



Zertifizierte  
Onlinefortbildung

# Karzinoid-Syndrom frühzeitig erkennen



<http://bit.ly/2WKdnXp>

**Sichern Sie  
sich 4-CME-  
Punkte!**

# Karzinoid-Syndrom frühzeitig erkennen – der Entwicklung einer Karzinoid-Herzerkrankung vorbeugen

---

Dr. med. Harald Lahner, Universitätsklinikum Essen

Gültigkeitsdauer: 15.06.2019 bis 15.06.2020

## 1. Einführung

Differenzierte neuroendokrine Tumoren (NET) kommen im Verdauungstrakt relativ selten, aber mit ansteigender Inzidenz vor. Gemeinsam mit den gering differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (NEC) werden sie zu dem Oberbegriff der neuroendokrinen Neoplasien (NEN) zusammengefasst. Häufig werden sie erst diagnostiziert, wenn eine Metastasierung bereits erfolgt ist. Klinisch können NET in funktionell aktive und funktionell inaktive Tumoren unterteilt werden. Der Großteil der Tumoren ist hormoninaktiv und wird als Zufallsbefund im Rahmen bildgebender Verfahren oder aufgrund einer durch das Wachstum bedingten Schmerzsymptomatik diagnostiziert. Funktionell aktive Tumoren dagegen können durch eine unkontrollierte Freisetzung bestimmter Hormone charakteristische Syndrome auslösen. Am häufigsten liegt ein Karzinoid-Syndrom vor, bei dem die Tumorzellen in großen Mengen vasoaktive Substanzen und insbesondere Serotonin ausschütten. Die klinische Diagnose des Syndroms wird häufig mit mehrjähriger Latenz gestellt, da die Symptome (anfallsartige Gesichtsrötung/Flush, Diarrhö und krampfartige Bauchschmerzen) anfangs unspezifisch sind. Nachdem sich unbehandelt aus dem Syndrom eine Karzinoid-Herzerkrankung entwickeln kann, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist, sollte die Erkrankung jedoch so früh wie möglich diagnostiziert werden.

Als Schwerpunkt dieses CME-Moduls wird die Symptomatik und Diagnostik von NET des Verdauungstraktes und insbesondere des Karzinoid-Syndroms dargestellt und dieses im Hin-

blick auf die Entwicklung und Therapie einer Karzinoid-Herzerkrankung im Detail erläutert, um eine frühzeitige Diagnose und adäquate Behandlung der betroffenen Patienten zu ermöglichen.

### 1.1. Epidemiologie und Pathologie neuroendokriner Tumoren

Die Ursache für die Entstehung von NET ist weitestgehend unbekannt und der Großteil entwickelt sich sporadisch. Ein kleiner Teil tritt im Rahmen hereditärer Syndrome wie der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN 1) oder dem von-Hippel-Lindau-Syndrom auf [Oberg 2013]. NET stellen eine seltene Tumorentität dar, deren Inzidenz in den letzten Jahrzehnten ansteigt. Dies ist vermutlich auf eine verbesserte Diagnostik und Früherkennung zurückzuführen. Während 1973 in den USA die jährliche Neuerkrankungsrate noch auf 1,09/100.000 geschätzt wurde, lag sie 2012 bereits bei 6,98/100.000 [Dasari et al. 2017, Yao et al. 2008]. In Deutschland erfolgt die Erstdiagnose eines NET statistisch im Alter von etwa 59 Jahren und es wird geschätzt, dass pro Jahr etwa 1.600–3.200 Neuerkrankungen auftreten [Begum et al. 2017].

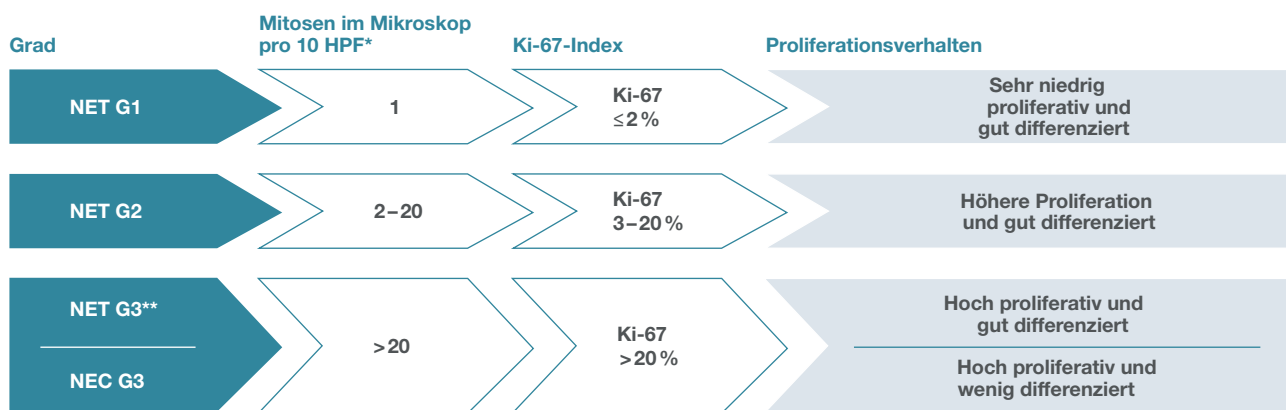
NET bilden eine sehr heterogene Tumorgruppe und kommen am häufigsten im gastro-entero-pankreatischen System (GEP-NET) und in der Lunge vor. Diesen gemeinsam ist die Fähigkeit zur Metastasierung. Das biologische Verhalten reicht von gut differenzierten NET mit langsamem Wachstum bis hin zu gering differenzierten NEC mit aggressivem Verlauf und sehr ungünstiger Prognose. NET des

Gastrointestinaltrakts und des Pankreas werden nach proliferationsbasiertem Grading und einer TNM-Klassifikation (Staging) eingeteilt [Bosman et al. 2010, Rindi et al. 2006, Rindi et al. 2007]. Als Proliferationsmarker wird das Protein Ki-67 genutzt, das in allen aktiven Phasen des Zellzyklus gebildet wird und sich während der Mitose an Chromosomen anlagert [Scholzen und Gerdes 2000]. G1-Tumoren sind mit einem Ki-67-Index von  $\leq 2\%$  sehr niedrig proliferativ und hoch differenziert, während G2-Tumoren eine höhere Proliferationsrate (Ki-67-Index von 3–20 %) bei guter Differenzierung aufweisen. G3-NET (nur Pankreas) zeichnen sich durch eine hohe Proliferationsaktivität (Ki-67-Index

$> 20\%$ ) bei erhaltener Differenzierung aus. Die gering differenzierten neuroendokrinen Karzino-  
me zeigen stets eine erhöhte proliferative Aktivität (Ki-67 Index  $> 20\%$ ) und werden als NEC (G3) bezeichnet (Abbildung 1). Sowohl das Tumor-Grading als auch das Staging sind von erheblicher prognostischer Bedeutung und beeinflussen die Therapiewahl [Pape et al. 2008].

