

Aus der Klinik für Innere Medizin, SP Gastroenterologie,  
Endokrinologie, Stoffwechsel und Infektiologie des Fachbereichs  
Medizin der Philipps-Universität Marburg Direktor: Prof. Dr. Thomas  
M. Gress

In Zusammenarbeit mit der Klinik für Innere  
Medizin/Gastroenterologie und Endokrinologie, Zentralklinik Bad  
Berka

Prof. Dr. med. Dieter Hörsch

**Klinik und Prognose von 276 Patienten mit einem  
Karzinoidsyndrom – eine retrospektive  
multizentrische Studie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten  
Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität  
Marburg vorgelegt von

Robert Fijalkowski aus Otwock (Polen)

Marburg 2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität  
Marburg am: 14.03.2022

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. D. Hörsch

Korreferent: Prof. Dr. O. Rick



## Inhaltverzeichnis

1	Einleitung .....	9
1.1	Das diffuse neuroendokrine System .....	9
1.2	Das Karzinoidsyndrom .....	10
1.3	Epidemiologie.....	13
1.4	Klassifikation und Prognose .....	13
1.5	Morbus Hedinger .....	19
1.6	Tumormarker .....	21
1.7	Bildgebung .....	21
1.8	Therapeutische Verfahren .....	22
1.8.1	Chirurgische Therapie .....	22
1.8.2	Somatostatinanaloga (SSA).....	23
1.8.3	Lokalablative Therapien .....	25
1.8.4	Everolimus.....	25
1.8.5	Peptidrezeptor-vermittelte Radionuklidtherapie .....	26
1.8.6	Andere Therapieoptionen .....	27
2	Einleitung .....	29
2.1	Ziel dieser Arbeit .....	29
2.2	Patienten und Methode.....	29
2.3	Datenerhebung .....	30
3	Ergebnisse .....	32
3.1	Allgemeine Patientencharakterisierung.....	32
3.1.1	Begleiterkrankungen .....	32
3.2	Tumormarker .....	33
3.3	Tumorklassifikation, Metastasen .....	33
3.4	Klinische Symptomatik .....	36
3.5	Karzinoid-Herzerkrankung (Hedinger Syndrom) .....	40
3.6	Therapie .....	42
3.6.1	Chirurgische Therapie .....	42
3.6.2	Pharmakologische Therapie .....	44
3.6.3	Lokalablative Therapien/PRRT .....	46
3.7	Prognose .....	47
4	Diskussion.....	53
4.1	Allgemeine Patientencharakterisierung.....	53
4.2	Tumormarker .....	53
4.3	Tumorklassifikation/ Metastasen .....	54

4.4	Klinische Symptomatik .....	55
4.5	Karzinoid Herzerkrankung.....	56
4.6	Therapie .....	57
4.7	Prognose .....	59
5	Zusammenfassung .....	62
6	Abstract .....	64
7	Literaturverzeichnis.....	66
8	Anhang .....	73
8.1	Danksagung.....	73
8.2	Ehrenwörtliche Erklärung.....	74

## Abkürzungsverzeichnisse

5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
68-Gallium-DOTATOC	<sup>68</sup> Gallium-DOTA-D-Phel-Tyr3-Octreotid-PET
AI	Aorteninsuffizienz
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMS	Arteria mesenterica superior
CHD	Karzinoid assoziierte Herzerkrankung; Morbus Hedinger
CUP	Cancer of unknown primary
CT	Computertomographie
DNES	diffuses neuroendokrines System
ECL	enterochromaffin -like Zellen
FDG-PET	<sup>18</sup> F-2-Deoxy-2-Fluor-D-Glucose-PET
GEP NET	gastroeneropankreatische neuroendokrine Tumore
Ki-67 – Index	Anfärbung des Ki-67. Proteins in % von 2000 Tumorzellen in Gegenden mit höchster nukleärer Färbung
MIB1 Antikörper	monoklonaler Antikörper zur Detektion des Ki-67 Proteins
MI	Mitral Insuffizienz
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Mitralstenose
NEC	neuroendokrines Karzinom
NEN	neuroendokrine Neoplasie
NET	neuroendokriner Tumor
NSE	neuronspezifische Enolase

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PI	Pulmonalisinsuffizienz
Pro-GRP	Pro Gastrin releasing peptide
PFS	Progress free survival (progressionsfreies Überleben)
PS	Pulmonalstenose
TC	Truncus coeliacus
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TI	Trikuspidalinsuffizienz
TS	Trikuspidalstenose
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UICC	Union internationale contre le cancer
VIP	Vasoaktives intestinales Polypeptid
WHO	World Health Organisation

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Primärtumor. ....	34
Abbildung 2. T-Stadien .....	34
Abbildung 3. N-Stadien. ....	35
Abbildung 4. M-Status.....	35
Abbildung 5. Lokalisation der Metastasen.....	36
Abbildung 6. Häufigste Symptomatik. ....	37
Abbildung 7. Flush- Episoden.....	37
Abbildung 8. Diarrhoe-Frequenz.....	38
Abbildung 9. Gewichtsveränderung nach 6 Monaten ab Vorstellung im Zentrum. ....	39
Abbildung 10. Karnofsky- Index. ....	40
Abbildung 11. Karzinoid Herzerkrankung. ....	41
Abbildung 12. Chromogranin A bei Morbus Hedinger.....	42
Abbildung 13. Primum OP.....	43
Abbildung 14. Metastasenchirurgie.....	44
Abbildung 15. Octreotid-LAR Dosierung. ....	45
Abbildung 16. Lokalablative Therapien.....	46
Abbildung 17. Anzahl Kurse PRRT. ....	47
Abbildung 18. Gesamtes Überleben. ....	48
Abbildung 19. Überleben Geschlecht/CHD.....	49
Abbildung 20. Überleben Flush/Schwäche. ....	51

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Funktionelle NEN.....	11
Tabelle 2. WHO-Klassifikation GEP NETs.....	15
Tabelle 3. WHO-Klassifikation (2019). ....	16
Tabelle 4. Pankreatische NET UICC/AJCC.....	17
Tabelle 5. Dünndarm NET UICC/AJCC. ....	18

# 1 Einleitung

## 1.1 Das diffuse neuroendokrine System

Neuroendokrine Tumore (NET) oder neuroendokrine Neoplasien (NEN) stellen eine seltene und sehr inhomogene Tumorgruppe dar. Die Erkrankung hat seinen Ursprung in Zellen des disseminierten neuroendokrinen Systems (DNES) [2]. Diese Zellen kommen einzeln oder in kleinen Gruppen diffus verstreut im Bereich der Bronchien, des Magens und Darms, des Pankreas, der Gallenwege, des Urogenitaltraktes und der Haut vor. Die physiologische Funktion der Zellen ist nur teilweise bekannt. Die neuroendokrinen Zellen des Darmes regulieren Sekretion, Absorption, Motilität und mukosale Proliferation.

Die Entstehung von NEN bleibt häufig unklar. Die Pathogenese wurde allerdings relativ gut für gastrische NEN beschrieben [51]. In 60-Jahren wurden im Magen sog. ECL-Zellen beschrieben (enterochromaffin-like Zells). Die ECL-Zellen exprimieren Histamin und sezernieren es nach Stimulation von Gastrin. Beide Hormone (Gastrin und Histamin) stimulieren Parietalzellen zur Säureproduktion. Gastrin kann auch ECL-Zellen zur Proliferation anregen. Durch Hyperstimulation von Gastrin kann es zur pathologischen Stimulationsschleife kommen. Praktisch fast alle gastrische NET-Tumoren entstehen aus ECL-Zellen (Ausnahmen sind die Tumore aus 2 anderen neuroendokrinen Magen-zellen sog. D-Zellen und A-Zellen) [49,50].

Enterochromaffine (EC)-Zellen exprimieren Serotonin und kommen in Darm, Appendix sowie Lunge vor. Serotonin reguliert in Magen-Darm-Trakt Darmmotilität, Sekretion von Epithelzellen, wirkt vasodilatatorisch, aktiviert das enterische Nervensystem, hat eine proinflammatorische sowie trophische Wirkung [30].

## 1.2 Das Karzinoidsyndrom

Bei NEN unterscheidet man zwischen funktionellen und nicht-funktionellen Tumoren. Der Begriff Funktionalität. bezeichnet die autonome Sekretion von Hormonen, die zu Symptomen führt.

Funktionelle NET werden bei ca. 30% allen NET Patienten beobachtet [19]. Dazu gehören Erkrankungen wie Karzinoidsyndrom, Insulinom, Vipom, Glukagonom und PTHrPOM. Die autonome Sekretion von Hormonen kann zu spezifischen Syndromen führen.

Funktionelle NEN	
Tumor	Symptome
Karzinoid Syndrom	Flush, Diarrhoe, Karzinoid-Herzerkrankung
Insulinom	Hypoglykämie, Heißhunger, Schwindel, Schwitzen
Glucagonom	Diabetes mellitus, Gewichtsverlust, Stomatitis, nekrolytische Dermatitis
VIPom	Wässrige Diarrhoe, Flüssigkeits- und Elektrolytenverlust
Gastrinom	Zollinger-Ellison-Syndrom, therapierefraktäre gastroduodenale Ulcera
Somatostinom	Diabetes mellitus, Diarrhoe, Cholelithiasis

*Tabelle 1. Funktionelle NEN.*

Ca. 70 % aller NEN Patienten sind nicht-funktionell. Solche Patienten leiden in späten Phasen der Erkrankung an unspezifischen Symptomen (Druckgefühl im Bauch, Meteorismus, Verdauungsbeschwerden, B-Symptomatik)

Das Karzinoidsyndrom ist definiert als eine spezifische Symptomkonstellation verursacht durch systemische Wirkung von biologisch aktiven Substanzen wie Polypeptiden, verschiedenen

Aminen sowie Prostaglandinen (die größte Bedeutung hat das Serotonin). Das Serotonin wird durch einen First-Pass Effekt in der Leber sowie in den Lungen inaktiviert. Dadurch werden die Symptome erst bei Leber -oder Lungenmetastasierung beobachtet oder bei direkter systemischer venöser Drainage.

Klinisch manifestiert sich das Karzinoidsyndrom durch folgende Symptome:

- Flush – kurzdauernde (30 Sekunden bis 30 Minuten), paroxysmale Rötung vor allem im Gesicht, Hals, Oberkörperbereich. Flushing tritt meistens spontan auf, konnte allerdings durch Essen, Alkoholgenuss, Stress, Leberpalpation oder Anästhesie verursacht werden. Während Flush-Episoden beschreiben Patienten manchmal Tachykardie, periorbitale Schwellung sowie Tränenfluss.
- Sekretorische Diarrhoe – wässrige, explosive, nichtblutige Stuhlgänge bis 30-mal pro Tag.
- Krampfartige Bauchschmerzen - häufig mit Diarrhoen assoziiert
- Kardiale Symptome (s. Kap. Morbus Hedinger)
- Bronchospasmus – Asthmaähnliche Symptome
- Andere seltenere Symptome wie Pellagra (Vit. B6Mangel), Muskelschwäche, Harnstauung bei retroperitonealer Fibrose.

Der Extremfall des Karzinoidsyndroms ist die Karzinoidkrise, die spontan oder als akute Komplikation von Operationen oder anderen Eingriffen (wie arterielle Embolisation, PRRT, Endoskopie) auftreten kann [25]. Sie ist durch akuten Blutdruckabfall, Flushing, Hypothermie und Bronchospasmus charakterisiert. Manchmal tritt eine hypertensive Krise auf

(Katecholaminausschüttung aus der Tumorgewebe). Risikofaktoren für Karzinoidkrise sind hohe Tumorlast und die Karzinoid-assoziierte Herzerkrankung. Die akute sowie prophylaktische Therapie beinhaltet intravenöse Octreotid-Gaben [25].

### 1.3 Epidemiologie

Neuroendokrine Neoplasien sind selten mit einer Inzidenz von (1-2 per 100.000/Jahr), allerdings steigt die Inzidenz in den letzten Jahrzehnten deutlich [12]. Neuroendokrine Neoplasien entsprechen 0,5-1% aller malignen Tumoren. Die Inzidenz des Karzinoidsyndroms (von allen neu diagnostizierten NEN) stieg von 11% im Jahr 2000 bis 19% im Jahr 2011 an [19]. Schätzungen zufolge gibt es aktuell in Deutschland ca. 10.000-20.000 NET Patienten. Häufigste Lokalisationen des Primums sind Dünndarm, Zökum, Appendix, Dickdarm und Lunge. In ca.10% aller Patienten lässt sich kein Ursprungsorgan nachweisen (CUP-Syndrom; cancer of unknown primary tumor). Das Karzinoidsyndrom ist meistens mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium assoziiert, nur ca. 11% aller Patienten mit Karzinoidsyndrom haben ein limitiertes Tumorstadium [19].

### 1.4 Klassifikation und Prognose

Die Malignität der neuroendokrinen Neoplasien ist sehr variabel von zufällig entdeckten benignen Läsionen bis zu diffus metastasierten aggressiven Tumoren. Patienten mit Karzinoidsyndrom haben eine

deutlich schlechtere Prognose im Vergleich zu anderen NEN Patienten [12].

Die Einteilung und das Staging der NEN erfolgt stufenweise anhand verschiedener Charakteristika:

- Morphologie und Tumormarker (NEN vs. andere Tumoren)
- Struktur und Differenzierungsgrad (NET vs. NEC)
- Mitosen und KI-67 Index (G1, G2, G3)
- Größe und Metastasierung (TNM Stadium)

Die am häufigsten benutzte NEN Klassifikation wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegeben.

Die Tabelle gibt einen Überblick über die Entwicklung der WHO-Klassifikation.

