2,035	0,307	0,032	0,245	0,369
	Gesamt	1,796	0,181	1,442	2,150	0,556	0,038	0,482	0,630
HG AC	ja	3,522	0,075	3,374	3,670	1,547	0,022	1,503	1,591
	nein	2,382	0,067	2,251	2,513	0,660	0,015	0,631	0,688
	Gesamt	2,966	0,051	2,866	3,066	1,128	0,014	1,101	1,155
Gesamt	Gesamt	2,929	0,050	2,831	3,027	1,114	0,013	1,089	1,140

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 39: Paarweise Vergleiche zum Gesamtüberleben für Patienten im Stadium IV mit und ohne adjuvante Chemotherapie, getrennt nach HG-NEC und HG-AC

Paarweise Vergleiche						
Log Rank (Mantel-Cox)	Histologischer Typ	Chemotherapie	ja		nein	
			Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
	HG NEC	ja			26,148	<0,001
		nein	26,148	<0,001		
	HG AC	ja			862,080	<0,001
		nein	862,080	<0,001		

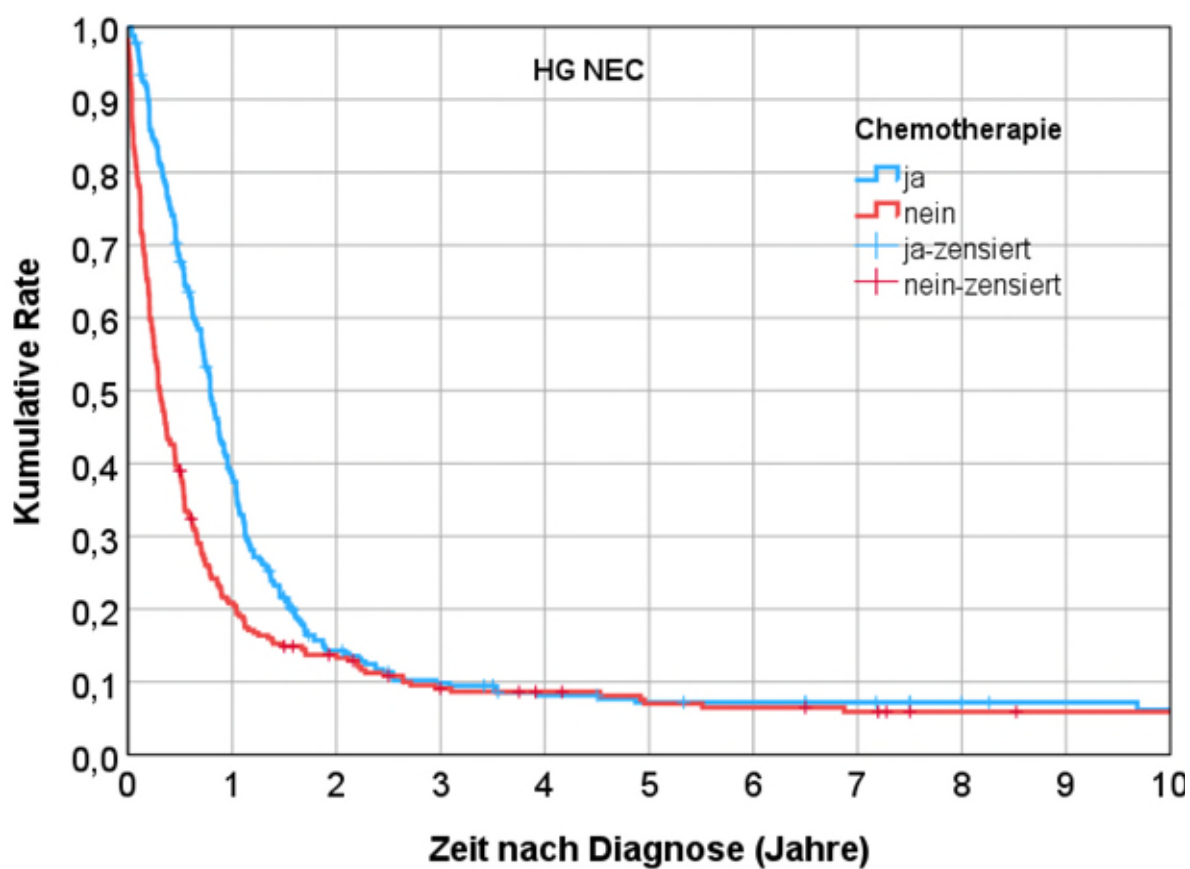


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben Vergleich Überleben zwischen HG NEC mit und ohne adjuvanter CTX im Stadium IV

Tabelle 40: Cox-Regression Hazard ratios für Chemo ja vs nein bei HG NEC Stadium IV, univariabel

	p	HR	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
			Untere	Obere
Chemotherapie	<0,001	0,645	0,544	0,764

Tabelle 41: Cox-Regression Hazard ratios für Chemo ja vs nein bei HG NEC Stadium IV, multivariabel

	p	HR	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
			Untere	Obere
Chemotherapie	<0,001	0,637	0,530	0,767

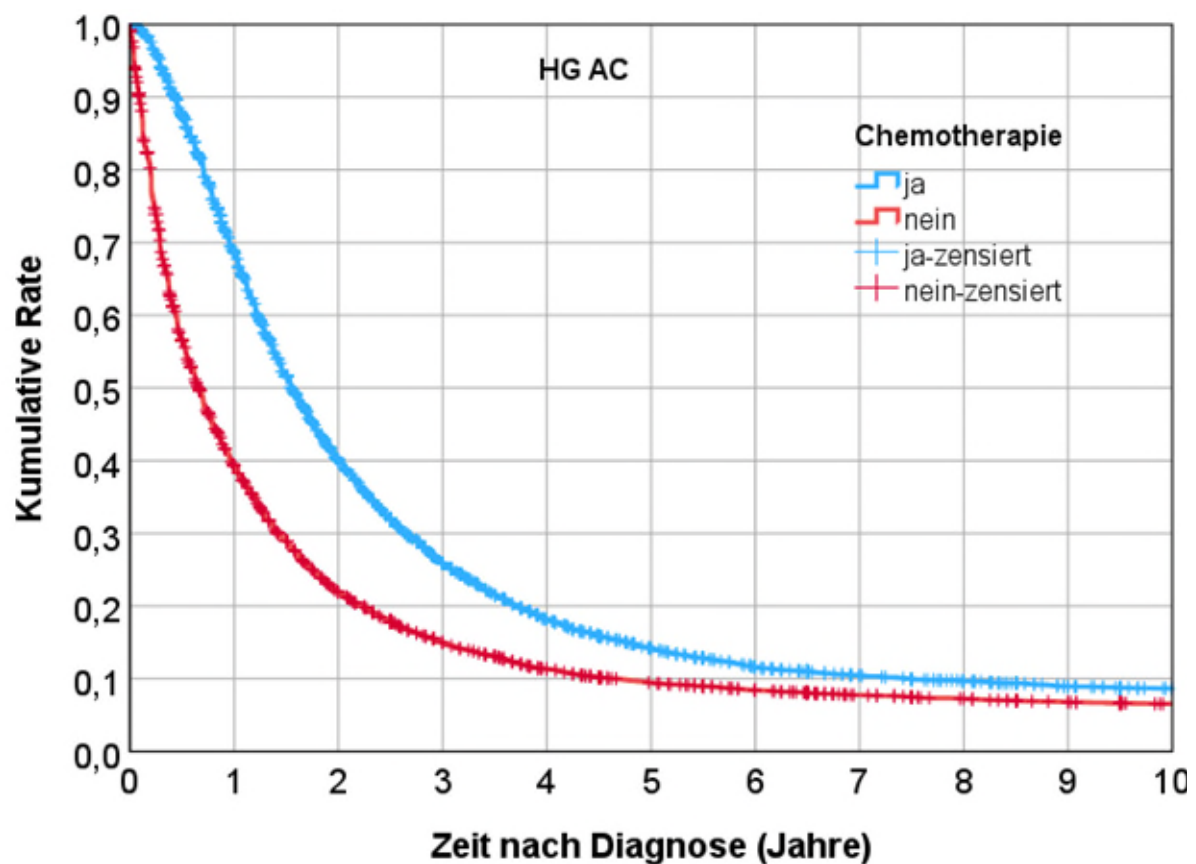


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben Vergleich Überleben zwischen HG AC mit und ohne adjuvanter CTX im Stadium IV

Tabelle 42: Cox-Regression Hazard ratios für Chemo ja vs nein bei HG AC Stadium IV, univariabel

	p	HR	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
			Untere	Obere
Chemotherapie	<0,001	0,603	0,582	0,624

Tabelle 43: Cox-Regression Hazard ratios für Chemo ja vs nein bei HG AC Stadium IV, multivariabel

		p	HR	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
				Untere	Obere
Schritt 1	Chemotherapie	<0,001	0,667	0,644	0,691

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Patienten- und Tumorcharakteristika

Insgesamt wurden 1.257 Fälle mit High-grade neuroendokrinem Karzinom (HG-NEC; 2,2 %) und 55.288 Fälle mit High-grade Adenokarzinom (HG-AC; 97,8 %) erfasst, die zwischen 2000 und 2021 diagnostiziert worden waren (Tab. 5). Bis auf das Alter bei Diagnosestellung unterschieden sich alle untersuchten Variablen signifikant zwischen den Gruppen.

HG-NEC traten häufiger bei Männern auf (56,5 % vs. 52,6 %; $p = 0,007$; Tab. 5). Das mediane Alter bei Diagnose war nahezu identisch (71,8 Jahre [95 %-KI 70,7–72,5] vs. 72,1 Jahre [95 %-KI 72,0–72,3]; $p = 0,027$), der geringe Unterschied war klinisch nicht relevant.

Bezüglich der Lokalisation zeigten sich signifikante Unterschiede: HG-NEC befanden sich häufiger im rechten Kolon (45,7 % vs. 38,1 %) und im Rektum (30,4 % vs. 26,4 %), dagegen seltener im linken Kolon (13,8 % vs. 24,5 %; jeweils $p < 0,001$; Tab. 5). Über die Hälfte der HG-NEC wurden in einem metastasierten Stadium IV diagnostiziert (52,7 % [95 %-KI 49,9–55,5] vs. 30,5 % [95 %-KI 29,9–31,1]; $p < 0,001$; Abb. 2). Frühstadien (UICC I–III) waren dagegen seltener (32,4 % vs. 60,0 %).

Histopathologisch zeigte sich eine höhere Rate kombinierter Lymph- und Veneninvasionen (21,2 % vs. 19,7 %; $p < 0,001$; Tab. 6) und weniger Tumoren ohne Invasion (10,7 % vs. 23,5 %).

In der multivariablen logistischen Regression (Tab. 7) waren ein fortgeschrittenes Tumorstadium (UICC IV; OR 4,51; 95 %-KI 3,16–6,44; $p < 0,001$), eine kombinierte Lymph-/Veneninvasion (OR 1,37; 95 %-KI 1,09–1,71; $p = 0,006$) sowie männliches Geschlecht (OR 0,86; 95 %-KI 0,77–0,97; $p = 0,012$) unabhängige Prädiktoren für HG-NEC.