### 1.2. Symptomatik funktionell aktiver neuroendokriner Tumoren

Die Symptome hormonell aktiver Tumoren sind Folge der unkontrollierten Ausschüttung der im Primärtumor oder den Metastasen produzierten Botenstoffe. Je nach Hormonexzess kann zwi-



\*HPF (High-Power Field) = Hauptgesichtsfeld; der durch ein Mikroskop sichtbare Ausschnitt eines Präparats bei insgesamt 400-facher Vergrößerung

\*\*nach WHO Klassifikation 2017 nur für pankreatische NEN eingeführt

Abbildung 1: Klassifikation von NEN nach Proliferationsverhalten; modifiziert nach [Bosman et al. 2010, Rindi et al. 2006, Rindi et al. 2007].

schen verschiedenen Syndromen unterschieden werden (Tabelle 1). Nach den Daten des deutschen NET-Registers tritt unter den hormonaktiven Tumoren ein Karzinoid-Syndrom mit 41 % am häufigsten auf, gefolgt vom Insulinom (38 %) und dem Zollinger-Ellison-Syndrom (15 %) (Abbildung 2) [Begum et al. 2017]. Eine populationsbasierte Studie aus den USA beziffert den Anteil der Patienten mit Karzinoid-Syndrom auf 19 % aller NET-Patienten und zeigt, dass das Syndrom meist bei metastasierten, differenzierten (G1, G2) Tumoren des Dünndarms auftritt [Halperin et al. 2017]. Das Verner-Morrison-Syndrom (VIPom), das Glukagonom oder das Somatostatinom sind im Vergleich dazu Raritäten.

NET-Patienten stellen sich in der Primärversorgung meist mit unspezifischen Beschwerden wie Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Diarrhö

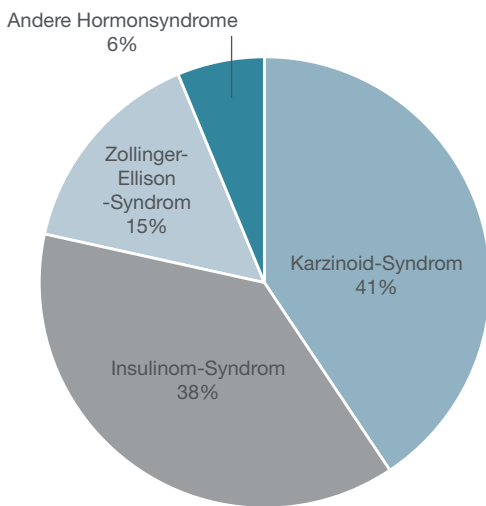
und Appetitlosigkeit vor, gleichzeitig kann ein Teil der Betroffenen symptomlos sein. Da die Beschwerden vieldeutig sind (Reizdarm-Syndrom, Morbus Crohn, Gastritis, zahlreiche weitere Differenzialdiagnosen), sollte bei Patienten mit diesen (unspezifischen) Symptomen auch das Vorliegen eines NET in Betracht gezogen werden.

### 1.3. Diagnostik neuroendokriner Tumoren

Das Vorliegen eines funktionell aktiven Tumors sollte durch biochemische Diagnostik, bildgebende Verfahren sowie histologische Untersuchungen abgeklärt werden. Hormonell inaktive Tumore sind nur bildgebend und histologisch zu erfassen.

**Tabelle 1:** Leitsymptome ausgewählter neuroendokriner Syndrome/Tumoren; modifiziert nach [Jann et al. 2017, Rinke und Gress 2010].

Syndrom/Tumor	Sezernierte(s) Hormon(e)	Primärtumorlokalisation	Leitsymptome
(Klassisches) Karzinoid-Syndrom	Serotonin	Dünndarm (v. a. Ileum), Bronchialsystem, Pankreas (selten), Rektum (selten)	Flush, Diarrhö, rezidivierende, krampfartige Bauchschmerzen, Karzinoid-Herzkrankung
Insulinom	Insulin	Pankreas	Whipple-Trias: Symptome der Neurohypoglykämie, niedriger Blutzucker, Rückbildung nach Glukosezufuhr
Zollinger-Ellison-Syndrom	Gastrin	Duodenum, Pankreas	Abdominalschmerzen bei peptischen Ulzerationen, Refluxbeschwerden und Diarrhö
Verner-Morrison-Syndrom	VIP	Pankreas	Exzessive Diarrhöen, Hypokaliämie, Achlorhydrie, gelegentlich Flush
Glukagonom	Glukagon	Pankreas	Gewichtsverlust, Hautausschlag (nekrolytisches migratorisches Erythem), Diabetes mellitus
GHRHom	GHRH	Pankreas, Bronchialsystem	Ektopes Akromegalie-Syndrom
ACTHom	ACTH	Bronchialsystem, Thymus, Pankreas (selten)	Ektopes Cushing-Syndrom
Somatostatinom	Somatostatin	Pankreas, Duodenum	Hyperglykämie, Gallensteine, Steatorrhö, Diarrhö, Diabetes mellitus und Gewichtsverlust



**Abbildung 2:** Verteilung der Hormonsyndrome im deutschen NET-Register; modifiziert nach [Begum et al. 2017].

### Hormonanalytik

Zur biochemischen Diagnostik stehen verschiedene Tests zur Verfügung. Bei vielen NET ist der allgemeine Tumormarker Chromogranin A im Serum erhöht, sodass dieser zur Verlaufskontrolle genutzt werden kann. Aufgrund seiner eingeschränkten Spezifität ist er zum Screening jedoch nur eingeschränkt geeignet. Auch die neuronenspezifische Enolase, das pankreatische Polypeptid und die Alpha- und Beta-Untereinheit von hCG (hCG: humanes Choriongonadotropin) können als Verlaufsmarker bei bestimmten NET genutzt werden [Oberget al. 2017].

