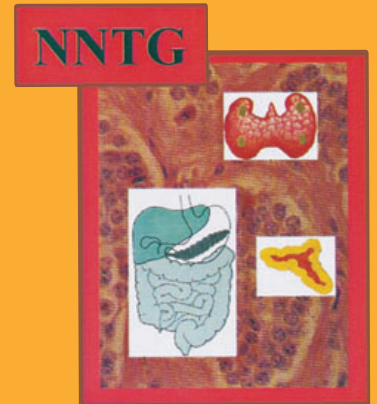


Neuroendokrine tumorer

En veiledning til diagnostikk
og behandling



Norsk Neuroendokrin Tumor Gruppe
Nasjonal interessegruppe for neuroendokrine svulster



Trykk og distribusjon støttet av.
 Schering-Plough A/S og  NOVARTIS

Innholdsfortegnelse

1.	Forord	s. 3
2.	Introduksjon	s. 5
3.	Karsinoider	
3.1.	Bronkiale karsinoider	s. 10
3.2.	Karsinoider i ventrikkelen	s. 13
3.3.	Tynntarmskarsinoider og karsinoid syndrom	s. 16
3.4.	Karsinoider i appendiks vermiformis	s. 21
3.5.	Karsinoider i rektum	s. 23
4.	Endokrine pankreastumorer	s. 26
5.	Lavt differensierte neuroendokrine karsinom	s. 32
6.	Feokromocytom	s. 34
7.	Paragangliom	s. 37
8.	Medullær tyreoidcancer	s. 40
9.	Paratyreoidea tumorer	s. 43
10.	Multipel endokrin neoplasi	s. 46
11.	Binyrebarktumorer	
11.1	Binyrebarkcancer	s. 50
11.2	Incidentalom i binyren	s. 53
12.	Laboratorieanalyser	s. 55
13.	DNA-diagnostikk	s. 58

14. Bildediagnostiske metoder ved neuroendokrine svulster	s. 61
15. Nukleærmedisinske metoder og behandling	s. 64
16. Registergruppen	s. 69
17. Tegnforklaringer og forkortelser	s. 70
18. Oversikt over forfattere	s. 71
19. Adresser til NNTGs styringsgruppe	s. 72

1. Forord

Norsk Neuroendokrin Tumor Gruppe (NNTG) ble etablert i 1999 som en faggruppe med spesiell interesse for neuroendokrine (NE) svulster. NNTG skal være et forum hvor erfaringer og kompetanse omkring denne pasientgruppen deles og forsterkes. Alle disipliner med kompetanse innen NE-diagnostikk og terapi er derfor representert.

Insidensen av Neuroendokrine (NE) tumorer er relativt lav. Prevalensen er større da pasientene kan leve lenge med sykdommen. Diagnostikk og behandling er kompleks og krevende med hensyn til kompetanse og ressurser. Mange sykehus i Norge har begrenset erfaring med disse pasientene.

I denne andre utgaven av veiledningen er de fleste kapitlene oppdatert. Det er skrevet nye kapitler om radiologi og nukleærmedisin. Et kapittel om patologi ble ikke ferdig i tide, men vil bli inkludert i den tredje utgaven. Veilederen gjengir nåværende norsk klinisk praksis og skal ses som et veiledende handlingsprogram til praktisk bruk for leger. For informasjon om pågående studier kan NNTG sentralt eller de regionale representantene i styringsgruppen kontaktes.

Arbeidsutvalget i NNTG 1999-2003 har hatt ansvar for utarbeidelse av veiledningen og takker alle medlemmene av styringsgruppen i NNTG for hjelp og medvirkning.

En rekke personer har bidratt som forfattere, de fleste medlemmer av styringsgruppen (se kapittel 18). Ursula Falkmer og Eystein Husebye har fungert som redaktører. Vi takker også professor Håkan Ahlman, Kirurgiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg, professor Kjell Öberg og överläkare docent Barbro Eriksson, Medicinska kliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala, for verdifulle innspill.

Utgaven vil bli lagt ut på Den Norske Kreftforenings internettadresse:
<http://www.kreft.no> i løpet av siste halvår av 2003.

Arbeidsutvalget i
Norsk Neuroendokrin Tumor Gruppe (NNTG)

Professor dr. med. Ursula Falkmer (leder), Kreftavd., St. Olavs Hospital
Professor dr. med. Jon R. Florholmen, Gastromed. avd., Universitetssykehuset Nord-Norge
Professor dr. med. Eystein Husebye, Endokrinol. seksjon, Haukeland Universitetssykehus
Professor dr. med. Jon Arne Søreide, Kir. avd., Sentralsjukehuset i Rogaland
Overlege dr. med. Halfdan Sørbye, Kreftavd., Haukeland Universitetssykehus
Professor dr. med. Jan Erik Varhaug, Kir. avd., Haukeland Universitetssykehus
Professor dr. med. Morten Vatn, Gastromed. avd., Rikshospitalet

2. Introduksjon

Neuroendokrine (NE) celler finnes i praktisk talt alle kroppens solide organer. Fylogenetisk, og for en stor del også ontogenetisk, har de sin utvikling fra nervesystemet (1, 2). NE celler har som regel to spesifikke funksjoner: 1. å syntetisere peptidhormoner, 2. å ta opp aminosyrer og ved dekarboksylering forvandle dem til biogene aminer, derav akronymet APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). De syntetiserte peptidhormonene og biogene aminene lagres i karakteristiske sekretgranula, som via exocytose enten skilles direkte ut i sirkulasjonssystemet (endokrin funksjon) eller til intercellulære spatier (parakrin funksjon). NE sekretgranula er spesifikke for NE celler. De påvises best ved hjelp av elektronmikroskopi, men kan også visualiseres ved lysmikroskopi, først og fremst med sølvfarginger og immunhistokjemisk teknikk (3).

NE cellene er rikelig representert såvel i det sentrale nervesystemet som i det perifere. I hjernen opptrer de som neuronale celler, oftest lokalisert til makroanatomisk kjente kjerner og ganglier. I det perifere nervesystemet danner de hovedkomponenten i såvel det peptiderge autonome nervesystemet som i det adrenerge. Dessuten finnes de i perifere ganglier. NE celler er også organisert som endokrine kjertler, de beste eksemplene er binyremargen og paragangliene (corpus caroticum, corpus tympanicum) samt adenohipofysen og paratyreoideakjertlene. De opptrer også som organiserte celleøyer i eksokrine kjertler (Langerhans' øyer i pankreas) eller i annet endokrint parenkym (cellene i tyreoidea). Den kvantitativt største og kvalitativt mest mangefasettete forekomsten av NE celler er imidlertid den som finnes i kroppens slimhinner (først og fremst i gastrointestinaltraktus) og i huden; her ligger NE cellene diffust disseminert (4).

De fysiologiske funksjonene til mange av NE-systemets neurohormonale peptider og biogene aminer er godt kjent. Eksempler er insulin, glukagon, somatostatin, gastrin, cholecystokinin, sekretin, calcitonin og substans P samt adrenalin/noradrenalin og serotonin. Hos andre NE hormoner er det fortsatt manglende kunnskap om deres fysiologiske rolle; som eksempel her kan nevnes PP (Pankreas Polypeptid) og andre medlemmer av PP-familien (f. eks. PYY og NPY) samt IAPP (Islet Amyloid Polypeptide). Det skjer fortsatt oppdagelser av nye peptider med antatt NE hormonell funksjon. Mer enn 100 slike substanser er til nå beskrevet.

At NE celler kan undergå neoplastisk transformasjon, har vært kjent siden begynnelsen av det forrige århundre. Det var da patologen Oberndorfer for første gang (1907) beskrev den tynntarmstumor som han kalte "Karzinoid", og det var da (1902) det første tilfellet av endokrin pankreastumor ble publisert. NE tumorer har vært og er fremdeles en diagnostisk og terapeutisk utfordring. En rekke kliniske NE syndromer er beskrevet: Whipple's triade ved insulin-produserende insulom/insulakarsinom (insulinom) i 1927, karsinoid-syndromet i 1953, Zollinger Ellison-syndromet i 1955, Verner Morrison-syndromet i 1958 og glukagonom-syndromet i 1974. Imidlertid er omlag en tredjedel av de gastroenteropankreatiske GEP NE tumorer såkalte stumme tumorer, dvs. de produserer peptidhormoner og biogene aminer som ikke gir kliniske symptomer. Sykdommen ligner da ofte en "vanlig kreftsykdom". Majoriteten av GEP tumorer er imidlertid høyt differensiert og har vanligvis langsom vekst og lavt malignitetspotensiale. Man vet likevel at det finnes et bredt spektrum av malignitetsegenskaper hos de ulike tumorer, ikke minst blant ventrikkelskarsinoider og endokrine pankreastumorer (4).

Etiologi og karsinogenese ved de fleste NE tumorer er hittil ukjent. Ett unntak er imidlertid ECL (EnteroChromaffin-cell-Like) cellekarsinoider (ECLom) i ventrikkelen (5). Her er årsaken hypergastrinemi og patogenesen en skrittvis hyperplasi av ECL-cellene i ventrikkelmukosa, fra diffus, via lineær og mikronodulær, til "point of no return" med intramukosal (og senere invasivt) karsinoid (4). For de andre NE tumorer vil forhåpentlig resultatene av molekylærbiologiske, molekylærgenetiske og genfunksjonelle studier kunne bidra til bedre forståelse av karsinogenesen i fremtiden. Kartleggingen av ulike proto-onkogener som RET, og tumor supressorgener som menin, er eksempler på molekylærgenetiske funn som allerede har fått klinisk anvendelse.

Den histopatologiske diagnostikken av vanlige, høyt til middels høyt differensierte NE tumorer frembyr vanligvis ikke noen vanskeligheter for en erfaren patolog (3, 4). Det neoplastiske parenkymet og dets stroma skiller seg i sin karakteristiske vekstmåte, sitt cellearrangement og sin celledstruktur markant fra det som finnes i tradisjonelt ikke-endokrine tumorer.

Naturligvis kan vanskeligheter oppstå i de tilfeller da NE tumoren er lavt differensiert; her kan det lett skje at en feildiagnose blir stilt. Får imidlertid patologen en melding fra klinikerne om at det finnes en mistanke om at tumoren kan være av NE natur, er det enkelt eventuelt å verifisere mistanken gjennom kompletterende spesialfarginger. Den mest anvendte spesialfarging er sølvfarging med Grimelius' sølvnitrat-teknikk. Blant de immunhistokjemiske NE "markørene" er kromogranin A (CgA) og synaptofysin de mest pålitelige (3). CgA er et protein som finnes i NE-cellenes sekresjonsgranula; det har vist seg som en viktig generell "panendokrin" screeningmarkør. Ønsker man å karakterisere og kartlegge en NE tumors spesifikke hormon- eller aminproduksjon nærmere, trenger man ressurser som ofte bare finnes på patologiavdelinger med spesialinteresse innen endokrin tumorpatologi.

Ikke sjelden må elektronmikroskopisk analyse til for å fastslå en tumors NE natur. En ultrastrukturell undersøkelse av neoplastiske NE celler fokuserer på forekomsten av sekresjonsgranula og deres finstruktur. Det finnes et tjuetalls ulike typer av NE celler. Mange av dem har en karakteristisk struktur på sine NE granula. Den er vanligvis bevart også etter en neoplastisk transformasjon.