WHO-Klassifikation GEP NETs		
1980	2000	2010
Karzinoid	Gut differenzierter NET	Neuroendokriner Tumor G1
	Gut differenziertes NEC	Neuroendokriner Tumor G2
	Schlecht differenziertes NEC	Neuroendokrines Karzinom G3
Mukokarzinoid (gemischtes Karzinoid, Adenokarzinom)	Gemischtes endokrinoexokrines Karzinom	Gemischtes adeno- neuroendokrines Karzinom
Pseudotumoröse Läsion	Tumorähnliche Läsion	Hyperplastische und neoplastische Läsion

*Tabelle 2. WHO-Klassifikation GEP NETs.*

Die neueste WHO-Klassifikation (2019) wird in u.g. Tabelle zusammengefasst [33].

Terminologie	Differenzierung	Grade	KI-67 Index
NET, G1	Well differentiated	low	<3%
NET, G2		Intermediate	3-20%
NET, G3		High	>20%
NEC, small-cell type (SCNEC)	Poorly differentiated		>20%
NEC, large-cell type (LCNEC)			>20%
MiNEN	Well or poorly differentiated	Variable	Variable

*Tabelle 3. WHO-Klassifikation (2019).*

Die TNM-Klassifikation wird verwendet, um die lokale Ausdehnung und die Metastasierung eines Tumors zu beschreiben.

Pankreatische NENs:

	UICC/AJCC
T- Primärtumor	
X	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
1	Tumor ≤ 2cm, auf das Pankreas begrenzt
2	Tumor > 2cm, auf das Pankreas begrenzt
3	Nicht mehr auf das Pankreas begrenzter Tumor
4	Tumor mit Infiltration von TC oder AMS
N- regionale Lymphknotenmetastasen	
X	Regionale Lymphknoten nicht beurteilt/ beurteilbar
0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
1	Regionale Lymphknotenmetastasen
M- Fernmetastasen	
X	Fernmetastasen nicht beurteilt/ beurteilbar
0	Keine Fernmetastasen
1	Fernmetastasen

*Tabelle 4. Pankreatische NET UICC/AJCC.*

Dünndarm NENs:

	UICC/AJCC
T- Primärtumor	
X	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submucosa und 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung
2	Tumor infiltriert Muscularis propria oder mehr als 1 cm in größter Ausdehnung
3	Tumor des Jejunums oder Ileums infiltriert Subserosa Tumor des Duodenums oder der Ampulle infiltriert Pankreas oder Retroperitoneum
4	Tumor perforiert viscerales Peritoneum (Serosa) oder infiltriert andere Organe oder benachbarte Strukturen
N- regionale Lymphknotenmetastasen	
X	Regionale Lymphknoten nicht beurteilt/ beurteilbar
0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
1	Regionale Lymphknotenmetastasen
M- Fernmetastasen	
X	Fernmetastasen nicht beurteilt/ beurteilbar
0	Keine Fernmetastasen
1	Fernmetastasen

*Tabelle 5. Dünndarm NET UICC/AJCC.*

Das TNM Staging ermöglicht die Einteilung der Patienten in 4 Stadien;

Stadium I (nach AJCC): T1N0M0,

Stadium II (nach AJCC): T2N0M0, T3N0M0

Stadium III (nach AJCC): T4N0M0, TxN1M0, TxN2M0(nur für Ileum)

Stadium IV (nach AJCC): TxNxM1

Für NEN aus dem Kolon sind die Stadien II und III noch einmal unterteilt, d.h. Stadium IIA T2N0M0, Stadium IIB T3N0M0, Stadium IIIA T4N0M0, Stadium IIIB TxN1M0

In der gesamten NEN-Patienten Population [12] beträgt die mediane Überlebenszeit 9,3 Jahre (für limitierte Erkrankungen 10,2 Jahren, für disseminierte Erkrankungen 1 Jahr). Das Grading ist mit einer unterschiedlichen Prognose assoziiert (G1 16,2 Jahre, G2 8,3 Jahre, G3 1 Jahr). Auch die Lokalisation des Primärtumors beeinflusst die Prognose. Pankreatische NEN sind mit einer schlechten Prognose verbunden (mediane Überlebenszeit 3,6 Jahren), dagegen ist die Prognose von Dünndarm NEN deutlich besser (mediane Überlebenszeit von Patienten in diffusen Stadien 5,8 Jahren [12].

Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Karzinoidsyndrom beträgt ca. 5,5 Jahre [19].

## 1.5 Morbus Hedinger

Morbus Hedinger (CaHD; Karzinoid assoziierte Herzerkrankung) ist mit einer schlechten Prognose verbunden und tritt bei 20-50% aller Patienten mit manifestem Karzinoidsyndrom auf [20]. Die Erkrankung

wird durch eine „Plaque-like“ Fibrose des Endocardiums des Klappenapparates, des Ventrikels sowie der Intima von Pulmonalarterien und Aorta verursacht. Die Veränderungen sind meistens auf das rechte Herz begrenzt (ca. 90% aller Fälle). Ein Befall des linken Herzens konnte bei Herzfehlern mit Rechts-Links-Shunt und bei NEN der Lunge beobachtet werden. Die häufigste Folge der Erkrankung ist eine rechtsführende Herzinsuffizienz bei Pulmonal- oder Trikuspidalklappenstenose und/oder Insuffizienz. Der vermutete pathophysiologische Mechanismus wird der fibrosierenden Wirkung von Serotonin zugerechnet [13]. Morbus Hedinger ist zum großen Teil für die Mortalität von Patienten mit Karzinoidsyndrom verantwortlich (3-Jahre Überlebensrate ohne Behandlung 31%, für Patienten ohne Morbus Hedinger 68% [39]). Die beste diagnostische Methode stellt die Echokardiographie dar, da bis zu 57% Patienten mit schwerer Trikuspidalinsuffizienz asymptomatisch bleiben oder unspezifischen Symptomen haben [6].

Die Behandlung ist oft komplex durch die Notwendigkeit Herzerkrankung und Tumor zu therapieren [8]. Zu pharmakologischen Therapie gehört allgemeine Herzinsuffizienztherapie, Anwendung von Somatostatinanaloga sowie Telotristatethyl zur Senkung des Serotoninspiegels. Die zytoreduktive Tumorchirurgie oder Radiorezeptorthherapie konnte indirekt die Progression von CaHD beeinflussen. Die effektivste Therapie stellt jedoch die kardiochirurgische Intervention dar. Die Therapie ist von betroffenem Herzfehler abhängig (die häufigste Intervention ist ein Trikuspidalklappenersatz) [34].

## 1.6 Tumormarker

Viele NEN produzieren verschiedene Peptidhormonen und bioaktiven Aminen, die jedoch nur für die Verlaufsbeobachtung einer NEN Erkrankung sinnvoll sind und nicht für die Diagnostik.

In der Praxis benutzte Tumormarker [43]:

- Chromogranin A im Blut
- 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im 24h Sammelurin
- NSE (neuronspezifische Enolase im Serum)
- Pro-GRP (für NEC)
- Gastrin (bei V.a. Gastrinom)
- VIP (vasoaktives intestinales Peptid- bei v.a. VIPom)
- Insulin/ C-Peptid (bei V.a. Insulinom)

## 1.7 Bildgebung

Zur Bestimmung von Lokalisation und Metastasierung sind grundsätzlich verschiedene bildgebende sowie endoskopische Verfahren möglich.

Unspezifische diagnostische Untersuchungen:

- Sonographie des Abdomens
- Endosonographie oral und rektal
- TTE (transthorakale Echokardiographie) sowie TEE (transösophageale Echokardiographie)
- CT Thorax/Abdomen

- MRT
- Ösophagogastroskopie/Koloskopie
- FDG-PET-CT (<sup>18</sup>F-2-Deoxy-2-Fluor-D-Glucose-PET)

Auf den Zellen der NEN befinden sich Rezeptoren für Somatostatin, die Somatostatinrezeptoren (SSTR) 1-5. Vor allem der SSTR 2 kann für eine spezifische Diagnostik verwendet werden mittels SSTR-Szintigraphie und SSTR-PET/CT:

- Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie- das Standardverfahren mit <sup>111</sup>Indium oder <sup>99m</sup>Tc Technetium,
- <sup>68</sup>Gallium-DOTATOC (<sup>68</sup>Gallium-DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotid-PET) - aktuell sensitivste Methode in der Diagnostik des NEN (Ausnahme sind niedrigdifferenzierte neuroendokrine Karzinome, für die das FDG-PET-CT besser geeignet ist). [43]

## 1.8 Therapeutische Verfahren

### 1.8.1 Chirurgische Therapie

Bei neu diagnostizierten Patienten mit NEN ist das primäre Behandlungsziel eine vollständige Tumorresektion. Alle Tumore über 2 cm in Durchmesser sollten onkologisch reseziert werden in kurativer Intention [11]. Kleinere Tumore können evtl. lokal entfernt werden.

Zu den häufigsten chirurgischen Verfahren (Primum-OPs) gehören Kausch-Whipple-OP (Duodenopankreatektomie),

Pankreaslinksresektion, Dünndarmteilresektion, Appendektomie, Hemikolektomie links /oder rechts.

In lokalisierten Tumorstadien sind die Patienten nach Primarius-Operation in aller Regel tumorfrei; Lokalrezidive sind allerdings im Verlauf in bis zu 50% aller Fälle möglich [29].

In fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorstadien ist eine kurative chirurgische Therapie selten möglich. Stellenwert der Chirurgie liegt hier in der Tumormassenreduktion (zur Symptomverbesserung, Prävention von CHD) sowie speziell in der Lebermetastasenchirurgie (prognoserelevanteste Metastasen) [45]. Eine Operation des Primarius in fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorstadien kann durchgeführt werden, um lokale Komplikationen zu vermeiden, z.B. bei NEN des Dünndarms mit desmoplastischer Reaktion. Zudem kann eine Operation des Primarius die Prognose verbessern [24].

#### 1.8.2 Somatostatinanaloga (SSA)

Somatostatin 1-14 und Somatostatin 1-28 sind Hormone, die in Zellen des zentralen Nervensystems und in D-Zellen des DNES des Gastro-entero-pankreatischen Systems produziert werden. Sie binden an die SSTR 1-5 von hormonproduzierenden Zellen und hemmen die Hormonfreisetzung aus diesen Zellen. Die biologischen Effekte von Somatostatin im Darmtrakt sind Hemmung von Darmmotilität, Reduktion von Blutfluss in mesenterialen Gefäßen und Inhibierung

der Sekretion von Serotonin, Gastrin und Cholezystokinin. Somatostatin wird im Körper innerhalb von wenigen Minuten abgebaut und ist deswegen für die Dauertherapie nicht geeignet. Daher wurden Somatostatinanaloga (SSA) mit einer längeren Wirkdauer synthetisiert, von denen aktuell 3 Wirkstoffe klinisch verfügbar sind: Octreotid, Lanreotid und Pasireotid. Octreotid und Lanreotid binden vor allen an den SSTR-2 und gering an SSTR-5, während Pasireotid an alle SSTR Rezeptoren mit Ausnahme des SSTR-4 bindet. Von allen drei SSA sind Depotpräparate mit einer Wirkdauer von 28 Tagen verfügbar. Die SSA-Therapie verbessert signifikant die tumorassoziierte Symptomatik (Reduktion von Flush und Diarrhö bei 88% der Patienten) [27].

Somatostatinanaloga wirken nicht nur Sekretions-hemmend, sondern auch antiproliferativ auf neuroendokrine Tumorzellen und können daher auch das Wachstum von NEN verlangsamen. Die PROMID-Studie [42] zeigte, dass die mediane Zeit bis zur Tumorprogression in Octreotid-Gruppe (Octreotid-LAR 30 mg alle 28 Tage tief i.m.) bei 14,3 Monaten lag und damit signifikant länger war als die 6 Monate in der Placebo-Gruppe.

In der CLARINET-Studie [10] zeigte sich, dass nach 2 Jahren Behandlung 62% im Lanreotid-Arm (Lanreotid-Autogel 120 mg tief s.c. alle 28 Tage) nicht progredient waren im Vergleich zu 22% in der Placebo-Gruppe.

### 1.8.3 Lokalablative Therapien

Bei prognose-relevanten hepatischen Metastasen sind lokal-ablative Verfahren eine exzellente Therapieoption für die Wachstumskontrolle und Sekretionskontrolle bei funktionellen NEN.

Hierzu gehören:

- TAE/ bzw. TACE (transcatheter arterial (chemo-)embolisation) – im Rahmen einer Angiographie wird ein tumorversorgender Ast einer Arterie mit einem Chemotherapeutikum und einem Embolisat gefüllt.
- SIRT (selektive interne Radiotherapie) – hier werden winzige mit dem Beta-Strahler Yttrium90 versehene Kügelchen in eine tumorversorgende Arterie appliziert.
- RFA/ bzw RFTA (Radiofrequenz(thermo-)ablation) – direkte physikalische Verödung eines Herdes. Der Applikationskatheter wird transkutan Sonographie-/bzw. CT-gestützt eingeführt.

Die lokalablative Therapien ermöglichen bis in bis 80% aller Fälle eine [44] effektive Tumormassenkontrolle. Die typischen funktionellen NEN-assoziierte Symptome konnten in 50-100% der Patienten reduziert werden [23].

### 1.8.4 Everolimus

Everolimus ist ein oraler mTor (mammalian Target of rapamycin) - Inhibitor. Der mTor Signalweg spielt eine zentrale Rolle im Zellstoffwechsel, Proliferation sowie Angiogenese. Die

Wirksamkeit einer Everolimus-Therapie (in Kombination mit Octreotid) würde für Patienten mit Karzinoid-Syndrom Patienten in Radiant-2 Studie untersucht [38]. Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression betrug in der Everolimus + Octreotid-Gruppe 16,4 Monate und damit länger als 11,3 Monate in der Placebo + Octreotid-Gruppe, allerdings wurde das statistische Ziel nicht erreicht [38]. Die nachfolgenden RADIANT-3 und RADIANT-4 Studien [53,54] zeigten eine signifikante Verlängerung des medianen PFS in Patienten mit gut differenzierten NEN des Pankreas, Darmtraktes und der Lunge. Everolimus hat eine Zulassung zur Therapie dieser Tumore erhalten. Generell wird eine Monotherapie von Everolimus bei Patienten mit Karzinoidsyndrom nicht an erster Stelle empfohlen, da es die Diarrhoe verstärken kann [43].