Liegt der klinische Verdacht eines Hormonexzesssyndroms vor, sollte eine spezifische Analytik erfolgen. Beweisend für ein Karzinoid-Syndrom

ist neben dem Tumornachweis die erhöhte Ausscheidung der 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im 24-Stunden-Sammelurin. Bei einem Insulinom-Syndrom ist die Whipple Trias (Symptome einer Hypoglykämie, Plasmaglukose  $\leq 40$  mg/dl, Rückgang der Symptome nach Glukosezufuhr) wegweisend. Wird das Vorliegen eines Zollinger-Ellison-Syndroms vermutet, sollte der Gastrin-Spiegel im Serum bestimmt werden, der Magen-pH darf dabei nicht erhöht sein. Bei unklaren Befunden kann ein Sekretinstimulations-test mit Bestimmung von Gastrin durchgeführt werden [Oberget al. 2017]. Bei den übrigen funktionell aktiven NET wird die Erhöhung des für die Symptomatik verantwortlichen Hormons nachgewiesen (z. B. vasoaktives intestinales Peptid (VIP) beim Verner-Morrison-Syndrom, Glukagon beim Glukagonom-Syndrom) [Oberget al. 2017].

### Bildgebende Verfahren

Zur Tumorlokalisation kommen unterschiedliche bildgebende Verfahren zum Einsatz. Es werden bevorzugt Techniken mit hoher Sensitivität und Spezifität wie kontrastmittelverstärkter Ultraschall (CEUS), Endosonographie (EUS), Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronen-Emissionstomographie (PET) in Kombination mit Computertomographie (CT) genutzt. Das kombinierte  $^{68}\text{Ga}$  Gallium DOTA-TOC/(NOC/TATE)-PET/CT ersetzt aufgrund besseren Kontrastes und Auflösung zunehmend die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie („Octreotid-Scan“). Bei beiden Verfahren werden die von der Mehrzahl der NET

exprimierten Somatostatin-Rezeptoren (SSTR) nachgewiesen. Lokalisierte NET des Pankreas, Magens und Rektums können zusätzlich mit einem endoskopischen Ultraschall visualisiert werden, um die Eindringtiefe des Tumors festzustellen. Bei allen Patienten mit gastroenteropankreatischen oder bronchopulmonalen G1/G2-NET und erhöhter 5-HIES Ausscheidung sowie beim Karzinoid-Syndrom sollte zudem eine Echokardiographie durchgeführt werden, um eine Mitbeteiligung des Herzens ausschließen zu können [Knigge et al. 2017].

### Pathologische Basisdiagnostik

Allen neuroendokrinen Zellen gemeinsam ist das

Vorkommen kleiner (synaptischer) und großer (neurosekretorischer) Vesikel, in denen Monoamine bzw. Peptidhormone gespeichert und freigesetzt werden. Der Nachweis dieser neurosekretorischen Vesikel ist in Zusammenschau mit einer charakteristischen Morphologie diagnostisch für NEN. Entsprechend der WHO-Klassifikation wird für die Basisdiagnostik einer NEN neben der konventionellen Morphologie (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) die immunhistochemische Analyse der neurosekretorischen Marker Chromogranin A und Synaptophysin sowie des Proliferationsmarkers Ki-67/MIB-1 empfohlen [Korse et al. 2012, Lloyd 2003, Scholzen und Gerdes 2000, Tapia et al. 1981].

## 2. Das Karzinoid-Syndrom und die Entwicklung der Karzinoid-Herzerkrankung

### 2.1. Pathophysiologie

Einem Karzinoid-Syndrom liegt ein (metastasierter) Tumor mit Primärlokalisation meist im Dünndarm (distales Jejunum, Ileum, Ileocoekalbereich) oder im Bronchialsystem zugrunde. Sehr selten ist der Primarius im Pankreas oder Rektum zu finden. Es handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung, welche durch eine Vielzahl von durch die Tumorzellen ausgeschütteten vasoaktiven Substanzen wie Serotonin, Prostaglandine, Bradykinine, Histamine und Tachykinine (Substanz P, Neurokinin A, Neuropeptid K) oder TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ ) vermittelt wird [Grozinsky-Glasberg et al. 2015]. Das freigesetzte Serotonin wird nachfolgend in der Leber zu 5-HIES metabolisiert. Etwa 10–50 % der NET-Patienten, die ein Karzinoid-Syndrom zeigen, entwickeln im Verlauf eine Karzinoid-Herzerkrankung (Hedinger-Syndrom) [de Herder 2005, Knigge et al. 2017, Plöckinger et al. 2009], wobei der genaue Mechanismus unbekannt ist [Grozinsky-Glasberg et al. 2015].

Nachgewiesen ist, dass bei fortschreitendem Tumorwachstum mit Lebermetastasen und erhöhter Ausschüttung an vasoaktiven Substanzen der hepatische First-Pass-Effekt nicht mehr greift und das Herz mit ansteigenden Hormonkonzentrationen konfrontiert wird. Dies führt zur Ablagerung von Plaques auf den endokardialen

Oberflächen der Klappenblätter, dem subvalvulären Apparat (Chordae und Papillarmuskeln), den Herzkammern und gelegentlich auch innerhalb der Intima der Lungenarterien und der Aorta. Die plaqueartigen Ablagerungen bestehen aus Myofibroblasten, glatten Muskelzellen, Komponenten der extrazellulären Matrix und einer endokardialen Zellschicht. In etwa 90 % der Fälle ist die rechte Herzhälfte von der vermehrten Bindegewebsbildung betroffen (Abbildung 3), da die vasoaktiven Substanzen während der Lungenpassage inaktiviert werden [Grozinsky-Glasberg et al. 2015, Pellikka et al. 1993]. Eine Beeinträchtigung des linken Herzens kommt

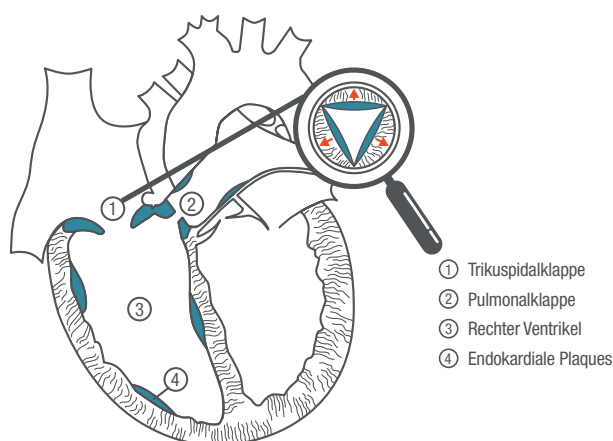


Abbildung 3: Schematische Darstellung einer Karzinoid-Herzerkrankung; modifiziert nach [Plöckinger et al. 2009].

daher fast nur bei Patienten mit *Foramen ovale persistens* vor (76–88 %) [Mansencal et al. 2006].