Klinisk-cytologisk diagnostikk av NE tumorer er også godt mulig. I et utstryk fra en finnålsaspirasjon (FNA) kan en erfaren cytolog ofte se en spesiell granulering i cytoplasmaet som vekker mistanke om cellenes NE natur. Immuncytokjemiske farginger kan komplettere diagnostikken. Ved primærdiagnostikk er imidlertid oftest en grovnålsbiopsi med histopatologisk undersøkelse å foretrekke, ikke minst med tanke på en visualisering av tumorparenchymets vekstmåte med immunhistokjemisk kartlegging av spesifikke hormoner og aminer.

Nomenklaturen innenfor NE tumorpatologi er dessverre ofte forvirrende. Spesielt gjelder dette NE tumorene i GEP-systemet. Ett eksempel på det er den fortsatt ofte forekommende inndeling av disse tumorer i tre kategorier, "foregut", "midgut", og "hindgut". Den medførte at det oppsto en uheldig sammenblanding av tumorbiologisk vidt forskjellige entiteter. Som eksempel kan nevnes at endokrine pankreastumorer og ventrikkelskarsinoider begge ble kalt "foregut" karsinoider, og at appendixkarsinoider og ileumkarsinoider sammenfattes i begrepet "midgut" karsinoider. I denne veiledning har vi forsøkt å unngå denne terminologien.

I 2000 gjorde WHO et forsøk på å revidere den histopatologiske klassifikasjonen av NE svingstene (6). Begrepet "carcinoid" ble nemlig oppfattet som ikke lenger å være en adekvat måte å dekke hele det brede spektrum av neoplastiske sykdommer som stammer fra NE-systemet. Utover de klassiske histopatologiske og immunhistokjemiske variablene i malignitetsbedømmelsen, inklusive invasjon i blodkar, bygger WHO-klassifikasjonen på en proliferasjonsindeks (PI). Dette blir, som regel, oppnådd via en immunohistokjemisk undersøkelse av andelen cellekjerner som er immunreaktive mot antisera MIB-1 mot proliferasjonsantigenet Ki-67. WHO foreslår at NE-svingstene inndeles i 3 hovedgrupper:

- 1a. Høyt differensiert NE tumor (PI < 2 %);
- 1b. Høyt differensiert NE karsinom (PI > 2 % men < 15 %);
2. Lavt differensiert NE karsinom (PI > 15 %)

Hormonene som kan påvises på cellulært nivå, kan ofte gjenfinnes i sirkulasjonen. Biokjemisk analyse av serum-CgA har vist seg som en viktig generell panendokrin screening- og monitoreringsmarkør og flere laboratorier har tilgang til analysemetoder. For øvrig analyseres de spesifikke peptidhormonene og de biogene aminene samt deres nedbrytningsprodukter i samråd med hormonlaboratorier.

Prosedyrer for lokalisering av tumorene har de siste årene blitt betydelig forbedret. Bortsett fra CT med bedre oppløsning har somatostatinreseptor-scintigrafi (octreotidscintigrafi) og

endoskopisk ultralyd fått mest betydning. Sistnevnte teknikk er spesielt anvendbar for å detektere små endokrine pankreastumorer.

Behandlingen av NE tumorer er multimodal. Kirurgi er ennå den eneste kurative behandlingen. Ikke bare primærtumoren, men også enkelte metastaser kan være tilgjengelige for et radikalt kirurgisk inngrep. Mange pasienter har imidlertid når diagnosen blir stilt, en alt for utbredt sykdom til å kunne radikalopereres. Behandlingens målsetning blir da aktiv palliasjon (livsforlengende) og symptomatisk palliasjon (minske mulige symptomer fra tumorsykdommen). En minskning av tumorens hormonelle aktivitet og/eller hormonenes effekter bidrar til bedre overlevelse (mindre senfølger av forhøyede nivåer i blodet av peptidhormoner og biogene aminer, eks. høyresidig hjerteaffeksjon) og symptomlindring. Selv ved et tumorstadium der radikal fjerning av tumoren ikke er mulig, anbefales samråd med kirurgisk ekspertise innenfor NE tumorkirurgi. "Debulking" kirurgi er et bra alternativ for å minske skadevirkningene av de forhøyede nivåene av peptidhormonene og/eller de biogene aminene.

Embolisering av levermetastaser er en prosedyre med samme indikasjon som "debulking" kirurgi, nemlig å redusere tumorparenkymets NE aktiviteter. Leverembolisering har blitt brukt med hell ved tynntarmskarsinoid og ved endokrine pankreastumorer. Inngrepet kan gjentas flere ganger. Både kirurgisk tumorreduktive inngrep og gjentatte emboliseringer av levermetastaser er i dag rutine ved behandling av NE tumorer.

De siste ti årene har den medisinske behandlingen med somatostatinanaloger blitt det virkelige gjennombruddet for mange pasienter med "funksjonelle" NE tumorer, for eks. karsinoid syndrom, "VIPom" eller "glukagonom" syndrom. Somatostatinreseptor-scintigrafiens resultat er her veiledende for hvorvidt behandling med somatostatinanaloger er indisert eller ikke. Pasientenes symptomer blir raskt færre, iblant kan de over lang tid være helt symptomfrie. Biokjemisk regress (synkende markører) opptrer oftest parallelt, derimot minsker sjelden tumorvolumet. Tilgang på "Long Acting Repeatable" (LAR) somatostatinanaloger har gjort de praktiske behandlingsrutinene betydelig enklere. Behandling av NE karsinom med interferon er godt etablert.

Kjemoterapi (streptozotocin/5-fluorouracil) har lenge vært benyttet i behandlingen av endokrine pankreastumorer og ved tynntarmskarsinoider, men nye og forhåpentligvis mer effektive kjemoterapeutika er under utprøving.

Dagens Krefregister gir ingen pålitelige opplysninger om det kliniske forløpet av pasientene med NE tumorer i Norge. For flere av NE tumorene gjelder det faktum at store forskjeller foreligger mellom insidens basert på obduksjonsmateriale og insidens basert på klinisk oppdagede tilfeller. NE tumorer hører altså til den gruppe av neoplastiske sykdommer hvor ikke så få av pasientene dør *med* sin tumor og ikke *av* den (3). Et spesialregister har lenge vært ønskelig. NNTG har derfor initiert et slikt. Faggruppens medlemmer kan da bruke registeret regionalt og nasjonalt.

Også om fremtidens behandling sannsynligvis kommer til å være basert på tumorbiologiske og molekylærgenetiske kunnskaper, er kliniske studier på større konsekutive pasientmaterier likevel en forutsetning for at nye behandlingsregimer skal komme i klinisk bruk. Et nasjonalt samarbeid omkring pasienter med NE tumorer vil her være en viktig forutsetning for å gjennomføre gode studier.

Referanser:

1. Falkmer S. Phylogeny and ontogeny of the neuroendocrine cells of the gastrointestinal tract. *Endocr Metab Clin North Am* 1993; 22: 731-752.
2. Falkmer S. Origin of the parenchymal cells of the endocrine pancreas: Some phylogenetic and ontogenetic aspects. *Front Gastrointest Res* 1995; 23: 2-29.
3. Chejfec G, Falkmer S, Askensten U, Grimelius L, Gould VE. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Path Res Pract* 1988; 183: 143-154.
4. Falkmer UG, Falkmer S. The value of cytometric DNA analysis as a prognostic tool in neuroendocrine neoplastic diseases. *Path Res Pract* 1995; 191: 281-303.
5. Waldum HL, Brenna E, Sandvik AK, Syversen U, Falkmer S. Hormones and carcinogenesis. *Endocr Rel Cancer* 1998; 5: 45-48.
6. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. Vom Karzinoid zum neuroendokrinen Tumor. Klassifizierung im Magen-Darm-Trakt und Pankreas. *Dtsch. Ärztebl.* 2003; 100:1932-1942.

3.1. Bronkiale karsinoider

Definisjon og kort omtale

De bronkiale karsinoidene (BK) utgjør en undergruppe av de neuroendokrine lungesvulstene. De benevnes som de *histopatologisk lavgradige neuroendokrine tumorer*. De deles igjen i typiske karsinoider (TK) og atypiske karsinoider (AK). Gruppen utgjør fra 2–4 % av alle operable lungetumorer. Forskjellen mellom de to formene fremgår av tabellen nedenfor (1).

Typiske og atypiske bronkiale karsinoider

Histopatologiske og kliniske trekk	Typisk karsinoid	Atypisk karsinoid
Histopatologisk preg: organoid, trabekulær, pallisadepreg og spindelceller	Karakteristisk	Karakteristisk
Mitoser	Uten eller sparsomme	Økt opp til 10/10 synsfelt
Nekrose	Ukarakteristisk	Karakteristisk, vanligvis fokale
Nukleær pleomorfi, hyperkromatisme	Sjeldne, forekommer vanligvis ikke	Forekommer ofte
Regionale lymfeknutemetastaser ved diagnosetidspunkt	5 - 15 %	40 - 48 %
Fjernmetastaser ved diagnose-tidspunkt	Meget sjelden	20 %
Sykdomsfri overlevelse ved 5 år	100 %	69 %
Sykdomsfri overlevelse ved 10 år	87 %	52 %

I et arbeid fra 1998 viser Travis og medarbeidere at antall mitoser er det viktigste kriterium for differensialdiagnosen mellom TK og AK såvel som mellom AK og de langt mer maligne storcellede og småcellede NE karsinomer. Som det fremgår av tabellen er de AK

langt mer maligne enn TK. Selv om TK har et svakt malignt potensiale, regnes de blant thorax-kirurger nærmest som benigne tumorer. I de fleste pasientmaterialer er det fra 0–3 % av pasientene som dør av sitt TK. Selvsagt skal den postoperative kontrollen ta hensyn til det maligne potensialet, men vi tror det er helt galt å kalle disse svulstene for lungekreft. Det vil uten tvil gi disse pasientene en stor unødig bekymring. Ca. 70 % av TK er lokalisert så sentralt at de kan påvises ved bronkoskopi. De fleste materialer viser en overvekt i forekomst på høyre side. De starter alltid med en intraluminal vekst, men kan vokse gjennom veggen og få en ekstra-bronkial del som kan bli opptil 10 cm i diameter. Den intrabronkiale delen har et typisk utseende med en jevn gråblå, glinsende overflate. De er karrige og kan gi profuse blødninger ved biopsitaking. AK er oftest litt større enn TK, med henholdsvis 3,6 cm og 2,3 cm i gjennomsnittlig diameter. Kjønnfordelingen er ganske lik. Gjennomsnittlig alder ved diagnose er vanligvis litt i overkant av 50 år.

Klinisk presentasjon og forløp

Fra 50-70 % av pasientene har symptomer ved diagnosetidspunkt. De perifert beliggende gir sjelden symptomer, de fleste oppdages ved tilfeldig funn.

De vanligste symptomene gjengis nedenfor, tallene i parentes angir andelen av pasienter som frembød de ulike symptomer ved diagnosetidspunkt i et pasientmateriale fra Midt-Norge på 23 pasienter: hoste (11/23), pneumoni (10/23), hemoptyse (3/23) og dyspnoe (4/23). Ved subokkluderende tumorer i større bronkier kan en spesiell respirasjonslyd forekomme, benevnes i engelsk litteratur som "bronchial wheeze". Fire av de 23 pasienter frembød dette symptom. Karsinoid syndrom forekommer meget sjeldent ved TK, men beskrives i enkelte materialer. Det ses da oftest i forbindelse med levermetastaser.

