

Beschouwingen

Laboratorium diagnostiek bij verdenking op laaggradige neuro-endocriene (carcinoïd) tumoren

R. HERPERS¹, A.P. van ROSSUM¹, L.Th. VLASVELD² en A. CASTEL¹

Carcinoïd tumoren behoren tot de neuro-endocriene tumoren (NET) en worden gekenmerkt door de secretie van aminen en peptidehormonen zoals 5-hydroxytryptofaan, serotonine, bradykinine, tachykinine en prostaglandine. Typische klachten van het carcinoïd syndroom zoals flushing en chronische diarree ontwikkelen zich doorgaans pas na metastasering van de primaire tumor naar de lever, waardoor de afbraak van deze peptiden in de enterohepatische circulatie wordt vermeden. Laboratorium diagnostiek van carcinoïd tumoren richt zich op de detectie van de geseerneerde peptiden, dan wel hun afbraakproducten. Hoofdzakelijk wordt gebruik gemaakt van serotonine, 5-hydroxyindolazijnzuur (5-HIAA) en chromogranine A (CgA) als biochemische markers voor de screening op carcinoïd tumoren. Op grond van de sensitiviteit heeft CgA als marker voor de screening op de aanwezigheid van NET de voorkeur. In deze review bespreken wij, mede aan de hand van enkele recente casussen uit het Bronovo Ziekenhuis, de klinische aspecten en de verschillende biochemische parameters voor de diagnostiek van carcinoïd tumoren met de bijhorende valkuilen.

Neuro-endocriene tumoren zijn zeldzame, doorgaans langzaam groeiende tumoren die ontstaan uit de neurosecretoire cellen, die in vele organen voorkomen (1, 2). De meest voorkomende NET is het carcinoïd dat in diverse organen van de tractus digestivus en longen kan ontstaan. Andere NET zijn ondermeer het gastrinoom, glucagonoom, insulinoom, VIPoom en somatostatinoom. De heterogene groep van neuro-endocriene tumoren wordt gekenmerkt door de opslag en secretie van bioactieve aminen en peptiden zoals respectievelijk gastrine, glucagon, insuline, vaso-intestinaal peptide (VIP) en somatostatine (tabel 1) (2, 3). De incidentie van NET in Nederland bedraagt ongeveer 1 à 2 patiënten per 100.000 inwoners per jaar en neemt de laatste jaren toe (4, 5).

De term carcinoïd is in 1907 geïntroduceerd door Oberndorfer om in het ileum gelokaliseerde, seroto-

Casus 1

Een 61 jarige vrouw wordt poliklinisch gezien in verband met klachten van voorbijgaande buikpijn. Patiënte heeft geen passageklachten, geen obstipatie, en geeft aan dunnere ontlasting te hebben dan voorheen. Patiënte heeft sinds tien jaar opvliegers bij haar postmenopauzale status, welke niet zijn toegenomen. Bij navraag geeft patiënte aan de laatste tijd wel opgemerkt te hebben dat zij na het drinken van een glas wijn opvliegers heeft gedurende enkele seconden. Denkend aan een carcinoïd syndroom als oorzaak van deze klachten is het 5-HIAA gehalte uit een 24-uurs urine verzameling op twee verschillende momenten bepaald, welke met respectievelijk 301,8 en 509,0 μmol per 24 uur, duidelijk zijn verhoogd ten opzichte van de referentiewaarde tot 52,0 μmol per 24 uur. CT-abdomen laat een beeld van een tumor in het ileum met mesenteriale infiltratie en lymfadenopathie zien met uitgebreide levermetastasen. Bij PA onderzoek werd de diagnose carcinoïd bevestigd.