Es ist zu vermuten, dass insbesondere Serotonin, das nachfolgend in der Leber zu 5-HIES metabolisiert wird, bei diesem pathologischen Prozess eine entscheidende Rolle spielt [Grozinsky-Glasberg et al. 2015, Gustafsson et al. 2008, Moller et al. 2003, Zuetenhorst et al. 2003]. So konnte gezeigt werden, dass Serotonin das Wachstum von Fibroblasten und die Fibrogenese stimuliert [Gustafsson et al. 2008] und der 5-HIES-Level bei Patienten mit einer Karzinoid-Herzerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne kardiale Beeinträchtigung signifikant erhöht ist [Zuetenhorst et al. 2003].

Durch die fortschreitende Fibrosierung entstehen Klappenvitien, meist eine Trikuspidalklappeninsuffizienz, gefolgt von einer Pulmonalklappenstenose. Klinisch liegen Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz vor [Pellikka et al. 1993].

## 2.2. Klinischer Verlauf und Bedeutung

Ein Serotonin-produzierender Primärtumor verursacht initial selten Beschwerden. Im Verlauf kann er Lebermetastasen bilden, die ihrerseits Serotonin produzieren und damit Symptome wie anfallsartige Flushs, Diarrhö oder krampfartige Bauchschmerzen auslösen. Letztere treten auch infolge einer bildgebend sichtbaren Raffung des Mesenteriums („desmoplastische Reaktion“) durch auto- und parakrine Freisetzung der Tumorprodukte auf. Dieser Mechanismus kann zu einer Darmwandischämie und zu Schmerzen, insbesondere nach Nahrungsaufnahme, führen [Arnold et al. 2004]. Die relativ spät auftretenden Symptome führen häufig dazu, dass ein Serotonin-produzierender NET erst diagnostiziert wird, wenn die Lebermetastasen Schmerzen verursachen oder die Diarrhöen nicht mehr tolerabel erscheinen (Abbildung 4) [Arnold et al. 2004, Vinik et al. 1989].

Das klinische Bild einer Karzinoid-Herzerkrankung ist zu Beginn subtil, da Erkrankungen der Trikuspidal- und Pulmonalklappe anfangs wenige Beschwerden verursachen [Moller et al. 2005,

Patel et al. 2014]. Frühe Symptome umfassen in der Regel Müdigkeit und Belastungsdyspnoe. Nachfolgend kommt es parallel zur Tumorprogression und den erhöhten Serotoninwerten zu einer progressiven rechtsseitigen Herzinsuffizienz mit zunehmender Dyspnoe, Zyanose, Ödemen und Tachykardie. Aufgrund der anfänglichen Symptomarmut einer Karzinoid-Herzerkrankung sind regelmäßige echokardiographische Untersuchungen notwendig, um therapeutische Konsequenzen ziehen zu können [Grozinsky-Glasberg et al. 2015].

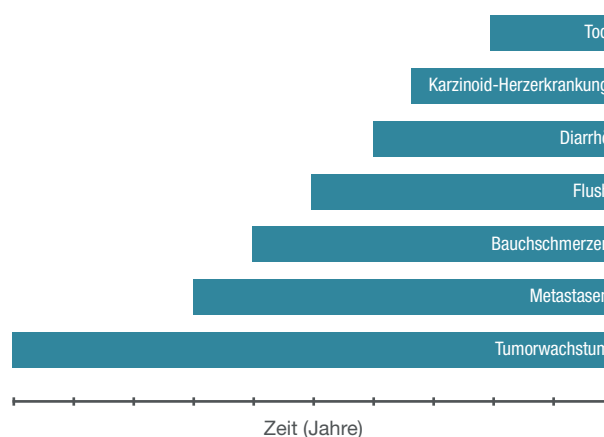


Abbildung 4: Krankheitsverlauf bei Patienten mit einem Karzinoid-Syndrom; modifiziert nach [Vinik et al. 1989].

Das Vorliegen einer Karzinoid-Herzerkrankung wird statistisch erst 1,5 Jahre nach der initialen Diagnose eines Karzinoid-Syndroms festgestellt [Moller et al. 2005, Vinik et al. 1989]. Eine frühzeitige Diagnose mit nachfolgender Intensivierung der antisekretorischen Therapie mittels Somatostatinanaloge (SSA) beugt der Entwicklung einer ventrikulären Dysfunktion vor und verbessert die Morbidität und Mortalität der Betroffenen. Etwa 43 % der unbehandelten Patienten sterben im Verlauf durch eine Herzdekompensation [Ross und Roberts 1985].

Das mittlere Überleben von Patienten mit Karzinoid-Syndrom lag im Jahr 1993 bei etwa 4,6 Jahren. Es wurde durch das gleichzeitige Vorliegen einer Karzinoid-Herzerkrankung in dieser historischen Kohorte auf 1,6 Jahre reduziert [Pellikka et al. 1993]. Nachfolgend konnte das Überleben durch den Einsatz von Klappenersatzoperationen verbessert, jedoch noch nicht befriedigend angeglichen werden [Bhattacharyya et al. 2011a, Moller et al. 2005]. Während frühe

Studien von hohen perioperativen Mortalitätsraten von 35–63 % berichteten, vorwiegend durch postoperative Blutungen und Herzversagen [Connolly et al. 1995, Connolly et al. 2001, Robiolio et al. 1995], konnte durch Fortschritte in den Operationstechniken und verbesserter Erfahrung die Mortalitätsrate auf 5,2–20 % reduziert werden [Castillo et al. 2008b, Connolly et al. 2015, Edwards et al. 2016, Mokhles et al. 2012].

### 2.3. Diagnostik

#### Biochemische Diagnostik

Bei Verdacht auf ein Karzinoid-Syndrom wird bevorzugt der **5-HIES-Wert** im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt. Er weist eine Sensitivität von 70 % bei einer Spezifität von 90 % auf [Oberge et al. 2017]. Empfehlenswert sind daher zwei unabhängige Messungen mit Bestimmung des Mittelwertes. Um Interferenzen vorzubeugen, sollte der Patient drei Tage vor und während der Sammelperiode bestimmte Obstsorten (Avocados, Bananen, Auberginen, Nüsse, Ananas, Pflaumen), Tee, Kaffee und bestimmte Medikamente (allen voran Paracetamol und Heparin) meiden [Oberge et al. 2017]. Gesteigerte 5-HIES-Werte korrelieren mit einem erhöhten Risiko für eine Tumorprogression und mit einer Verschlechterung der echokardiographischen Befunde [Bhattacharyya et al. 2011b, Moller et al. 2003]. Die Bestimmung von Serotonin im Plasma wird aufgrund präanalytischer Instabilität nicht empfohlen [Oberge et al. 2017].