Fernmetastasen

Bei Diagnosestellung bestanden bei HG-NEC deutlich häufiger Fernmetastasen (55,4 % vs. 32,1 %; $p < 0,001$; Tab. 8). In der logistischen Regression zeigte sich ein rund 2,6-fach erhöhtes Risiko für das Vorliegen von Metastasen (OR 2,63; 95 %-KI 2,35–

2,94; $p < 0,001$), das auch nach Adjustierung signifikant blieb (aOR 2,10; 95 %-KI 1,84–2,38; $p < 0,001$).

Die Leber war die häufigste Metastasierungsstelle (41,1 % vs. 19,4 %; aOR 2,29; 95 %-KI 2,02–2,59; $p < 0,001$; Abb. 3). Ebenfalls häufiger traten Knochenmetastasen (4,5 % vs. 0,9 %; aOR 3,17; 95 %-KI 2,37–4,25; $p < 0,001$), distale Lymphknotenmetastasen (7,3 % vs. 2,9 %; aOR 1,80; 95 %-KI 1,43–2,25; $p < 0,001$) und Nebennierenmetastasen (0,9 % vs. 0,3 %; aOR 2,04; 95 %-KI 1,09–3,83; $p = 0,026$) auf.

Andere Lokalisationen wie Lunge, Gehirn oder Peritoneum zeigten nach Adjustierung keine signifikanten Unterschiede (Tab. 9). Diese Ergebnisse belegen ein deutlich höheres metastatisches Potenzial von HG-NEC mit klarer Leber- und Knochenpräferenz.

Überleben

Die mediane Überlebenszeit im Gesamtkollektiv betrug 3,2 Jahre [95 %-KI 3,1–3,3], mit einer 2-Jahres-Überlebensrate von 58,7 % und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 42,1 % (Tab. 10).

HG-NEC wiesen ein hoch signifikant schlechteres Gesamtüberleben auf (Log-Rank $p < 0,001$; Abb. 4). Die mediane Überlebenszeit betrug 0,8 Jahre [95 %-KI 0,68–0,83; $\approx 9,1$ Monate] gegenüber 3,3 Jahren [95 %-KI 3,2–3,4; $\approx 39,7$ Monate] bei HG-AC.

Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 27,4 % (HG-NEC) gegenüber 59,4 % (HG-AC), die 5-Jahres-Rate 19,1 % vs. 42,6 %.

In der Cox-Regression ergab sich ein über doppelt so hohes Sterberisiko bei HG-NEC (HR 2,16; 95 %-KI 2,03–2,30; $p < 0,001$), das nach Adjustierung signifikant blieb (aHR 1,66; 95 %-KI 1,56–1,76; $p < 0,001$; Tab. 11).

Weitere unabhängige Prognosefaktoren waren höheres Alter (≥ 80 Jahre: aHR 3,89; 95 %-KI 3,68–4,11), fortgeschrittenes Tumorstadium (UICC IV: aHR 5,62; 95 %-KI 5,35–5,90) sowie Lymph- und Veneninvasion (L1 + V1/2: aHR 1,59; 95 %-KI 1,53–1,65). Das weibliche Geschlecht war protektiv (aHR 0,92; 95 %-KI 0,90–0,93).

Abbildung 4 verdeutlicht die frühe und deutliche Trennung der Kaplan-Meier-Kurven zwischen beiden Gruppen. Diese Ergebnisse bestätigen ein signifikant schlechteres Überleben von HG-NEC über alle klinischen Subgruppen hinweg.

Therapie

Deutliche Unterschiede zeigten sich im therapeutischen Vorgehen (Tab. 17–19). HG-NEC wurden signifikant seltener operiert (63,5 % vs. 88,0 %; $p < 0,001$) und erhielten insgesamt seltener multimodale Behandlungsansätze.

Im Stadium III nach R0-Resektion wurde eine adjuvante Chemotherapie nur bei 24,5 % der HG-NEC im Vergleich zu 49,9 % der HG-AC durchgeführt ($p < 0,001$; Tab. 20). Das Gesamtüberleben war bei HG-NEC im Stadium III deutlich schlechter (Median 1,8 Jahre [95 %-KI 1,23–2,34] vs. 7,1 Jahre [95 %-KI 6,77–7,46]; $p < 0,001$; Abb. 7). Der Überlebensvorteil durch adjuvante Chemotherapie war bei HG-NEC nicht signifikant (aHR 0,70; 95 %-KI 0,38–1,27; $p = 0,239$; Tab. 29), bei HG-AC hingegen hochsignifikant (aHR 0,69; 95 %-KI 0,66–0,73; $p < 0,001$; Abb. 9, Tab. 31).

Im metastasierten Stadium IV war die Rate chemotherapeutischer Behandlung vergleichbar (53,4 % vs. 50,7 %; $p = 0,191$; Tab. 32), das Gesamtüberleben jedoch signifikant kürzer bei HG-NEC (0,56 Jahre [95 %-KI 0,48–0,63] vs. 1,13 Jahre [95 %-KI 1,10–1,16]; $p < 0,001$; Abb. 10, Tab. 35).

Unter Chemotherapie zeigte sich ein signifikanter, aber zeitlich begrenzter Überlebensvorteil bei HG-NEC (aHR 0,64; 95 %-KI 0,53–0,77; $p < 0,001$; Abb. 11, Tab. 41), während HG-AC einen anhaltenden und deutlichen Nutzen über den gesamten Beobachtungszeitraum aufwiesen (aHR 0,67; 95 %-KI 0,64–0,69; $p < 0,001$; Abb. 12, Tab. 43).

Zusammenfassend traten HG-NEC häufiger im rechten Kolon auf, zeigten häufiger Gefäßinvasionen und wurden deutlich öfter in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert – Hinweise auf ein insgesamt aggressiveres biologisches Verhalten.

In Bezug auf Therapie zeigten HG-NEC eine geringere Operationsrate, seltener multimodale Therapien und ein signifikant schlechteres Überleben in allen Stadien. Der Effekt der Chemotherapie war bei HG-NEC zeitlich begrenzt, während HG-AC einen klaren und dauerhaften Überlebensvorteil zeigten. Diese Ergebnisse belegen ein insgesamt aggressiveres biologisches Verhalten und eine geringere Therapieansprechrates von HG-NEC.

4 Diskussion

Diese retrospektive, populationsbasierte Analyse stützt sich auf Krebsregisterdaten aus acht deutschen Bundesländern und umfasst damit eine Grundgesamtheit von 37,2

Millionen Einwohnerinnen und Einwohnern. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 23 Jahre (2000–2022) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,5 Jahren. Damit bietet die Studie im internationalen Kontext einen außergewöhnlich langen und stabilen Beobachtungshorizont für hochgradige neuroendokrine Karzinome (HG-NEC) des Kolorektums. Vergleichbare Registerstudien (siehe Tabellen 44, 45 und 46) wie die Untersuchung von Möller et al. (2025) (7) mit 13 Jahren (2009–2021) oder die SEER-Analyse von Shafqat et al. (2018) (53) mit 12 Jahren (2000–2011) umfassten deutlich kürzere Zeiträume. Der aktuelle Stand der Forschung wird in den Tabellen (44,45,46) dargestellt.

Insgesamt wurden 1 257 Fälle kolorektaler HG-NEC identifiziert, was einem Anteil von 2,2 % an allen hochgradigen kolorektalen Karzinomen in unserer Kohorte entspricht. Während frühere Arbeiten überwiegend die Inzidenz von HG-NEC in der Gesamtbevölkerung berichten und hierbei Werte zwischen 0,1 % und 3,9 % angeben (Bernick et al. 2004 (2); Aytac et al. 2014(3); Saclarides et al. 1994(4); Kang et al. 2007(5); Gaffey et al. 1990(6)), beschreibt unsere Analyse somit den relativen Anteil innerhalb der hochgradigen Karzinome.

Zwischen 2000 und 2014 zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg des relativen Anteils von HG-NEC, gefolgt von einer Stabilisierung bei rund 3 % in den Jahren 2015 bis 2020. Ein ähnlicher Trend wurde auch in internationalen Kohorten dokumentiert, darunter eine chinesische Studie (Zhang et al. 2016(23)) sowie US-amerikanischen SEER-Daten (Shafqat et al. 2018 (35)). Als Ursachen gelten eine verbesserte Diagnostik, die flächendeckende Anwendung immunhistochemischer Marker wie Synaptophysin und Chromogranin A, eine präzisere histopathologische Klassifikation sowie ein gesteigertes klinisches Bewusstsein (Möller et al. 2025 (7); Zhang et al. 2016 (23); Shafqat et al. 2018(35)).

Der ab 2021 beobachtete Rückgang dürfte vor allem pandemiebedingt sein. Verschiedene Analysen aus Deutschland und anderen Ländern konnten zeigen, dass die COVID-19-Pandemie zu einem deutlichen Rückgang neu gemeldeter Krebsfälle führte – unter anderem infolge ausgesetzter Vorsorgeprogramme, verschobener elektiver Untersuchungen, verzögerter Meldungen an Krebsregister und einer Fokussierung auf akute Notfälle (Jacob et al. 2021 (59); Brenner et al. 2014(60); Erdmann et al. 2022 (61)).

Klinisch-pathologische Charakteristika

In unserer Kohorte traten HG-NEC häufiger bei älteren Patienten auf, waren überwiegend rechtsseitig lokalisiert (61,4 %) und wurden deutlich häufiger in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert als hochgradige Adenokarzinome (HG-AC). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befanden sich 52,7 % der HG-NEC im Stadium IV (HG-AC: 30,5 %) und 55,4 % wiesen Fernmetastasen auf (HG-AC: 32,1 %).

Die Leber war mit 41,2 % das am häufigsten betroffenen Organ, gefolgt von Knochen (7,5 %), Nebennieren (4,2 %) und distalen Lymphknoten (3,8 %). Hirnmetastasen traten mit 0,6 % äußerst selten auf. In der univariaten Analyse zeigte sich dabei ein signifikant erhöhtes Risiko im Vergleich zu HG-AC (OR = 2,19; 95 %-KI 1,08–4,47; $p = 0,031$), das nach multivariabler Adjustierung nicht mehr statistisch signifikant war (OR = 1,23; 95 %-KI 0,60–2,54; $p = 0,574$). Aufgrund dieser niedrigen Inzidenz erscheint ein routinemäßiges kraniales Staging (CT/MRT) nicht gerechtfertigt und sollte gemäß den ENETS-Leitlinien 2023 (Rindi et al. (28)) sowie den Ergebnissen großer Kohortenanalysen (Alese et al. 2019 (17); Krug et al. 2019 (35); Sorbye et al. 2025(47)) nur bei klinischem Verdacht oder neurologischer Symptomatik erfolgen, da in allen genannten Studien Raten unter 2 % beschrieben werden.