Diagnostikk og utredning

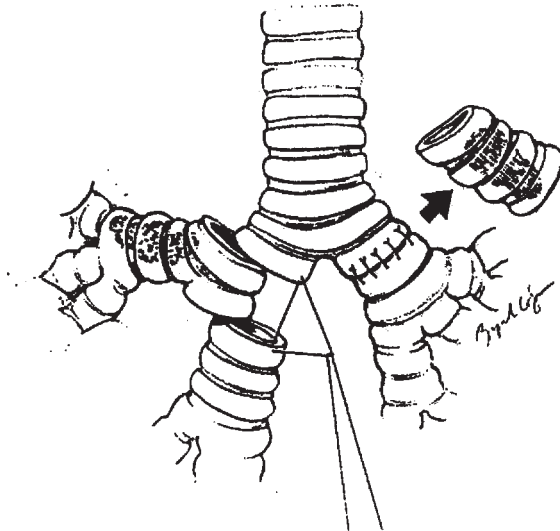
Røntgen thorax og HR CT av thorax skal alltid gjøres. Man bør også undersøke på økt serotonin sekresjon (dU-5HIAA). Hos én av de nevnte 23 pasienter fant vi forhøyet 5HIAA, men pasienten hadde ikke noen kliniske symptomer forenlig med det karsinoide syndrom. Bronkoskopi er meget viktig både for å få en eksakt diagnose, men også for å få en nøyaktig lokalisasjon av tumors nivå. 60–70 % av alle karsinoider er påviselige bronkoskopisk. Ved perifert beliggende tumorer kan man som regel få diagnosen ved trans-bronkial biopsi. Som nevnt er risikoen for å få en alvorlig blødning ved biopsitaking relativt stor. Ved en tumor med typisk utseende kan derfor biopsi sløyfes hvis det ikke får konsekvens for valg av behandling.

Behandling og oppfølging

Behandling er kirurgisk. Man bør tilstrebe en radikal, men parenchymbesparende form for kirurgi (3). Ved intraluminalt beliggende svulster i hovedbronki, stammebronkus og i underlappsbronki skal man tilstrebe en lokal reseksjon, såkalt Sleeve-reseksjon. Ved tumorer nær ostiet i overlappene kan en såkalt Sleeve-lobektomi utføres. Ved perifert beliggende tumorer kan en kilereseksjon gi tilstrekkelig radikalitet. Ved intraluminalt lokaliserte tumorer og hvor en bronkial reseksjon kan være vanskelig å utføre, kan en enkel bronkotomi og lokal ekstr-

pasjon av tumor utføres. Ved St. Olavs Hospital har vi utført fire slike prosedyrer med fra 4 til over 20 års postoperativ observasjonstid. Lokalt residiv har ikke forekommet hos disse pasientene. I løpet av de siste årene er det også utført endobronkial eksterpasjon med laser på noen pasienter. På Rikshospitalet er 6 pasienter behandlet med hell på denne måten. Det har ikke vært tegn til residiv.

Preoperativ stadieinndeling er ikke så viktig, idet kirurgisk behandling anbefales uansett forekomst av lymfeknutemetastaser (1). Det gjelder både TK og AK.



Figuren viser en Sleeve-reseksjon av venstre hovedbronkie og en Sleeve-lobektomi av høyre overlapp.

Referanser

1. Lung Cancer, Principles and Practice. Lippincott – Raven 1996; p 373.
2. El Jamal M, Nicholson AG, Goldstray P. "The feasibility of conservative resection for karsinoid tumours: is pneumonectomy ever necessary for uncomplicated cases?" Eur. J Card-thoracic Surg 2000; 18: 301-306.
3. Travis WD, rush W, flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, Koss MN. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical karsinoid and its separation from typical karsinoid. Am J Surg Pathol 1998; 22: 934-944.

3.2. Karsinoider i ventrikkelen

Definisjon og kort omtale

Med neuroendokrin (NE) svulst forstår man en svulst der et betydelig antall (> 5 %) av tumorcellene uttrykker spesifikke markører for NE celler (1,2). I ventrikkelen er det en rekke forskjellige NE celler, blant annet enterokromaffin-like (ECL) celler, enterokromaffine (EC) celler og gastrin (G) celler (3). Kvantitativt sett er imidlertid ECL-cellen den viktigste når det gjelder karsinogenese i ventrikkelen (4). Dette avspeiles dels av at ECL-cellen er den kvantitativt dominerende celle i oksyntisk mukosa, samt det forhold at en rekke tilstander gir hypergastrinemi, hvilket i sin tur fører til ECL-celle hyperplasi og neoplasi (5). ECL-cellen synes også å ha en større iboende tendens til hyperplasi og neoplasi enn de fleste andre NE celler i ventrikkelen (6). Således ser man ved anaciditet ikke sjeldent betydelig ECL-celle hyperplasi og ikke sjeldent ECL-celle neoplasi, men kun lett G-celle hyperplasi og svært sjeldent G-celle neoplasi (7).

Epidemiologi

Gode epidemiologiske data finnes ikke.

Klinisk presentasjon og forløp

Det overveiende antall NE svulster i ventrikkelen utgår fra ECL-cellen (1). ECL-celle-deriverte ventrikkelsvulster ble tidligere oppfattet som en raritet, men påvises nå langt hyppigere. Alle tilstander med hypergastrinemi disponerer for ECL-celle-svulster (7). ECL-celle-neoplasier sekundært til hypergastrinemi (relatert til atrofisk gastritt, type I) eller til gastrinom (type II), er mer benigne enn de som utvikler seg tilsynelatende uavhengig av hypergastrinemi (type III) (3). Av de veldifferensierte ECL-celle-karsinoidene i ventrikkelen utgjør de tilhørende type I 70–75 % og de tilhørende type III 13–20 % (3). Pasienter med atrofisk gastritt og særlig de med den mest uttalte form for atrofisk gastritt som ledd i pernisiøs anemi, har en betydelig tendens til å utvikle ECL-celle-deriverte neoplasier. Disse kan være klassiske karsinoider, men det er også klare holdepunkter for at svulster som utviklet seg hos pernisiøsapasienter og som tidligere var klassifisert som ventrikkelcancer, i realiteten er ECL-celle-karsinomer (2,4).

En del av ventrikkelcancerne, særlig de av diffus type, inneholder ECL-celle-deriverte tumorceller, noe som tyder på at også disse kan være derivert fra ECL-celler. Disse svulstene kan oppfattes som en mer malign variant av type III ECL-celle-karsinoider eller som neuroendokrine karsinom (type IV) (4).

Mindre karsinoider er ofte asymptomatiske, og blir påvist for eksempel ved kontroll hos en pasient med pernisiøs anemi. Karsinoidene kan imidlertid bli større og det kan komme sentral nekrose med blødning. Dette er imidlertid sjeldent. Svulster som utgår fra NE celler og som dedifferensierer i stor grad slik at de blir høymaligne svulster, har en klinikk som adskiller seg lite fra øvrige ventrikkeltumorer. ECL-cellen som normalt produserer histamin, kan gi opphav til "flushing" av såkalt histamintype (skarpt avgrensede flyktige erytematøse områder). Slik "flushing" kommer særlig etter fødeinntak eller i forbindelse med pentagastrintest. Imidlertid er slik "flushing" ved ventrikkeltumorer sjeldent. Sannsynligvis beror dette på at det kun er små svulster som har bibeholdt histaminproduksjon og at svulster som er blitt så høymaligne at de har metastasert til lever, oftest har mistet evnen til histaminproduksjon.

Diagnostikk og utredning

Diagnosen stilles som regel ved gastroskopi. Ved alle former for polypøse dannelser i ventrikkelen bør det tas biopsier. For å diagnostisere karsinoider er det ofte nødvendig å foreta immunhistokjemiske undersøkelser for å kunne gjenkjenne NE celler. CgA, eventuelt supplert med neuronspesifikk enolase (NSE), synaptofysin og vesikulær monoamin transporter type 2 (VMAT-2) immunhistokjemi, bør derfor gjøres liberalt på svulster fra ventrikkelen. ECL-cellen er normalt rik på CgA og dette er en nyttig markør med henblikk på ECL-celle-hyperplasi og differensiert ECL-celle-neoplasi. CgA i serum er en sensitiv markør for ECL celle hyperplasi og neoplasi (8), selv om mange høymaligne ventrikkeltumorer med ECL celle differensiering immunhistokjemisk, ikke har forhøyet CgA. ECL celle neoplasi er i flertallet av tilfellene knyttet til hypergastrinemi. Gastrinbestemmelse i serum og evaluering av syresekresjon vil kunne gi en klar indikasjon på om pasienten har hypergastrinemi assosiert til lav eller høy syresekresjon. CT og somatostatinreseptor-scintigrafi er ofte nødvendig ved kartlegging av tumorutbredelse.

Behandling og oppfølging

Behandlingen vil i de aller fleste tilfellene være operativ. De solitære såkalt spontane ECL omrer bør behandles som en ventrikkeltumor. Ved multiple ECL omrer er det ikke tilstrekkelig å fjerne de største svulstene da den kontinuerlige hypergastrinemi vil stimulere gjenværende neoplastiske ECL celler til videre vekst og dedifferensiering. Antrektomi, som innebærer fjerning av størstedelen av de gastrinproduserende G-cellene og dermed hypogastrinemi, medfører tilbakedannelse av hyperplasier og de tidlige former for neoplasi. Imidlertid er det stort sett enighet om at en del svulstceller kan ha passert det stadium der de er gastrinavhengige og at antrektomi alene dermed ikke er tilstrekkelig behandling. Som regel vil det her være riktig med total gastrektomi dersom pasientens allmenntilstand tillater dette. Behandling med somatostatinanalog og/eller alfa Interferon kan være aktuelt ved multiple eller inoperable ECL-celle-karsinoider sekundært til hypergastrinemi. Etter operasjon kan pasienten best følges med s-CgA.

Når det gjelder behandling med cytostatika, har vi dyreeksperimentelle holdepunkter for at streptozotocin kan være et svært aktuelt medikament ved ECL-cellederiverte svulster.

Streptozotocin/5-fluorouracil er forsøkt hos noen pasienter (9). De kliniske gevinstene må imidlertid avklares i studier på pasienter med ECL-cellesvulster.

Studier

Studier av ECL-cellens vekst og differensiering samt kliniske studier av ECL-cellens vekst og differensiering, og kliniske studier som inkluderer behandling med Sandostatin LAR av ventrikkelkarsinoid foregår ved Institutt for kreftforskning og moleylær medisin, Det medisinske fakultet, NTNU, og Gastroenterologisk seksjon, Medisinsk avdeling, St. Olavs hospital.

Referanser

1. Waldum HL, Brenna E, Sandvik AK. Relationship of ECL cells and gastric neoplasia. *Yale J Biol Med* 1998; 71: 325-335.
2. Waldum HL, Aase S, Kvetnoi I, et al. Neuroendocrine differentiation in human gastric karsinoma. *Cancer* 1998; 83: 435-444.
3. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, et al. Three subtypes of gastric argyrophil karsinoids and the gastric neuroendocrine karsinoma: A clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994-1006.
4. Qvigstad G, Sandvik AK, Brenna E, Aase S, Waldum HL. Detection of chromogranin A in human gastric adenokarsinomas using a sensitive immunohistochemical technique. *Histochem J* 2000; 32: 551-556.
5. Cui G, Qvigstad G, Falkmer S, Sandvik AK, Kawase S, Waldum HL. Spontaneous ECLomas in cotton rats (*Sigmodon hispidus*): tumours occurring in hypoacidic/hypergastrinaemic animals with normal parietal cells. *Carcinogenesis* 2000; 21: 23-27.
6. Qvigstad G, Falkmer S, Westre B, Waldum HL. Clinical and histopathological tumour progression in ECL cell karsinoids ("ECLomas"). *APMIS* 1999; 107: 1085-1092.
7. Waldum HL, Rørvik H, Falkmer S, Kawase S. Neuroendocrine (ECL cell) differentiation of spontaneous gastric karsinomas of cotton rats (*Sigmodon hispidus*). *Lab Anim Sci* 1999; 49: 241- 247.
8. Syversen U, Mignon M, Bonfils S, Kristensen A, Waldum HL. Chromogranin A and pancreastatin-like immunoreactivity in serum of gastrinoma patients. *Acta Oncol* 1993; 32: 161-165.
9. Brenna Ø, Qvigstad G, Brenna E, Waldum HL. Cytotoxicity of streptozotocin on neuroendocrine cells of the pancreas and the gut. *Dig Dis Sci* (in press).