nine producerende tumoren afkomstig uit de enterochromaffine cellen, te benoemen (1). Later werd deze term gebruikt voor alle tumoren met neuro-endocriene eigenschappen van gastro-intestinale, pancreatische of bronchopulmonale origine. Clinici gebruiken de term carcinoïd echter voor serotonine producerende en secretinerende tumoren, die aanleiding geven tot het ontstaan van het carcinoïd syndroom (6). Om verwarring aangaande dit verschil te voorkomen is voorgesteld om de term NET te hanteren tezamen met een specificatie van de lokalisatie van de primaire tumor en de term carcinoïd alleen te gebruiken voor serotonine secretinerende NET (7, 8). In 2010 heeft de WHO een pathologische indeling van de gastro-enteropancreatische NET uitgebracht, welke is gebaseerd op de differentiatie graad van de tumor waarbij gebruik wordt gemaakt van het aantal mitosen per 2 mm^2 en de Ki67 index (9). Binnen deze indeling valt het klassieke carcinoïd onder de laaggradige neuro-endocriene tumoren. Op grond van de af- of- aanwezigheid van klinische symptomen worden carcinoïd tumoren geclassificeerd als *niet functionerende* respectievelijk *functionerende* tumoren, waarbij niet functionerende carcinoïd tumoren overigens wel degelijk hormonale peptiden kunnen secretieren (10).

Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium¹ en Interne Geneeskunde², Bronovo Ziekenhuis, Den Haag

E-mail: RLJMHerpers@bronovo.nl

Het primaire gastro-intestinaal carcinoïd geeft specifieke buikklasten afhankelijk van de lokalisatie. Het maag carcinoïd is meestal geassocieerd met atrofische gastritis en pernecieuze anemie, maar kan ook voorkomen in samenhang met een gastrinoom met een indolent verloop, terwijl het sporadisch carcinoïd van de maag een slechtere prognose heeft met een grotere kans op metastasering. De klachten bij een carcinoïd van de dunne darm zijn specifiek en bestaan vaak uit vage intermitterende buikpijn als gevolg van obstructie door verdikking van de darmwand. Het carcinoïd van de appendix wordt meestal bij toeval gevonden bij laparotomie om een alternatieve reden. Dikke darm carcinoïden komen meestal in het rectum voor. Deze zijn doorgaans asymptomatisch of presenteren zich met een veranderd defecatiepatroon of rectaal bloedverlies.

Het bronchiale carcinoïd, het meest voorkomende carcinoïd buiten het maagdarm kanaal, komt meestal in de hogere luchtwegen voor met klachten van luchtwegvernauwing of hemoptoë.

Symptomen kenmerkend voor het carcinoïd syndroom ontstaan bij een gastro-intestinaal gelokaliseerde tumor doorgaans pas na metastasering naar de lever, waardoor metabolisering van de peptiden door de lever niet plaatsvindt en deze de systemische circulatie binnentreden (11). Karakteristieke kenmerken van het carcinoïd syndroom zijn flushing (opvliegers), veroorzaakt door de werking van brady- en tachykinine (substance P, K) en chronische diarree door de werking van serotonine (11-13). De flushes treden aanvalsgewijs op en kunnen worden geprovoceerd door stress, alcohol of bepaalde voedingsmiddelen zoals blauwe kaas, chocolade en rode wijn. Een mogelijke, potentieel levensbedreigende complicatie is de carcinoïde crisis, welke zich kenmerkt door een langdurige intense flush met diarree, braken, dehydratie en cardiovasculaire complicaties. Bij een bronchopulmonaal gelokaliseerde carcinoïd tumor kan echter reeds vóór metastasering het carcinoïd syndroom ontstaan, met een atypisch klachten patroon. De belangrijkste doodsoorzaak bij

patiënten met het carcinoïd syndroom wordt gevormd door carcinoïd hartziekte (CHZ). CHZ ontstaat door fibrosering van het endocard en de tricuspidalis- en pulmonalklep door de werking van serotonine en bradykinine en is doorgaans een laat verschijnsel van het carcinoïd syndroom (13-15).

De aanwezigheid van carcinoïd en andere NET kan worden gediagnosticeerd met behulp van biochemische tests, gevolgd door topografische lokalisatie van de primaire tumor en eventueel aanwezige metastasen. Topografische diagnostiek bestaat uit gastro-intestinale endoscopie, CT- en MRI-scan en somatostatine receptor scintigrafie met CT (SPECT) of PET/CT (8). Somatostatine receptor scintigrafie maakt gebruik van de specifieke binding van radioactief gelabeld octreotide en lantreotide aan de somatostatine receptoren van de tumor en kent een sensitiviteit groter dan 90% met een specificiteit van 86% (10, 16).