In unserer Kohorte traten kolische NEC überwiegend rechtsseitig auf, wobei die Literatur hierzu kein einheitliches Bild zeigt. Diese Tendenz passt zu den Ergebnissen von Chen et al. (2021) (62) und Bernick et al. (2004) (2). Andere Fallserien berichten dagegen häufiger über distale Lokalisationen, insbesondere mit einem Schwerpunkt im Rektum (Smith et al., 2014) (16). Wodurch diese Unterschiede entstehen, ist bislang nicht abschließend geklärt, jedoch war das Rektum auch bei uns die zweithäufigste Tumorlokalisation. Als mögliche Erklärungen werden die grundsätzlichen biologischen Unterschiede zwischen rechtem und linkem Kolon diskutiert (Bufill, 1990 (63)), einschließlich verschiedener Tumormilieus und molekularer Muster wie MSI- und BRAF-assoziiierter Veränderungen (Yamauchi et al. 2012, 2013 (65, 66); Sorbye et al. 2023 (67)). Ergänzend deuten neuere Daten darauf hin, dass sich auch die mikrobiellen Nischen und die Mikrobiom-Zusammensetzung zwischen rechts- und linksseitigen Kolontumoren unterscheiden (Kreis et al., 2023) (64).

Überleben und Prognosefaktoren

Das mediane Gesamtüberleben (OS) lag bei HG-NEC mit 0,8 Jahren ($\approx 9,1$ Monate) deutlich unter dem von HG-AC mit 3,3 Jahren ($\approx 39,7$ Monate), entsprechend einem

um 66 % erhöhten Sterberisiko (HR = 1,66; 95 %-KI 1,56–1,76; $p < 0,001$). Vergleichbare Befunde wurden auch in mehreren Arbeiten beschrieben, darunter Aytac et al. (2014) (3), Smith et al. (2014) (16), Conte et al. (2016) (14), Shafqat et al. (2015) (53), Alese et al. (2019) (17) sowie Möller et al. (2025) (7) (vgl. Tabellen 44, 45, 46).

Auffällig war, dass der Überlebensnachteil von HG-NEC nicht auf fortgeschrittene Erkrankungsstadien beschränkt blieb, sondern bereits in frühen Stadien erkennbar war (UICC I: HR = 2,27; T1: HR = 1,51).

In der multivariablen Analyse zeigten sich höheres Alter, rechtsseitige Tumorlokalisation, ein fortgeschrittenes Tumorstadium sowie das Vorliegen einer Lymph- oder Veneninvasion (LVI) als unabhängige ungünstige Prognosefaktoren. In der NORDIC-NEC-Studie berichteten Sorbye et al. (2013) (46) ebenfalls prognostisch relevante Faktoren, darunter ein schlechter Performance-Status (PS), ein kolorektaler Primarius, eine Thrombozytose sowie erhöhte LDH-Werte. Conte et al. (2016) (14) identifizierten Stadium, Alter und prätherapeutische LDH als unabhängige Prädiktoren. Dagegen wurde in der Studie von Alese et al. (2019) (17) ein jüngeres Alter (< 65 Jahre) als günstiger Prognosefaktor beschrieben. Shafqat et al. (2015) (53) bestätigten hohes Alter, männliches Geschlecht und Stadium III/IV als negative Prädiktoren.

Unsere Subgruppenanalyse zeigte besonders ausgeprägte Überlebensnachteile bei HG-NEC-Patienten im Alter von 60–69 Jahren (HR = 2,14), bei N1-Befall (HR = 2,02) und bei Tumoren im Rektosigmoidbereich (HR = 3,58).

Therapiecharakteristika

HG-NEC-Patienten erhielten deutlich seltener eine chirurgische Resektion als HG-AC-Patienten (63,5 % vs. 88,0 %; $p < 0,001$). Dieser Unterschied war in allen Stadien erkennbar und besonders ausgeprägt in Stadium IV (53,9 % vs. 79,1 %) sowie in nicht klassifizierbaren Fällen (34,6 % vs. 57,5 %). Auch in frühen Stadien lagen die Resektionsraten bei HG-NEC niedriger. Dieses Muster deckt sich mit internationalen Registeranalysen, die ebenfalls eine zurückhaltendere chirurgische Behandlung dokumentierten wie in den Tabellen 44, 45 und 46 dargestellt.

In der Gesamtkohorte bestand hinsichtlich des Einsatzes einer Chemotherapie kein signifikanter Unterschied (HG-NEC: 37,2 % vs. HG-AC: 35,8 %), allerdings erhielten HG-NEC-Patienten in Stadium III seltener eine adjuvante Therapie (32,3 % vs. 49,6 %; $p < 0,001$). In Stadium IV lagen die Anwendungsraten nahezu gleichauf (49,7 % vs.

47,0 %). Die ENETS-Leitlinien empfehlen in metastasierten Stadien Platin-/Etoposid-Kombinationen, während adjuvante Chemotherapien in Stadium III mangels Evidenz nur zurückhaltend eingesetzt werden sollten (Rindi et al. 2023) (28).

Multimodale Ansätze wie Operation + Chemotherapie (17,7 % vs. 23,6 %) oder Operation + Radiochemotherapie (3,7 % vs. 8,6 %) wurden bei HG-NEC ebenfalls seltener durchgeführt, während eine alleinige Chemotherapie häufiger war (13,2 % vs. 2,6 %). Das mediane OS nach alleiniger Operation lag bei HG-NEC bei 0,82 Jahren (HG-AC: 4,89 Jahre), nach alleiniger Chemotherapie bei 0,46 Jahren (HG-AC: 0,79 Jahre) und nach multimodaler Therapie bei 1,43 Jahren (HG-AC: 4,39 Jahre). Diese Ergebnisse unterstreichen die begrenzten Überlebensgewinne selbst unter intensiver Behandlung, was vermutlich auf die aggressive Tumorbilogie und frühe systemische Dissemination zurückzuführen ist.

Tabelle 44: Aktuelle Studien zur Kolorektalen NEC Teil 1 von 3

Studie	Saclarides et al., Kolorectal, 1994 (4)	Bernick et al., Kolorectal, 2004 (2)	Sorbye et al., Gastrointestinal-NEC (NORDIC NEC),2013 (46)	Sorbye et al., Ann Oncol (NORDIC NEC-2),2025 (47)
Design / Setting	Retrospektiv, monozentrisch	Retrospektiv, monozentrisch	Retrospektiv multizentrisch (12 nordische Kliniken),	Prospektive, multizentrische, populationsbasierte Register- /Kohortenstudie (9 skandinavische Zentren)
Patientenzahl (HG-NEC)	n=39 kolorektale NEC (3,9% von 988 CRC); M:F 25:14; medianes Alter 65,5 J.; Lokalisation: Colon rechts (19), Colon links (11), Rektum (9)	n=38 kolorektale NEC (0,6% von 6.495 CRC); M:F 17:21; medianes Alter 57 J.; Lokalisation: Kolon (17), Rektum (14), Analkanal (6), Appendix (1)	n=305 (nur 82 Kolorectal); davon 252 palliative Chemotherapie, 53 nur Best Supportive Care (BSC)	GI-NEC n=427; davon kolorektal 38,4% (164/427); M:F 61%:39%; Medianalter 68 J.
Follow-up /Einschlusszeitraum	1980–1990 (10 Jahre)	1975–1998(23Jahre); Median-Follow-up 9,4 Mon. (0,6–263,7)	2000–2009 (9 Jahre)	klinische Datenerfassung 2013– 2017, zentrale pathologische Re- Evaluation nach WHO 2019 (2021– 2022)
Metastasierungs- Häufigkeit	38,5% (15/39); Leber 53,3% der metastasierten (8/15)	69,4% (25/36)	K.A.	Metastasenlokalisationen unter GI- NEC: Leber 75% (322/427), Knochen 18% (75/427), Gehirn 1% (5/427)
Wesentliche Therapieergebnisse (inkl. p-Wert, falls verfügbar)	Therapiedaten/Regime und Therapieeffekt (Chemo/RT) im Abstract nicht detailliert berichtet.	OP allein oder multimodal (OP + Chemo ± RT); Chemo meist platinbasiert (v. a. Cisplatin/Etoposid); keine belastbaren	First-line Chemotherapie: Response Rate RR 31%, stable disease SD 33%. Ki-67 Cut-off 55%: RR 15% (<55%) vs 42% (≥55%), p<0,001, aber bessere Überleben bei Ki-67 < 55%. Platin-Regime (Cisplatin-	First-line palliative Chemotherapie (NEC, n=427): ORR 33% (CR 2% + PR 31%), PD 41% („immediate progression“) → DCR 59% ; PFS 3,4 Monate (95%-KI 2,8–3,9); OS 7,4 Monate (95%-KI 6,3–8,4). Second-line Chemotherapie (NEC,

		Vergleiche (klein/heterogen)	vs Carboplatinbasiert): kein signifikanter Unterschied in RR/OS - 80% primäre Colon Tumor wurde operiert	n=217): RR 14%, DCR 31% ; PFS 2,1 Monate (95%-KI 1,8–2,3); OS 4,4 Monate (95%-KI 3,7–5,2). Subgruppe NEC Ki-67 <55% (Regimevergleich): OS 9,9 Monate (95%-KI 4,2–15,6) unter Platin/Etoposid vs. 6,4 Monate (95%-KI 4,9–7,9) unter temozolomidbasierten Regimen; log-rank p=0,743. ALP: OS 9,2 Monate (95%-KI 7,8–10,6) bei normaler ALP vs. 6,3 Monate (95%-KI 5,2–7,4) bei erhöhter ALP; p<0,001. Performance Status: OS 11,2 Monate (95%-KI 8,9–13,4; PS0) vs. 1,2 Monate (95%-KI 0,8–1,6; PS3); p<0,001.
Überleben	6-Mon.-OS 58%, 3-J.-OS 15%, 5-J.-OS 6%; Median-OS: small-cell 5 Mon., intermediate 11 Mon., gut diff. 22 Mon. (p=0,1)	Median-OS 10,4 Mon.; 1-J.-OS 46%, 2-J.-OS 26%, 3-J.-OS 13%	Median-OS: 11 Mon. (Chemo) vs 1 Mon. (BSC). Ki-67: medianes OS 14 (<55%) vs 10 Mon. (≥55%), p<0,001 - NEC in Colon median OS 8 Mon	NEC OS (First-line, n=427): 7,4 Monate (95%-KI 6,3–8,4); 3-Jahres-OS 5%, 5-Jahres-OS 2%. Ohne palliative Chemo: OS 1,9 Monate (n=84).
Zentrale Befunde / Besonderheiten	Stadium signifikant mit Überleben assoziiert (p=0,01); keine Assoziation mit Alter, Geschlecht, Lokalisation, Muster oder Subtyp. Zelluläre Subtypen: small-cell, intermediate-cell, gut differenziert. Morphologische Besonderheit: Small-cell-Karzinome zeigen typische high-grade Merkmale (kleine Zellen, hyperchromatische Kerne, wenig Zytoplasma, hohe Mitosezahl) und ähneln histologisch kleinzelligen Lungenkarzinomen.	Sehr seltene Entität mit schlechter Prognose; kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen small cell und large cell neuroendokrinem Karzinom (Log-Rank p = 0,9)	Negative Prognosefaktoren: schlechter performance status PS, kolorektaler Primarius, Thrombozytose oder LDH↑. Hochproliferative Tumoren (Ki-67 ≥55%) sind chemosensitiver, verlaufen jedoch biologisch aggressiver	Real-world-Kohorte (hoher Anteil älterer/PS eingeschränkter Patienten) → kürzeres OS; hohe primäre Resistenz (PD 41%). Multivariat: OS ungünstig bei schlechtem PS, Ki-67 ≥55%, ALP↑, höherem Alter; weibliches Geschlecht protektiv. PFS ungünstig bei PS und kolorektalem/unklarem Primarius. Klinisch: sehr geringer Benefit bei PS 3.