3.3. Tynntarmskarsinoider og karsinoid syndrom

Definisjon og kort omtale

Karsinoid i ilium er den vanligst forekommende NE svulsten i gastrointestinaltrakten. Ordet karsinoid henspiller på det godartede sykdomsforløpet, med forholdsvis sen utvikling av metastaser og en langsom progresjon av sykdomsbildet sammenlignet med det man ser ved "vanlig karsinom".

Epidemiologi

Undersøkelser i Sverige tyder på en insidens på omkring 0,7/100 000 individer (1). Dette er i overensstemmelse med de anslåtte 30-40 nye tilfeller pr. år i Norge. Sykdommen forekommer omtrent like hyppig hos kvinner og menn. Den vanligste alder ved diagnose er 50-60 år, men det er en betydelig spredning i debutalder, fra tidlig voksenalder til sen alderdom.

Klinisk presentasjon og forløp

Til tross for et relativt benignt histopatologisk utseende, har sykdommen et malignt potensiale ved at den har tendens til metastasering gjennom lokal infiltrasjon til lymfeknuter og til andre organer. Tynntarmskarsinoider har spesiell tendens til produksjon av serotonin og andre aminer (2). Dette medfører, hovedsakelig etter metastasering til lever, de mest typiske symptomene som "flushing" og diaré. Biologisk foreligger en tendens til lokal og systemisk fibrosering, muligens også forårsaket av tumorens metabolitter, med dannelse av adherenser i krøset, rundt metastasene og i fibrøst vev på hjerteklaffene, spesielt i høyre det av hjertet. Dette kan gi lokale komplikasjoner i tarm samt klaffefeil. Tidlige symptomer kan være forårsaket av lokal tarmaffeksjon, men ofte forblir pasienten uaffisert av primærtumor slik at spredningen er årsak til de første tegn og symptomer. Av og til påvises et primært karsinoid tilfeldig under operasjon eller utredning for annen lidelse, før pasienten har fått symptomer. Hos disse pasienter bør det foretas diagnostikk med hensyn til lokal- eller fjermetastasering. Hos et mindretall av pasientene debuterer sykdommen med stenose i tarmen relatert til striktur eller lokal spredning. På grunn av langsom tumorprogresjon har pasienter med karsinoider generelt lenger overlevelse enn pasienter med vanlige karsinomer. I tillegg er forløpet og utbredelsen av sykdommen meget variabel. Det har vist seg vanskelig å gi sikre tall for prognose og behandlingseffekt på overlevelse. Det meste av dokumentert klinisk erfaring gjelder derfor korttidseffekter på symptomer og livskvalitet (1).

Diagnostikk og utredning

De viktigste primære undersøkelsene for bedømmelse av utbredelse av sykdommen er somatostatinreseptor-scintigrafi og abdominal CT. For lokalisering av primærtumor preoperativt gjøres en tyntarmsrøntgen med sonde. Dersom det på bakgrunn av de primære undersøkelsene ikke er mistanke om spesiell lokalisasjon utover abdominalorganene, og pasienten heller ikke har lokalsymptomer, er det ikke grunn til organrelatert diagnostikk. Hos pasienter med karsinoid syndrom bør en alltid foreta en kardiologisk vurdering og en ekkokardiografi med tanke på affeksjon av høyre hjertehalvdel. Skjelettscintigrafi og røntgen thorax tas ved mistanke om metastasering.

De viktigste biokjemiske markørene er CgA (3) og U-5HIAA, som gir bekreftende svar på sykdomsaktivitet. Disse markørene kan også være nyttige som grunnlag for behandlingsstrategien hos den enkelte pasient. Vevsundersøkelse på CgA og andre endokrine markører som NSE, synaptofysin og serotonin, samt på proliferasjonsmarkøren Ki-67, er i dag diagnostiske og prognostiske rutineundersøkelser.

Behandling og oppfølging

Målsettingen for behandlingen er å redusere symptomene og dermed få en bedre livskvalitet, senke morbiditet og forlenge overlevelse. Behandlingen vurderes i forhold til svulsttype, utbredelse, vekstpotensiale og andre sykdommer. Når diagnosen er stilt, bør det tas stilling til om det er mulig å fjerne primærtumor og eventuelle lokale metastaser, selv om det foreligger fjernmetastaser. Dersom pasienten ikke er radikalt operert, må man vurdere om man skal foreta ny operasjon med "debulking" eller planlegge medisinsk behandling alene. En eller flere levermetastaser i ett eller flere segmenter reiser spørsmålet om indikasjon for embolisering eller reseksjon av levermetastasene. Generelt disseminert sykdom med eller uten symptomer reiser spørsmålet om valg av systemisk behandling.

Kirurgisk behandling

Primærtumor bør i utgangspunktet fjernes. Operasjon med fjerning av primærtumor og krøsetmetastaser (debulking) vurderes i de tilfeller der det ikke ble foretatt reseksjon på diagnosetidspunktet. Betydningen av fjerning av primærtumor er ikke endelig klarlagt, men i tillegg til risiko for metastasering antas det å foreligge økt risiko for adheranser i krøset dersom ikke reseksjon eller "debulking" blir utført. Ved påvisning av levermetastaser skal pasienten vurderes for leverreseksjon dersom det er muligheter for radikalkirurgisk behandling. Både "debulking" og leverreseksjon bør helst utføres på et regionsykehus.

Leverembolisering

Ved utbredt metastasering til begge leverlapper er meningsfull kirurgi ikke mulig. Her bør embolisering overveies i en eller begge leverlapper (4,5). Selve emboliseringen foretas ved konvensjonell angiografisk teknikk der avgangen av arteria coeliaca oppsøkes med føringskateter. I denne posisjon går man videre med mikrokateter og oppsøker selektivt enten høyre eller venstre leverarterie. Polyvinylalkohol (PVA) partikler i størrelse 150-250 μm , oppslemmet i kontrast injiseres langsomt til fullstendig arteriell sirkulasjonsstans inntre.

Den endelige avgjørelse om hvorvidt det skal foretas embolisering gjøres etter nærmere vurdering av karforhold og tilgjengelighet av metastasene under kontrastoppladning. Embolisering av levermetastaser bør fortrinnsvis utføres på et regionsykehus. Den kan ved behov gjentas flere ganger. Oppfølging viser ofte en biokjemisk respons, f. eks. nedgang av CgA og U-5HIAA. Senere i forløpet, iblant etter flere måneder, tilkommer minking i tumorstørrelsen bedømt ved billeddiagnostikk.

Isotopbehandling, kryobehandling, radiofrekvensbehandling og stereotaktisk stråleterapi er ikke satt i system som alternativ behandling ved levermetastaser fra tynntarmskarsinoid i Norge, og studier diskuteres.

Medisinsk behandling

Tradisjonene har vært delt med hensyn til valg av primær medikasjon ved påvist metastatisk tynntarmskarsinoid, mellom interferon alfa-2b (6) og somatostatinanaloger (1). Ved Rikshospitalet har man tradisjon for oppstartning med interferon alfa-2b (4) og bruk av somatostatinanaloger i tillegg eller alene ved persisterende symptomer eller progresjon på interferonbehandling. Ved de fleste andre avdelinger er førstehåndsbehandling, etter kirurgi og leverembolisering, somatostatinanaloger alene. Ved tegn på progresjon gis interferon 2b-alfa som tillegg.

Interferon alfa-2b gis som subkutan injeksjon i form av penn i dose 3-5 millioner enheter, 3-7 dager i uken. Interferon alfa-2b foreligger også i pegylert beredningsform (PegIntron) og gis da en gang per uke. Det er viktig å være oppmerksom på interferonbehandlingens bivirkninger som leukopeni og trombopeni, oppblussing av eventuell autoimmune sykdom eller hypertensjon. TSH og hematologiske parametre kontrolleres regelmessig. Effekten er økende over uker, slik at effekt på symptomer hos enkelte først merkes etter mange uker. Det vanligste er å gi behandling i ett år, med rutinemessig kontroll med abdominal CT etter 6 og 12 måneder. Ved stabil sykdom eller tilbakegang av funn eller symptomer etter ett år, anses behandlingen som effektiv og fortsatt terapi anbefales. Her vil pasientens alder være viktig som behandlingsgrunnlag og for varighet av behandlingen. Mange pasienter må redusere dosen som følge av bivirkninger, og hos noen økes dosen ved tegn på progresjon.

Somatostatinanaloger er aktuelt for alle pasienter der tumor har vist opptak ved somatostatinreseptor-scintigram. Behandlingen har meget rask effekt på symptomer, og har muligens også en tumorhemmende effekt. Vanligvis gis 50-200 μg x 2-3. I enkelte tilfeller har pasientene tålt betydelig høyere doser. Det nå registrerte depotpreparater kan forskrives når man har forvisset seg om at pasienten svarer på korttidsinjeksjoner med et somatostatinpreparat. Doseringen for depotpreparat Sandostatin LAR anslås til 10mg hver 4. uke hos dem som har hatt effekt av 100 μg x 2-3 daglig av vanlig Sandostatin, 20 mg ved effekt av 200 μg x 2-3, og 30 mg hver 4. uke etter behov for høyere daglig behov. En del pasienter begynner å få symptomene tilbake før det er gått fire uker. Dersom man i slike tilfeller har forsikret seg om at pasienten får i seg den forordnede medikasjonen (injeksjonsblandingen

må utføres nøyaktig) kan det være aktuelt å kombinere med korttidsvirkende Sandostatin på slutten av perioden, eller revurdere behandlingen. Ved start av behandling med Sandostatin LAR bør samtidig korttidsvirkende behandling fortsette de første to ukene. En annen somatostatinanalog, Ipstyl (Lanreotid) er registrert for injeksjon hver 2. uke. For dette preparatet anses ikke parallellbehandling med korttidspreparat å være nødvendig i startfasen. For alle somatostatinanaloger må man være oppmerksom på risiko for "gallesludg" eller sten. Tillegg av pankreaszymer (Pankreon), evt. med lipase (Pankreon forte) gis til alle pasienter som står på somatostatinanaloger i lengre tid.

Behandling av refraktær sykdom

Dersom pasientens sykdom er refraktær overfor den primære medikamentelle behandlingen, leveremboliseringen ikke er mulig og sykdommen fremviser et progressivt, disseminert bilde, er cytostatikabehandling aktuelt. Primært gis streptozotocin (Zanosar) 1g daglig i fem dager i kombinasjon med 400 mg/m² 5-FU x 1 i tre dager, fulgt av endagskurer med 2 g streptozotocin og uendret dosering med 5-FU x 1 i to dager hver 3. uke. Ved stabil sykdom eller tilbakegang kan pasienten forsette kurene på ubestemt tid med overgang fra 3-4 ukers intervaller til hver 8. uke. Ved progresjon på dette regimet anbefales en kombinasjon av Cisplatin og Vepesid gitt som 2 x 4 kurer med forsøksvise endagskurer i det følgende året ved stabil sykdom. Selv om disse cytostatikaregimene ikke har dokumentert effekt på linje med effekten på EPT, foreligger likevel en rekke rapporter om effekt hos enkeltpasienter. Cytostatikabehandlingen bør gjennomføres i samråd med onkolog.