Wie bei vielen NET kann auch bei einem Karzinoid-Syndrom und einer Karzinoid-Herzerkrankung

das **Chromogranin A** im Plasma erhöht sein und als unspezifischer Marker genutzt werden [Korse et al. 2009].

**NT-proBNP** gehört zu den Neurohormonen und wird von den Vorhöfen und Ventrikeln als Reaktion auf eine Stresszunahme in der Herzwand durch Volumen- oder Drucküberlastung freigesetzt [Maeda et al. 1998, Nakagawa et al. 1995]. NT-proBNP ist ein Standardmarker in der Beurteilung der Schwere einer Karzinoid-Herzerkrankung und hat prognostische Bedeutung [Bhattacharyya et al. 2008, Korse et al. 2009]. Er sollte bei allen Patienten mit NET und erhöhten 5-HIES-Spiegeln bestimmt werden, um das Vorliegen einer Herzinsuffizienz (Karzinoid-Herzerkrankung) zu überprüfen [Knigge et al. 2017].

Auch **Activin A-** und **CTGF** (*Connective Tissue Growth Factor*)-Level sind bei Patienten mit einer Karzinoid-Herzerkrankung signifikant erhöht [Bergestuen et al. 2010a, Bergestuen et al. 2010b]. Beide Proteine sind jedoch für die biochemische Diagnostik noch nicht ausreichend etabliert.

#### Bildgebende Verfahren

Während zur Diagnostik eines Serotonin-produzierenden NET die im Kapitel 1.3 dargestellten Optionen bestehen, ist das wichtigste bildgebende Verfahren zur Beurteilung der Karzinoid-Herzerkrankung die transthorakale Echokardiographie [Grozinsky-Glasberg et al. 2015, Plöckinger et al. 2009]. Diese sollte bei NET mit erhöhten 5-HIES-Spiegeln mindestens einmal pro Jahr durchgeführt werden. Durch das zweidimensionale Verfahren kann die verdickte Trikuspidalklappe dargestellt und der Krankheitsverlauf überprüft werden (Abbildung 5)



**Abbildung 5:** Echokardiographische Aufnahmen einer A) gesunden Trikuspidalklappe und einer B) Trikuspidalklappeninsuffizienz beim Hedinger-Syndrom mit C) dopplersonographischer Darstellung des Insuffizienzjets.

[Bhattacharyya et al. 2010, Howard et al. 1982]. Zusätzlich kann mittels Farbdoppler die Schwere der Trikuspidalklappeninsuffizienz bestimmt werden. Um eine detaillierte anatomische Darstellung der Trikuspidal- oder Pulmonalklappe zu erhalten, kann eine dreidimensionale transthorakale oder transösophageale Echokardiographie durchgeführt werden [Bhattacharyya et al. 2010].

#### 2.4. Therapie des Karzinoid-Syndroms und der Karzinoid-Herzerkrankung

Die Therapie des Karzinoid-Syndroms umfasst zwei Ansätze: antisekretorische Maßnahmen zur Behandlung des Serotoninexzesses und antiproliferative Interventionen zur Wachstumshemmung des Tumors. Optionen bestehen in einer chirurgischen Tumorverkleinerung, der Biotherapie (SSA, Interferon- $\alpha$  [IFN- $\alpha$ ]), der spezifischen Serotonin-Synthesehemmung, den lokal-ablativen Verfahren sowie der Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT) (Abbildung 6).

Wie bei allen NET sollte zunächst überprüft werden, ob eine vollständige chirurgische Resektion des Karzinoids mit Primärtumor und ggfs. Metastasen möglich ist, da es sich um die einzige kurative Maßnahme handelt. Auch Debulking-Strategien können sinnvoll sein, um eine Reduktion des Hormonexzesses zu ermöglichen [Modlin et al. 2006, Rinke und Arnold 2014].

Ein Großteil der NET exprimiert SSTR auf ihrer Zelloberfläche, was nicht nur bildgebend, sondern auch therapeutisch genutzt wird [Gro-

zinsky-Glasberg et al. 2008]. Durch die Gabe von SSA wie Octreotid oder Lanreotid kann der Hormonexzess aktiver NET gehemmt und dadurch Beschwerden gelindert und die progressionsfreie Zeit verlängert werden [Caplin et al. 2014, Rinke et al. 2009, Rubin et al. 1999, Ruzniewski et al. 1996, Ruzniewski et al. 2004]. Studiendaten legen nahe, dass zugleich die hämodynamischen Auswirkungen der vasoaktiven Tumorsekretionsprodukte auf die Karzinoid-Herzerkrankung, die Entwicklung der Herzinsuffizienz und das Überleben verbessert werden können [Anderson et al. 1997, Dobson et al. 2014]. Langwirksame SSA, die monatlich parenteral verabreicht werden, stellen damit das Fundament der Therapie dar. Bei etwa 70 % der Patienten sind sie zur Sekretionskontrolle ausreichend [Pavel et al. 2016].

Im Falle eines refraktären Karzinoid-Syndroms ist die Dosisintensivierung der SSA-Therapie durch Verkürzung des Injektionsintervalls eine (nicht zugelassene) Option. Alternativ kann die Medikation mit Telotristatethyl, einem oralen Serotonin-Synthesehemmer, ergänzt werden [Kulke et al. 2017]. IFN- $\alpha$  ist zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms formal zugelassen. Diese Therapie ist jedoch mit einem hohen Nebenwirkungsspektrum (v. a. Fatigue und Leukopenie) verbunden, sodass sie häufig abgebrochen werden muss [Mirvis et al. 2014, Sleijfer et al. 2005]. Sie ist nur in Ausnahmefällen indiziert [Rinke und Arnold 2014].