Tabelle 45: Aktuelle Studien zur Kolorektalen NEC Teil 2 von 3

Studie	Aytac et al., J Visc Surg, 2014 (Kolon/Rektum/Analkanal) (3)	Smith et al., Ann Surg Oncol, 2014 (16)	Conte et al., Clin Colorectal Cancer, 2016 (14)	Alese et al., Gastrointestinal-NEC The Oncologist (NCDB), 2019 (17)
Design / Setting	Retrospektiv, monozentrisch (Cleveland Clinic, USA)	Retrospektiv, monozentrisch (MSKCC, New York)	Retrospektiv, monozentrisch (MD Anderson)	Retrospektiv, nationales US-Register (NCDB)
Patientenzahl (HG-NEC)	n=25 (0,33% der CRC); M:F 8:17; medianes Alter 56,4 J.; Lokalisation: Kolon 36%, Rektum 28%, Analkanal 36%	n=126; M:F 62:64; medianes Alter 56 J.; Primarius: anorektal 47% vs kolisch 53%; Histologie: SCC 39%, LCC 18%, „collision“ (HGNEC + Adenokarzinom) 14%	n=100; M:F 51:49; Medianalter 55 J; Histologie: small-cell 89%, large-cell 8%, mixed 3%	n = 1.861 HG-GI-NEC; davon kolorektal 33,6% (Kolon 18,1% + Rektum 15,5%; ≈625/1.861). Medianalter 63 Jahre; M:F 53,3%:46,7%. Häufigste Primarien: Pankreas 19,4%, Ösophagus 17,8%, Kolon 18,1%, Rektum 15,5%, Analkanal 7,5% u. a.
Follow-up /Einschlusszeitraum	06/1993–04/2011 (17,8 J.); Follow-up: Mean 33,7 ± 8,4 Mon.; Median 17,2 Mon. (Range 4,2–153,3)	01/1991-10/2010(19,8 Jahre), median-Follow-up 9 Mon.	1991–2013 (22 Jahre); median-Follow-up 12,5 Mon.	2004–2013 (10 Jahre)
Metastasierungs-Häufigkeit	36% (9/25); Muster (n=9): Leber-only 55,6% (5/9), Lunge-only 22,2% (2/9), Leber+Gehirn 11,1% (1/9), Leber+Lunge+Gehirn 11,1% (1/9); Leberbeteiligung 77,8% (7/9)	67% (85/126); Leber 51%, Lunge 8%, Knochen 7%, Peritoneum 5%, Gehirn 2%	64% (64/100); Metastasenorte (bei dokumentierten Fällen): Leber 92% (Leber-only 57%), Fern-LK 33%, Peritoneum 14%, Lunge 12%, Knochen 6%, Gehirn 3%	Stadium IV 64,6%; Metastasenorte: Leber 22,3%, Knochen 5,0%, Lunge 4,8%, Gehirn 1,6%
Wesentliche Therapieergebnisse (inkl. p-Wert, falls verfügbar)	Stadienabhängig: Stadium IV palliativ (OP nur bei Symptomatik, keine Metastasenresektion; OP+CT n=4, CT±RT n=4, keine Therapie n=1); Stadium I–III überwiegend kurativ (OP allein n=4, OP+CT n=5, OP+RT+CT n=5; 2 Ausnahmen). CT: Etoposid-basiert oder Topotecan; bei Wechsel u. a. FOLFOX bzw.	Ohne Metastase (M0): - waren 41 Patienten, davon OP 29 (71%), - Median OS : 27.4 Mon. (OP) vs 20,3 Mon (kein OP) P=0,17 metastasiert: Response auswertbar bei 48/85 (56%); davon platinbasiert 77% (37/48) vs 5-FU 23% (11/48); Response platin: HGNEC 70%	Metastasiert (First-line, palliativ): Chemotherapie bei n=78; davon 88% platinbasiert (69/78). Häufigste Regime: Cisplatin/Etoposid n=34 (31%), Cisplatin/Irinotecan n=35 (32%), nicht platinbasiert n=8 (10%). Ansprechen (First-line): ORR 42%	Chemo vs. keine Chemo: medianes OS 11,2 vs. 1,7 Mon; HR 0,43 (95%-KI 0,39–0,48), p<0,001. Multiagent vs. Single-agent: HR 0,72 (95%-KI 0,56–0,93), p=0,012; keine Chemo vs. Single-agent: HR 2,04 (95%-KI 1,55–2,67), p<0,001. Academic center: univariat HR 0,88 (95%-KI 0,79–0,99), p=0,034; multivariat HR

	Adriamycin+Vincristin; RT 45,0–50,4 Gy	(23/33), Collision 75% (3/4); 5-FU: HGNEC 43% (3/7), Collision 50% (2/4). Zweitlinie: 31% (11/35). Chemo- Response: median OS 14,8 vs 7,6 Mon., p<0,001. Primariusresektion (metastasiert) ohne OS- Vorteil, p=0,44.	(PR 32%, CR 10%). Second-line: ORR 15% (nur PR; keine CR).	0,89 (95%-KI 0,79–0,99), p=0,046. Interaktion Alter×Zentrum: p=0,045 (18–65 J: Community vs. Academic HR 1,23 [95%-KI 1,05–1,44], p=0,012).
Überleben	Stadium IV schlechter als I– III (p=0,01); 3 Jahre OS: I 75%, II 100% (n=1), III 43%, IV 17%; Rezidive nach kurativer OP häufig, meist fernmetastatisch	Gesamt: median OS 13,2 Mon.; 3-J-OS 8,7%. Metastasiert vs lokalisiert: median OS 10 vs 27 Mon., p<0,001; 3-J-OS 5% vs 18%	Gesamt: medianes OS 14,7 Mon. (95%-KI 10,2–19,19); 2-J-OS 23%, 5-J-OS 8%. Lokalisiert vs. metastasiert: 20,63 Mon. (95%-KI 12,86– 28,39) vs. 8,7 Mon. (95%-KI 6,96–10,43), p<0,001. Lokalisiert: OP + perioperative Therapie vs. OP allein: 20,4 vs. 15,4 Mon., p=0,08 (Trend).	Median-OS gesamt ca. 9,3 Mon (kein Zeittrend 2004– 2008 vs. 2009–2013; Log- rank p=0,9996). Resektion 27,9%: medianes OS 13,3 Mon, 5-J-OS 21,5% (selektierte Gruppe).
Zentrale Befunde / Besonderheiten	Schlechte Prognose; Symptome: rektale Blutung 36%, Schmerz 32%, 16% asymptomatisch; Stadium zentraler Prognosefaktor	Bei lokalisierter Erkrankung war eine Primariusresektion univariat nicht mit einem signifikant besseren OS assoziiert (median 27,4 vs. 20,3 Monate; p=0,17), Resektion nicht signifikant mit OS assoziiert (lokalisiert/metastasiert). Multivariat günstig: Collision-Tumor und kein metastasiertes Stadium; Bei Stadium IV ist Chemo-Response der entscheidende prognostische Faktor; Zelltyp (SCC/LCC/mixed) nicht prädiktiv. Zudem Erstbericht moderner 5- FU-Regime (FOLFOX/FOLFIRI) mit	Univariat und multivariat waren Stadium, Alter und prätherapeutisches LDH signifikant mit OS assoziiert (unabhängige Prognosefaktoren). Im lokalisierten Stadium Trend zugunsten eines multimodalen Vorgehens (OP + neo- und/oder adjuvante Therapie). Im metastasierten Setting platinbasierte CT als Standard mit moderater ORR, jedoch kurzem OS; Zweitlinie deutlich geringere Wirksamkeit.	Behandlung im akademischen Zentrum, jüngeres Alter (<65 J) und Chemotherapie prognostisch günstig; Multiagent > Single-agent > keine Chemo. Frühstadien: Resektion allein ungünstiger als Resektion mit (neo)adjuvanter Therapie (Hinweis auf Mikrometastasen). R1 vs. R0 ungünstig: HR 1,95 (95%-KI 1,56–2,44), p<0,001. Gehirnmetastasen selten (1,6%).

		insgesamt geringerer RR als platinbasiert.		
--	--	---	--	--

Tabelle 46: Aktuelle Studien zur Kolorektalen NEC Teil 3 von 3

Studie	Shafqat et al., Dis Colon Rectum, 2015 (SEER) (53)	Möller et al., Int J Cancer, 2025 (7)	Al-Shameri et al. (Deutschland), 2026
Design / Setting	Retrospektiv, populationsbasiert (SEER, USA), Vergleich mit HGAC	Retrospektiv, populationsbasiert (16 deutschen Krebsregister)	Retrospektiv, populationsbasiert (Krebsregisterdaten aus 8 deutschen Bundesländern; Grundgesamtheit ca. 37,2 Mio.), Vergleich HG-NEC vs. HG-AC
Patientenzahl (HG-NEC)	NEC n=1.367; Subtypen: Small-cell 363 (27%), Large-cell 106 (8%), NEC-NOS 898 (66%); Vergleich: HGAC n=72.533	NEC gesamt n=3.536 (Kolon n=2.220, Rektum n=1.316) von 12.602 kolorektalen NEN (28,1%)	HG-NEC 1.257 vs HG-AC 55.288; Männer 56,5% vs 52,6% (p=0,007); Medianalter 71,8 vs 72,1 J (p=0,027)
Follow-up /Einschlusszeitraum	2000-2011 (11 Jahre), Follow-up bis 31.12.2011; mittlere Follow-up-Zeit zensierter Pat. 4,7 Jahre	2009–2021 (12 Jahre); relatives 5-J-Überleben per Periodenansatz 2017–2021	Diagnose 2000–2022(22 Jahre); median-Follow-up 11,5 Jahre (95 %-KI: 11,33–11,59)
Metastasierungs-Häufigkeit	57,9% (791/1.367); metastasiert nach Subtyp: Small-cell 64%, NEC-NOS 56%, Large-cell 47% (p<0,0001)	UICC IV bei Diagnose: kolorektale NEC 1.560/3.536 = 44,1%; Kolon-NEC 1.048/2.220 = 47,2%; Rektum-NEC 512/1.316 = 38,9%	M1 bei Diagnose (HG-NEC vs. HG-AC): 55,4% vs. 32,1% (p<0,001). Häufigster Ort: Leber 41,1% vs. 19,4% (p<0,001). Weitere Orte bei HG-NEC: Fern-LK 7,0%, Knochen 4,5%, Nebenniere 0,9%; Hirnmetastasen selten.
Wesentliche Therapieergebnisse (inkl. p-Wert, falls verfügbar)	Stadium I–III: OP 88% (440/502). Ohne OP: median OS 10 Mon (95% CI 6–14); mit OP: 21 Mon (95% CI 16–28); log-rank p=0,0017. Lokalexzision (n=26) vs Kolektomie (n=414): median OS 21 Mon in beiden Gruppen. Histologie: Non-small-cell 21 vs 6 Mon (p<0,0001); Small-cell 18 vs 14 Mon (p=0,95).	k.A.	OP + Chemo mit begrenztem Nutzen; HG-NEC deutlich schlechteres OS vs. HG-AC (aHR 1,66; 95 % KI 1,56–1,76; p < 0,001)
Überleben	NEC: median OS 7,1 Mon (95% CI 7,0–8,0); 5-J-RS 16,3%. Stadium I–IV: I 28,0/57,4%; II	- Relatives 5-J-Überleben (RS; 2017–2021): Kolon-NEC 20,5% (95%-KI 17,6–23,4), Rektum-NEC 19,2% (95%-KI 15,7–22,6).	OS (HG-NEC vs. HG-AC): median 9,6 Mon. (0,8 J) vs. 39,6 Mon. (3,3 J); Log-Rank p<0,001. 2-J-OS: 27,4% vs. 59,4%; 5-J-OS: 19,1% vs. 42,6%. Cox: HR 2,16 (95%-