De behandeling van carcinoïd tumoren is afhankelijk van de lokalisatie van de primaire tumor en de mate van metastasering. Chirurgie is de hoeksteen van de behandeling, zowel van de primaire tumor als van de resectabele metastasen. Bij niet-resectabele (lever)metastasen kan bij een hoge dichtheid aan somatostatine receptoren op de tumor worden gekozen voor de behandeling met peptide receptor radionucliden therapie (PRRT), welke gebruikmaakt van bijvoorbeeld radioactief lutetium-octreotaat (8). Bij levermetastasen die weinig tot geen somatostatine receptoren tot expressie brengen kan worden gekozen voor radiofrequentie ablatie of embolisatie. Bij het carcinoïd syndroom is symptomatische behandeling met somatostatine analoge (octreotide en lantreotide), welke de secretie van bioactieve substanties remmen, bij meer dan 90% van de patiënten effectief (11). Carcinoïd tumoren vallen onder de laaggradige tumoren en kennen slechts weinig celdelingen. Chemotherapie bij de bestrijding van carcinoïd tumoren is dan ook weinig effectief daar deze juist ingrijpt op de celdeling en wordt, op grond van de vele bijwerkingen verbonden met het gebruik

Tabel 1. Eigenschappen van verschillende neuro-endocriene tumoren

Tumor	Kenmerkende hormonen	Kenmerkende klinische symptomen	Lokalisatie	Diagnostische marker
Carcinoïd	serotonine	flushing, secretoire diarree	tractus digestivus, bronchopulmonaal	CgA, 5-HIAA, serotonine
Gastrinoom	gastrine	diarree, Zollinger-Ellison syndroom	pancreas, duodenum	CgA, gastrine
Glucagonoom	glucagon	erytheem, diabetes mellitus	pancreas	glucagon, CgA, pancreatisch polypeptide
Insulinoom	insuline	hypoglykemie, gewichtstoename	pancreas	insuline, CgA
Vipoom	VIP	secretoire diarree	tractus digestivus	VIP, CgA, pancreatisch polypeptide
Somatostatinoom	somatostatine	diabetes mellitus	pancreas, dunne darm	somatostatine, CgA

VIP = vaso-intestinaal peptide, CgA = chromogranine A, 5-HIAA = 5-hydroxyindole-3-azijnzuur.

van cytostatica, daarom zelden toegepast. De recent ontwikkelde toepassing van *targeted* therapie met onder andere tyrosine kinase remmers is bij een aantal vormen van NET veelbelovend.

Mede door de verbeterde diagnostiek en behandelingsmogelijkheden is de overlevingskans van patiënten met laaggradige NET de laatste decennia verbeterd met een toegenomen vijfjaarsoverleving van 32% in de periode 1990-2000 naar 50% in de periode 2001-2008 (17).

Gezien de specifieke klachten en de lage incidentie van carcinoïd tumoren verstrijken gemiddeld vier tot zeven jaren tussen presentatie en de uiteindelijke correcte diagnose van carcinoïd tumoren (1, 18-19). Gedurende deze periode bestaat de kans dat de tumor metastaseert, wat tot een verslechterde prognose leidt en de kans op overlijden sterk doet toenemen (3). De noodzaak van het beschikbaar zijn van sensitieve en specifieke testen voor het vroegtijdig diagnosticeren van carcinoïd tumoren bij patiënten die zich presenteren met atypische buikklachten wordt daarmee onderstreept.

Laboratorium diagnostiek van het carcinoïd

De door de tumor geproduceerde en gesecerneerde peptiden variëren afhankelijk van de aard en locatie van de tumor alsmede de mate van differentiatie van deze tumor (19-21). Diverse van deze gesecerneerde substanties zijn onderzocht voor het gebruik als marker voor de detectie van neuro-endocriene tumoren (22-24), maar de specificiteit hiervan is vaak beperkt. Daarnaast kunnen de niveaus van deze markers sterk verschillen als gevolg van variatie in actieve secretoire processen. Voor de diagnostiek van carcinoïd tumoren wordt hoofdzakelijk gebruik gemaakt van serotonine, 5-hydroxyindolazijnzuur (5-HIAA) of chromogranine A (CgA), die hieronder nader worden besproken.