#### 1.8.5 Peptidrezeptor-vermittelte Radionuklidtherapie

PRRT (Peptidrezeptor-vermittelte Radionuklidtherapie) – bei dieser Methode wird ein Somatostatin-Analogon in Verbindung mit einem Radionuklid (Beta-Strahler <sup>90</sup>Yttrium oder Beta- und Gamma Strahler <sup>177</sup>Lutetium) injiziert. Die Voraussetzung sind Somatostatin-rezeptor-positive Zellen (gilt meistens nur für hochdifferenzierte G1 und G2 Tumore; hier ist eine gute Speicherung im diagnostischen SSTR Gallium-PET wichtig).

Ein Therapieansprechen konnte in 31 bis 55% allen Patienten beobachtet werden [28]. PRRT kann signifikant die Prognose beeinflussen was in NETTER-1 Studie bewiesen wurde [46]. In dieser

Studie PFS nach 20 Monaten seit Studienbeginn lag in PRRT-Gruppe bei 65,2% und bei 10,8% in der Kontrollgruppe.

In großer Studie von 1048 Patienten behandelt mit PRRT von R. Baum et al. [3] Gesamtüberleben lag bei 51 Monaten und PFS bei 19 Monaten. Schwere Komplikationen wie myelodysplastisches Syndrom oder Leukämie traten bei 2,1% auf.

#### 1.8.6 Andere Therapieoptionen

In besonderen Fällen existieren weitere seltener benutzte Therapieoptionen.

Dazu gehören:

- Biotherapie mit Interferon-alpha – ein körpereigenes Zytokin mit antisymptomatischer- sowie wachstumshemmender Wirkung. Aufgrund von schlechter Verträglichkeit wird es selten eingesetzt [14].
- Telotristatethyl – ist ein Tryptophan-Hydroxylase-Inhibitor und hemmt intrazellulär Serotoninsynthese. Hier ist eine hohe Wirksamkeit bei der Symptomkontrolle zu verzeichnen [26]
- Chemotherapie – für G1 und G2 Tumore (vor allem Pankreas) meistens Streptozotocin in Kombination mit 5-FU. Eine orale Chemotherapie-Option ist die Kombination von Temozolomid mit Capecitabin [1]. Für NEC (G3) verschiedene Schemata, häufig analog zum kleinzelligen Lungenkarzinom (z.B. Cisplatin/Etoposid, FOLFOX, FOLFIRI) [21].

- Multi-Tyrosinkinase Inhibitoren – Sunitinib - hemmt die Neubildung von Blutgefäßen und Proliferation bei gut differenzierten pankreatischen NEN [40].

## 2 Einleitung

### 2.1 Ziel dieser Arbeit

Ziel dieser Studie war es, Klinik und Prognose von Patienten mit Karzinoidsyndrom aus 3 Referenzzentren in Deutschland zu untersuchen. Dabei wurden klinische Charakteristika erfasst und der Einfluss auf die Prognose analysiert. Bei Patienten mit einer echokardiographisch gesicherten Karzinoidherzerkrankung wurden die Klappendysfunktionen und ihre Kombination detailliert erfasst.

### 2.2 Patienten und Methode

Retrospektive, multizentrische, nichtinterventionelle und epidemiologische Analyse eines Patientenkollektives mit Karzinoidsyndrom.

Im Zeitraum von 2002 bis 2016 wurden die klinischen Daten von 276 Patienten aus 3 Zentren in Deutschland im Rahmen dieser Studie analysiert. Patienten mit diagnostiziertem Karzinoidsyndrom und/oder Karzinoid assoziierter Herzerkrankung sind in diese Studie eingeschlossen. Patienten mit Kurzdarmsyndrom wurden ausgeschlossen.

Folgende Zentren waren in dieser Studie beteiligt:

- Zentralklinik Bad Berka
- UKE Hamburg
- Philipps Universität Marburg

Alle beteiligten Kliniken sind als „ENETS Center of Excellence“ zertifiziert.

### 2.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv aus internen NET-Patienten Datenbanken. Es wurden Patienten mit Karzinoidsyndrom als Diagnose aus dem Zeitraum 2002-2016 analysiert.

Vor Datenerhebung wurde ein positives Ethikvotum lokaler Ethikkommission des Zentralklinik Bad Berka und Landesärztekammer Thüringen eingeholt.

Es werden folgende Daten aus den Akten aufgenommen:

- Persönliche Daten wie Geburtsdatum, Geschlecht
- Allgemeine medizinische Daten wie: Gewicht, Größe, BMI, Karnofsky-Index, Nebendiagnosen, Laborwerte (Blutbild, Kreatinin, Kalium), Medikation
- NEN-spezifische Daten wie: Primärtumor, Metastasierung, TNM-Klassifizierung, Karzinoid assoziierte Herzkrankheit (mit Charakterisierung), Tumormarker (Chromogranin A, Serotonin, 5-HIES), klinische Symptomatik

- Angaben zu der Therapie: primäre Operation, Metastasenchirurgie, systemische Therapie (Chemotherapie, Somatostatinanaloga, PRRT), lokale Therapie
- Verlaufsparemtern wie: Zeit von Diagnosestellung bis zur Progression sowie bis zum Tod, Gewichtsreduktion nach einem Jahr, Tumormarker im Verlauf.

Es wurde eine Excel-Datenbank mit o.g. Parametern entwickelt, um alle relevanten Daten der Karzinoid-Patienten zu erfassen. Die statistische Analyse wurde mittels Software „IBM SPSS Statistics Version 22“ durchgeführt. Es wurde eine deskriptive Statistik, Kaplan-Meier Überlebensanalyse sowie Korrelationsanalyse mittels Kreuztabellen und T-Test sowie Log-rank-Test für Überlebenstabellen angefertigt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Allgemeine Patientencharakterisierung

Im Zeitraum 2002-2016 wurden 276 Patienten aus drei Zentren analysiert. Das mediane Alter aller Patienten bei der Diagnosestellung lag bei 57 Jahren (Standardabweichung 11,3; min. 21, max. 84). Von allen Patienten waren 58,3 % männlich und 41,7 % weiblich. Der Mittelwert des Gewichts lag bei 75,2 kg (Standardabweichung 16,8), Mittelwert der Größe bei 172,5 cm (Standardabweichung 11,5). Dies resultierte in einem BMI 24,9 (Standardabweichung 4,5, min 13,8, max. 39,6).

#### 3.1.1 Begleiterkrankungen

Zu den häufigsten Nebendiagnosen gehörten:

- Arterieller Hypertonus (85 Patienten; 30,8%)
- Diabetes mellitus (29 Patienten, 10,5%)
- Chronische Niereninsuffizienz (14 Patienten, 5,1%)
- Struma nodosa (15 Patienten, 5,4 %)
- Koronare Herzkrankheit (6 Patienten, 2,2%)
- Vorhofflimmern (8 Patienten, 2,9%)
- Schlafapnoesyndrom (5 Patienten, 1,8%)

### 3.2 Tumormarker

Die Tumormarker Chromogranin A, Serotonin sowie 5-HIES wurden bei Diagnosestellung bestimmt. Der Mittelwert des Chromogranin A lag bei 6.304,32 µg/l (Norm: 0-100) mit massiven Unterschieden im Wert zwischen minimal 8 µg/l und maximal 381.000 µg/l. Die Serotoninwerte lagen im Mittelwert bei 1420 µg/l (Norm 40-200 µg/l; minimal 7 µg/l und maximal 14.200 µg/l). Die Werte von 5-HIES waren nur für 19 Patienten verfügbar und lagen bei 106 µmol/24h (Norm in 24h Urin 5-36,6 µmol/24h; minimal 105 µmol/24h und maximal 1.112 µmol/24h).

### 3.3 Tumorklassifikation, Metastasen

Die häufigste Lokalisation des Primärtumors war das Ileum (202 Patienten) und das CUP-Syndrom (29 Patienten) gefolgt von Lunge (12 Patienten), Pankreas (11 Patienten) und Jejunum (8 Patienten). Zu selteneren Lokalisationen des Primums gehören Appendix, Zökum, Kolon und Rektum sowie Magen.

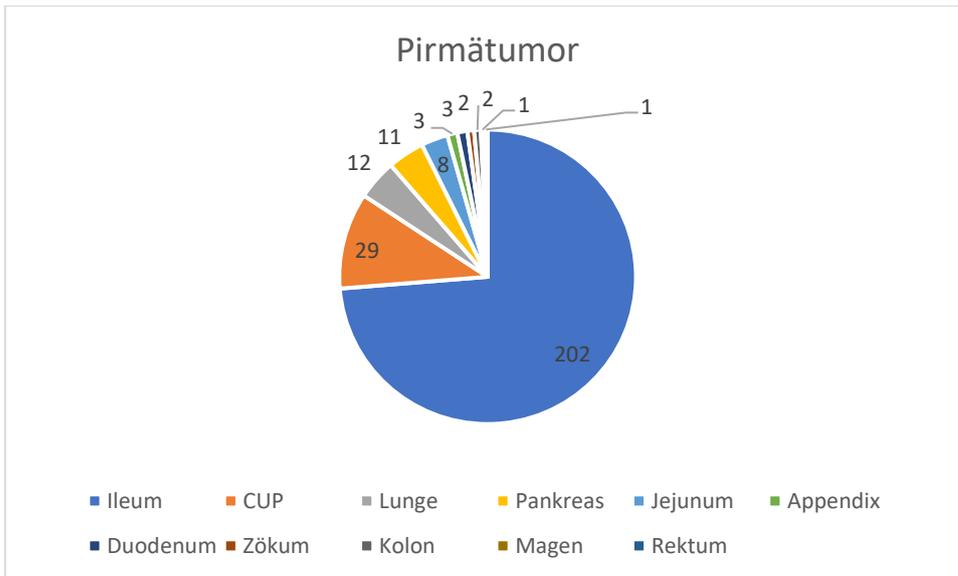


Abbildung 1. Primärtumor.

Die T, N und M Stadien wurden in folgenden Diagrammen dargestellt.

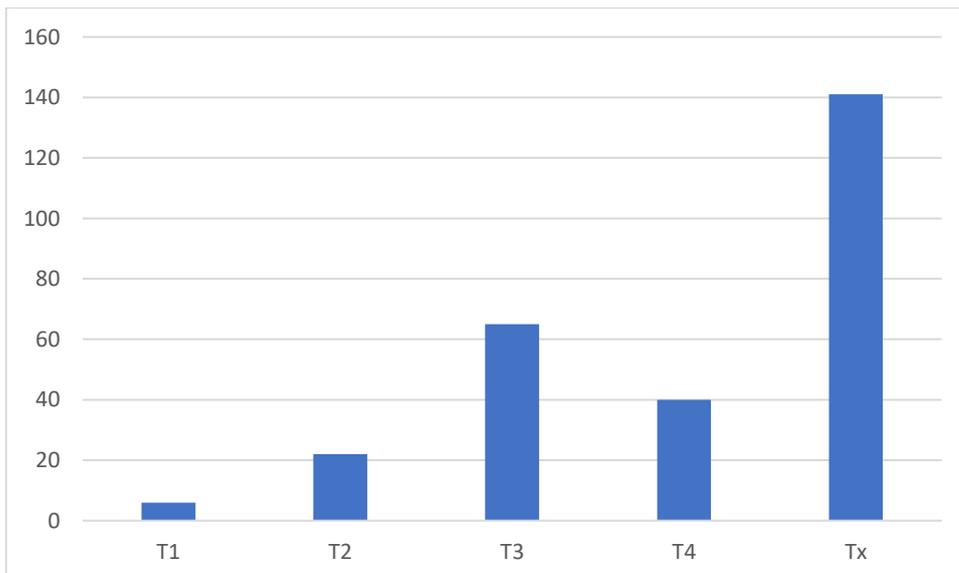


Abbildung 2. T-Stadien

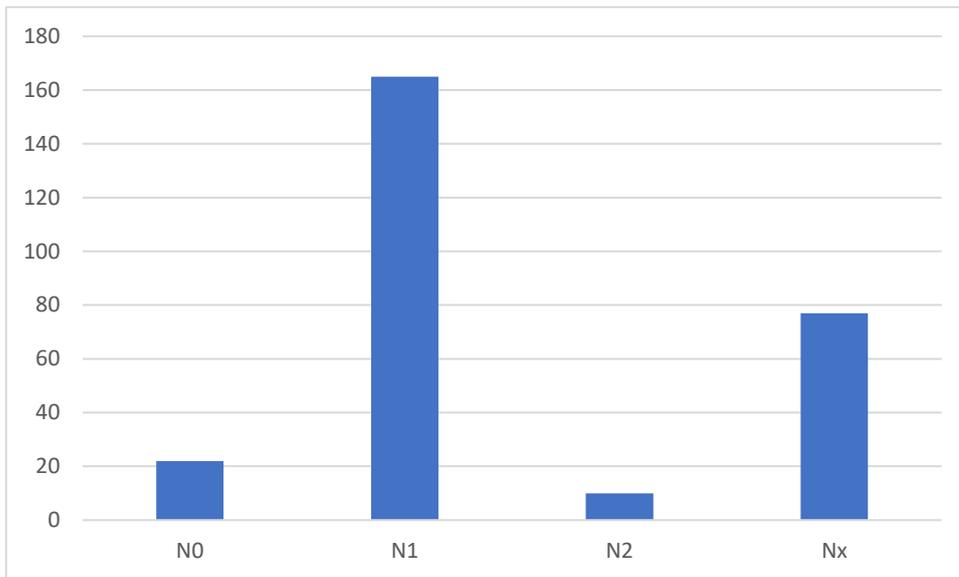


Abbildung 3. N-Stadien.