	40,0/56,4%; III 13,1/26,3%; IV 4,0/3,0%. HGAC: median OS 36,0 Mon (95% CI 35,0– 36,0); 5-J-RS 50,2%. Stadium I–IV: I 120,0/86,4%; II 84,0/77,0%; III 45,0/53,7%; IV 9,1/7,5%.	Frauen höheres RS als Männer: Kolon- NEC 23,5% (95%-KI 19,2–27,8) vs. 17,5% (95%-KI 13,6–21,4); Rektum- NEC 25,3% (95%-KI 19,0–31,6) vs. 15,3% (95%-KI 11,3–19,3).	KI 2,03–2,30; p<0,001), aHR 1,66 (95%-KI 1,56–1,76; p<0,001).
Zentrale Befunde / Besonderheiten	Inzidenztrend: kolorektales NEC zunehmend (APC +2,2%, p=0,035). NEC in allen Stadien prognostisch schlechter als HGAC; Small-cell ungünstiger (5-J-RS 9,5% vs Large-cell 18,3% vs NEC-NOS 18,9%). Multivariat: Alter↑, männlich, Stadium III/IV und Small-cell → schlechteres RS; kein Unterschied nach Race/Lokalisation. Kein signif. RS-Trend bei NEC (APC –1,1%, p=0,06) vs Verbesserung bei HGAC (APC +0,7%, p<0,00001). Klinisch: OP-Vorteil bei frühstadialem Non- small-cell (nicht bei Small-cell); Small-cell mit höherer Metastasierungsrate.	Die Inzidenz der NEC blieb konstant, während NET (v. a. <55 Jahre) und MiNEN zunahm. Der NET-Anstieg wird u. a. mit CRC-Screening, verbesserter Diagnostik und Klassifikationsänderungen erklärt; der MiNEN-Anstieg plausibel mit Einführung der morphologischen Kategorie. NEC/MiNEN im Kolon wurden häufiger in höheren Stadien diagnostiziert. Bei NEC zeigte die Lokalisation (Kolon vs. Rektum) keinen relevanten Unterschied im relativen 5-Jahres-Überleben (20,5% vs. 19,2%); prognostisch dominierte das Stadium. Frauen wiesen ein höheres relatives 5-Jahres-Überleben auf als Männer. Insgesamt beeinflusste das Stadium das Überleben von NEC und MiNEN stark (niedrige Stadien deutlich bessere Prognose).	HG-NEC präsentierte sich im Vergleich zu HG-AC als biologisch und klinisch aggressivere Entität, mit häufiger rechtsseitiger Tumorlokalisierung, häufiger fortgeschrittener Erkrankung bei Diagnosestellung und häufiger Lymph- /Veneninvasion. Fernmetastasen bei Diagnose traten bei HG-NEC häufiger auf; die Leber war in beiden Gruppen der häufigste Metastasenort, während Hirnmetastasen selten waren. Das Gesamtüberleben war bei HG-NEC deutlich schlechter und HG-NEC blieb auch nach Adjustierung ein unabhängiger negativer Prognosefaktor. Therapeutisch wurden HG-NEC-Patienten seltener operiert und erhielten nach kurativer Resektion im Stadium III seltener adjuvante Chemotherapie, ohne nachweisbaren signifikanten adjuvanten Überlebensvorteil; im metastasierten Stadium zeigte Chemotherapie einen signifikanten, jedoch klinisch begrenzten Überlebensseffekt.

aHR = adjusted Hazard Ratio (adjustierte Hazard Ratio), ALP = Alkalische Phosphatase, APC = Annual Percent Change (jährliche prozentuale Veränderung), BSC = Best Supportive Care, CR = Complete Response (Komplettremission), CRC = Colorectal Cancer (kolorektales Karzinom), CT = Chemotherapie, DCR = Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate = CR+PR+SD), ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (Performance-Status-Skala), FOLFOX = 5-FU/Leucovorin/Oxaliplatin, FOLFIRI = 5-FU/Leucovorin/Irinotecan, GI = Gastrointestinal, Gy = Gray (Strahlendosis-Einheit), HG-AC/HGAC = High-grade Adenokarzinom, HG-NEC/HGNEC = High-grade neuroendokrines Karzinom, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, LDH = Laktatdehydrogenase, LK = Lymphknoten, LCC = Large-cell carcinoma (großzelliges Karzinom), MiNEN = Mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm, MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center, NCDB = National Cancer Database, NEC = Neuroendokrines Karzinom, NEC-NOS = Neuroendokrines Karzinom – not otherwise specified, OP = Operation, ORR = Objective Response Rate (Ansprechrate = CR+PR), OS = Overall Survival (Gesamtüberleben), PD = Progressive Disease (Progression), PFS = Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben), PR = Partial Response (partielle Remission), PS = Performance Status, RR = Response Rate (Ansprechrate), RS = Relatives Überleben, RT = Radiotherapie (Strahlentherapie), SCC = Small-cell carcinoma (kleinzelliges Karzinom), SD

Limitationen

Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit sind mehrere methodische Einschränkungen zu berücksichtigen.

Erstens beruht die Studie auf einem retrospektiven, registerbasierten Design und ist somit von der Genauigkeit, Vollständigkeit und Konsistenz der Krebsregisterdaten abhängig. Eine Fehlklassifikation oder Untererfassung einzelner Parameter wie Tumormorphologie, Grading oder Tumorstadium kann daher nicht vollständig ausgeschlossen werden. Insbesondere Veränderungen der histopathologischen Kriterien und Kodiersysteme (z. B. wiederholte Anpassungen der WHO-Klassifikation und der ICD-O-Codes) im Verlauf des langen Erhebungszeitraums von 2000 bis 2022 könnten die Zuordnung und Vergleichbarkeit einzelner Fälle beeinflusst haben.

Zweitens lagen keine Informationen zu molekularen Tumorprofilen, zum Allgemeinzustand oder zu Begleiterkrankungen der Patienten vor. Ebenso war die Therapieintention (kurativ vs. palliativ) in den Registern nicht explizit dokumentiert. Dadurch konnte nicht ausgeschlossen werden, dass biologische Unterschiede oder Selektionsfaktoren die Behandlungswahl und Prognose beeinflussten. Zudem standen keine detaillierten Angaben zu Chemotherapieregimen, Dosierungen oder Therapieansprechen zur Verfügung, was die Bewertung der Behandlungseffektivität einschränkt. Die dokumentierten Therapiedaten spiegeln somit die klinische Routine wider, nicht jedoch standardisierte prospektive Behandlungsprotokolle, wodurch institutionelle Unterschiede in der Versorgung möglich sind.

Drittens zeigte sich innerhalb der HG-NEC-Kohorte ein relativ hoher Anteil nicht klassifizierbarer oder unvollständig stadierter Fälle (X/kA). Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, dass viele dieser Patienten bereits bei Diagnosestellung ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Krankheitsstadium sowie einen eingeschränkten Allgemeinzustand aufwiesen, was in der klinischen Praxis häufig zu einer primär palliativen Behandlungsstrategie führt.

Trotz dieser Limitationen bietet die Studie durch ihre große Fallzahl, das populationsbasierte Design und den außergewöhnlich langen Beobachtungszeitraum belastbare und repräsentative Erkenntnisse zu den klinischen Merkmalen, Therapieansätzen und Überlebensdaten kolorektaler HG-NEC im Vergleich zu HG-AC in Deutschland. Damit leistet sie einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis dieser seltenen, aber klinisch hochrelevanten Tumorentität.

Zukünftige Perspektiven:

Zur nachhaltigen Verbesserung der Prognose und Therapie kolorektaler High-grade-neuroendokriner Karzinome (HG-NEC) sind künftig prospektive Studien mit klar definierten, standardisierten diagnostischen und therapeutischen Protokollen erforderlich. Von zentraler Bedeutung ist dabei die Integration moderner molekularpathologischer Verfahren, um biologische Subtypen genauer zu charakterisieren und potenzielle therapeutische Zielstrukturen zu identifizieren. Auf dieser Grundlage könnten künftig personalisierte Behandlungsstrategien entwickelt werden, die über konventionelle Chemotherapie hinausgehen. Insbesondere klinische Studien mit innovativen Therapieansätzen, wie Immuncheckpoint-Inhibitoren oder zielgerichteten Wirkstoffen, bieten die Möglichkeit, neue Behandlungsoptionen zu etablieren und die bislang ungünstige Prognose dieser aggressiven Tumorentität langfristig zu verbessern.

5 Zusammenfassung

Hochgradige neuroendokrine Karzinome (HG-NEC) des Kolorektums stellen eine seltene und hochaggressive Subgruppe kolorektaler Karzinome dar und machen weniger als ein Prozent aller Fälle aus. Aufgrund der geringen Inzidenz ist die Evidenz zum klinischen Verlauf und zur optimalen Therapie begrenzt; Therapieentscheidungen werden daher häufig aus Protokollen des kleinzelligen Lungenkarzinoms abgeleitet. Die vorliegende Arbeit liefert eine der bislang umfassendsten populationsbasierten Analysen kolorektaler HG-NEC in Deutschland auf Grundlage bundesweiter Krebsregisterdaten.

Zielsetzung

Vergleich von kolorektalen HG-NEC und hochgradigen Adenokarzinomen (HG-AC) hinsichtlich klinisch-pathologischer Charakteristika, Therapiestrategien, Metastasierungsmuster und Gesamtüberleben (OS).

Methoden

Es wurde eine retrospektive, populationsbasierte Analyse unter Verwendung von Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) durchgeführt. Eingeschlossen wurden 412.132 Patientinnen und Patienten mit Diagnose eines kolorektalen Karzinoms zwischen 2000 und 2022 aus acht deutschen Bundesländern. Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit HG-NEC oder HG-AC wurden anhand der ICD-O-3-Morphologiecodes identifiziert. Die statistische Auswertung umfasste deskriptive Vergleiche, Chi-Quadrat- und t-Tests, eine logistische Regression zur Abschätzung des Metastasierungsrisikos, Kaplan–Meier-Analysen zur Überlebensschätzung sowie multivariable Cox-Regressionen zur Identifikation unabhängiger Prognosefaktoren.