Strålebehandling gis ved lokalsymptomer fra skjelett eller lever, eller profylaktisk ved affeksjon av "bærende strukturer" i skjelettet, f. eks. ved metastaser til lårhalsen eller spesielt utsatte områder i ryggraden.

Oppfølging av pasienter med tynntarmskarsinoider

Etter radikal kirurgi er det indisert med en kontroll med somatostatinreseptor-scintigrafi, CT og s-CgA etter ca. et halvt år. Ved påvist lymfeknutemetastaser i resektatet uten tegn på gjenværende affeksjon utover dette, er det rimelig å følge opp pasienten i 5 år.

All annen oppfølging bør skje individuelt i henhold til sykdomsforløp, utbredelse, behandlingsrespons, symptomatologi og alder. Vurdering av injeksjonsbehandling bør foretas etter 3 måneder. Monitorering med s-CgA hver 3-6 måned har vist seg å fungere best. Bildediagnostisk evaluering er nødvendig ved progress. Langtidsoppfølging av pasienter med stabil sykdom, det vil si pasienter som ikke har vist progresjon det siste året følges med kliniske kontroller og s-CgA 1-2 x årlig.

Studier

For tiden er følgende studier igangsatt eller under planlegging: "Nordic karsinoid tumour register". Alle nye tilfeller av tynntarmskarsinoider i Norden forsøkes registrert; prosjektleder Eva T. Janson, Akademiska Sjukhuset, Uppsala. "PegIntron after radical surgery for mid-gut carcinoid"; prosjektleder Jens Gustavsen, Rikshospitalet, København. "Effekten av embolisering av levermetastaser fra neuroendokrine svulster, vurdert ut fra kliniske,

radiologiske, bio-kjemiske og biologiske variabler"; prosjektleder Cathrine Johansen, Rikshospitalet, Oslo.

Referanser

1. Öberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors- a condensed overview of diagnosis and treatment. *Annals Oncol.* 1999;10 suppl.2:3-8.
2. Öberg K, Janson ET, Erikson B. Tumour markers in neuroendocrine tumours. *Italian J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: suppl. 2, 160-162.
3. Soga J. Statistical evaluation of 2001 karsinoid cases with metastases, collected from the literature: a comparative study between ordinary karsinoids and atypical varieties. College of Biomedical technology, Niigata University, Japan.
4. Jacobsen MB, Hanssen LE, Kolmanskog F, Schrumpf E, Vatn MH, Bergan A. Interferon-alpha 2b, with or without prior hepatic artery embolization: clinical response and survival in mid-gut karsinoid patients. The Norwegian karsinoid study. *Scand.J.Gastroenterol.* 1995; 30: 789-796.
5. Dominguez S, Denys A, Menu Y, Ruszniewski P. Hepatic arterial embolization in the management of advanced digestive endocrine tumours. *Italian J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: suppl. 2, 213-215.
6. Öberg K, Erikson B, Janson ET. Interferons alone or in combination with chemotherapy or other biologicals in the treatment of neuroendocrine gut and pancreatic tumors. *Digestion* 1994; 55 suppl. 3:64-69.
7. Berge T, Linell F. XKarsinoid tumors. Frequency in a defined population during a 12-year-period. *Acta Path Microbiol Scand*, 1976; 84:322-333.
8. Syversen U, Jacobsen MB, Hanssen L, O'Connor DT, Waldum HL. Chromogranin A and pancreastatin-like immunoreactivity in human karsinoid disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5: 1043-1050.

Databaser

Online mendelian inheritance in man (OMIM) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/no.114900>

Pasientforening

Norske karsinoidpasienters forening (CarciNor) ble stiftet i 1997 som en landsomfattende pasient- og støtteforening for pasienter med karsinoid og andre neuroendokrine kreftsykdommer og alle andre interesserte.

Kontaktadresse: CarciNor, Postboks 1182, Majorstuveien 17, 0367 Oslo.

3.4. Karsinoider i appendix vermiformis

Definisjon og kort omtale

Karsinoider i appendix vermiformis er tumorer som utgår fra de subepiteliale neuroendokrine celler. Det finnes flere immunhistokjemiske kriterier for appendixkarsinoider. De fleste karsinoidene (ca. 80 %) er lokalisert i apex, deretter ved appendix sin base og sjeldent på midtre del. 70-80% er < 1 cm i størrelse. Histopatologisk deles svulstene inn i karsinoidtumorer og adenokarsinoider. Sistnevnte type viser histopatologisk slimdannelse ("goblet cell karsinoid") og regnes for å være mer aggressiv med tanke på metastasering, mens "vanlige" karsinoider i appendix metastaserer bare i sjeldne tilfeller. De aller fleste appendixkarsinoider er av den "vanlige" typen. Det viktigste kriterium for prognose og dermed valg av behandling er tumors størrelse. Ved størrelse > 2 cm ansees risiko for lymfeknute-metastaser som betydelig forhøyet.

Epidemiologi

Karsinoider i appendix vermiformis forekommer hos ca. 1 % av pasienter operert på grunnlag av mistanke om akutt appendisitt.

Klinisk presentasjon og forløp

Som regel er karsinoider i appendix et tilfeldig funn ved operasjon for mistanke om akutt appendisitt, eller ved appendektomi "en passant" pga. makroskopisk unormalt utseende. De fleste appendixkarsinoider kureres ved appendektomi. Metastasering kan skje til regionale lymfeknuter ved større tumorer. Det er beskrevet kun ett tilfelle av levermetastase fra appendixkarsinoid i verdenslitteraturen. Adenokarsinoider har et større potensiale for metastasering.

Diagnostikk og utredning

Forutsetning for diagnostikk av appendixkarsinoider er at en histopatologisk undersøkelse av fjernede blindtarmen bli gjort som en rutine (noe som ennå ikke er praksis på alle sykehus i Norge).

Behandling og oppfølging

Retningslinjene for behandling av appendixkarsinoider er i hovedsak basert på retrospektive studier av forholdsvis små pasientgrupper (fra 10 til 100). Dette gjelder spesielt adenokarsinoider. Behandling av appendixkarsinoider er kirurgi. Valg av metode er avhengig av tumorstørrelsen og det histopatologiske bildet. Adenokarsinoider bør behandles som appendixkarsinom med høyresidig hemikolektomi.

Tumor <1cm

Appendektomi er tilstrekkelig behandling. Ved tumor lokalisert til basis av appendix og der reseksjonsranden er usikker, er høyresidig hemikolektomi indisert.

Tumor 1-2 cm

Det foreligger ingen entydige anbefalinger i litteraturen for denne pasientgruppen. Høyresidig hemikolektomi bør overveies, alternativ ileocekalreseksjon inkl. fjerning av sentrale lymfeknuter, avhengig av histopatologiske funn og den individuelle pasienten (alder, kirurgi i forhold til intet).

Tumor >2cm

Høyresidig hemikolektomi anbefales pga. økt risiko for lymfeknutemetastaser.

Oppfølging

Pasienter med appendixkarsinoider skal følges opp i de tilfeller der ytterligere kirurgisk behandling ble gjennomført. Dette vil hovedsakelig gjelde pasienter med tumor >2 cm, påviste lymfeknutemetastaser eller ved adenokarsinoid. Oppfølging skjer ved årlig klinisk kontroll og kontroll av CgA i serum.

Studier

Ingen kjente studier i Norge.

Referanser

1. Chejfec G, Falkmer S, Askensten U, Grimelius L, Gould VE. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Pathol Res Pract* 1988;183:143-154.
2. Deans GT, Spence RAJ. Neoplastic lesions of the appendix. *Br J Surg* 1995; 82: 299-306.
3. Roggo A, Wood WC, Ottinger LW. Karsinoid tumors of the appendix. *Ann.Surg.* 1993; 217: 385-390.
4. Dunn JP. Karsinoid tumours of the appendix: 21 cases, with a review of the literature. *N.Z.Med.J.* 1982; 95:73-76.
5. Stinner B, Kisker O, Zielke A, Rothmund M. Surgical management for karsinoid tumors of small bowel, appendix, colon, and rectum. *World.J.Surg.* 1996; 20:183-188.
6. Moertel CG, Dockerty MB, Judd ES. Karsinoid tumors of the vermiform appendix. *Cancer* 1968; 21: 270-278.
7. MacGillivray DC, Heaton RB, Rushin JM, Cruess DF. Distant metastasis from a Karsinoid tumor of the appendix less than one centimeter in size. *Surgery* 1992; 111: 466-471.

3.5. Karsinoider i rektum

Definisjon og kort omtale

Rektumkarsinoider skiller seg fra andre karsinoider ved at cellene ikke er argentaffine (tar opp og reduserer sølv), men er oftest argyrofile (tar opp men reduserer ikke sølv). Dersom tumoren har mer atypiske histopatologiske trekk er det uttrykk for en mer aggressiv form av sykdommen. Rektumkarsinoider uttrykker generelle NE markører såsom CgA og synaptofysin. De produserer et bredt spektrum av regulatoriske substanser som bl.a. serotonin, somatostatin, gastrin, PP, NPY, ACTH, prostaglandiner og substans P. Rektumkarsinoider opptrer ofte sammen med adenokarsinomer i rektum.

Epidemiologi

Karsinoider i rektum representerer ca 13 % av alle karsinoider i gastrointestinaltrakten (1), mens så få som 1 % av alle maligne anorektale sykdommer skyldes karsinoid tumor. I antall beregnes insidensen til ca 3-5 rektumkarsinoider per år i Norge. Det er en overvekt av menn, og man finner oftest rektumkarsinoidene hos pasienter i 60 års alderen.

Klinisk presentasjon og forløp

I 50 % av tilfellene med rektumkarsinoider er pasientene uten symptomer. De kan finnes "en passant" som ett ledd i en rutineundersøkelse ved rektalpalpasjon som en liten bred-baset polypp. Pasientene kan ha lokale symptomer som obstipasjon, blødning og smerte. Det er anslått at 10-15 % metastaserer. Metastaser finnes da oftest i lever og i lokoregionale lymfeknuter. Karsinoid syndrom opptrer meget sjelden. Tumoren produserer da biogene aminer som gir karakteristiske vasomotoriske symptomer som flushing og diaré. Denne tilstanden innebærer nesten alltid at tumor har metastasert til lever. Lunge- og skjelettmetastaser sees sjeldent.

Er primærtumor > 2 cm, er sjansene for en metastatisk sykdom meget store. Er derimot primærtumor < 1 cm, finner man metastaser hos mindre enn 5 % av pasientene. Et retrospektivt materiale på 1271 pasienter med karsinoid i rektum viste at tumor oftest var < 1 cm. Infiltrasjon i submukosa var forbundet med høy risiko for metastaser. Frekvensen av karsinoid syndrom var lav, og 5 års mortalitet etter reseksjon var høyere sammenlignet med pasienter med karsinoid i andre deler av gastrointestinaltrakten (2). Ofte kan sykdommen opereres radikalt. For karsinoid i rektum er 5 års overlevelse på 72 % (1). I et materiale på 44 pasienter hadde 30 % metastaser. Fem års metastasefrihet etter kirurgisk behandling på

initialt ikke-metastaserende sykdom var hhv 100 % (tumor < 1 cm), 73 % (tumor 1-2 cm) og 25 % (tumor > 2 cm) (3). For ytterligere oversikt, se ref. 4-5.