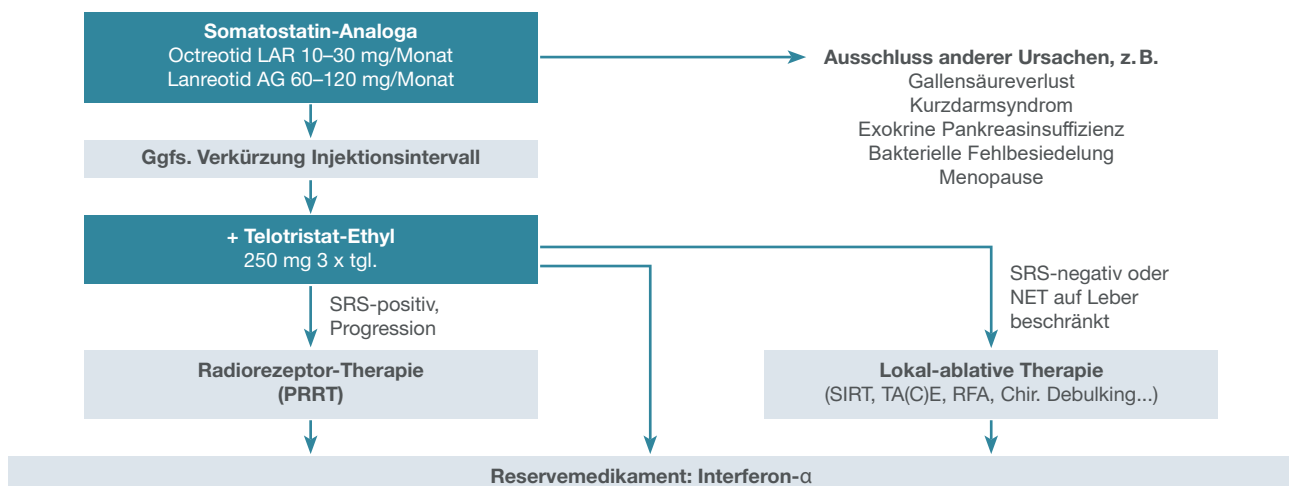


Abbildung 6: Stufentherapie für Patienten mit einem Karzinoid-Syndrom; modifiziert nach [Kulke et al. 2017, Pavel et al. 2016].



Lokal-ablative Therapien der Leber, wie die transarterielle (Chemo)embolisation (TACE bzw. TAE), selektive interne Radiotherapie (SIRT), Radiofrequenzablation (RFA) oder radiofrequenz-induzierte Thermoablation (RITA) können bei ungenügendem Ansprechen auf eine SSA-Therapie den Hormonexzess ebenfalls eindämmen. Die Auswahl des Verfahrens hängt unter anderem von Anzahl und Größe der Metastasen sowie deren Lage innerhalb der Leber ab [Pavel 2016].

Die PRRT ist bei progredienten NET mit homogener SSTR-Expression eine systemische Zweitlinientherapie. Hierbei wird ein radioaktiv gekoppeltes SSA verabreicht. In einer prospektiven Studie konnte mit dieser Therapie ein verlängertes progressionsfreies Überleben gegenüber einer alleinigen SSA-Therapie nachgewiesen werden [Strosberg et al. 2017]. Die hauptsächliche Indikation besteht in der Tumorchemung. Daten, die einen spezifischen Nutzen in Bezug auf die Karzinoid-Herzerkrankung zeigen, sind bislang nicht vorhanden.

Die medikamentöse Behandlung der Karzi-

noid-Herzerkrankung hat eine Linderung der Symptome zum Ziel und entspricht der üblichen Herzinsuffizienztherapie (ACE-Hemmer, Diuretika,  $\beta$ -Blocker, Aldosteron-Antagonisten). Auch die Anwendung von Schleifendiuretika in Verbindung mit Flüssigkeits- und Salzbeschränkung sowie Kompressionsstrümpfe können zunächst die Symptome der Rechtsherzinsuffizienz lindern (Abbildung 7). Bei fortgeschrittenem rechtsventrikulärem Versagen werden diese Maßnahmen jedoch aufgrund der Verringerung des intravasculären Volumens unwirksam [Fox und Khattar 2004].

Eine Herzklappenoperation ist von der Schwere der Herzerkrankung abhängig zu machen, die Indikation sollte im interdisziplinären Konsens gestellt werden [Connolly et al. 1995]. Um die Ausschüttung von Serotonin zu verringern und das Outcome des chirurgischen Eingriffs durch Reduzieren perioperativer Komplikationen zu verbessern, sollte dabei eine kontinuierliche Infusion von Octreotid (ca. 100  $\mu$ g/h intravenös) erfolgen (Abbildung 6) [Castillo et al. 2008a, Marsh et al. 1987]. Eine Infusion sollte mindestens zwei

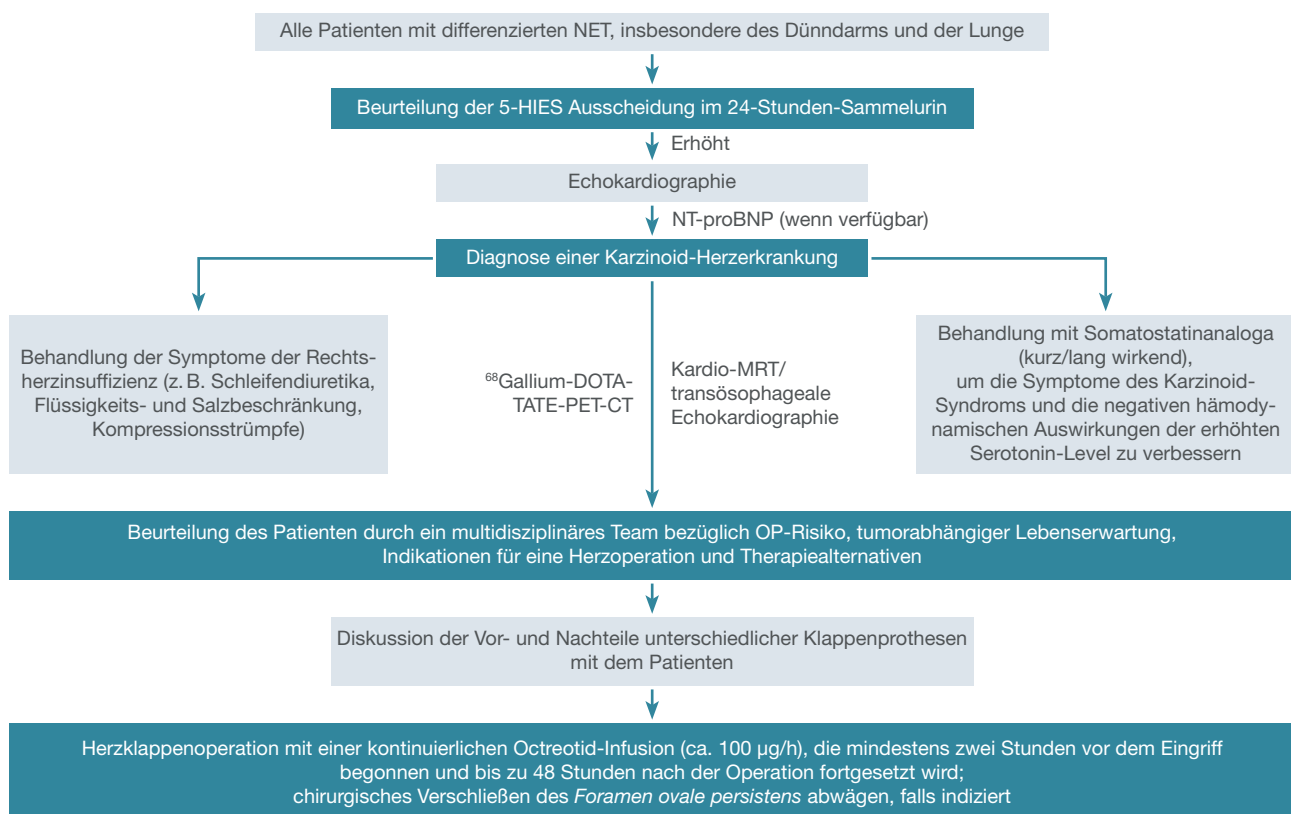


Abbildung 7: Therapeutisches Vorgehen bei Patienten mit einer Karzinoid-Herzerkrankung; modifiziert nach [Grozinsky-Glasberg et al. 2015].