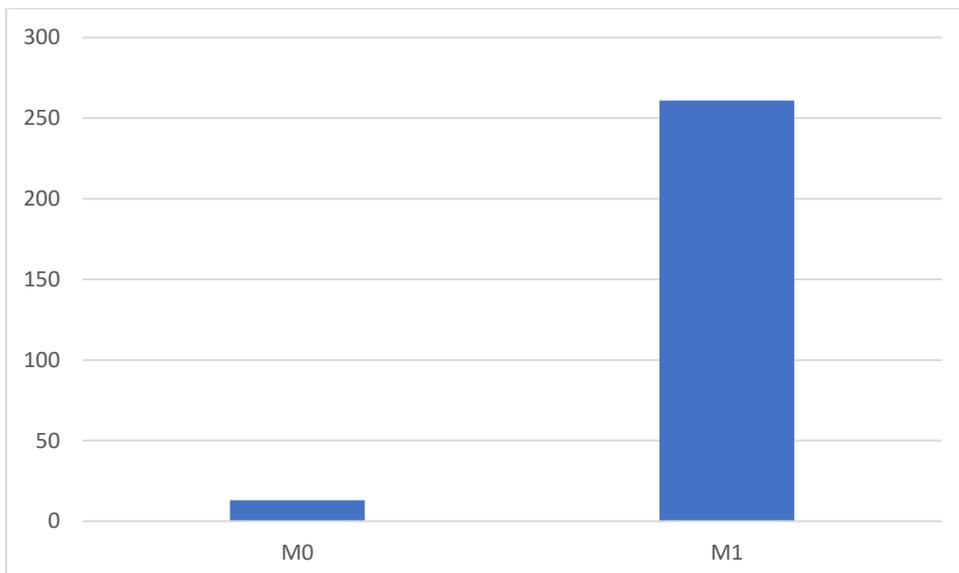


Abbildung 4. M-Status.

Insgesamt 261 Patienten (95,3 %) waren bei Diagnosestellung metastasiert (Stadium M1) und damit im Stadium IV.

Zu häufigsten Lokalisation der Metastasen gehörten Leber (243/261 Patienten) und Lymphknoten (198/261 Patienten). Andere häufige Lokalisationen waren die Knochen (86/261 Patienten), das Peritoneum (56/261 Patienten) und die Lungen (14/261 Patienten).

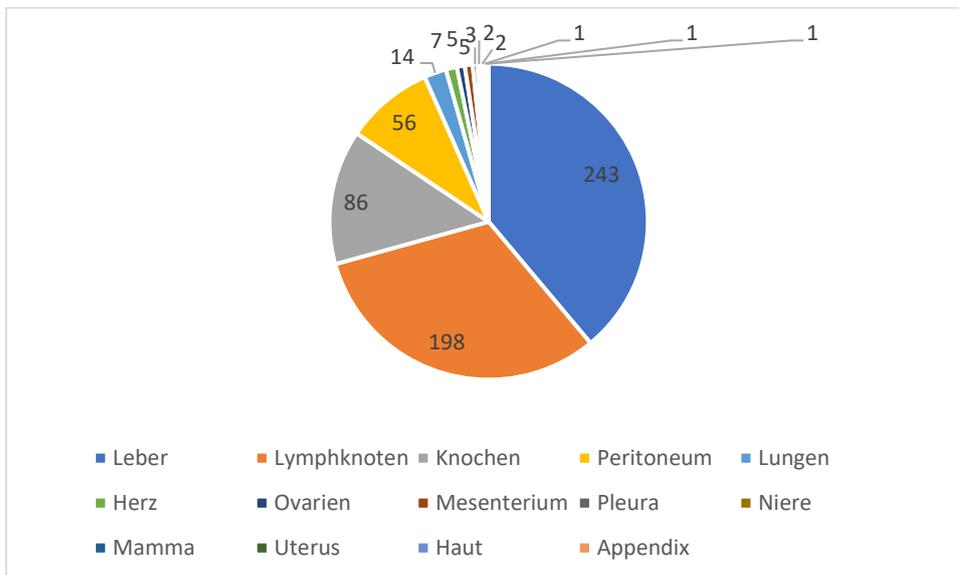


Abbildung 5. Lokalisation der Metastasen.

In einzelnen Patienten wurden Metastasen in der Haut, Herz, Brust, Nieren, Ovarien und Pleura nachgewiesen.

### 3.4 Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik wurde bei der ersten Vorstellung in einem Zentrum erfasst.

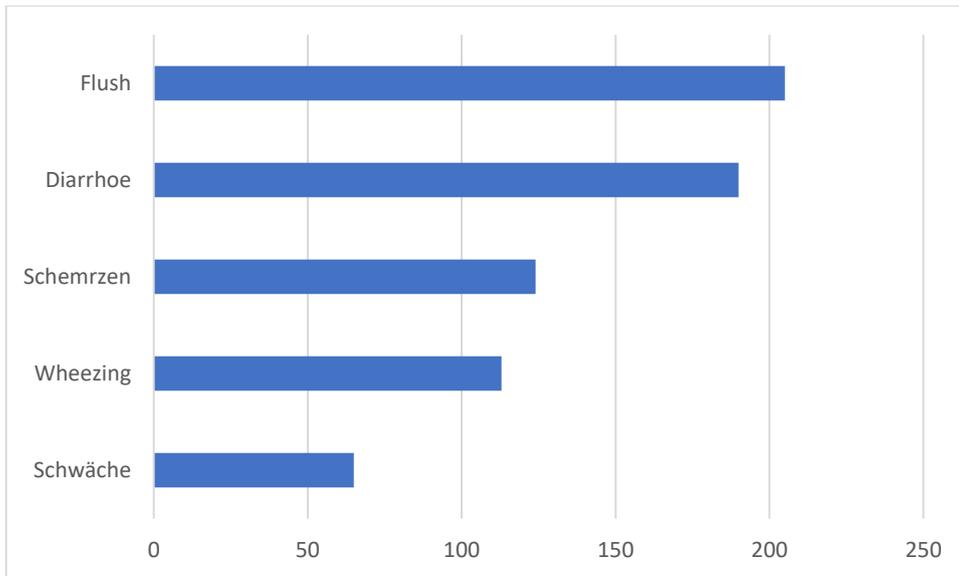


Abbildung 6. Häufigste Symptomatik.

Flush-Episoden wurden von 205 Patienten (74,8 %) berichtet.

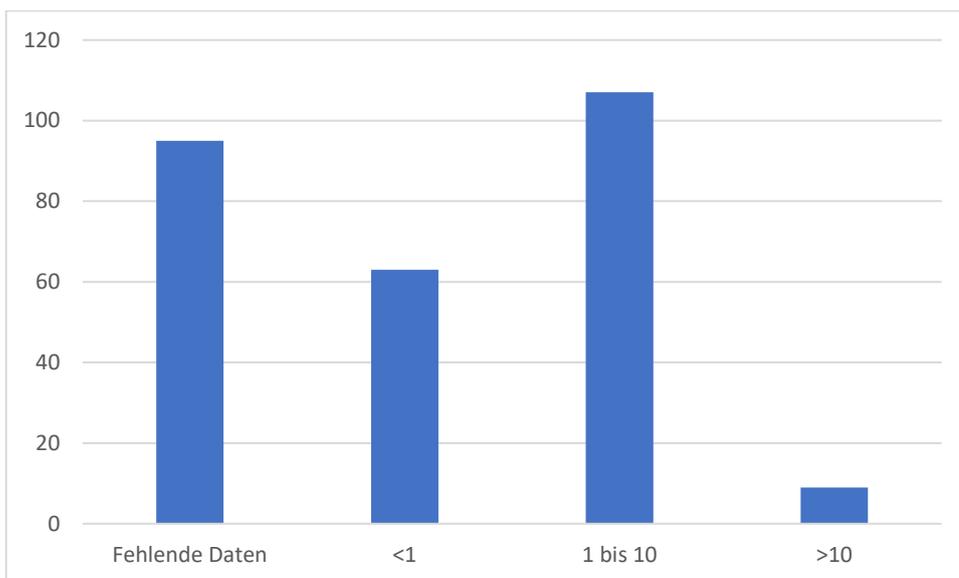
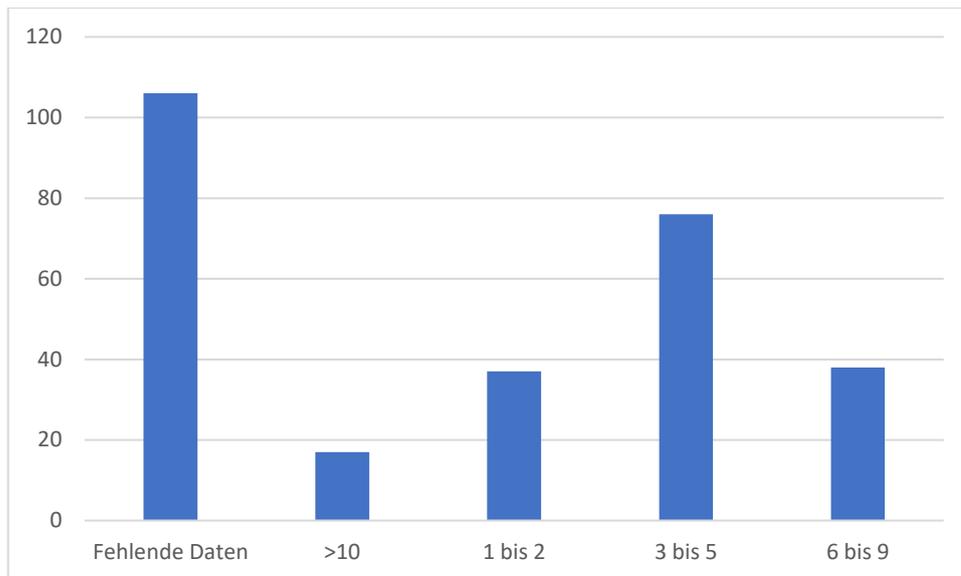


Abbildung 7. Flush- Episoden.

Diarrhoe wurde bei 190 Patienten (69,3 %) beschrieben. Die Ausprägung der Symptomatik ist im Diagramm zusammengefasst.



*Abbildung 8. Diarrhoe-Frequenz.*

Dyspnoe oder Wheezing wurde bei 113 Patienten (40,9%) beschrieben. Allgemeine Schwäche beklagten 65 Patienten (23,6%) und ein chronisches Schmerzsyndrom 124 Patienten (44,9%). Die Schmerzen waren vor allem im Bauch, Rücken und Extremitäten lokalisiert. Starke Schmerzmedikation (Fentanyl oder Morphin) wurde von 37 Patienten (13,4%) benötigt.

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen Schmerzsyndrom und Chromogranin A- oder Serotonin-Werten festgestellt werden (entsprechender p-Wert 0,557 und 0,481- Mann-Whitney-U-test). Ebenso konnte keine signifikante Korrelation zwischen Vorhandensein einer Diarrhöe (p 0,525) und von Flush (p 0,507) mit Chromogranin A-Werten detektiert werden. Der Serotonin-Wert korreliert jedoch stark positiv mit Präsenz von Flush (p 0,003).



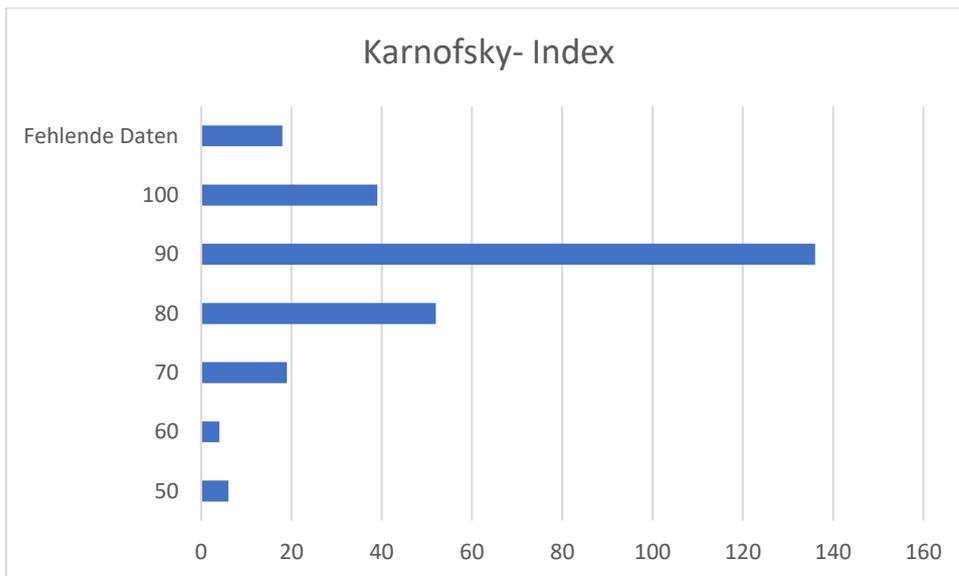


Abbildung 10. Karnofsky- Index.

### 3.5 Karzinoid-Herzerkrankung (Hedinger Syndrom)

Die Karzinoid-assoziierte Herzerkrankung (Hedinger Syndrom, CaHD) wurde bei 45 Patienten (16,3 %) diagnostiziert. Allerdings wurde nur bei 107 Patienten ein Echokardiographiebefund in der analysierten Datenbank dokumentiert (CaHD bei 42,1 % der komplett dokumentieren Patienten). 39 Patienten hatten mindestens eine dokumentierte Klappendysfunktion.