Diagnose og utredning

Som oftest vil man diagnostisere karsinoid i rektum etter biopsitaking av tumor eller andre slimhinneforandringer i rektum. Unntaksvis kan man finne et rektumkarsinoid i forbindelse med utredning av levermetastaser og/eller utredning av et karsinoid syndrom. Dersom man påviser karsinoid i rektum, vil man foreta en tilleggsutredning:

- undersøkelser på karsinoid syndrom og metastaser med bl a U-5HIAA, CgA, somatostatin, HCG-a og b, PP.
- anorektal ultralyd
- ileokoloskopi og øsofago-gastro-duodenoskopi
- røntgen thorax, - tynntarm, ultralyd abdomen, rektal ultralyd, CT abdomen + bekken
- somatostatinreseptor-scintigrafi med CT

CgA i blod er ofte normal ved rektumkarsinoider. De andre peptidene forekommer rikelig i tumorcellene, men utskilles sjelden til blodet.

Behandling og oppfølging

Behandling av primærtumor

Primærbehandlingen er enten en reseksjon eller en lokal eksisjon av tumor (4). Er tumor < 1 cm, kan en fjerne tumor ved en lokal eksisjon. Er tumor 1-2 cm, er det uenighet i litteraturen om man skal benytte en lokal eksisjon eller en reseksjon. For mange vil det være naturlig å foreta en reseksjon. Tumor > 2 cm skal fjernes ved reseksjon, enten som en lav fremre reseksjon eller som en rektumamputasjon. Primærtumor kan fjernes også om det er påvist metastaser. Debulking av primærtumor bør gjøres enten for å unngå obstruksjon eller eventuelt for å redusere mengden av vasoaktive substanser fra tumor.

Behandling av metastaser

Lokale metastaser behandles med reseksjon. Dersom det foreligger mistanke om ikke-radikal reseksjon, kan man i tillegg gi adjuvant behandling. Levermetastaser kan behandles med reseksjon, embolisering, somatostatinanaloger, interferon-alfa-2b, cytostatika (streptozotocin/5-FU i kombinasjon, eller cisplatin/vepesid) eller ekstern stråleterapi. Strålebehandling kan også benyttes til behandling av lokale lymfeknute- og skjelettmetastaser (se avsnitt 3.3).

Oppfølging av antatt radikal kirurgisk behandling

- a. lokaltumor < 1 cm. Ingen oppfølging før det oppstår symptomer.
- b. lokaltumor > 1 cm. Det anbefales at man utfører en kontrollundersøkelse etter 1 år med somatostatinreseptor-scintigrafi, abdominal CT og bestemmelse av s-CgA.

Oppfølging ved påvisning av lymfeknutemetastaser i resektatet

Dersom det ellers ikke er tegn til gjenværende tumor anbefales kontroll som skissert ovenfor årlig i 5 år.

Gjenværende metastaser etter primærbehandling

Individuelt opplegg. Se ellers generelle retningslinjer under tynntarmskarsinoider.

Studier

Ingen kjente studier i Norge.

Referanser

1. Lauffer JM, Zhang T; Modlin IM. Current status of gastrointestinal karsinoids. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13: 271-287.
2. Soga J. Karsinoids of the rectum: An evaluation of 1271 reported cases. *Surg Today* 1997; 27: 112-119.
3. Koura AN, Giacco GG, Curley SA, Skibber JM, Feig BW, Ellis LM. Karsinoid tumors of the rectum: effect of size, histopathology, and surgical treatment on metastasis free survival. *Cancer* 1997; 79: 1294-1298.
4. Kulke MH, Mayer RJ. Karsinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340: 858-868.
5. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Karsinoid tumours. *Lancet.* 1998; 352: 799-805.

4. Neuroendokrine pankreastumorer (NPT)

Definisjon og kort omtale

Neuroendokrine pankreastumorer (NPT) utgår fra Langerhanske øyceller eller forstadier til NE celler i duktepitelet. Klinisk deles de inn i "funksjonelle" og "ikke-funksjonelle svulster". Med "funksjonelle svulster" forstås at svulstene forårsaker et klassisk hormonelt syndrom avhengig av de peptider svulsten produserer. "Ikke funksjonelle svulster" er ikke assosiert med et hormonelt syndrom og presenterer seg oftest med vage allmensymptomer. Imidlertid er det påvist immunreaktive celler med peptider i ca. 90 % i slike "ikke funksjonelle svulster". Mer enn 50 %, muligens > 75 % av NPT er såkalt "ikke-funksjonelle".

Med unntak av insulinom (90 % benigne) er NPT som regel maligne (60-90 %). De maligne svulstene kan vokse lokalt invasivt, metastasere til lokale og regionale lymfeknuter. Metastasering til lever og fjernmetastasering skjer også ofte. Det kan være vanskelig å bestemme cellenes malignitetspotensiale basert på histopatologisk vurdering alene. Proliferasjonsmarkør som f. eks. Ki-67 kan være til hjelp. NPT forekommer isolert eller som ledd i multipel endokrin neoplasi (MEN) og som ledd i f. eks von Hippel-Lindaus sykdom (se kapittel 10).

Epidemiologi

NPT forekommer i alle aldersgrupper. Insidensen er antatt å være 4-5 nye tilfeller per million innbygger per år. I Norge vil det tilså ca. 20 nye pasienter per år. Analyser av ikke-selekterte obduksjonsmaterialer viser en insidens av NPT på 0,4-1,5 %. Ved Rikshospitalet er det i løpet av de siste 10 år operert omkring 30 pasienter med NPT. De siste årene er det observert en liten økning i det årlige opererte antall. Fordelingen funksjonelle / ikke-funksjonelle svulster har vært 40/60, og 60 % var maligne.

Klinisk presentasjon og forløp

Diagnosen av disse uvanlige svulstene bygger oftest på klinisk mistanke. Det kan imidlertid ofte gå lang tid (opptil år) fra symptomdebut til diagnosen stilles. Dette gjelder også de funksjonelle svulstene. "Ikke-funksjonelle svulster" gir som regel vage symptomer og det kan gå svært lang tid før korrekt diagnose stilles. Disse svulstene er derfor ofte større enn de funksjonelle. Noen av svulstene oppdages som "incidentalomer" ved undersøkelse for andre lidelser.

Funksjonelle NPT

Det kliniske bildet er relatert til effekten av det hormon som produseres av svulsten.

Insulinom:

Det klassiske symptomatologien ved insulinom er beskrevet i Whipple's triade: Hypoglykemi provosert av faste eller fysisk anstrengelse, blodglukose < 2,5 mmol/L, tilbakegang av symptomer etter tilførsel av glukose. Klinikken er dominert av neurologiske manifestasjoner provosert av hypoglykemi. Vanlige symptomer og funn er synsforstyrrelser, tilstander med forvirring, besvimelsesanfall og forbigående motoriske utfall. Overvekt er ikke uvanlig, da pasientene merker at fødeinntak lindrer symptomene. Spontan fastende hypoglykemi hos ellers friske voksne pasienter skyldes vanligvis insulinom. Majoriteten (90 %) av svulstene er benigne og <2 cm i diameter. Fordelingen i pankreas er lik. Mindre enn 10 % av pasientene har MEN1. Store insulinom (>3 cm) og histopatologisk påvist kar-invasivitet er prediktive variabler for malignitet. Differensialdiagnosene er nesidioblastosis hos voksne og faktitia (insulininjeksjoner, sulfonylureapreparater).

Gastrinom:

Gastrinom gir opphav til Zollinger-Ellison syndrom, kombinasjonen av peptisk ulcus og NPT, og karakteriseres av abdominalsmerter og behandlingsresistent ulcussykdom. Halvparten av pasientene har også diaré som også kan være det eneste symptom hos ca. 10 %. Ulcus kan ha uvanlig lokalisasjon og reflukssymptomer er vanlig. Ved behandlings-refraktær ulcussykdom bør man være liberal med måling av s-gastrin. Det antas at ca. 25 % av pasientene med gastrinom har MEN1. Majoriteten av svulstene er lokalisert til høyre for mesenterialkarene, i pankreashodet eller duodenum (såkalt gastrinomiske triangel). Alle gastrinomer må oppfattes som maligne, og over 50 % har metastaser ved diagnosetidspunkt.

Glukagonom:

De mest vanlige kliniske symptomene er nekrotisk migrerende erythem, diabetes mellitus, stomatitt, anemi og ofte kraftig vekttap (kakeksi). Hudforandringene er karakteristiske og diagnosen sikres ved bestemmelse av forhøyede verdier av s-glukagon. Svulstene er særlig lokalisert i corpus og cauda pankreatis, og mer enn halvparten er maligne. Glukagonom er vanligst hos kvinner. Halvparten av pasientene dør ikke av tumorsykdom, men av idiopatisk tromboembolisme.

VIPom:

Tilstanden er også kalt "pancreatic cholera", Verner-Morrison syndromet, eller WDHA-syndromet (Watery Diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria). Diaré er obligat, men mengden kan variere, gjennomsnittlig 3-5 l/døgn. Andre årsaker til diare må utelukkes og diagnosen stilles ved bestemmelse av forhøyet vasoaktive intestinal polypeptid (VIP). Majoriteten av svulstene er lokalisert i den distale delen av pankreas. Hos 10 % av pasientene er svulsten lokalisert utenfor pankreas og i 10-20 % er svulsten multifokal. Halvparten av pasientene har metastaser på diagnosetidspunktet.

Somatostatinom:

Denne svulsten er ekstremt sjelden, 1/40 million innbyggere ifølge data fra The Johns Hopkins Medical Institutions, USA. Det kliniske bildet er ikke spesifikt og inkluderer diabetes mellitus (vanligvis mild), diaré, steatorrhoe, og gallesten. Forhøyet fastende p-somatostatin er diagnostisk. De fleste somatostatinomer er lokalisert i pankreashode og periampullært. Nesten alle rapporterte tilfeller hadde metastaser på diagnosetidspunktet.

Ikke-funksjonelle svulster

Symptomene er ikke relatert til overproduksjon av hormoner, men til svulstens vekst. Vanlig er abdominalsmerter/ryggsmerter, slapphet og vekttap. Andre symptomer som ikterus og pankreatitt har også vært beskrevet. Selv om disse tumorene er mindre maligne enn adenokarsinom i pankreas, vil alle pasientene dø innen 5 år dersom ikke aktiv (kirurgisk) behandling utføres.

Diagnostikk og utredning

Man må ved utredning av pasienter med NPT alltid stille spørsmål om tumor eller syndromet er en del av MEN1 (se kapittel 10). Dersom det er tilfellet vil pankreassvulsten nesten alltid være multisentrisk.

Kan pasientens tilstand være forårsaket av NPT, må s-CgA bestemmes. Selv om sensitiviteten er varierende, brukes CgA i dag som NE tumormarkør for å diagnostisere primærtumor, residiv og monitorere behandling. Somatostatinreseptor-scintigrafi skal utføres hos alle pasienter. Sensitiviteten varierer mellom 60 % (insulinom) til 90 % (gastrinom).

Har man mistanke om at pasienten har en funksjonell svulst, må hormorkonsentrasjoner i blod bestemmes. Ved insulinom bestemmes også relasjonen fastende blodsukker og insulin over tid. VIP bestemmes bare hos pasienter med diaré.