Stunden vor dem Eingriff begonnen und bis 48 Stunden nach der Operation fortgeführt werden. Auch Antihistaminika und Kortikosteroide können vor der Operation verabreicht werden, um das Auftreten von Flush und Bronchospasmen zu verhindern und die Bradykinin-Produktion zu reduzieren [Fox und Khattar 2004].

Bei den wenigen Patienten mit einer Beteiligung der linken Herzklappen, bei denen häufig ein *Foramen ovale persistens* vorliegt, wird ein Verschluss der Verbindung zwischen den Herzvorhöfen empfohlen, wodurch eine Linderung der Symptome erreicht werden kann (Abbildung 6) [Boglioli et al. 1997].

### 3. Multidisziplinäre Zusammenarbeit in der Diagnostik und Therapie

Das Management von Patienten mit Karzinoid-Herzerkrankung, die sich im Rahmen eines metastasierten NET mit Serotoninexzess entwickelt hat, stellt eine komplexe Herausforderung dar und benötigt einen multidisziplinären Ansatz mit versierten Spezialisten. Aufgrund des breit gefächerten Spektrums an therapeutischen Maßnahmen sollten Betroffene u. a. von Endokrinologen, Kardiologen, Kardiochirurgen, Gastroenterologen, Radiologen und Onkologen behandelt werden.

Eine regelmäßige Nachsorge der Patienten ist wichtig, um zum einen den morphologischen Verlauf des Tumors beurteilen zu können, zum

anderen die sekretorische Aktivität und die daraus resultierende Herzbeteiligung spezifisch zu therapieren. Je nach klinischer Situation sollte ein Follow-up alle 3–12 Monate erfolgen [Knigge et al. 2017]. Bei Karzinoid-Syndrom-Patienten, die einen erhöhten 5-HIES-Wert im 24-Stunden-Sammelurin aufweisen, sollte mindestens einmal pro Jahr der NT-proBNP-Wert bestimmt und zugleich eine Echokardiographie mit paralleler 5-HIES-Verlaufskontrolle durchgeführt werden [Knigge et al. 2017]. Die Nachsorgeuntersuchungen sollten optimalerweise in einem spezialisierten Zentrum erfolgen [Knigge et al. 2017].

### 4. Fazit

NET treten selten auf und werden durch eine unspezifische Symptomatik häufig erst spät diagnostiziert, sodass eine Metastasierung bereits erfolgt ist. Die Mehrzahl der Tumoren ist hormoninaktiv, während funktionell aktive Tumoren charakteristische Hormonsyndrome auslösen. Beim Karzinoid-Syndrom werden in großen Mengen vasoaktive Substanzen wie Serotonin ausgeschüttet. Unbehandelt kann sich daraus eine Karzinoid-Herzerkrankung entwickeln, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Eine frühzeitige Diagnose des Karzinoid-Syndroms und einer Karzinoid-Herzerkrankung mittels biochemischer Diagnostik und bildgebender Verfahren – insbesondere der transthorakalen/transösophagealen Echokardiographie – ist essenziell, um die Prognose der Betroffenen zu verbessern.

Wichtige therapeutische Maßnahmen für Patienten mit Karzinoid-Syndrom und Karzinoid-Herzerkrankung umfassen die chirurgische Tumorentfernung, eine medikamentöse Behandlung – hauptsächlich mit SSA – zur Reduzierung der Sekretion von Tumorprodukten, eine Behandlung der Herzinsuffizienz, und die chirurgische Rekonstruktion betroffener Herzklappen nach individueller Abwägung. Dadurch können Symptome gelindert, Krankheitsprogression verzögert und das Überleben verbessert werden.

Das Management von Karzinoid-Patienten mit und ohne Herzerkrankung stellt eine komplexe Herausforderung dar, die einen multidisziplinären Ansatz erfordert. Betroffene sollten idealerweise in einem spezialisierten Zentrum behandelt werden.