Serotonine (5-HT)

De productie en secernering van zowel serotonine (5-hydroxytryptamine; 5-HT) als in mindere mate de bijhorende precursor 5-hydroxytryptofaan (5-HTP) is een karakteristieke eigenschap van een carcinoïd tumor ontstaan uit de embryonale middendarm

(midden-duodenum tot midden-transversum). Het gesecerneerde serotonine is vrij in het bloed aanwezig maar wordt ook actief opgenomen door trombocyten en opgeslagen in granulae, zij het met een beperkte capaciteit (25, 26). Het vrije 5-HT wordt in de lever gemetaboliseerd, terwijl het 5-HT opgeslagen in de granulae van de trombocyten beschermd is tegen afbraak. Hierdoor is de bepaling van vrij 5-HT in volbloed problematisch en wordt deze niet routinematig gebruikt (8, 27). Omgekeerd is het meten van serotonine in trombocyten door de bescherming tegen afbraak een sensitieve maat voor carcinoïd tumoren die slechts weinig serotonine secernerend (25). Daarnaast wordt de hoeveelheid 5-HT in trombocyten in tegenstelling tot een 5-HIAA bepaling uit een 24-uurs urineverzameling beperkt beïnvloed door een serotonine-rijk dieet (tabel 2), aangezien het in de voeding aanwezige serotonine in het gastro-intestinale stelsel reeds voor absorptie wordt afgebroken tot 5-HIAA (28).

Casus 2

Een 48 jarige man wordt onderzocht in verband met klachten van toegenomen defecatie die dunner van consistentie is. Patiënt geeft aan enkele kilo's te zijn afgevallen en heeft verder opvallende flushes in het gelaat. In verband met een verdenking op een carcinoïd wordt het 5-HIAA gehalte van een 24 uurs urine verzameling bepaald, dat met respectievelijk 224,1 en 163,0 μmol per 24 uur is verhoogd ten opzichte van de referentiewaarden tot 52,0 μmol per 24 uur. Bij een achtereenvolgens vervaardigde CT abdomen en thorax, PET-scan en somatostatine scan wordt echter geen enkele aanwijzing gevonden voor een ruimte-innemend proces zoals een carcinoïd. Bij herhaling wordt het urine 5-HIAA met 76,5 en 45,8 μmol per 24 uur eenmaal licht verhoogd respectievelijk normaal bevonden. De eerder gevonden waarden voor 5-HIAA's in de urine werden geduid als vals verhoogd bij het gebruik van paracetamol en bepaalde voedingsmiddelen.

Tabel 2. Factoren van invloed op de bepaling van serotonine (5-HT) in trombocyten en 5-HIAA in 24-uurs urine verzameling.

	Fout-positieve resultaten	Fout-negatieve resultaten
<i>5-HT (serotonine)</i>		
Voeding	Dagelijks gebruik van banaan, avocado, ananas, aubergine, kiwi, pruimen, pecan- en walnoten	–
Medicatie	Paracetamol, melfalan	Heparine, imipramine, isoniazide, methylidopa, fluoxetine
<i>5-HIAA</i>		
Voeding	Banaan, avocado, ananas, aubergine, kiwi, pruimen, pecan- en walnoten	–
Medicatie	Nicotine, cafeïne, paracetamol, fenobarbital, efedrine, melfalan	Ethanol, MOA-remmers, levodopa, aspirine, heparine, imipramine, isoniazide, streptozocine, methylidopa

Tabel 3. Sensitiviteit en specificiteit van serotonine, 5-HIAA en CgA in de diagnostiek van carcinoïd tumoren. Afhankelijk van de locatie van de primaire tumor kan met name 5-HIAA een wisselende sensitiviteit en specificiteit vertonen (3, 19).