Bruken av provokasjonstester (sekretin- og kalsiumstimulasjonstest) er omdiskutert, men kan overveies hvis det er sterk mistanke om syndromet og der hormorkonsentrasjonen er normal. Invasiv blodprøvetaking (portvenesampling) er ikke indisert som primærdiagnostikk og er assosiert med morbiditet.

Hvis en svulst i pankreas vurderes til å være inoperabel, må diagnosen avklares histopatologisk for at man ikke skal overse at det foreligger NPT. I så fall kan det være aktuelt å revurdere indikasjonen for operasjon. Dessuten kan pasienten også profitere på kjemoterapeutisk behandling. Det kan også være aktuelt å revurdere diagnosen hos pasienter som har fått diagnosen adenokarcinom og som uten radikalkirurgisk behandling er i live mer enn ett år etter at diagnosen er stilt.

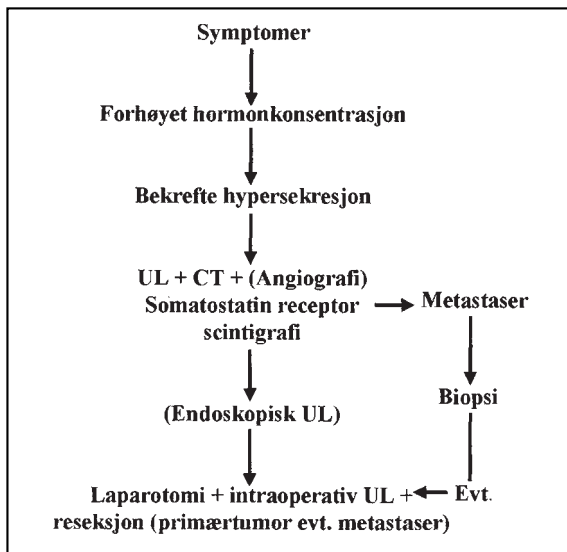
Andre undersøkelser

Hovedproblemet er lokalisering av NPT slik at adekvat kirurgisk eller annen terapi kan gjøres. Spiral- CT, MR og perkutan ultralydundersøkelse har meget høy sensitivitet

(> 85-90 %) for større svulster (> 2cm). Imidlertid er mange funksjonelle NPT < 2cm og lokalisasjonen kan være en diagnostisk utfordring. NPT er hypervaskulære, og sensitiviteten øker ved å utføre billeddiagnostikk i arteriell fase. Endoskopisk ultralyd har høy sensibilitet for NPT i pankreashodet.

Ved klar indikasjon på at det foreligger NPT, og lokalisasjonen ikke er avklart med radiologiske metoder, gjenstår laparoskopisk utført ultralydundersøkelse av pankreas. Denne typen undersøkelse har en sensitivitet på sannsynlig > 90 % selv for svulster i underkant av 1 cm.

Hvis NPT ennå ikke kan identifiseres, må det gjøres laparotomi med peroperativ ultralydundersøkelse (som har tilsvarende sensitivitet som laparoskopisk ultralydundersøkelse) og frilegging av pankreas for bimanuell palpasjon.



Behandling og oppfølging

Kirurgisk behandling

Det er bare kirurgisk behandling som kan helbrede pasienten. Kan ikke svulsten fjernes radikalt, bør det vurderes "debulking". Små tumorer (1-2 cm) som ikke affiserer pankreasgangen kan enukleeres. Generelt behandles større tumorer til venstre for mesenterialkarene med distal pankreasreseksjon der milten ofte kan bevares. Begge disse inngrepene kan utføres med laparoskopisk teknikk. Lokalisasjon av en større tumor i pankreashodet eller der tumor affiserer pankreasgangen behandles med pankreatikoduodenektomi (Whipple's operasjon). Pylorusbevarende inngrep kan vurderes.

Foreligger det lokale eller regionale lymfeknutemetastaser, forsøkes disse fjernet under samme inngrep. Metastasing til lever skal primært vurderes for reseksjon. Ablative metoder som kryokirurgi, radiofrekvensbehandling eller stråleterapi kan også være aktuelle å prøve ved levermetastaser. Ved multiple ikke-resesserebare levermetastaser kan embolisering via leverarterien forsøkes.

Ved multiple metastaser i begge leverlapper kan levertransplantasjon være et behandlingstilbud selv om pasienten ikke har leversvikt. På verdensbasis er det utført ca. 200 levertransplantasjoner på denne indikasjonen. Ta kontakt med levertransplantasjonsgruppen ved Rikshospitalet.

Medisinsk behandling

Kjemoterapi med adjuvant hensikt er omdiskutert, men kan gi høyere langtidsoverlevelse. Generelt brukes kjemoterapeutika der kirurgi ikke har vært radikal eller der pasienten er inoperabel. Førstelinje-behandling utgjøres av streptozotocin kombinert med 5-fluorouracil eller doxorubicin. Remisjon observeres hos ca. 50 % i en varighet på 2 år. I en undergruppe av pasienter med anaplastisk tumor har kombinasjonen cisplatinum/etoposid vist effekt hos 2/3.

Interferon alfa-2b gir en stabilisering av tumor hos 80 % over to år, men signifikant reduksjon av tumor oppnås bare hos 15 %. Somatostatinanaloger er i økende bruk. Dette gjelder også langtidsvirkende preparater (se kapittel 3.3). Symptomatisk og biokjemisk respons er rapportert hos 30-75 % i en varighet på 1 år. Effekten ser ut til å være avhengig av dosen. Høydose somatostatinanalog-behandling (> 3000 µg/dag) hos pasienter der vanlig dose har vært ineffektiv har gitt responsrate på mer enn 50 %, men reduksjon i tumors størrelse hos bare 11 %. Hos pasienter som er blitt resistente for somatostatinanaloger kan det være aktuelt å kombinere med interferon.

Totalt er det nå utviklet mange forskjellige terapeutiske regimer som utvilsomt er virksomme og bidrar til økt langtidsoverlevelse. Behandlingen av slike pasienter forutsetter samarbeid med flere spesialiteter og bør henvises til kompetent senter.

Oppfølging.

Abdominal CT/MR og UL lever er vanlig etter radikal kirurgi. Kjemoterapi vurderes etter 2-3 behandlinger med både klinisk, biokjemisk og radiologisk vurdering. Tumormarkører slik som CgA eller de spesifikke NE peptidhormoner som fremkom ved diagnositilfelle, følges etter radikal kirurgi. Kontroller anbefales 2-4 ganger årlig, ved kjemoterapi ved hver behandlingsvurdering.

Studier

Caelyx/Streptozotocin behandling ved metastaserende endokrin pankreascancer. Skandinavisk multisenter studie (fase II). Studiekoordinator i Norge: Ursula Falkmer, Kreftavdelingen, St. Olavs Hospital.

Referanser

1. Beger H, Warshaw A, Buchler MW, Carr-Locke DL, Neoptolemos JP, Russel C, Sarr MG (eds). The Pancreas. Volume 2. Blackwell Science, Oxford 1998.
2. Jensen RT. Natural history of digestive endocrine tumors. In: Recent advances in the pathophysiology and management of inflammatory bowel diseases and digestive endocrine tumors. M. Mignon, JF. Colombel, (eds). John Libbey Eurotext, Paris, pp 192-219, 1999.
3. Eriksson B, Öberg K. Neuroendocrine tumours of the pancreas. Br J Surg 2000; 87: 129-131.
4. Klöppel, G., Höfler, H, Heitz, PU.: Pancreatic endocrine tumours in man. In: Polak, J.M. (ed.): Diagnostic histopathology of neuroendocrine tumours. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1993, pp.91-121.
5. Thomas, PM, Cote, GJ. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. In: Arnold, A.(ed.): Endocrine neoplasms. Kluwer Acad.Publ., 1997; pp 347-363.
6. Wiedenmann B, Jensen RT, Mignon M, Modlin CI, Skogseid B, Doherty G, Öberg K. Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: General recommendations by a consensus workshop. World J Surg 1998; 22: 309-318.
7. Dolan JP, Norton JA. Occult insulinoma. Br J Surg 2000; 87: 385-387.
8. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell karsinoma. NEJM 1992; 326: 519-523.

5. Lavt differensierte neuroendokrine karsinom

Definisjon og kort omtale

Innenfor spekteret av NE svulster finnes en gruppe tumorer best beskrevet som lite/lavt differensierte NE karsinom med høy proliferasjonsrate, også omtalt som anaplastiske NE karsinom (1-2). Det er viktig å skille denne gruppen ut fra de høyt differensierte NE svulstene da klinisk forløp og behandling er helt annerledes. De lavt differensierte NE karsinomen viser histopatologisk et mindre velutviklet NE bilde og har mer cytologisk atypi enn karsinoider og høyt differensierte NE pankreastumorer. De har høyere mitoseaktivitet (>10 mitoser/10 HPR) og ofte fokal nekrose. Ki-67 positive celler vil ofte utgjøre mer enn 15 % av alle celler. Svulstene minner mer om småcellet lungecancer, men mangler den utbredte lagdelte nekrose som da ofte finnes.

Lavt differensierte NE karsinom ser i motsetning til høyt differensierte NE svulster, ut til å utvikle seg fra samme celle som adenokarsinomer, enten en pluripotent epitelial stamcelle eller en adenokarsinom prekursorcelle (3).

Epidemiolog

Det finnes ingen epidemiologiske data. I underkant av 10 % av GEP NE svulster er lavt differensierte NE karsinom.

Klinisk presentasjon og forløp

De fleste lavt differensierte NE karsinom utgår fra bronkiene, gastrointestinaltraktus og pankreas, men mange vil debutere som metastase fra ukjent utgangspunkt. Pasientene vil som regel ha metastatisk sykdom ved diagnosetidspunktet, og radikal kirurgisk behandling vil ikke være mulig. Disse svulstene har som regel et svært aggressivt klinisk forløp, og man kan ofte observere svær vekst av tumor og metastaser på kort tid (uker). De har sjeldent kliniske tegn og symptomer på overproduksjon av hormoner.

Diagnose og utredning

Diagnosen må stilles i nært samarbeid med erfaren patolog. Immunhistokjemiske undersøkelser er påkrevd. Ki-67 måling eller et annet proliferasjonsestimert må utføres. Man må teste immunhistokjemisk for både CgA og synaptofysin. Disse svulstene kan være CgA-negative men synaptofysin-positive, da de ofte mangler evnen til å danne sekretoriske granula i tumorcellene. Måling av dU-5HIAA og s-CgA skal utføres, men forhøyede verdier påvises kun i rundt halvparten av pasientene og da oftest som moderat forhøyede verdier på grunn av de lite differensierte cellene.

Selv ved tilsynelatende lokalisert sykdom må utbredelsen kartlegges med CT abdomen og røntgen thorax / CT thorax, da det som oftest foreligger systemsykdom ved diagnosetidspunkt. CT thorax skal tas om primærfokus er ukjent for å utelukke muligheten for småcellet lungecancer. Skjelettscintigrafi må vurderes og tas ved de minste symptomer, da det ofte skjer tidlig metastasering til skjelettet. Somatostatinreseptor-scintigrafi har lav sensibilitet for disse tumorene og er som oftest negativ. Kreatinin clearance skal utføres hvis kjemoterapibehandling med cisplatin vurderes.

Behandling og oppfølging

Uten behandling har pasienter med lavt differensierte NE karsinom en median overlevelse på 6-7 måneder.