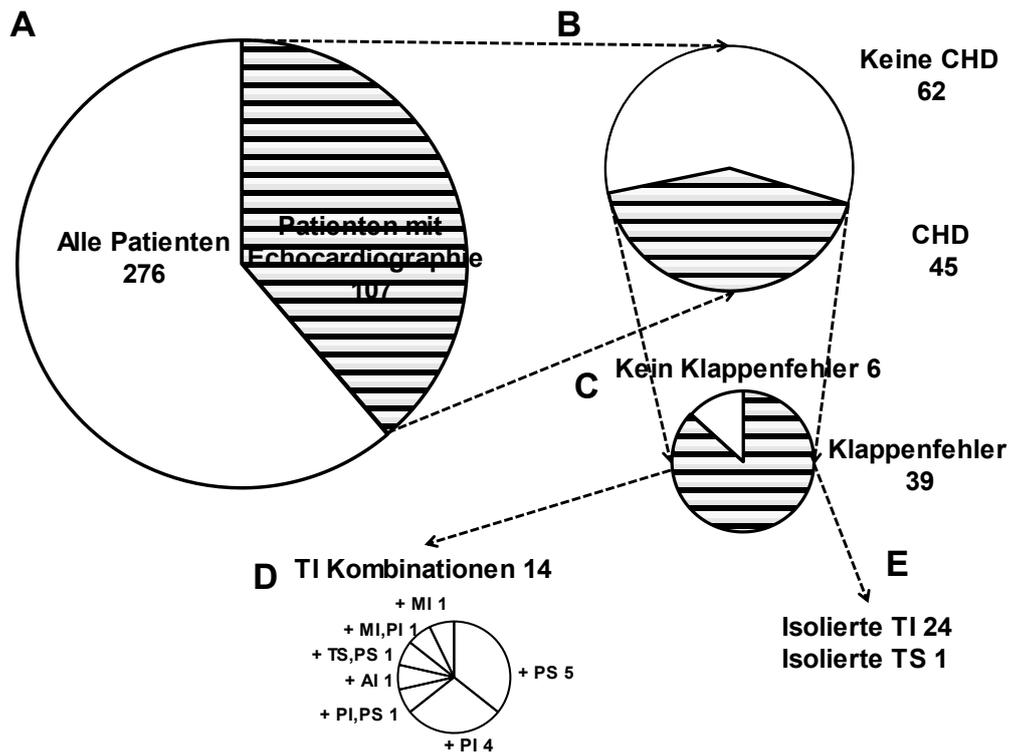


Abbildung 11. Karzinoid Herzerkrankung.

TI- Trikuspidalinsuffizienz

TS-Trikuspidalstenose

MI-Mitralinsuffizienz

PI-Pulmonalinsuffizienz

PS-Pulmonalstenose

AI-Aorteninsuffizienz

Fibrose des rechten Ventrikels ohne Klappendysfunktion wurde bei 6 Patienten dokumentiert. Die häufigste Klappendysfunktion war eine Trikuspidalinsuffizienz (entweder isoliert – bei 24 Patienten oder in Kombination mit anderen Klappendysfunktionen- bei 14 Patienten). Der häufigste kombinierte Klappendefekt war Trikuspidalinsuffizienz mit Pulmonalstenose (5 Patienten) sowie Trikuspidalinsuffizienz mit Pulmonalinsuffizienz (4 Patienten). In einem Fall wurde eine Trikuspidalstenose festgestellt.

Es wurde keine signifikante Korrelation zwischen Morbus Hedinger und klinischer Charakteristik wie Diarrhöe oder Flush detektiert (p-wert entsprechend 0,297 und 0,146). Ebenso stellte sich kein detektierbarer Unterschied zwischen Geschlechtsgruppen oder Gewichtsverteilung dar.

Die Höhe des Chromogranin A - Wertes korrelierte stark positiv mit der Diagnose von Morbus Hedinger (p-wert 0,001).

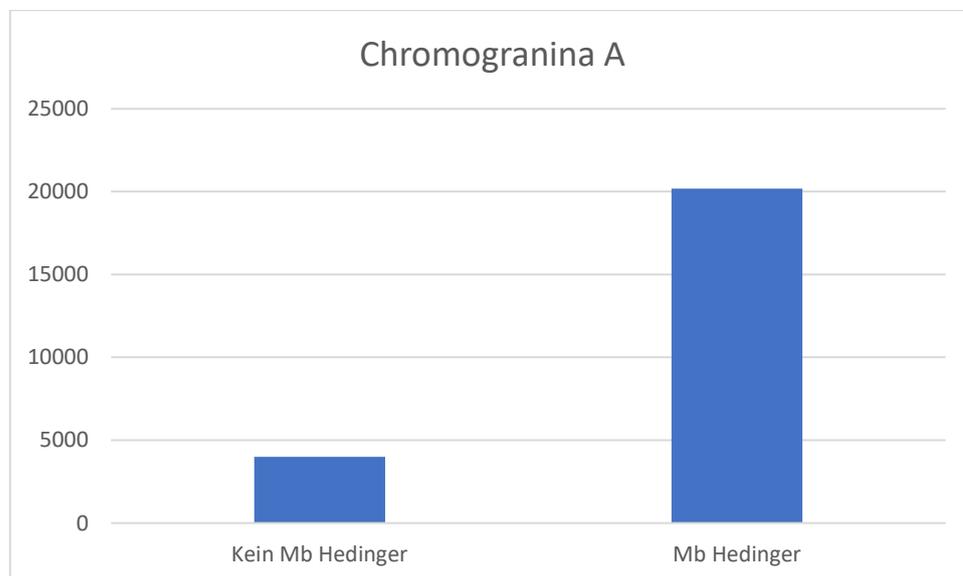


Abbildung 12. Chromogranin A bei Morbus Hedinger.

## 3.6 Therapie

### 3.6.1 Chirurgische Therapie

Eine chirurgische Resektion des Primärtumors wurde bei 185 Patienten (67,5 %) durchgeführt und eine Metastasenchirurgie in 150 Fällen (54,3%). Die häufigste Primum-OP stellte eine

Dünndarmteilresektion/bzw. Ileozökalresektion dar (97 Patienten). Segmentale Lungenresektion wurde bei 9 Patienten durchgeführt, Pankreaslinksresektion bei 3 Patienten. Für die restlichen Patienten konnte die genaue OP-Art nicht festgestellt werden.

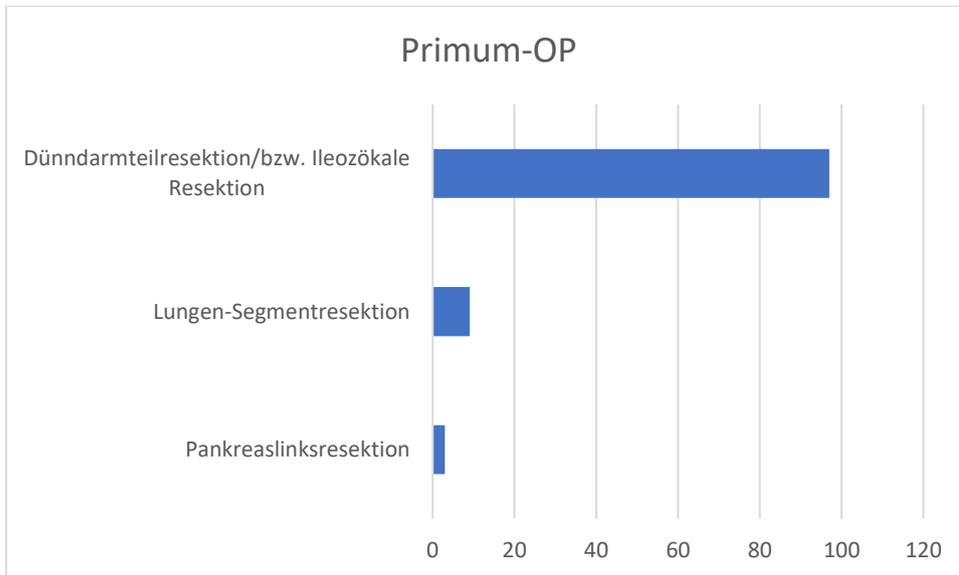
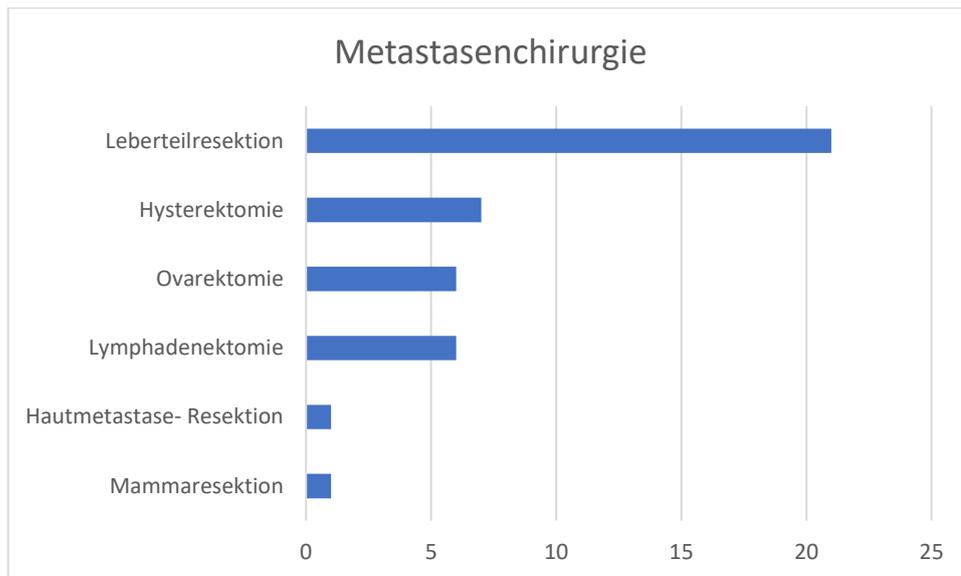


Abbildung 13. Primum OP.

Häufigste Metastasen-Op stellte eine Hemihepatektomie/bzw. Leberteilresektion dar (21 Patienten), gefolgt von Hysterektomie (7 Patienten), Ovarektomie (7 Patienten) und Lymphadenektomie (6 Patienten).



*Abbildung 14. Metastasenchirurgie.*

Die Metastasenchirurgie erfolgte in den meisten Fällen gleichzeitig mit der OP des Primums.

### 3.6.2 Pharmakologische Therapie

Die überwiegende Mehrzahl der Patienten (222 Patienten, 80,4%) wurde mit Somatostatinanaloga behandelt. Dabei war Octreotid-LAR das am häufigsten verwendete Somatostatinanaloga. Die meisten Patienten erhielten Octreotid-LAR in der Standarddosis von 30 mg/4 Wochen. Die Dosierungen von Octreotid-LAR sind in Tabelle angegeben.

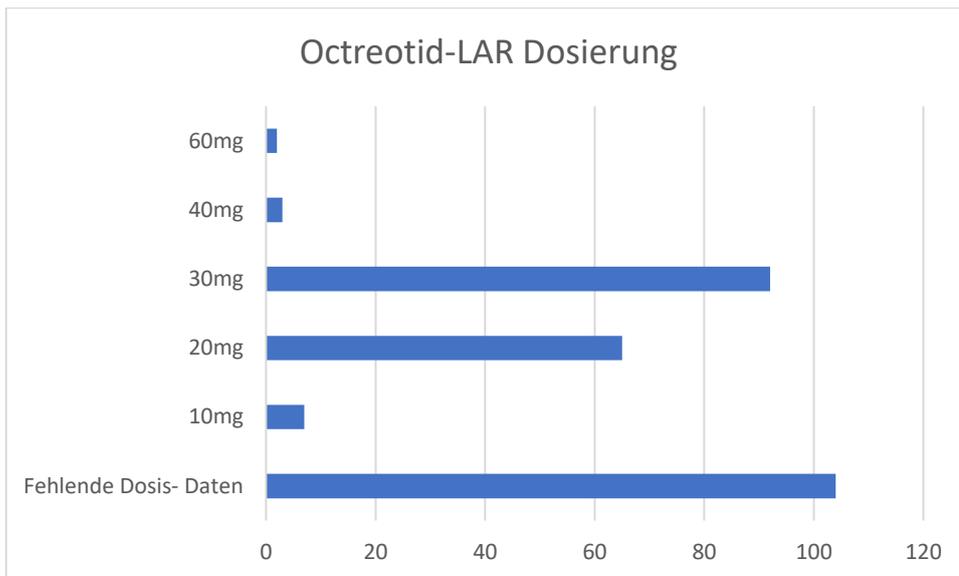


Abbildung 15. Octreotid-LAR Dosierung.

Injektionen von Lanreotid-Autogel haben insgesamt 10 Patienten (3,6%) erhalten (bei 7 Patienten in der Standarddosierung von 120mg/4 Wochen). Ein Patient wurde mit Pasireotide behandelt.

Flushing wurde in den meisten Fällen durch Dosiserhöhung von Somatostatinanaloga kontrolliert.

Diarrhoe wurde mit verschiedenen weiteren Medikamenten behandelt: Loperamid oder tinctura opii bei 47 Patienten (17,0%), Cholestyramin bei 14 Patienten (5,1%), 5HT3-Agonisten bei 5 Patienten (1,8%), Dopamin-Antagonisten bei 15 Patienten (5,4%) und Lipase Präparate bei 29 Patienten (10,5%).

Die Subanalyse von den 47 Patienten die Loperamid oder tinctura opii benötigten zeigte, dass 48,9 % (23 Patienten) mit der Standard Octreotid-LAR Dosis (30mg/4 Wochen) oder der Standard Lanreotid-Autogel Dosis (120mg/4 Wochen) behandelt wurden. 8 Patienten (17,0%) erhielten weniger als die Standarddosen, 5 Patienten (10,6

höhere als die Standarddosen) und 5 Patienten erhielten keine Somatostatinanaloga.

Eine Behandlung mit Telotristatethyl wurde in 2 Fällen (im Rahmen der klinischen Studien) durchgeführt.

### 3.6.3 Lokalablative Therapien/PRRT

Lokalablative Therapien wurden bei 78 Patienten (28,5%) durchgeführt. Am häufigsten eingesetzte Therapie war TACE (25 Patienten, gefolgt von SIRT (7 Patienten), RFA (6 Patienten), RITA (3 Patienten), LITT (2 Patienten) und TAE (1 Patient).