Marker	Monster	Sensitiviteit	Specificiteit	Studies
Serotonine	trombocyten	63%	99%	(21)
5-HIAA	24-uurs urine verzameling	35%	100%	(22, 29, 38)
CgA	serum	68%	86%	(19, 22, 34, 39)

5-hydroxyindolazijnzuur (5-HIAA)

5-hydroxyindolazijnzuur (5-HIAA) is het eindproduct van de metabolisering van serotonine via oxidatieve desaminering (MOA), en is een veelgebruikte marker binnen de diagnostiek van carcinoïd tumoren. Reeds voor metastasering van de primaire tumor en het ontstaan van het carcinoïd syndroom kunnen verhoogde waarden voor 5-HIAA worden gevonden en is 5-HIAA daarom een geschikte marker voor het vroegtijdig opsporen van carcinoïd tumoren. Verhoogde 5-HIAA niveaus in een 24-uurs urine kennen een beperkte sensitiviteit (35 %) (29), maar zijn zeer specifiek voor carcinoïd tumoren (100%) (27, 29). De sensitiviteit van 5-HIAA als marker wordt mede bepaald door de lokalisatie van de primaire tumor; voor- en einddarm tumoren produceren minder serotonine vergeleken met carcinoïd tumoren van de middendarm, maar secerner 5-HTP gezien een deficiëntie in het dopa-carboxylase (19). Bij het gebruik van 5-HIAA uit 24-uurs urine dient men erop bedacht te zijn dat diverse voedingsproducten rijk aan serotonine, zoals bananen, aubergines, diverse noten, maar ook medicijngebruik, vals verhoogde waarden kunnen opleveren (tabel 2) (2, 27). Bij het gebruik van 5-HIAA dient derhalve een dieet van serotonine-arme producten te worden gevolgd gedurende 24 tot 72 uur voor de urine verzameling (11, 22).

Casus 3

Een 49-jarige vrouw wordt opgenomen vanwege hypomagnesiëmie bij chronische diarree. Daarbij klaagt zij over transpireren en diffuse gewrichtsklachten. Tevens is er sprake van verspreide huidafwijkingen, die spontaan ontstaan. Patiënte is verder bekend met een chronische alcohol abusis. In verband met een verdenking van chronische pancreatitis wordt een oesofago-gastro-duodenoscopie uitgevoerd, die geen afwijkingen laat zien. Tevens wordt er diagnostiek ingezet naar mogelijke neuro-endocriene tumoren van het maag-darm kanaal, waarbij de urine secretie van 5-HIAA normaal wordt bevonden, maar uitslagen voor gastrine verhoogd (0,67 µg/l; ref. <0,15) en voor chromogranine A (4960 µg/l; ref. 20-100) sterk verhoogd blijken. Een CT-scan en somatostatine receptor scintigrafie laten intrathoracaal en intra-abdominaal echter geen voor pathologie verdachte afwijkingen zien. Na discontinuering van de protonpompremmers normaliseerden zowel haar CgA (84 µg/l) als gastrine (0,10 µg/l) waarden. Het hervatten van de behandeling met PPIs liet een stijging van CgA naar 3090 µg/l zien.

Chromogranine-A (CgA)

Neuro-endocriene cellen bevatten secretie-granulae waarin onder andere hormonen, neuropeptiden en granines zoals chromogranine A (CgA) zijn gelokaliseerd. De granines dienen als precursor eiwitten die na proteolytische klieving voor een breed scala aan biologisch actieve peptiden zorgen (20, 30). De exacte rol van het intacte CgA eiwit is nog onbekend, maar de producten ervan, zoals pancreastatine, zijn onder meer betrokken bij de sortering van peptiden (30, 31). Tevens spelen de producten van het CgA een belangrijke rol binnen de biogenese, vervoer en exocytose van de secretie-granulae (31). Gezien de post-translationale modificaties van CgA is de antigeen populatie van circulerend CgA zeer heterogeen. Vergelijking van assays voor CgA die gebruik maken van verschillende antilichamen en bindingsepitopen is dan ook niet eenduidig. Desondanks wordt voor plasma CgA een sensitiviteit van 68% en een specificiteit van 86% gevonden voor zowel functionerende als niet functionerende tumoren (tabel 3) (19, 29). CgA als marker maakt geen onderscheid tussen de verschillende subtypes van NET. Dit niet-discriminerende karakter, samen met een relatief hoge sensitiviteit, maakt CgA zeer geschikt als screenend diagnosticum voor NET. CgA en de afgeleide peptides worden door een combinatie van levermetabolisme en excretie door de nier geklaard. Verminderde lever- of nierfunctie kan aanleiding geven tot een verhoging van CgA waardes, waarbij nefalen de meest significante stijging laat zien (20). De belangrijkste valkuil bij het gebruik van CgA als marker is het feit dat extreem verhoogde waardes van CgA kunnen worden waargenomen bij het gebruik van protonpompremmers (PPIs). Gezien het wijdverspreide gebruik van PPIs is dit effect opvallend onderbelicht gebleven (32). De rationale achter de valse verhoging van CgA bij het gebruik van PPIs is de verhoogde secernering van gastrine en histamine door het in de maag gecreëerde alkalisch milieu. Gelijktijdig met deze afgifte van gastrine en histamine zal CgA door de neuro-endocriene cellen worden geseerneerd. De mate van de toename van de CgA niveaus is afhankelijk van de dosering en met name de duur van de behandeling met PPIs, wat in enkele gevallen resulteert in extreem verhoogde waardes (33, 34). Langdurig gebruik van PPIs kan tevens hypergastrinemie tot gevolg hebben, wat zich kenmerkt door ECL hypertrofie en hyperplasticiteit (35). Dergelijke veranderingen van de ECL cellen correleren eveneens positief met verhoogde CgA niveaus (36). Binnen de diagnostiek van NET wordt gezien het effect van PPIs op de CgA concentratie dan ook aanbevolen om minstens twee weken voor de afname van CgA te stoppen met PPIs om zo een betrouwbare CgA bepaling te waarborgen (37).