Ergebnisse

Unter 56.545 hochgradigen kolorektalen Karzinomen wurden 1.257 Fälle (2,2 %) als HG-NEC klassifiziert. HG-NEC-Patientinnen und -Patienten wiesen bei Diagnosestellung häufiger eine metastasierte Erkrankung auf (UICC-Stadium IV: 52,7 % vs. 30,5 % bei HG-AC; $p < 0,001$). Die Leber war der häufigste Metastasierungsort (41,1 % vs. 19,4 %), gefolgt von Peritoneal- und Knochenmetastasen. HG-NEC war signifikant mit männlichem Geschlecht, rechtsseitiger Tumorlokalisation, fortgeschrittenem Stadium und Gefäßinvasion assoziiert. In der multivariablen Analyse war HG-NEC mit einem mehr als verdoppelten Risiko für Fernmetastasen verbunden (aOR = 2,10; 95 %-KI 1,84–2,38; $p < 0,001$). Das mediane Gesamtüberleben war bei HG-NEC deutlich kürzer als bei HG-AC (0,8 vs. 3,3 Jahre; HR = 1,66; 95 %-KI 1,56–1,76; $p < 0,001$). Operative Eingriffe wurden bei HG-NEC seltener durchgeführt als bei HG-AC (63,5 % vs. 88,0 %; $p < 0,001$), während die Chemotherapieraten zwischen den Gruppen vergleichbar waren (37,2 % vs. 35,8 %).

Schlussfolgerung

Kolorektale HG-NEC bilden eine eigenständige und hochaggressive Tumorentität, die typischerweise in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird und mit einer höheren Metastasenlast sowie einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben im Vergleich zu HG-AC einhergeht. Trotz einer ähnlichen Nutzung systemischer Chemotherapie wurde eine operative Therapie bei HG-NEC deutlich seltener durchgeführt. Diese Ergebnisse unterstreichen den Bedarf an entitätsspezifischen Therapiestrategien sowie an prospektiven Studien zu dieser seltenen, klinisch jedoch hochrelevanten Subgruppe kolorektaler Karzinome.

Zukunftsperspektiven

Zur Verbesserung von Prognose und Therapieergebnissen bei kolorektalen HG-NEC sind künftig prospektive und idealerweise multizentrische Studien erforderlich, die standardisierte diagnostische Pfade und harmonisierte Behandlungskonzepte integrieren. Eine erweiterte molekulare Charakterisierung sollte implementiert werden, um biologische Subtypen besser zu definieren und potenzielle therapeutische Zielstrukturen zu identifizieren. Darüber hinaus könnten klinische Studien zu neuen systemischen Therapien, einschließlich Immuncheckpoint-Inhibitoren und zielgerichteter Therapien, den Weg zu stärker personalisierten Behandlungsansätzen ebnen. Langfristig sind solche Forschungsansätze essenziell, um evidenzbasierte Managementstrategien zu etablieren und die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen und Patienten mit dieser seltenen und aggressiven Tumorentität zu verbessern.

Summary

High-grade neuroendocrine carcinomas (HG-NEC) of the colorectum represent a rare and highly aggressive subtype of colorectal cancer, accounting for less than one percent of all cases. Due to their low incidence, evidence on clinical behavior and optimal management remains limited, and treatment decisions are often extrapolated from small-cell lung cancer protocols. This study provides one of the most comprehensive population-based analyses of colorectal HG-NEC in Germany based on nationwide cancer registry data.

Objectives

To compare colorectal HG-NEC and high-grade adenocarcinomas (HG-AC) with respect to clinicopathological characteristics, therapeutic strategies, metastatic patterns, and overall survival (OS).

Methods

A retrospective population-based analysis was conducted using data from the Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT), comprising 412,132 patients diagnosed with colorectal cancer between 2000 and 2022 across eight German federal states. Patients aged ≥ 18 years with HG-NEC or HG-AC were identified according to ICD-O-3 morphology codes. Statistical analyses included descriptive comparisons, chi-square and t-tests, logistic regression to assess metastatic risk, Kaplan–Meier survival estimation, and multivariable Cox regression to identify independent prognostic factors.

Results

Among 56,545 high-grade colorectal carcinomas, 1,257 (2.2%) were classified as HG-NEC.

Patients with HG-NEC presented more frequently with metastatic disease (UICC stage IV: 52.7% vs. 30.5% in HG-AC; $p < 0.001$). The liver was the predominant metastatic site (41.1% vs. 19.4%), followed by peritoneal and bone involvement.

HG-NEC was significantly associated with male sex, right-sided tumor location, advanced stage, and vascular invasion.

In multivariable analysis, HG-NEC was linked to a more than twofold increased risk of distant metastases (aOR = 2.10; 95% CI 1.84–2.38; $p < 0.001$).

Median overall survival was markedly shorter in HG-NEC (0.8 years) compared with HG-AC (3.3 years; HR = 1.66; 95% CI 1.56–1.76; $p < 0.001$).

Surgery was performed less frequently in HG-NEC (63.5%) than in HG-AC (88.0%; $p < 0.001$), while chemotherapy rates were comparable between groups (37.2% vs. 35.8%).

Conclusion

Colorectal HG-NEC represents a distinct and highly aggressive tumor entity that is typically diagnosed at an advanced stage and associated with a higher metastatic burden and significantly poorer overall survival compared with HG-AC. Despite similar chemotherapy utilization, surgical treatment was performed less frequently in HG-NEC. These findings underscore the urgent need for disease-specific therapeutic strategies and prospective studies focusing on this rare but clinically relevant subtype of colorectal cancer.

Future Perspectives

To improve the prognosis and therapeutic outcomes of colorectal HG-NEC, future prospective and ideally multicenter studies are required, integrating standardized diagnostic pathways and harmonized treatment protocols. Advanced molecular profiling should be implemented to better characterize biological subtypes and to identify potential therapeutic targets. Furthermore, clinical trials evaluating novel systemic agents, including immune checkpoint inhibitors and targeted therapies, may pave the way toward more personalized treatment approaches. In the long term, such research efforts are essential to establish evidence-based management strategies and to improve survival outcomes for patients with this rare and aggressive tumor entity.

6 Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

¹⁸ F-FDG PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluordesoxyglukose
5-FU	5-Fluorouracil
⁶⁸ Ga-DOTA-PET/CT	Gallium-68-DOTA-Positronen-Emissions-Tomographie
Abb.	Abbildung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALP	Alkalischer Phosphatase

aOR	adjustierte Odds Ratio
APC	Annual Percent Change (jährliche prozentuale Veränderung)
BSC	Best Supportive Care
ca.	zirka
CgA	Chromogranin A
CR	Complete Response (Komplettremission)
CRC	Colorectal Cancer (kolorektales Karzinom)
CTX	Chemotherapie
CTX/CT	Chemotherapie
DRC	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate = CR+PR+SD)
FOLFIRI	5-FU/Leucovorin/Irinotecan
FOLFOX	5-FU/Leucovorin/Oxaliplatin
GI	Gastrointestinal
Gy	Gray (Strahlendosis-Einheit)
HG-AC/HGAC	High-grade Adenokarzinom
HG-NEC/HGNEC	High-grade neuroendokrines Karzinom
HPF	Hochfeldsicht
HR	Hazard Ratio
HR	Hazard Ratio
INSM1	Insulinom-assoziiert 1
IQR	Interquartilsabstand
k.A. oder kA	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LCC	Large-cell carcinoma (großzelliges Karzinom)
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
M	Fernmetastasen
MinEN	Gemischte neuroendokrin-nicht-neuroendokrine Neoplasien
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer
N	Lymphknoten
NCDB	National Cancer Database
NEC	Neuroendokrines Karzinom
NEC-NOS	Neuroendokrines Karzinom – not otherwise specified
NEN	Neuroendokrine Neoplasien
NET	Neuroendokrine Tumoren

NSE	Neuronenspezifische Enolase
OP	Operation
OR	Odds Ratios
ORR	Objective Response Rate (Ansprechrate = CR+PR)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p	Signifikanz
PD	Progressive Disease (Progression)
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response (partielle Remission)
PS	Performance Status
Rad	Radiotherapie
Rad+CTX	kombinierte Radiochemotherapie
RR	Response Rate (Ansprechrate)
RS	Relatives Überleben
RT	Radiotherapie (Strahlentherapie)
SCC	Small-cell carcinoma (kleinzelliges Karzinom)
SD	Standardabweichung
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SYN	Synaptophysin
T	Tumorgröße
Tab.	Tabelle
TEM	Temozolomid
UICC	Union for International Cancer Control (Tumorstadium-Klassifikation)
vs.	versus
X/KA	Ohne Angaben

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow-Chart mit Ein- und Ausschlusskriterien	14
Abbildung 2: Anteile der High-Grade neuroendokrinen Karzinome (HG-NEC) im Vergleich zu High-Grade Adenokarzinomen (HG-AC) im Zeitverlauf	16
Abbildung 3: Anteile von Patienten mit primären Fernmetastasen gesamt und nach Metastasenlokalisation im Vergleich zwischen HG-NEC und HG-AC	25

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv.....	29
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben bei HG-NEC im Vergleich zu HG-AC	31
Abbildung 6: Modellkurve aus der multivariablen Cox-Regression zum Gesamtüberleben von Patienten mit HG-NEC und HG-AC	35
Abbildung 7:Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben bei Patienten mit UICC III HG-NEC und HG-AC	49
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben Vergleich Überleben zwischen HG NEC mit und ohne adjuvanter CTX im Stadium III.....	53
Abbildung 9:Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Überlebens von HG-AC-Patienten mit und ohne adjuvante Chemotherapie im Stadium III	54
Abbildung 10 : Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben bei Patienten mit UICC IV HG-NEC und HG-AC	57
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben Vergleich Überleben zwischen HG NEC mit und ohne adjuvanter CTX im Stadium IV	60
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben Vergleich Überleben zwischen HG AC mit und ohne adjuvanter CTX im Stadium IV	61