Lokalablative Therapien:

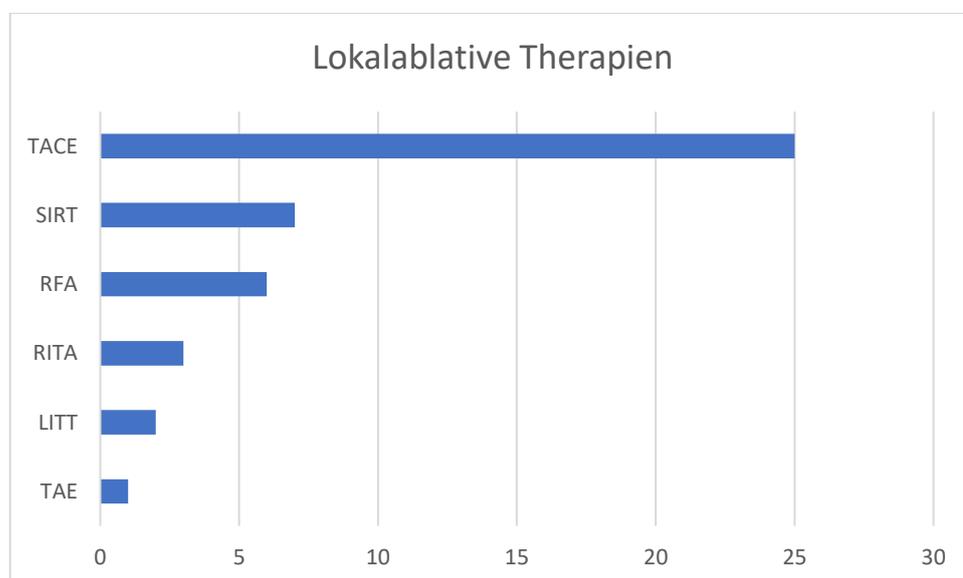


Abbildung 16. Lokalablative Therapien.

220 Patienten (79,7%) wurden mit Radiorezeptorthherapie behandelt (davon am häufigsten mit 3 oder 4 Therapiekursen insgesamt).

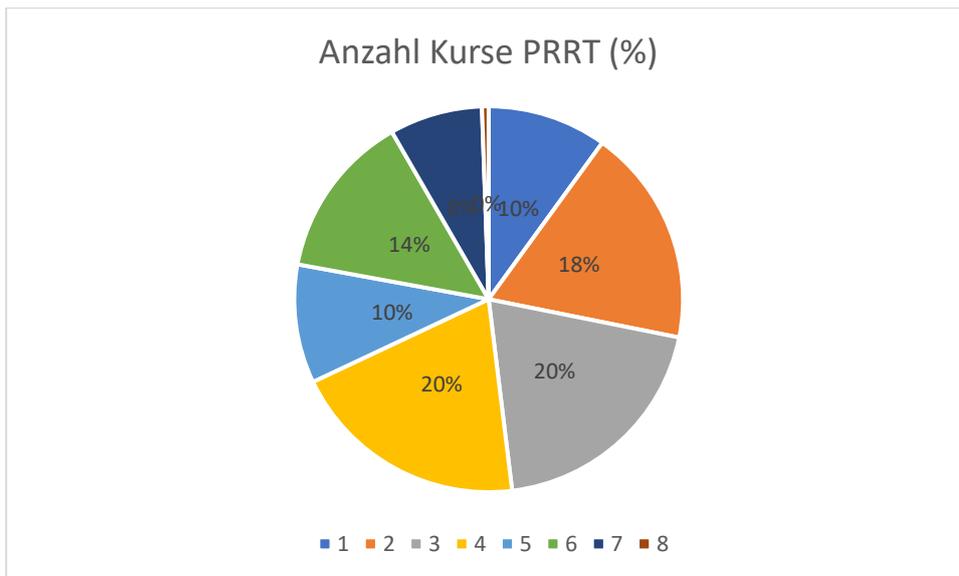


Abbildung 17. Anzahl Kurse PRRT.

### 3.7 Prognose

Die Überlebenszeitdaten waren nur bei 209 Patienten verfügbar.

Die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit Karzinoidsyndrom betrug 9,05 Jahre (95% Konfidenzintervall (CI) 7,69 Jahren- 10,31 Jahren).

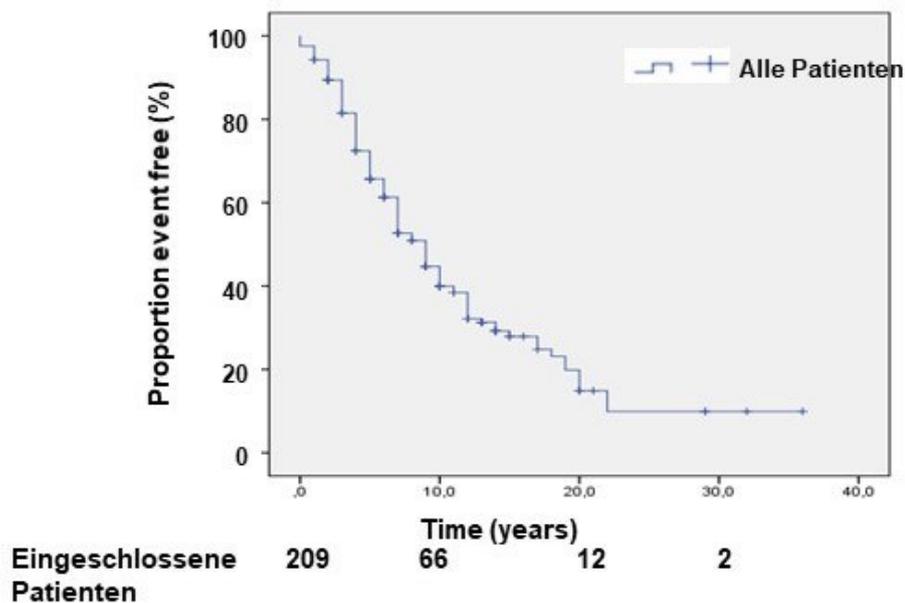
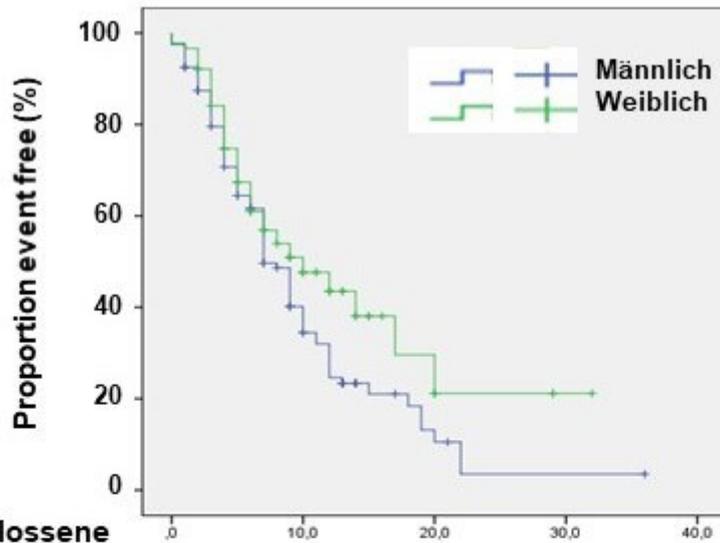


Abbildung 18. Gesamtes Überleben.

Weibliches Geschlecht war mit einer signifikant erhöhten Lebenszeiterwartung verbunden. Der Median der Überlebenszeit von Frauen war 10 Jahre (95% CI 5,8 Jahre - 14,2 Jahre) und damit signifikant länger als 7 Jahre (95% CI 5,7 Jahre - 8,3 Jahre) für Männer (HR-Ratio 0,688; 95%CI 0,477-0,992) (Abb. 19A). Der Präsenz einer Karzinoid-assoziierten Herzkrankheit verkürzte die Prognose um 2 Jahre im Median (HR-Ratio 1,651; 95% CI 0,477-0,992). Der Median lag bei 7 Jahren bei Patienten mit Karzinoid-assoziiierter Herzerkrankung (95%CI 4,3 Jahre- 9,7 Jahre) und bei 9 Jahren im Median für Patienten ohne (95% CI 7,4 Jahre, 10,6 Jahre) (Abb. 19B).

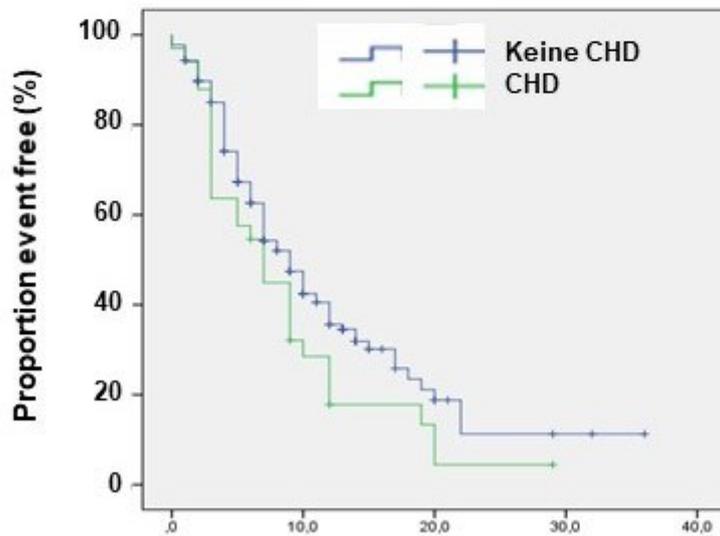
**A**



Eingeschlossene  
Patienten:  
Männlich  
Weiblich

	120	35	5	1
	89	31	7	1

**B**



Eingeschlossene  
Patienten:  
CHD  
Keine CHD

Time (years)

	33	9	3	0
	176	57	9	2

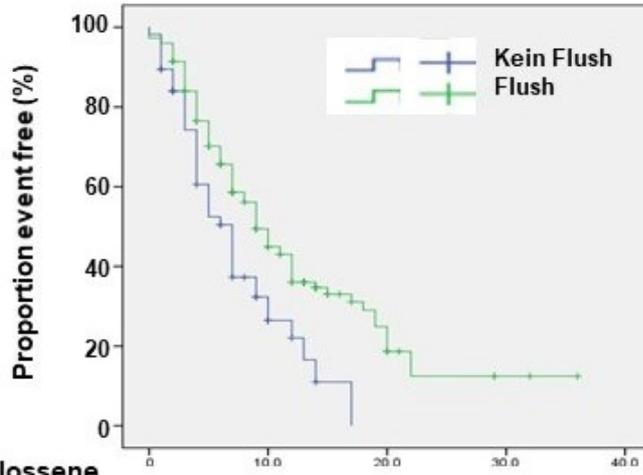
Abbildung 19. Überleben Geschlecht/CHD.

Die Patienten mit einem signifikanten Gewichtsverlust (definiert als mehr als 10% Gewichtsreduktion innerhalb von 6 Monaten) hatten eine kürzere mediane Überlebenszeit (7 Jahre im Vergleich zu 9 Jahre) – dieser Unterschied war aber ohne statistische Signifikanz (HR-Ratio 1,234; 95% CI 0,844-1,885). Das gleiche Ergebnis wurde für Patienten mit Karnofsky-Index kleiner 80% festgestellt (5 Jahre im Vergleich zu 9 Jahren für Patienten mit höherem Karnofsky-Index) (HR-Ratio 0,538; 95% CI 0,343-0,843).

Der klinische Präsenz von Flush war mit einer signifikant längeren Überlebenszeit assoziiert (HR-Ratio 0,631; 95% CI 0,423-0,994). Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit Flush betrug 9 Jahre (95% CI 7,5 Jahre- 10,5 Jahre) und für Patienten ohne Flush 7 Jahre (95%CI 5,3 Jahre- 8,8 Jahre) (Abb. 20A)

Schwäche als subjektives Symptom war mit längerer Überlebenszeit assoziiert (12 Jahre 95% CI 9,7 Jahre – 14,3 Jahre) im Vergleich zu 7 Jahre (95% CI 5,6 Jahre – 8,4 Jahre) ;( 95%CI HR-Ratio 0,649; 95% CI 0,423- 0,994). (Abb. 20B)

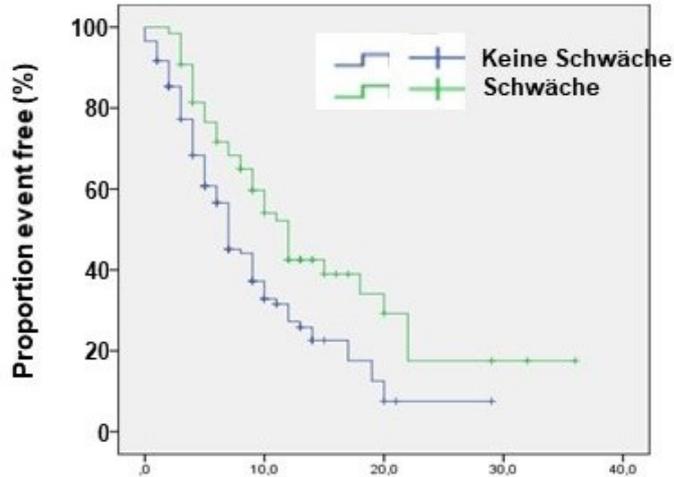
**A**



Eingeschlossene Patienten:

Kein Flush	57	11	0	0
Flush	151	55	12	2

**B**



Eingeschlossene Patienten

Time (years)

Keine Schwäche	144	34	5	0
Schwäche	65	32	7	3

Abbildung 20. Überleben Flush/Schwäche.

Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Präsenz von Durchfall und Überlebenszeit beobachtet (HR-Ratio 0,900; 95% CI 0,607-1,334).

## 4 Diskussion

In unserer retrospektiven Studie haben wir 276 Patienten mit der Diagnose Karzinoid Syndrom charakterisiert. Die Stärke unserer Arbeit war es ein relativ großes Patientenkollektiv mit einer seltenen Erkrankung charakterisieren zu können.