N-terminale pro-brain natriuretisch peptide (NT-proBNP)

In 20% tot 70% van de NET-patiënten met levermetastasen wordt carcinoïd hartziekte (CHZ) gezien. Dit falen van de rechter harthelft door fibrosering van in het bijzonder de tricuspidalisklep vormt de grootste doodsoorzaak bij patiënten met het carcinoïd syndroom (15). Deze fibrosering ontstaat na langdurige blootstelling aan hoge concentraties serotonine en bradykinine welke door de levermetastasen worden gevormd. Omwille van dit verschijnsel is het belangrijk dat in de behandeling van deze patiënten het serotonine gehalte zo laag mogelijk wordt gehouden. Tijdens de follow-up van patiënten met NET dient de eventuele fibrosering van de hartkleppen te worden gemonitord middels echografie van het hart. Daarnaast vormt de combinatie van het N-terminale pro-brain natriuretisch peptide (NT-proBNP) en CgA een belangrijke biochemische marker voor de detectie van CHZ bij patiënten met NET (15).

Conclusies en aanbevelingen

Carcinoïd tumoren gelokaliseerd in de middendarm worden gekenmerkt door de secernerings van onder andere serotonine, dat in de lever wordt afgebroken tot 5-HIAA en vervolgens uitgescheiden via de urine. De klassieke methode voor de screening op carcinoïd tumoren bestaat uit de bepaling van het 5-HIAA gehalte in een 24-uurs urine verzameling. Deze 5-HIAA bepaling is specifiek voor carcinoïd tumoren maar kent een beperkte sensitiviteit. Een verhoogd 5-HIAA gehalte is suggestief voor de aanwezigheid van een carcinoïd tumor, maar kan ook veroorzaakt zijn door bepaalde voedingswaren of medicijngebruik (casus 2; tabel 2). Vierentwintig tot tweeënzeventig uur voorafgaand aan een urineverzameling dienen dergelijke substanties te worden vermeden.

Gesecerneerd serotonine wordt actief opgenomen door trombocyten, waarna het beschermd is voor afbraak door de lever. De bepaling van serotonine in trombocyten vormt een sensitievere bepaling voor carcinoïd tumoren dan de 5-HIAA bepaling van een 24-uurs urine verzameling. Daarnaast ondervindt de bepaling van serotonine in trombocyten minder hinder van stoorfactoren (tabel 2). Echter de bepaling van serotonine in trombocyten wordt slechts in selecte centra uitgevoerd en internationale literatuur aangaande de sensitiviteit en specificiteit van dit diagnosticum is beperkt.