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation und Gradingkriterien für neuroendokrine Neoplasien (NENs): nach WHO classification of tumours of the digestive system 2019.....	3
Tabelle 2: Verteilung der histologischen Typen nach ICD-O3	15
Tabelle 3: Anteile High-Grade neuroendokriner Karzinome (HG-NEC) und High-Grade Adenokarzinome (HG-AC).....	15
Tabelle 4: Anteile der High-Grade neuroendokrinen Karzinome (HG-NEC) im Vergleich zu High-Grade Adenokarzinomen (HG-AC) im Zeitverlauf	16
Tabelle 5: Verteilung der Patienten- und Tumorcharakteristika bei Patienten mit High grade NEC und High grade AC und im Gesamtkollektiv. Ohne Angaben (X/KA).....	19
Tabelle 6: Ergebnisse der univariablen und multivariablen logistischen binären Regression für Zusammenhang zwischen der Diagnose HG- NEC und Patienten- und Tumorcharakteristika	22
Tabelle 7: Anteile von Patienten mit primären Fernmetastasen gesamt sowie nach Metastasenlokalisierung im Vergleich zwischen HG-NEC und HG-AC und im Gesamtkollektiv	24
Tabelle 8: Ergebnisse der univariablen und multivariablen logistischen binären Regression für Zusammenhang zwischen der Diagnose HG- NEC und Häufigkeit von primären Fernmetastasen (Odds Ratios bezeichnen hier das Risiko für Fernmetastasen gesamt und nach Lokalisation bei HG-NEC gegenüber HG-AC; in der multivariablen Regression wurde adjustiert für Geschlecht, Diagnosealter, Lokalisation des Primärtumors, T-Tumorgröße, N-Nodalstatus sowie Lymphgefäß-/Veneninvasion)	27
Tabelle 9: Mittelwerte und Mediane für die Follow-up-Zeit	27
Tabelle 10: Zusammenfassung der Fallverarbeitung.....	28
Tabelle 11: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit	28
Tabelle 12: Zusammenfassung der Fallverarbeitung.....	30
Tabelle 13: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit	30
Tabelle 14: Log-Rank-Test (Mantel-Cox) zum Gesamtüberleben: Paarweiser Vergleich zwischen HG-NEC und HG-AC	30
Tabelle 15: Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regression für das Gesamtüberleben von HG-NEC und HG-AC sowie Patienten- und Tumorcharakteristika (Für die multivariable Regression wurden Variablen ausgeschlossen, bei denen eine Multikollinearität mit anderen Variablen zu erwarten	

war, d.h. der T- und N-Status mit dem UICC-Stadium sowie die Diagnose Kolon/Rektum mit der Lokalisation.).....	34
Tabelle 16: Subgruppenanalyse: Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regression für das Gesamtüberleben von HG-NEC und HG-AC in Subgruppen.....	38
Tabelle 17:Vergleich der Operationsrate nach Stadium UICC und gesamt.....	41
Tabelle 18: Vergleich der Chemotherapierate	43
Tabelle 19: Vergleich aller Therapiekombinationen.....	45
Tabelle 20: Anteile Chemo nach HG-NEC und HG-AC	47
Tabelle 21: Mittelwerte und Mediane für die Follow-up-zeit für Patienten mit UICC III HG-NEC und HG-AC.....	48
Tabelle 22: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für Patienten mit UICC III HG-NEC und HG-AC	48
Tabelle 23: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit bei Patienten mit UICC III HG-NEC und HG-AC.....	49
Tabelle 24:Paarweise Vergleiche für das Gesamtüberleben bei Patienten mit UICC III HG-NEC und HG-AC.....	49
Tabelle 25:Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Gesamtüberleben für Patienten im Stadium III mit und ohne adjuvante Chemotherapie, getrennt nach HG-NEC und HG-AC	52
Tabelle 26: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit für Patienten im Stadium III mit und ohne adjuvante Chemotherapie, getrennt nach HG-NEC und HG-AC.....	52
Tabelle 27:Paarweise Vergleiche zum Gesamtüberleben für Patienten im Stadium III mit und ohne adjuvante Chemotherapie, getrennt nach HG-NEC und HG-AC	52
Tabelle 28: Cox-Regression Hazard ratios für Chemo ja vs nein bei HG NEC, univariabel	53
Tabelle 29: Cox-Regression Hazard ratios für Chemo ja vs nein bei HG NEC, multivariabel	53
Tabelle 30: Cox-Regression Hazard ratios für Chemo ja vs nein bei HG AC, univariabel	54
Tabelle 31:Cox-Regression Hazard ratios für Chemo ja vs nein bei HG AC, multivariabel	54
Tabelle 32: Therapieabhängiges Überleben im Vergleich HG-NEC und HG-AC für Chemotherapie bei Kolon Stadium IV.....	55

Tabelle 33: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit nach HG-NEC und HG-AV Stadium IV	55
Tabelle 34: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für Patienten HG-NEC und HG-AC Stadium IV	56
Tabelle 35: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit für Patienten HG-NEC und HG-AC Stadium IV	56
Tabelle 36: Paarweise Vergleiche für Patienten HG-NEC und HG-AC Stadium IV ..	57
Tabelle 37: Zusammenfassung der Fallverarbeitung zum Gesamtüberleben für Patienten im Stadium IV mit und ohne adjuvante Chemotherapie, getrennt nach HG-NEC und HG-AC	59
Tabelle 38: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit für Patienten im Stadium IV mit und ohne adjuvante Chemotherapie, getrennt nach HG-NEC und HG-AC	59
Tabelle 39: Paarweise Vergleiche zum Gesamtüberleben für Patienten im Stadium IV mit und ohne adjuvante Chemotherapie, getrennt nach HG-NEC und HG-AC	60
Tabelle 40: Cox-Regression Hazard ratios für Chemo ja vs nein bei HG NEC Stadium IV, univariabel.....	61
Tabelle 41: Cox-Regression Hazard ratios für Chemo ja vs nein bei HG NEC Stadium IV, multivariabel.....	61
Tabelle 42: Cox-Regression Hazard ratios für Chemo ja vs nein bei HG AC Stadium IV, univariabel.....	61
Tabelle 43: Cox-Regression Hazard ratios für Chemo ja vs nein bei HG AC Stadium IV, multivariabel	62
Tabelle 44: Aktuelle Studien zur Kolorektalen NEC Teil 1 von3	68
Tabelle 45: Aktuelle Studien zur Kolorektalen NEC Teil 2 von3	70
Tabelle 46: Aktuelle Studien zur Kolorektalen NEC Teil 3 von3	72

7 Literaturverzeichnis

1. Wick MR, Weatherby RP, Weiland LH. Small cell neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum: clinical, histologic, and ultrastructural study and immunohistochemical comparison with cloacogenic carcinoma. *Hum Pathol*. 1987 Jan;18(1):9–21.
2. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, Minsky B, Saltz L, Shi W, et al. Neuroendocrine Carcinomas of the Colon and Rectum. *Dis Colon Rectum*. 2004 Feb;47(2):163.
3. Aytac E, Ozdemir Y, Ozuner G. Long term outcomes of neuroendocrine carcinomas (high-grade neuroendocrine tumors) of the colon, rectum, and anal canal. *J Visc Surg*. 2014 Feb;151(1):3–7.
4. Saclarides TJ, Szeluga D, Staren ED. Neuroendocrine cancers of the colon and rectum. Results of a ten-year experience. *Dis Colon Rectum*. 1994 Jul;37(7):635–42.
5. Kang H, O'Connell JB, Leonardi MJ, Maggard MA, McGory ML, Ko CY. Rare tumors of the colon and rectum: a national review. *Int J Colorectal Dis*. 2007 Feb;22(2):183–9.
6. Gaffey MJ, Mills SE, Lack EE. Neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum. A clinicopathologic, ultrastructural, and immunohistochemical study of 24 cases. *Am J Surg Pathol*. 1990 Nov;14(11):1010–23.
7. Möller L, Szentkirályi A, Eisfeld C, Wellmann I, Rees F, Claaßen K, et al. Incidence trends and relative survival of colorectal neuroendocrine neoplasms: A population-based study using German cancer registry data. *Int J Cancer*. 2025 Jul 1;157(1):116–25.
8. WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. Digestive System Tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2019.
9. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 Jan;76(2):182–8.
10. La Rosa S. Challenges in High-grade Neuroendocrine Neoplasms and Mixed Neuroendocrine/Non-neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2021 Jun;32(2):245–57.
11. Vilor M, Tsutsumi Y, Osamura RY, Tokunaga N, Soeda J, Ohta M, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the rectum. *Pathol Int*. 1995 Aug;45(8):605–9.
12. Laffi A, Fazio N, Rubino M, Spada F. Mixed Neuroendocrine and Non-neuroendocrine Neoplasms (Mi NEN). In: Beretta G, Berruti A, Bombardieri E, Fazio N, Goletti O, editors. *Neuroendocrine Neoplasia Management: New Approaches for Diagnosis and Treatment* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cited 2025 May 20]. p. 269–82. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-72830-4_18

13. James D. Brierley; Mary K. Gospodarowicz; Christian Wittekind. *TNM - Klassifizierung von malignen Tumoren*, 8. Ausgabe | Wiley [Internet]. 8th ed. Chichester, UK (optional): Wiley-Blackwell; 2017 [cited 2025 May 21]. Available from: <https://www.wiley.com/en-us/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579>
14. Conte B, George B, Overman M, Estrella J, Jiang ZQ, Mehrvarz Sarshekeh A, et al. High-Grade Neuroendocrine Colorectal Carcinomas: A Retrospective Study of 100 Patients. *Clin Colorectal Cancer*. 2016 Jun;15(2):e1-7.
15. Hung SS. Small cell carcinoma of the colon. A case report and literature review. *J Clin Gastroenterol*. 1989 Jun;11(3):335–9.
16. Smith JD, Reidy DL, Goodman KA, Shia J, Nash GM. A retrospective review of 126 high-grade neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Ann Surg Oncol*. 2014 Sep;21(9):2956–62.
17. Alese OB, Jiang R, Shaib W, Wu C, Akce M, Behera M, et al. High-Grade Gastrointestinal Neuroendocrine Carcinoma Management and Outcomes: A National Cancer Database Study. *The Oncologist*. 2019 Jul;24(7):911–20.
18. Smith J, Reidy-Lagunes D. The management of extrapulmonary poorly differentiated (high-grade) neuroendocrine carcinomas. *Semin Oncol*. 2013 Feb;40(1):100–8.
19. Portale TR, Branca A, Pesce A, Puleo S. Neuroendocrine carcinoma of colon and rectum: a rare neoplasia with a poor prognosis. *Minerva Chir*. 2012 Jun;67(3):283–4.
20. Hartrampf PE, Serfling SE, Higuchi T, Bojunga J, Weich A, Werner RA. [Clinical significance of neuroendocrine tumors : Incidence, symptoms, diagnosis, stage, and prognostic factors and their influence on disease management]. *Radiol Heidelberg Ger*. 2024 Jul;64(7):536–45.
21. Cebrian J, Larach SW, Ferrara A, Williamson PR, Trevisani MF, Lujan HJ, et al. Small-cell carcinoma of the rectum: report of two cases. *Dis Colon Rectum*. 1999 Feb;42(2):274–7.
22. Jukić Z, Limani R, Luci LG, Nikić V, Mijić A, Tomas D, et al. hGH and GHR expression in large cell neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum. *Anticancer Res*. 2012 Aug;32(8):3377–81.
23. Zhang Y, Xie J, Wang J, Yang D, Jiang Z, Han G, et al. Clinicopathological and Prognostic Analysis of Neuroendocrine Carcinoma of the Colorectum. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ*. 2016;25(4):719–24.
24. Grabowski P, Schönfelder J, Ahnert-Hilger G, Foss HD, Heine B, Schindler I, et al. Expression of neuroendocrine markers: a signature of human undifferentiated carcinoma of the colon and rectum. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2002 Sep;441(3):256–63.