### 4.1 Allgemeine Patientencharakterisierung

Neuroendokrine Neoplasien stellen etwa 1- 0,5% aller Malignome dar - bei einer Inzidenz von 2–4 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr ergeben sich 1640–3280 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland [5]. Das Karzinoidsyndrom wird bei ca. 19% aller NET Patienten diagnostiziert [19]; dies entspricht ca. 400-600 Neuerkrankungen jährlich in Deutschland. Die allgemeine Patientencharakteristik in unserer Studie (das mittlere Alter 57 Jahren, Geschlechtsverteilung- 58,3 % männlich, 41,7% weiblich) entspricht im großen Teil der Daten des deutschen NET -Register in der gesamten NET-Population. Die Geschlechterverteilung war hier 52:48%, m:w, das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag bei 56,4 Jahren [5].

### 4.2 Tumormarker

Die Tumormarker wie Chromogranin A, Serotonin sowie 5-HIES spielen in der Verlaufsbeobachtung eine wichtige Rolle. Das weltweit am häufigsten benutzte 5-HIES im Urin ist durch eine Sensitivität von

73-91% und eine Spezifität von fast 100% charakteristisch für eine paraneoplastische autonome Serotoninsekretion [22]. Eine erhöhte Serotoninproduktion manifestiert sich allerdings nicht immer klinisch als Karzinoidsyndrom. In einer Studie von 255 Patienten mit einer erhöhten Serotoninproduktion konnte nur bei 20 Patienten eine klinische Karzinoid-Manifestation beobachtet werden [55]. In unserem Patientenkollektiv waren die am häufigsten benutzte Tumormarker Chromogranin A und Serotonin. Der Mittelwert des Chromogranin A (6304 µg/l) sowie der Mittelwert des Serotonins (1420µg/l) lagen dabei deutlich über Norm.

#### 4.3 Tumorklassifikation/ Metastasen

Die häufigste Primumlagerung war in unserer Arbeit Ileum (202/276 Patienten) und CUP-Syndrom (29/276 Patienten) gefolgt von Lungen (12/276 Patienten), Pankreas (11/276 Patienten) und Jejunum (8/276 Patienten). In der Arbeit von Halperin et al. [19] war die häufigste Primumlagerung Ileum (717/1784 Patienten) gefolgt von Lungen (229/1784 Patienten), Zökum (170/1784 Patienten), Kolon (170/1784 Patienten) sowie Appendix 29/1784 Patienten. Die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung lag bei 912/1784 [19]. In unserer Untersuchung war die häufigste Lokalisation der Metastasen in Leber (243 Patienten; 88,7 %) und Lymphknoten (198 Patienten, 72,3 %).

#### 4.4 Klinische Symptomatik

Zu den häufigsten Symptomen gehören Flush (205/276 Patienten) sowie chronische Durchfälle (190/276 Patienten). Zusätzlich in relativ hohem Anteil präsentierte sich klinisch Dyspnoe/Wheezing (113/270 Patienten) - jedoch in der Mehrzahl ohne Notwendigkeit einer chronischen Gabe von einer Asthmamedikation. Schwächegefühl beklagten 65 Patienten, einen signifikanten Gewichtsverlust 83 Patienten und chronische Schmerzsymptomatik 124 Patienten.

Eine effektive Therapie der Grunderkrankung (NET Tumor) hat einen positiven Einfluss auf die klinische Manifestation der Karzinoiderkrankung, dies wurde über Symptomtagebuche von mit PRRT behandelten Patienten gezeigt [47]. Eine Hemmung des Gewichtsverlustes (in der Studie durch intensivierte Symptomtherapie mit Telotristat Ethyl in der Phase III TELESTAR Studie) ist assoziiert mit einer Reduktion von Durchfall-Frequenz sowie mit signifikanter Lebensqualitätsverbesserung [52].

Der höchste Einfluss auf die Reduktion von Lebensqualität hat die chronische Diarrhoe [4]. In einer Studie zeigte sich das erhöhte Stuhlgangfrequenz, flüssige Stuhlkonsistenz sowie imperativer Stuhldrang das tägliche Leben von ca. 83% der Patienten mit Karzinoidsyndrom negativ beeinflusst [18]. Über Ein Drittel der Patienten litten an ihrer Symptomatik an mehr als 21 Tagen pro Monat und ca. 75% Patienten waren depressiv. Als Grenze für eine akzeptable Lebensqualität wurden maximal 3 Stuhlgänge pro Tag festgestellt. In unserer Arbeit war Diarrhoe in 69% der Patienten

präsent. Von diesen Patienten hatten die meisten 3-5 Durchfälle täglich (70%).

#### 4.5 Karzinoid Herzerkrankung

Die Karzinoid Herzerkrankung (Hedinger Syndrom, CHD) kann im Verlauf eines Karzinoidsyndroms entstehen. Aufgrund unspezifischer Symptomatik in frühen Stadien wird alle 6 Monate ein echokardiografisches Screening für Patienten mit Karzinoidsyndrom empfohlen [7,8,35]. Bis ca. 37-51% aller Patienten sind bei der Diagnosestellung asymptomatisch [6]. Eine sehr nützliche Hilfe zur Identifizierung der Risikogruppe stellen biochemische Marker wie NT-ProBNP sowie 5-HIES [8] dar. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich ein signifikanter Unterschied für Chromogranin A im Serum (Mittelwert 3992µg/l vs. 20178 µg/l für Patienten ohne CHD vs. mit CHD). Dies kann auf eine höhere Tumorlast bei Patienten mit CHD hinweisen.

Die Erkrankungshäufigkeit variiert in verschiedenen Studien und wird für 20% bis 40% der gesamten Karzinoid Population beschrieben. In unserer Studie zeigte sich eine Prävalenz von 16,3% in ungescreenten Patienten und eine Prävalenz von 42,1 % in den mittels Echokardiographie gescreenten Patienten. Die Diskrepanz zwischen gescreenten und nicht gescreenten Patienten weist darauf hin, dass bei allen Patienten mit Karzinoidsyndrom ein regelmäßiges Screening mit Echokardiographie durchgeführt werden sollte.

Der häufigste Klappenfehler stellt in unserer Studie die Trikuspidalinsuffizienz dar entweder isoliert (isoliert bei 24/45 Patienten) oder in Kombination mit Pulmonalinsuffizienz (4/45 Patienten oder Pulmonalstenose (5/45 Patienten). Insgesamt wurde die Trikuspidalinsuffizienz bei 38/39 Patienten mit detektierbaren Klappendysfunktionen beschrieben. Das zeigt, dass eine Screeningechokardiographie immer eine Trikuspidalinsuffizienz untersuchen sollte.

Die CHD ist assoziiert mit einer signifikant schlechteren Prognose und ist verantwortlich für mehr als 43% der Todesursachen bei Patienten mit Karzinoidsyndrom [17].

Die Behandlung von CHD beinhaltet symptomatische Herzinsuffizienztherapie, intensiviertes Karzinoidsyndrom Behandlung (mit Somatostatinanaloga) sowie letztendlich ein kardiochirurgischer Klappenersatz.

#### 4.6 Therapie

Die chirurgische Therapie spielt vor allem bei der Diagnosestellung eine wichtige Rolle [11]. In unserer Arbeit wurden eine chirurgische Resektion des Primärtumors bei 185 Patienten (67,5 %) und eine Metastasenchirurgie in 150 Fällen (54,3%) durchgeführt. Die häufigsten Operationen waren eine Dünndarmsegmentresektion, bzw. Ileozökalresektion (insgesamt für beide bei 97/276 Patienten) oft in Kombination mit Hemikolektomie (21/276 Patienten). Die

häufigste Metastasen-Op stellte eine Hemihepatektomie/bzw. Leberteileresektion dar (21/276 Patienten).

In Anbetracht der antisekretorischen Wirkung auf neuroendokrine Tumorzellen spielen die Somatostatinanaloga eine zentrale Rolle in der Behandlung von Patienten mit Karzinoidsyndrom [15,16,31,37,41,43]. In unserer Studie wurden 80,4% der Patienten mit Somatostatinanaloga behandelt. In den meisten Fällen erhielten die Patienten die Präparate Octreotid-LAR oder Lanreotid-Autogel in den Standarddosen von 30 mg beziehungsweise 120 mg alle 28 Tage. 47 Patienten (17%) benötigten bei unzureichender Symptomkontrolle (Diarrhoe) zusätzliche Loperamid oder tinctura opii. Von diesen Patienten wurden viele mit höheren als den Standard Somatostatinanaloga-Dosen oder zusätzlichen subkutanen Injektion von kurzwirksamen Octreotid behandelt. Dieses Resultat suggeriert, dass in unserem Patientenkollektiv mindestens 17% der Patienten refraktär gegenüber der Standardbehandlung mit Somatostatinanaloga waren. In Längsschnitt Studien zeigte sich ein hoher Anteil von Patienten (30-76%) mit Karzinoidsyndrom refraktär gegenüber der Standarddosis von Octreotid oder Lanreotid [9], diese Zahlen sind höher als in unserer Erhebung. Dies deutet auf eine bessere Symptomkontrolle in unserem Patientenkollektiv hin, möglicherweise verursacht durch die intensive Therapie unserer Patienten.

Heutzutage existieren einzige alternative Methoden zur Behandlung von Somatostatinanaloga-resistenten Patienten [41]. Dazu gehört vor allem die Therapie mit dem mTor Inhibitor-Everolimus [38], Peptidrezeptor vermittelte Radionuklidtherapie (PRRT) [3] oder evtl.

Debulking-OP. Everolimus als relativ neue Behandlungsmethode wurde in unserem Material nur bei 2 Patienten benutzt. Die letzte prospektive Studie über PRRT [48] zeigte eine signifikante Verlängerung der Zeit bis Tumorprogression. Im unseren Patientenkollektiv wurden insgesamt 220/276 Patienten in größeren Teil über 3-4 Therapiezyklen behandelt.

Eine weitere Therapieoption stellt ein Tryptophan Hydroxylase Inhibitor - Telotristat Ethyl. In unserer Studie wurde das Medikament bei 2 Patienten eingesetzt. In TELESTAR-Studie Phase III (mit Substudie-TELECAST) [36] war die Behandlung mit Telotristat ethyl mit signifikanter Reduktion von Stuhlfrequenz assoziiert. Daher ist diese Therapie vor allem bei Patienten mit refraktärer Diarrhöe sinnvoll.

#### 4.7 Prognose

Die große Studie von Halperin et al. mit über 9512 NET-Patienten [19] zeigte bei 1922 Patienten (19%) ein Karzinoidsyndrom. Die Prognose von Patienten mit Karzinoidsyndrom war signifikant schlechter im Vergleich zu Patienten ohne Karzinoidsyndrom (insbesondere im Vergleich mit Patienten mit metastasierten Grad 1-2 Tumoren). Die mediane Überlebenszeit in unserer Studie betrug 9,05 Jahren. In der Studie von Halperin et al. [19] lag die mediane Überlebenszeit bei 5,6 Jahren. Diese unterschied konnte mit verschiedenen Patientenpopulationen bzw. verschiedenen Therapiestrategien assoziiert sein.

In einer anderen Studie mit 1048 Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien, die mit PRRT behandelt wurden [3] war das mediane Überleben von Patienten mit Karzinoidsyndrom im Vergleich zum non-funktionellen NEN-Patienten signifikant schlechter (49 Monaten im Vergleich zur 51 Monaten nach Beginn der PRRT). Dieses Ergebnis spiegelt a.e. fortgeschrittenere Tumorstadium Patienten mit funktionellen NEN.

Der Präsenz einer Karzinoid-assoziierten Herzkrankheit, wie erwartet, verkürzte die Prognose um 2 Jahren im Median. In einer Studie war die 3-Jahres -Überlebensrate von 74 Patienten mit CaHD mit 31% signifikant schlechter im Vergleich zu 68% bei Patienten ohne CaHD [39]. Allerdings verbessert sich kontinuierlich aufgrund von neuen diagnostischen Methoden und Therapie die Prognose von CaHD Patienten – Verbesserung in der medianen Überlebenszeit von 1,4 Jahre zu 4,4 Jahren innerhalb von 20 Jahren [32].

Interessanterweise war weibliches Geschlecht in unserer Untersuchung mit einem Überlebensvorteil verbunden (Analog zur Studie von Halperin et al. [19]) ohne detektierbaren Unterschieden in der Tumorcharakteristik oder kardialen Komorbiditäten.

Erstaunlicherweise hatten in unserer Studie Patienten mit Flush und Asthenie in der Anamnese eine längere Lebenszeiterwartung. Eine Erklärung könnte eine frühere Tumordiagnose durch die Symptomatik sein. Allerdings zeigten sich ähnliche Tumorstadien in beiden Patientengruppen. Funktionelle Aktivität ist in der Regel mit einer guten Differenzierung verbunden. Dies könnte den Überlebensvorteil von Patienten mit Flush erklären. Der

Überlebensvorteil von Patienten mit Asthenie ist letztlich unklar und sollte durch weitere Studien untersucht werden.

## 5 Zusammenfassung

Unsere Arbeit zeigte, dass Patienten mit Karzinoidsyndrom eine sehr heterogene Gruppe mit meistens fortgeschrittener metastasierter Tumorerkrankung im Moment der Diagnosestellung darstellen. Die häufigste Primumlokalisation ist Dünndarm gefolgt von CUP-Syndrom. Diffuse Metastasierung (vor allem hepatische Metastasen) konnte bei fast allen Patienten festgestellt werden.

Die typischen klinischen Manifestationen des Karzinoid Syndrom wie Diarrhö, Flush sowie Dyspnoe konnte bei 68,8 %, 74,3% und 40,9% dokumentiert werden. Aufgrund von ausgeprägter Symptomatik ist Lebensqualität von Patienten mit Karzinoidsyndrom deutlich eingeschränkt. Fast 75% Patienten gaben mehr als 3 flüssige Stühle pro Tag ab. Gewichtsverlust, Schwäche sowie Schmerzsymptomatik stellt häufiges klinisches Problem dar. Die Gabe von Opiaten war in 13,5 % aller Patienten notwendig. Ein signifikanter Gewichtsverlust trat bei 30,1 % Patienten auf.