## 7. Literatur

- Anderson AS, Krauss D und Lang R. Cardiovascular complications of malignant carcinoid disease. *Am Heart J* 1997;134(4):693-702
- Arnold R, Badihian T, Krusche S, et al. Neuroendokrine Tumoren - Klinik, biochemische Diagnostik und natürlicher Verlauf. *Onkologe* 2004;10:560-9
- Begum N, Maasberg S und Pape UF. Epidemiologische Daten des Deutschen NET-Registers. *TumorDiagn u Ther* 2017;38(01):30-4
- Bergestuen DS, Edvardsen T, Aakhus S, et al. Activin A in carcinoid heart disease: a possible role in diagnosis and pathogenesis. *Neuroendocrinology* 2010a;92(3):168-77
- Bergestuen DS, Gravning J, Haugaa KH, et al. Plasma CCN2/connective tissue growth factor is associated with right ventricular dysfunction in patients with neuroendocrine tumors. *BMC Cancer* 2010b;10:6
- Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 2008;102(7):938-42
- Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Burke M, et al. Features of carcinoid heart disease identified by 2- and 3-dimensional echocardiography and cardiac MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3(1):103-11
- Bhattacharyya S, Raja SG, Toumpanakis C, et al. Outcomes, risks and complications of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011a;40(1):168-72
- Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Chilkunda D, et al. Risk factors for the development and progression of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 2011b;107(8):1221-6
- Boglioli LR, Gardiner J, Gerstenblith G, et al. Carcinoid heart disease with severe hypoxia due to interatrial shunt through patent foramen ovale. *Tex Heart Inst J* 1997;24(2):125-8
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO classification of tumours of the digestive system. World Health Organization, 2010
- Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371(3):224-33
- Castillo JG, Filsoufi F, Adams DH, et al. Management of patients undergoing multivalvular surgery for carcinoid heart disease: the role of the anaesthetist. *Br J Anaesth* 2008a;101(5):618-26
- Castillo JG, Filsoufi F, Rahmanian PB, et al. Early and late results of valvular surgery for carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2008b;51(15):1507-9
- Connolly HM, Nishimura RA, Smith HC, et al. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(2):410-6
- Connolly HM, Schaff HV, Mullany CJ, et al. Surgical management of left-sided carcinoid heart disease. *Circulation* 2001;104(12 Suppl 1):I36-40
- Connolly HM, Schaff HV, Abel MD, et al. Early and late outcomes of surgical treatment in carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(20):2189-96
- Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the united states. *JAMA Oncology* 2017;3(10):1335-42
- de Herder WW. Tumours of the midgut (jejunum, ileum and ascending colon, including carcinoid syndrome). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(5):705-15
- Dobson R, Burgess MI, Valle JW, et al. Serial surveillance of carcinoid heart disease: factors associated with echocardiographic progression and mortality. *Br J Cancer* 2014;111(9):1703-9
- Edwards NC, Yuan M, Nolan O, et al. Effect of valvular surgery in carcinoid heart disease: an observational cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(1):183-90
- Fox DJ und Khattar RS. Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management. *Heart* 2004;90(10):1224-8
- Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB und Korbonits M. The role of somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumours. *Mol Cell Endocrinol* 2008;286(1-2):238-50
- Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB und Gross DJ. Carcinoid heart disease: from pathophysiology to treatment - 'Something in the way it moves'. *Neuroendocrinology* 2015;101(4):263-73
- Gustafsson BI, Hauso O, Drozdov I, et al. Carcinoid heart disease. *Int J Cardiol* 2008;129(3):318-24
- Halperin DM, Shen C, Dasari A, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol* 2017;18(4):525-34
- Howard RJ, Drobac M, Rider WD, et al. Carcinoid heart disease: diagnosis by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1982;66(5):1059-65
- Jann H, Pape U-F und Pavel M. Neuroendokrine Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems. *Gastroenterologie up2date* 2017;13(02):139-53
- Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK, et al. ENETS consensus recommendations for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology* 2017;105(3):310-9
- Korse CM, Taal BG, de Groot CA, et al. Chromogranin-A and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an excellent pair of biomarkers for diagnostics in patients with neuroendocrine tumor. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4293-9
- Korse CM, Taal BG, Vincent A, et al. Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *Eur J Cancer* 2012;48(5):662-71
- Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 2017;35(1):14-23
- Lloyd RV. Practical markers used in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol* 2003;14(4):293-301
- Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;135(5 Pt 1):825-32
- Mansencal N, Mitry E, Forissier JF, et al. Assessment of patent foramen ovale in carcinoid heart disease. *Am Heart J* 2006;151(5):1129.e1-6

- Marsh HM, Martin JK, Jr., Kvols LK, et al. Carcinoid crisis during anesthesia: successful treatment with a somatostatin analogue. *Anesthesiology* 1987;66(1):89-91
- Mirvis E, Mandair D, Garcia-Hernandez J, et al. Role of interferon-alpha in patients with neuroendocrine tumors: a retrospective study. *Anticancer Res* 2014;34(11):6601-7
- Modlin IM, Latich I, Kidd M, et al. Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(5):526-47
- Mokhles P, van Herwerden LA, de Jong PL, et al. Carcinoid heart disease: outcomes after surgical valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(6):1278-83
- Moller JE, Connolly HM, Rubin J, et al. Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N Engl J Med* 2003;348(11):1005-15
- Moller JE, Pellikka PA, Bernheim AM, et al. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation* 2005;112(21):3320-7
- Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an „emergency“ cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995;96(3):1280-7
- Oberg K. The genetics of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol* 2013;40(1):37-44
- Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, et al. ENETS consensus guidelines for standard of care in neuroendocrine tumours: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2017;105(3):201-11
- Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113(2):256-65
- Patel C, Mathur M, Escarcega RO, et al. Carcinoid heart disease: current understanding and future directions. *Am Heart J* 2014;167(6):789-95
- Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):172-85
- Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993;87(4):1188-96
- Plöckinger U, Gustafsson B, Ivan D, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: echocardiography. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):190-3
- Rindi G, Klöppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449(4):395-401
- Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451(4):757-62
- Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4656-63
- Rinke A und Gress TM. Neuroendokrine Tumoren – Epidemiologie und Endokrinologie. *Viszeralmedizin* 2010(26):226-32
- Rinke A und Arnold R. Aktuelle Therapie neuroendokriner Tumoren. *Arzneimitteltherapie* 2014;32:2-13
- Robiolio PA, Rigolin VH, Harrison JK, et al. Predictors of outcome of tricuspid valve replacement in carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 1995;75(7):485-8
- Ross EM und Roberts WC. The carcinoid syndrome: comparison of 21 necropsy subjects with carcinoid heart disease to 15 necropsy subjects without carcinoid heart disease. *Am J Med* 1985;79(3):339-54
- Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999;17(2):600-6
- Ruszniewski P, Ducreux M, Chayvialle JA, et al. Treatment of the carcinoid syndrome with the longacting somatostatin analogue lanreotide: a prospective study in 39 patients. *Gut* 1996;39(2):279-83
- Ruszniewski P, Ish-Shalom S, Wymenga M, et al. Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide. *Neuroendocrinology* 2004;80(4):244-51
- Scholzen T und Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000;182(3):311-22
- Sleijfer S, Bannink M, Van Gool AR, et al. Side effects of interferon-alpha therapy. *Pharm World Sci* 2005;27(6):423-31
- Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of (177) Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376(2):125-35
- Tapia FJ, Barbosa AJA, Marangos PJ, et al. Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumours. *The Lancet* 1981;317(8224):808-11
- Vinik AI, McLeod MK, Fig LM, et al. Clinical features, diagnosis, and localization of carcinoid tumors and their management. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18(4):865-96
- Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after „carcinoid“: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063-72
- Zuetenhorst JM, Bonfrer JM, Korse CM, et al. Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor. *Cancer* 2003;97(7):1609-15

## **Impressum**

### *Autor:*

Dr. med. Harald Lahner  
Universitätsklinikum Essen

### *Redaktion:*

Dr. Martina Reitz  
KW medipoint, Bonn

### *Layout:*

Lisa Sander  
KW MEDIPOINT, Bonn

### *Veranstalter:*

medLearning, München

Mit freundlicher Unterstützung der Novartis Pharma GmbH, Nürnberg (€ 6.550,00)  
Der Sponsor nimmt keinen Einfluss auf die zertifizierte Fortbildung.

Titelbild: © Shutterstock / BonNontawat