25. Vergelí-Rojas JA, Santiago-Caraballo DL, Cáceres-Perkins W, Magno-Pagatzartundua P, Toro DH. Small cell neuroendocrine carcinoma of rectum with associated paraneoplastic syndrome: a case report. *P R Health Sci J*. 2013 Mar;32(1):51–3.
26. Sekiguchi M, Kawamura T, Horiguchi G, Mizuguchi Y, Takamaru H, Toyoizumi H, et al. Colorectal Neuroendocrine Neoplasm Detection Rate During Colonoscopy: Results From Large-Scale Data of Colonoscopies in Japan. *Am J Gastroenterol*. 2025 Feb 1;120(2):473–7.
27. Koffas A, Giakoustidis A, Papaefthymiou A, Bangeas P, Giakoustidis D, Papadopoulos VN, et al. Diagnostic work-up and advancement in the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Front Surg*. 2023;10:1064145.
28. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022 Mar;33(1):115–54.
29. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. 2019;
30. Attiyeh MA, Malhotra GK, Li D, Manoukian SB, Motarjem PM, Singh G. Defining MRI Superiority over CT for Colorectal and Neuroendocrine Liver Metastases. *Cancers*. 2023 Oct 23;15(20):5109.
31. Johnbeck CB, Knigge U, Kjær A. PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Future Oncol Lond Engl*. 2014 Nov;10(14):2259–77.
32. Ma X, Ding Y, Li W, Li Q, Yang H. Diagnosis and management of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms by nuclear medicine: Update and future perspective. *Front Oncol*. 2022 Nov 22;12:1061065.
33. Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, Graham M, Heaney AP, Herrmann K, et al. Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2018 Jan;59(1):66–74.
34. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using 68Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and 18F-FDG. *Cancer*. 2008 Jun;112(11):2447–55.
35. Krug S, Teupe F, Michl P, Gress TM, Rinke A. Brain metastases in patients with neuroendocrine neoplasms: risk factors and outcome. *BMC Cancer*. 2019 Apr 16;19:362.
36. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153–71.

37. La Rosa S, Bongiovanni M, Uccella S. Pathology of Neuroendocrine Neoplasms: Morphological, Immunophenotypical, and Circulating Molecular Markers. In: Giovanella L, editor. Atlas of Thyroid and Neuroendocrine Tumor Markers [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2025 May 26]. p. 13–38. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-62506-5_2
38. Manneh Kopp R, Espinosa-Olarte P, Alonso-Gordoa T. Diagnosis in Neuroendocrine Neoplasms: From Molecular Biology to Molecular Imaging. *Cancers*. 2022 May 19;14(10):2514.
39. Lyubimova NV, Churikova TK, Kushlinskii NE. Chromogranin As a Biochemical Marker of Neuroendocrine Tumors. *Bull Exp Biol Med*. 2016 Mar;160(5):702–4.
40. Landesärztekammer S, Quietzsch D, Neubert MA. *Ärzteblatt Sachsen* 9/2023.
41. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, et al. 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 Aug;82(8):2622–8.
42. Belli SH, Oneto A, Aranda C, O'Connor JM, Domenichini E, Roca E, et al. Chromogranin A as a biochemical marker for the management of neuroendocrine tumors: a multicenter study developed in Argentina. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009 Sep;39(3):184–9.
43. Tapia FJ, Polak JM, Barbosa AJ, Bloom SR, Marangos PJ, Dermody C, et al. Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumours. *Lancet Lond Engl*. 1981 Apr 11;1(8224):808–11.
44. Peng J, Ma J, Lu J, Ran H, Yuan Z, Zhou H, et al. Serum neuron-specific enolase (NSE) is associated with the overall survival of colorectal cancer: a retrospective study. *PeerJ*. 2024 Nov 22;12:e18617.
45. Lee SM, Sung CO. Comprehensive analysis of mutational and clinicopathologic characteristics of poorly differentiated colorectal neuroendocrine carcinomas. *Sci Rep*. 2021 Mar 18;11(1):6203.
46. Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Jan;24(1):152–60.
47. Sorbye H, Hjortland GO, Vestermark LW, Ladekarl M, Svensson J, Sundlöv A, et al. Characteristics and treatment outcome in a prospective cohort of 639 advanced high-grade digestive neuroendocrine neoplasms (NET G3 and NEC). The NORDIC NEC 2 study. *Br J Cancer*. 2025 Aug;133(3):316–24.
48. Elvebakken H, Venizelos A, Perren A, Couvelard A, Lothe IMB, Hjortland GO, et al. Treatment outcome according to genetic tumour alterations and clinical characteristics in digestive high-grade neuroendocrine neoplasms. *Br J Cancer*. 2024 Sep;131(4):676–84.

49. Sorbye H, Grande E, Pavel M, Tessler M, Fazio N, Reed NS, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma. *J Neuroendocrinol*. 2023 Mar;35(3):e13249.
50. Ueberroth BE, Liu AJ, Starr JS, Hobday TJ, Ashman JB, Mishra N, et al. Neuroendocrine Carcinoma of the Anus and Rectum: Patient Characteristics and Treatment Options. *Clin Colorectal Cancer*. 2021 Jun;20(2):e139–49.
51. Smith JD, Reidy DL, Goodman KA, Shia J, Nash GM. A retrospective review of 126 high-grade neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Ann Surg Oncol*. 2014 Sep;21(9):2956–62.
52. Vilallonga R, Espín Basany E, López Cano M, Landolfi S, Armengol Carrasco M. [Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. A unit's experience over six years]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008 Jan;100(1):11–6.
53. Shafqat H, Ali S, Salhab M, Olszewski AJ. Survival of patients with neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum: a population-based analysis. *Dis Colon Rectum*. 2015 Mar;58(3):294–303.
54. Hung SS. Small cell carcinoma of the colon. A case report and literature review. *J Clin Gastroenterol*. 1989 Jun;11(3):335–9.
55. Statistisches Bundesamt [Internet]. [cited 2025 May 31]. Bevölkerung nach Nationalität und Bundesländern. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-nichtdeutsch-laender.html>
56. Zentrum für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung - Universität Regensburg [Internet]. [cited 2025 May 28]. Available from: <https://www.uni-regensburg.de/medizin/epidemiologie-praeventivmedizin/zentrum-fuer-qualitaetssicherung-und-versorgungsforschung/index.html>
57. § 65c SGB 5 - Einzelnorm [Internet]. [cited 2025 May 28]. Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_65c.html
58. BayKRegG: Bayerisches Krebsregistergesetz (BayKRegG) Vom 7. März 2017 (GVBl. S. 26) BayRS 2126-12-G (Art. 1–18) - Bürgerservice [Internet]. [cited 2025 May 28]. Available from: <https://www.gesetze-bayern.de/Content/Document/BayKRegG/true>
59. Jacob L, Loosen SH, Kalder M, Luedde T, Roderburg C, Kostev K. Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Diagnoses in General and Specialized Practices in Germany. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 22;13(3):408. doi: 10.3390/cancers13030408. PMID: 33499223; PMCID: PMC7865307.
60. Brenner H, Cardoso R, Heisser T, Hoffmeister M, Holleczer B. Indications of substantial delay of colorectal cancer diagnoses due to COVID-19 in Germany.

Lancet Reg Health Eur. 2022 Nov 10;23:100543. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100543. PMID: 36381140; PMCID: PMC9646477.

61. Erdmann F, Wellbrock M, De Santis KK, Hübner J, Voigtländer S, Arndt V. Impact of the COVID-19 pandemic on cancer diagnoses, oncological care and cancer patients in Germany: a report from the "COVID & Cancer" workshop 2023 of the German Society for Epidemiology (DGEpi). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2024 Nov 9;150(11):491. doi: 10.1007/s00432-024-06019-3. PMID: 39516427; PMCID: PMC11549193.
62. Chen Y, Tu J, Zhou S, Fu J, Wang Q. Poorer prognosis for neuroendocrine carcinoma than signet ring cell cancer of the colon and rectum (CRC-NEC): a propensity score matching analysis of patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. *Int J Colorectal Dis*. 2021 Apr;36(4):745-756. doi: 10.1007/s00384-020-03809-2. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33415449.
63. Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med*. 1990 Nov 15;113(10):779-88. doi: 10.7326/0003-4819-113-10-779. PMID: 2240880.
64. Kneis B, Wirtz S, Weber K, Denz A, Gittler M, Geppert C, Brunner M, Krautz C, Siebenhüner AR, Schierwagen R, Tyc O, Agaimy A, Grützmann R, Trebicka J, Kersting S, Langheinrich M. Colon Cancer Microbiome Landscaping: Differences in Right- and Left-Sided Colon Cancer and a Tumor Microbiome-Ileal Microbiome Association. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 7;24(4):3265. doi: 10.3390/ijms24043265. PMID: 36834671; PMCID: PMC9963782.
65. Yamauchi M, Lochhead P, Morikawa T, Huttenhower C, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs C, Ogino S. Colorectal cancer: a tale of two sides or a continuum? *Gut*. 2012 Jun;61(6):794-7. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302014. Epub 2012 Apr 5. PMID: 22490520; PMCID: PMC3345045.
66. Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R, Liao X, Waldron L, Hoshida Y, Huttenhower C, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs C, Ogino S. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut*. 2012 Jun;61(6):847-54. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300865. Epub 2012 Mar 17. PMID: 22427238; PMCID: PMC3345105.
67. Sorbye H, Grande E, Pavel M, Tesselaar M, Fazio N, Reed NS, Knigge U, Christ E, Ambrosini V, Couvelard A, Tiensuu Janson E. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma. *J Neuroendocrinol*. 2023 Mar;35(3):e13249. doi: 10.1111/jne.13249. Epub 2023 Mar 16. PMID: 36924180.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation eigenständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt habe.

Ich habe ausschließlich die im Literaturverzeichnis aufgeführten Quellen und Hilfsmittel verwendet und alle wörtlich oder sinngemäß übernommenen Passagen entsprechend kenntlich gemacht.

Ich versichere außerdem, dass diese Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt wurde.

Regensburg, den 01.01.2026

Basheer A. Al-Shameri

8 Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich während der Entstehung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner 1. Berichterstatterin Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke. Ihre fachliche Begleitung, die klaren Rückmeldungen und die hilfreichen Anregungen haben mir in vielen Situationen Orientierung gegeben und diese Arbeit entscheidend vorangebracht.

Ebenso danke ich meiner 2. Berichterstatterin Prof. Dr. Daniela Hirsch für die sorgfältige Durchsicht, die wichtigen Hinweise und die konstruktive Kritik, durch die zahlreiche Aspekte dieser Dissertation präziser und stimmiger geworden sind.

Ein ganz besonderer Dank gilt Dr. Michael Gerken für seine Unterstützung, seine Geduld und die vielen praktischen Tipps, die mir insbesondere in anspruchsvollen Phasen sehr geholfen haben.

Nicht zuletzt danke ich meiner Frau für ihren Rückhalt, ihr Verständnis und ihre Ermutigung während der gesamten Promotionszeit.