Eine Karzinoid Herzerkrankung wurde bei ein Drittel aller Patienten diagnostiziert und war verbunden mit signifikant schlechter Gesamtprognose (7 Jahre vs. 9 Jahre). Das charakteristische echokardiographische Merkmal von Karzinoid Herzerkrankung war Trikuspidalinsuffizienz, die bei 84% der Patienten beschrieben wurde.

Die meisten Patienten wurden chirurgisch behandelt. Die OP des Primärtumors erhielten 67% Patienten und 54,3% eine Metastasen Chirurgie. Somatostatinanaloga sind von zentraler Bedeutung in der Therapie, allerdings stellt die mit der Zeit zunehmende Resistenz eine große Herausforderung dar. Insgesamt

80,4% Patienten wurden mit Somatostatinanaloga behandelt. Bei unzureichender Diarrhö-Kontrolle 17% brauchten zusätzliche Behandlung mit Loperamid oder Tinctura opii. Viele Patienten wurden mit verschiedenen Methoden zur Tumorkontrolle behandelt (wie lokal ablative Therapien, Chemotherapie, Radiorezeptorthherapie).

Die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit Karzinoidsyndrom betrug 9,05 Jahre. Weibliches Geschlecht, Gewichtsverlust, Fehlen von Karzinoid Herzkrankheit waren in unserem Patientenkollektiv mit besserer Überlebenszeit verbunden. Dies wurde auch für Patienten mit Flush und Schwäche beobachtet. Diarrhö sowie Schmerzsymptomatik zeigte für in der Überlebenszeit keinen signifikanten Unterschied.

## 6 Abstract

### **Introduction**

Carcinoid syndrome is the most frequent functional syndrome of neuroendocrine neoplasia. It is characterized by flushing, diarrhea, wheezing, hypotension and exanthema and may cause carcinoid heart disease.

### **Methods**

We assessed clinical characteristics and prognosis of patients with carcinoid syndrome and carcinoid heart disease in 276 patients from three referral centers.

### **Results**

Carcinoid syndrome patients had a mean age of 57 years (range 21-84) and normal BMI of 24.9 (SD 4.5; range 13.8 - 39.6). Most primaries were of small bowel or unknown primaries with distant metastasis in 94.6%. Flushing was most frequent symptom in 74.3% of patients followed by diarrhea in 68.8% and wheezing in 40.9%. Pain was described by 45.3%, weakness by 23.5% and weight loss of more than 10% in 6 months by 30.1% of patients. Carcinoid heart disease was diagnosed in 37.3% of patients (n=104) by echocardiography and involved predominantly tricuspid valve. Combinations with other valve defects were common. Somatostatin analogues were taken by 80.4% of patients and 17% needed additional loperamide/opium tincture. Surgery and peptide receptor radiotherapy were most frequent treatments. Median survival of patients with carcinoid syndrome after diagnosis was 9 years.

Prognosis was significantly impaired by male sex and diagnosis of carcinoid heart disease, but surprisingly significantly increased by presence of symptoms flushing and weakness.

### **Discussion/Conclusion**

Carcinoid syndrome is associated with extensive disease and primaries in small bowels or of unknown primary. Weight loss, weakness and pain are frequent and carcinoid heart disease are diagnosed in more than one third of patients.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Abdel-Rahman O, Fouad M. Temozolomide-based combination for advanced neuroendocrine neoplasms: a systematic review of the literature. *Future Oncol.* 2015;11(8):1275-90.
2. Ameri P, Ferone D. Diffuse endocrine system, neuroendocrine tumors and immunity: what's new? *Neuroendocrinology.* 2012;95(4):267-76.
3. Baum RP, Kulkarni HR, Singh A, Kaemmerer D, Mueller D, Prasad V, et al. Results and adverse events of personalized peptide receptor radionuclide therapy with <sup>90</sup>Yttrium and <sup>177</sup>Lutetium in 1048 patients with neuroendocrine neoplasms. *Oncotarget.* 2018;9(24):16932–50
4. Beaumont JL, Cella D, Phan AT, Choi S, Liu Z, Yao JC. Comparison of health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors with quality of life in the general US population. *Pancreas.* 2012;41(3):461-6.
5. Begum, N. et al. "Neuroendokrine Tumoren des Verdauungstrakts – Daten des deutschen NET-Registers." *Zentralblatt Fur Chirurgie* 139 (2012): 276-283.
6. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, Davar J. Analysis of 150 patients with carcinoid syndrome seen in a single year at one institution in the first decade of the twenty-first century. *Am J Cardiol.* 2008 Feb 1;101(3):378-81
7. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Chilkunda D, Caplin ME, Davar J. Risk factors for the development and progression of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol.* 2011;107(8):1221-6.
8. Bober B, Saracyn M, Kołodziej M, et al. Carcinoid Heart Disease: How to Diagnose and Treat in 2020? *Clinical Medicine Insights. Cardiology.* 2020; 14:1179546820968101.
9. Broder, Michael S et al. "Gastrointestinal neuroendocrine tumors

- treated with high dose octreotide-LAR: a systematic literature review." *World journal of gastroenterology* vol. 21,6 (2015): 1945-55.
10. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzsniwski P; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):224-33.
  11. Cives, M. and Strosberg, J.R. (2018), *Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68: 471-487.
  12. 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 Oncol* 2017; 3:1335-42.
  13. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, Pavel M, Zacks J, Bhattacharyya S, et al. Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement. *J Am Coll Cardiol*. 2017;14;69(10):1288-1304.
  14. Di Bartolomeo M, Bajetta E, Zilembo N, de Braud F, Di Leo A, Verusio C, D'Aprile M, Scanni A, Barduagni M, Barduagni A [corrected to Barduagni M], et al. Treatment of carcinoid syndrome with recombinant interferon alpha-2a. *Acta Oncol*. 1993;32(2):235-8
  15. Dimitriadis GK, Weickert MO, Randeve HS, Kaltsas G, Grossman A. Medical management of secretory syndromes related to gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(9): R423-36.
  16. Fottner C, Ferrata M, Weber MM. Hormone secreting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasias (GEP-NEN): When to consider, how to diagnose? *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(4):393-410.
  17. Grozinsky-Glasberg S, Grossman A, B, Gross D, J: Carcinoid Heart Disease: From Pathophysiology to Treatment - 'Something in the Way It Moves'. *Neuroendocrinology* 2015;101:263-273
  18. Halperin DM, Huynh L, Beaumont JL, Cai B, Bhak RH, Narkhede S, et

- al. Assessment of change in quality of life, carcinoid syndrome symptoms and healthcare resource utilization in patients with carcinoid syndrome. *BMC Cancer*. 2019;19(1):274.
19. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):525–34p
20. Hart EA, Meijs TA, Meijs TA, et al. Carcinoid heart disease: a guide for screening and timing of surgical intervention. *Netherlands Heart Journal: Monthly Journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2017 Sep;25(9):471-478.
21. Hofland J, Herrera-Martínez AD, Zandee WT, de Herder WW. Management of carcinoid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2019 Mar;26(3):R145-R156
22. Ito, Tetsuhide et al. "Carcinoid-syndrome: recent advances, current status and controversies." *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* vol. 25,1 (2018): 22-35
23. Ito, Tetsuhide et al. "Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes: recent advances and controversies." *Expert opinion on pharmacotherapy* vol. 17,16 (2016): 2191-2205
24. Kaemmerer D, Twrzniak M, Kulkarni HR, Hörsch D, Sehner S, Baum RP, Hommann M; Center for Neuroendocrine Tumors, Bad Berka – ENETS Center of Excellence. Prior Resection of the Primary Tumor Prolongs Survival After Peptide Receptor Radionuclide Therapy of Advanced Neuroendocrine Neoplasms. *Ann Surg*. 2021 Jul 1;274(1):e45-e53.
25. Kaltsas, Gregory et al. "ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors." *Neuroendocrinology* vol. 105,3 (2017): 245-254.
26. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Öberg K, Welin S, Warner RR, Lombard-Bohas C, Kunz PL, Grande E, Valle JW, Fleming D, Lapuerta P, Banks P, Jackson S, Zambrowicz B, Sands AT, Pavel M. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the

- Treatment of Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol*. 2017 Jan;35(1):14-23.
27. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med*. 1986 Sep 11;315(11):663-6.
28. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in the Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016 Feb;30(1):179-91
29. Le Roux C, Lombard-Bohas C, Delmas C, et al. Relapse factors for ileal neuroendocrine tumours after curative surgery: a retrospective French multicentre study. *Dig Liver Dis*. 2011; 43:828–833.
30. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut--functions, dysfunctions and therapeutic targets [published correction appears in *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct;10(10):564]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(8):473-486.
31. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI 2010 Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2010;31(2):169–188.
32. Møller JE, Pellikka PA, Bernheim AM, Schaff HV, Rubin J, Connolly HM. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation*. 2005 Nov 22;112(21):3320-7
33. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-188.
34. Nguyen A, Schaff HV, Abel MD, Luis SA, Lahr BD, Halfdanarson TR, Connolly HM. Improving outcome of valve replacement for carcinoid heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Jul;158(1):99-107
35. Oleinikov K, Korach A, Planer D, Gilon D, Grozinsky-Glasberg S. Update in carcinoid heart disease - the heart of the matter. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021; Jan 14.
36. Pavel M, Gross DJ, Benavent M, et al. Telotristat ethyl in carcinoid

syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(3):309-322.

37. Pavel M, Valle JW, Eriksson B, Rinke A, Caplin M, Chen J, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Biotherapy and Novel Targeted Agents. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):266-280.
38. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, Klimovsky J, Lebowitz D, Jehl V, Wolin EM, Öberg K, Van Cutsem E, Yao JC; RADIANT-2 Study Group. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2011 Dec 10;378(9808):2005-2012
39. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, Seward JB, Callahan JA, Pitot HC, Kvols LK. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation*. 1993 Apr;87(4):1188-96.
40. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruzsniowski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):501-13
41. Riechelmann RP, Pereira AA, Rego JF, Costa FP. Refractory carcinoid syndrome: a review of treatment options. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(2):127-37.
42. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group. 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 Oct 1;27(28):4656-63.

43. Rinke A, Wiedenmann B, Auernhammer C, Bartenstein P, Bartsch DK, Begum N, et al. [Practice guideline neuroendocrine tumors - AWMF-Reg. 021-27]. *Z Gastroenterol.* 2018;56(6):583-681.
44. Ruzniewski P, Rougier P, Roche A, Legmann P, Sibert A, Hochlaf S, Ychou M, Mignon M. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer.* 1993 Apr 15;71(8):2624-30
45. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg.* 2003 Jul;197(1):29-3
46. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruzniewski P, Kwekkeboom D, Krenning E; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017 Jan 12;376(2):125-135.
47. Strosberg JR, Srirajaskanthan R, El-Haddad G, Wolin EM, Chasen BR, Kulke MH, et al. Symptom Diaries of Patients with Midgut Neuroendocrine Tumors Treated with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. *J Nucl Med.* 2021 Mar 26:jnumed.120.258897.
48. Strosberg, Jonathan et al. "Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors." *The New England journal of medicine* vol. 376,2 (2017): 125-135.
49. Tsolakis AV, Portela-Gomes GM, Stridsberg M, Grimelius L, Sundin A, Eriksson BK, Öberg KE, Janson ET. Malignant gastric ghrelinoma with hyperghrelinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):3739-44
50. Waldum HL, Haugen OA, Brenna E. Do neuroendocrine cells, particularly the D-cell, play a role in the development of gastric stump

cancer? *Cancer Detect Prev.* 1994;18(6):431-6.

51. Waldum HL, Sørdal ØF, Mjønes PG. The Enterochromaffin-like [ECL] Cell-Central in Gastric Physiology and Pathology. *Int J Mol Sci.* 2019 May 17;20(10):2444.
52. Weickert MO, Kaltsas G, Hörsch D, Lapuerta P, Pavel M, Valle JM, et al. Changes in Weight Associated With Telotristat Ethyl in the Treatment of Carcinoid Syndrome. *Clin Ther.* 2018;40(6):952-962.
53. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, Tomasek J, Raderer M, Lahner H, Voi M, Pacaud LB, Rouyrre N, Sachs C, Valle JW, Fave GD, Van Cutsem E, Tesselaaar M, Shimada Y, Oh DY, Strosberg J, Kulke MH, Pavel ME; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2016 Mar 5;387(10022):968-977
54. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, Van Cutsem E, Voi M, Brandt U, He W, Chen D, Capdevila J, de Vries EGE, Tomassetti P, Hobday T, Pommier R, Öberg K. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *J Clin Oncol.* 2016 Nov 10;34(32):3906-3913
55. Zandee WT, de Herder WW, Jann H. Incidence and prognosis of carcinoid syndrome: hormones or tumour burden? *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):e299

## 8 Anhang

### 8.1 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir die Vollendung meiner Promotion ermöglichten: vor allem Herrn Prof. Dr. D. Hörsch danke ich für seine Hilfsbereitschaft und endlose Geduld.

Ganz besonders danke ich meiner Familie (an erster Stelle mit meiner Frau Justyna) die mich jederzeit unterstützten.

## 8.2 Ehrenwörtliche Erklärung

- Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „ Klinik und Prognose von 276 Patienten mit einem Karzinoidsyndrom – eine retrospektive multizentrische Studie“ in der Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und Endokrinologie, Zentralklinik Bad Berka unter Leitung von Prof. Dr. med. Dieter Hörsch mit Unterstützung durch Kollegen aus UKE Hamburg sowie Philipps Universität Marburg ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.
- Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.
- Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Vorliegende Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

- „Clinical Features and Prognosis of Patients with Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease- a retrospective Multicentric Study of 276 Patients“, R. Fijalkowski, D. Reher, A. Rinke, M.Gress, J. Schrader, R. Baum, D. Kämmerer, D.Hörsch ; Neuroendocrinology 2021. DOI: 10.1159/000518651
- Posterpräsentation “Carcinoid Syndrome Open Questions – Evaluations from a Real Life Setting” - The 15th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease Barcelona, Spain, 07/03/2018 - 09/03/2018