Vanwege de hoge sensitiviteit vormt het CgA de belangrijkste marker voor de screening op de aanwezigheid van NET. Het gebruik van CgA in de screening op carcinoïd tumoren bij aspecifieke buikklachten is dan ook sterk toegenomen. Verhoogde CgA niveaus zijn indicatief voor de aanwezigheid van een carcinoïd tumor, maar leveren geen informatie over de lokalisatie of de aard van de primaire tumor. Omdat verhoogde CgA niveaus echter ook worden veroorzaakt door het gebruik van PPI's, zoals geïllustreerd door casus 3, dient de behandeling met PPI's te worden gestaakt gedurende ten minste twee weken om zo onnodig beeldvormend onderzoek te vermijden.

Bij klachten die zeer kenmerkend zijn voor het carcinoïd syndroom zoals flushes en chronische diarree is

er naast de bepaling van de het CgA gehalte ook een rol weggelegd voor het 5-HIAA gehalte bepaald uit een 24-uurs urine verzameling.

- Bij de verdenking op een carcinoïd- of neuro-endocriene tumor strekt het gebruik van CgA als primaire screenende marker tot aanbeveling.
- Bij klachten typisch voor het carcinoïd syndroom kan naast de CgA bepaling tevens het 5-HIAA gehalte uit een 24-uurs urine verzameling worden bepaald.
- Bij het gebruik van de 5-HIAA en CgA bepaling dienen de mogelijke valkuilen zoals het gebruik van protonpompremmers in acht te worden genomen.

Dankbetuiging

De auteurs zijn Mw. Dr. C.M. Korse en Mw. Dr. B.G. Taal zeer erkentelijk voor het kritisch lezen van en hun waardevolle aanvullingen op dit manuscript.

Referenties

1. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 61-72.
2. Massironi S, Sciola V, Peracchi M, Ciafardini C, Spampatti MP, Conte D. Neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 5377-5384.
3. Vinik AI, Gonzales MR. New and emerging syndromes due to neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011; 40: 19-63.
4. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology.* 2004; 80 Suppl: 3-7.
5. Korse CM. Clinical relevance of tumor markers and epidemiology of neuroendocrine tumors. Thesis 2011 (Amsterdam).
6. Kuiper P, Verspaget HW, Overbeek LI, Biemond I, Lamers CB. An overview of the current diagnosis and recent developments in neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract: the diagnostic approach. *Neth J Med.* 2011; 69: 14-20.
7. Rindi G, Klöppel G. Endocrine tumors of the gut and pancreas tumor biology and classification. *Neuroendocrinology.* 2004; 80 Suppl 1: 12-5.
8. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, Corrie P, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoïd) tumours (NETs). *Gut.* 2012; 61: 6-32.
9. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of the tumours of the digestive system. Lyons, France: IARC Press, 2010.
10. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol.* 2008; 19: 1727-1733.
11. Srirajaskanthan R, Shanmugabavan D, Ramage JK. Carcinoïd syndrome. *BMJ.* 2010; 341: c3941.
12. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev.* 2004; 25: 458-511.
13. Meijer WC, van Veldhuisen DJ, Kema IP, van den Berg MP, Boomsma F, Willemsse PH, de Vries EG. Cardiovascular abnormalities in patients with a carcinoïd syndrome. *Neth J Med.* 2002; 60: 10-16.
14. Quaedvlieg PF, Lamers CB, Taal BG. Carcinoïd heart disease: an update. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2002; 236: 66-71.

15. Korse CM, Taal BG, de Groot CA, Bakker RH, Bonfrer JM. 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: 4293-4299.
16. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudła B, de Herder WW, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radio-labeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinol.* 2009; 90: 220-226.
17. Tesselaar ME, Taal BG. De systemische behandeling van laaggradige neuro-endocriene tumoren. *Ned Tijdschr Oncol.* 2012; 9: 177-182.
18. Toth-Fejel S, Pommier RF. Relationships among delay of diagnosis, extent of disease, and survival in patients with abdominal carcinoid tumors. *Am J Surg.* 2004; 187: 575-579.
19. Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, Go VL, Warner R, Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2009; 38: 876-89.
20. Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, Pavel M, Svejda B, Modlin IM. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011; 40: 111-34.
21. Meijer WG, Kema IP, Volmer M, Willemsse PH, de Vries EG. Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clin Chem.* 2000; 46: 1588-1596.
22. Ferolla P, Faggiano A, Mansueto G, Avenia N, Cantelmi MG, Giovenali P, Del Basso De Caro ML, et al. The biological characterization of neuroendocrine tumors: the role of neuroendocrine markers. *J Endocrinol Invest.* 2008; 31: 277-286.
23. Shah T, Srirajaskanthan R, Bhogal M, Toubanakis C, Meyer T, Noonan A, Witney-Smith C, et al. Alpha-feto-protein and human chorionic gonadotrophin-beta as prognostic markers in neuroendocrine tumour patients. *Br J Cancer.* 2008; 99: 72-77.
24. Bashir S, Gibril F, Ojeaburu JV, Asgharian B, Entsua LK, Ferraro G, Crafa P, et al. Prospective study of the ability of histamine, serotonin or serum chromogranin A levels to identify gastric carcinoids in patients with gastrinomas. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: 1367-1382.
25. Kema IP, de Vries EG, Schellings AM, Postmus PE, Muskiet FA. Improved diagnosis of carcinoid tumors by measurement of platelet serotonin. *Clin Chem.* 1992; 38: 534-540.
26. Bertrand PP, Bertrand RL. Serotonin release and uptake in the gastrointestinal tract. *Auton Neurosci.* 2010; 153: 47-57.
27. Carling RS, Degg TJ, Allen KR, Bax ND, Barth JH. Evaluation of whole blood serotonin and plasma and urine 5-hydroxyindole acetic acid in diagnosis of carcinoid disease. *Ann Clin Biochem.* 2002; 39: 577-582.
28. Feldman JM. Urinary serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clin Chem.* 1986; 32: 840-844.
29. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, Zilembo N, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer.* 1999; 86: 858-865.
30. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1134-1149.
31. Elias S, Delestre C, Courel M, Anouar Y, Montero-Hadjadje M. Chromogranin A as a crucial factor in the sorting of peptide hormones to secretory granules. *Cell Mol Neurobiol.* 2010; 30: 1189-1195.
32. Giusti M, Sidoti M, Augeri C, Rabitti C, Minuto F. Effect of short-term treatment with low dosages of the proton-pump inhibitor omeprazole on serum chromogranin A levels in man. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150: 299-303.
33. Vlasveld LT, van 't Wout J, Castel A. False elevation of chromogranin A due to proton pump inhibitors. *Neth J Med.* 2011; 69: 207.
34. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A--biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 2427-43.
35. Jensen RT. Involvement of cholecystokinin/gastrin-related peptides and their receptors in clinical gastrointestinal disorders. *Pharmacol Toxicol.* 2002; 91: 333-350.
36. Sanduleanu S, De Bruïne A, Stridsberg M, Jonkers D, Biemond I, Hameeteman W, Lundqvist G, et al. Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. *Eur J Clin Invest.* 2001; 31: 802-811.
37. Korse CM, Muller M, Taal BG. Discontinuation of proton pump inhibitors during assessment of chromogranin A levels in patients with neuroendocrine tumours. *Br J Cancer.* 2011; 105: 1173-1175.
38. Modlin IM, Latich I, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan AK. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40: 572-582.
39. Zuetenhorst JM, Taal BG. Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. *Oncologist.* 2005; 10: 123-131.

Summary

Herpers R, van Rossum AP, Vlasveld LTh, Castel A. Laboratory diagnostics in case of low-grade neuro-endocrine (carcinoid) tumors. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk. 2013; 38: 206-211.

Carcinoid tumors belong to the group of neuroendocrine tumors and are characterized by the secretion of amines and peptide hormones like 5-hydroxytryptophan, serotonin, bradykinine, tachykinine and prostaglandin. Carcinoid syndrome refers to symptoms like flushing and chronic diarrhea which usually only arise after metastatic spread of the primary tumor towards the liver, whereby the secreted peptides escape metabolic degradation in the enterohepatic circulation. Laboratory diagnostics of carcinoid tumors focuses primarily on the detection of the secreted peptides and their derivatives. Testing for serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) and chromogranin A (CgA) is most widespread, with CgA being the marker of first choice based on its sensitivity in screening for the presence of neuroendocrine tumors. In this review we discuss the clinical aspects and a range of markers available for the biochemical screening for carcinoid tumors as well as their pitfalls, illustrated by several recent cases found in the Bronovo Hospital.