Moertel et al. (1) behandlet 18 pasienter med anaplastiske NE svulster med etoposid og cisplatin. Responsraten var på 67 % og median varighet av responsen var 8 måneder. Median overlevelse var 19 måneder. Responsen på behandlingen kommer hurtig, og er som oftest til stede ved 1. evaluering. Svulster med høy differensiering (27 pasienter) hadde kun 7 % responsrate på behandlingen. Behandling med etoposid og cisplatin har siden 1991 vært standard behandling for lavt differensierte NE karsinom.

Etoposid (130 mg/m² dag 1-3) og cisplatin (45 mg/m² dag 2-3) løst i 5 % dextrose og 0,45 % saltvann gis som kontinuerlig infusjon. På grunn av høye cisplatin-doser anbefales rikelig væsketilførsel og høy diurese. Ny kur gis hver 4. uke. Behandlingen kan være forbundet med betydelig toksisitet, og det bør da gis dose-reduksjon før neste behandling. Pasienten bør ta blodprøvekontroll 2 ganger ukentlig til nadir er passert på grunn av fare for betydelig neutropeni. Responsevaluering utføres etter hver 2. kur.

Mitry et al. (2) publiserte nylig en studie med behandling av 41 pasienter med lite differensierte NE karsinomer. Pasientene fikk behandling med 2 timers infusjon av cisplatin (dag 1) og etoposid (dag 1-3) hver 3. uke med noe dårligere responsrate (41 %) og overlevelse (15 måneder) enn i Moertel sin studie, men med mindre toksisitet. 2 års overlevelse var på kun 20 %.

Studier

Ingen kjente studier i Norge.

Referanser

1. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine Karsinomas with combined etoposide and cisplatin. *Cancer* 1991; 68: 227-232.
2. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufie P, Aparico T, Lasser P, Elias D, Duvillard P, Schlumberger M, Rougier P. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999; 81: 1351-1355.
3. Vortmeyer AO, Lubensky IA, Merino MJ, Wang CY, Pham T, Furth EE, Zhuang Z. Concordance of genetic alterations in poorly differentiated colorectal neuroendocrine karsinomas and associated adenokarsinomas. *JNCI* 1997; 89: 1448-1453.

6. Feokromocytom

Definisjon og kort omtale

Feokromocytom er en NE tumor som oppstår fra katekolaminproduserende kromaffine celler i binyremargen. Overproduksjon av katekolaminer gir de typiske symptomene anfallsvis svetting, hjertebank og høyt blodtrykk. Ved riktig behandling er prognosen god, men ubehandlet er mortaliteten høy.

Epidemiologi

Det finnes relativt få rapporter på insidens og prevalens av feokromocytom. Best undersøkt er forekomsten i Japan der de fant en prevalens på 1 per 100 000 innbyggere (1). Forekomsten varierer trolig mellom ulike befolkningsgrupper, bl. a. avhengig av frekvensen av arvelige former for feokromocytom.

Klinisk presentasjon og forløp

De typiske kliniske symptomer og funn ved feokromocytom er anfallsvis hodepine, svetting, hjertebank og angst. Andre symptomer og funn er hypertoni (intermittent eller vedvarende) tremor, kvalme, dyspnoe, parestesier, bryst- og magesmerter, obstipasjon, og diabetes mellitus. Den kliniske presentasjon varierer mye fra pasient til pasient, noe som gjør at feokromocytom er en relativt vanlig differensialdiagnose. Flertallet av feokromocytom finnes i binyremargen, mens om lag 10 % av tumorene er ekstraadrenalt lokalisert. Videre er 10 % multiple, 10 % maligne og 10 % diagnostiseres hos barn (2,3).

Tradisjonelt sier en at 10 % av feokromocytomene er hereditære, enten isolert eller som en komponent i tumorsyndromer som multippel endokrin neoplasie type 2 (MEN2), von Hippel Lindaus sykdom (VHL), neurofibromatose von Recklinghausen og Carney's syndrom. I tillegg har en nylig rapportert mutasjoner i genene som koder for sukksinat dehydrogenase subenhetene B, C og D (SDHB, SDHC og SDHD) ved arvelig feokromocytom og paragangliom. En nylig publisert artikkel (4) antyder at frekvensen av arvelig feokromocytom kan være betydelig høyere. De undersøkte et tysk-polsk materiale for forekomst av arvelig feokromocytom og undersøkte pasientene for kimmelle mutasjoner i RET (MEN2), VHL-genet og i SDHB og SDHD. De fant en frekvens av arvelig feokromocytom på 24 % hos pasienter uten kjent familieanamnese for feokromocytom eller andre komponenter av de ovennevnte tumorsyndromer. Frekvensen vil nok variere med populasjonen, men studien antyder at gendiagnostikk bør gjøres selv med negativ familieanamnese, spesielt i de tilfellene der pasientene er under 60 år.

Arvelige tumorsyndromer der feokromocytom inngår

Tumorsyndrom	Gen	Arvegang	Andre komponenter
Multipel endokrin neoplasi type 2 (MEN2)	<i>RET</i>	Dominant	Medullær tyreoidcancer Primær hyperparatyroidism
Von Hippel-Lindaus sykdom	<i>VHL</i>	Dominant	Hemangiomer i CNS Adenokarinom i nyre NPT
Arvelig feokromocytom	Suksinat dehydrogenase B (SDHB), C (SDHC) og D (SDHD) gener	Dominant	Paragangliom

Mellom 10 og 20 % av feokromocytomer gir residiv eller metastaser. Det histopatologiske bildet kan i noen tilfeller, men oftest ikke gi informasjon om metastaseringspotensiale. Metastasene kan opptre opptil 20 år etter reseksjon av primærtumor.

Diagnostikk og utredning

Ideelt sett stilles først feokromocytomdiagnosen biokjemisk, deretter utføres billeddiagnostikk. Laboratoriediagnostikken hviler på påvisning av forhøyede nivåer av katekolaminer i urin eller plasma. Mest benyttet er måling av noradrenalin og adrenalin i døgnsurin. Nivåer over 3 ganger øvre referansegrense regnes som sikkert funn. Imidlertid viser det seg at måling av p-normetanefrin (metabolitt av noradrenalin) og p-metanefrin (metabolitt av adrenalin) er en mer sensitiv og spesifikk metode for å påvise feokromocytom (5). Analysen er mer praktisk fordi en gjør måling i plasma og ikke i døgnsurin. Prøvetakingen bør suppleres med måling av s-CgA (6).

For å lokalisere tumor benyttes vanligvis CT, eventuelt MR, der feokromocytom gir et forsterket signal i T2-vektede bilder. [¹³¹I]-meta-iodo-benzylguanidin (MIBG) scintigrafi benyttes av mange rutinemessig preoperativt for å se etter flere tumorer eller metastaser.

Behandling og oppfølging

Behandlingen av feokromocytom er kirurgisk og både transabdominal- og flanketilgang benyttes. I de senere år har en laparoskopisk teknikk blitt introdusert som egner seg bra ved fjerning av små tumorer. Pasientene skal forbehandles med alfa-blokkerende medikament kombinert med liberalt saltinntak for å gjenopprette plasmavolum og for å forhindre hypertensive kriser i samband med operasjon. I Norge er fenoksybenzamin (Dibenylin, lisen-spreparat) mest benyttet, som er en non-kompetitiv alfa-blokker. Preoperativt bør pasienten ha en døgndose Dibenylin på minst 100 mg fordelt på 3 doser. Normalisering av katekolaminspeil og CgA tyder på kurativ behandling. Pasientene skal følges nøye de første årene med tanke på residiv, og i minst 10 år da malign sykdom kan opptre sent. Metastaserende sykdom er vanskelig å behandle, jod-merket MIBG har vært benyttet, likeledes ulike cytostatiske regimer, begge behandlinger med begrenset effekt.

Studier

Ingen kjente i Norge

Referanser

1. Takayanagi R, Miura K, Nakagawa H, Nawata H. Epidemiologic study of adrenal gland disorders in Japan. *Biomed Pharmacother* 2000; 54 Suppl 1:164-168.
2. Geoghegan JG, Emberton M, Bloom SR, Lynn JA. Changing trends in the management of pheochromocytoma. *Br J Surg* 1998; 85:117-120.
3. Goldstein RE, O'Neill JA, Jr., Holcomb GW, 3rd, et al. Clinical experience over 48 year with pheochromocytoma. *Ann Surg* 1999; 229:755-64; discussion 764-766.
4. Neumann H, Bausch B, McWhinney SR et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *New Engl J Med* 2000; 346:1459-1466.
5. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer G. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287:1427-1434.
6. Syversen U, Heide LS, Waldum HL. Kromogranin i blod - en nyttig tumor markør. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1997; 117:3810-3811.

Databaser

Online mendelian inheritance in man (OMIM) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>, no. 171300 (feokromocytom), 171350 (familiar ekstra-adrenal feokromocytom), 171400 (MEN2), 193300 (Von Hippel-Lindaus sykdom).

7. Paragangliom

Definisjon og kort omtale

I 1891 publiserte Marchand den første beskrivelsen av ett paragangliom i corpus caroticum og i 1945 ble det jugulo-tympaniske paragangliomet beskrevet. Med kunnskap om det paraganglionære systemets utbredelse i og mellom kroppens organer, spesielt omkring kroppens midtakse, er det underforstått at paragangliom kan forekomme nesten hvor som helst i kroppen. De vanligste lokalisasjonene er hode- og halsregionene (caroticum, jugulo-tympanicum). Paragangliom har sin opprinnelse fra samme celler som feokromocytomene; de representerer samme tumorentitet. Etiologi og patogenese er ukjent.

Epidemiologi

Paragangliom er sjeldne tumorer. Insidensen er i størrelsesorden 1-2 tilfeller per million per år, men gode insidens- og prevalensstudier savnes. De hører til de NE tumorene som klinisk og histopatologisk ikke sjelden blir feildiagnostisert. De forekommer i alle aldre, selv hos barn. De fleste tilfeller opptrer likevel etter 40-årsalderen. Kjønnfordelingen er lik (1).

Klinisk presentasjon og forløp

Tumoren opptrer oftest helt asymptomatisk uten kliniske tegn på hormonproduksjon. Lokale symptomer i form av smerte og distinkt trykkømhets kan forekomme. Ved overproduksjon av peptidhormoner og biogene aminer opptrer samme symptom som ved feokromocytom; hypertoni (intermittent eller vedvarende), hodepine, svetting, hjertebank og angst.

Majoriteten av paragangliom er benigne, en del er lokalt maligne (spesielt de jugulo-tympaniske), og en mindre del metastaserer. Multipelt forekommende paragangliom finnes; de kan gi vanskeligheter med å avgrense mot metastaser.

Metastasering skjer til regionale lymfeknuter, lunger, lever, skjelett og hud.

Det metastatiske potensialet versus anatomisk lokalisasjon er: Karotis, 6-25 %; jugularis, 40 % (ofte lokalt maligne) og Zuckerkandls organ, 25-45 % (2).

Det er ikke uvanlig at paragangliom oppdages sent på et stadium da sykdommen er utbredt. Diagnosen er p.g.a. sin sjeldenhet vanskelig. Udiagnostiserte tilfeller skjules i den store gruppen av tradisjonelt ikke-endokrin cancer. Histopatologiske feildiagnoser kan lett

forekomme. Paragangliom, eller metastaser fra et malignt paragangliom, bør mistenkes hos pasienter som har et for den aktuelle cancersykdommen avvikende klinisk forløp og der til rammes av uvanlige symptomer.

Paragangliom forekommer, akkurat som feokromocytom ved MEN2, neurofibromatose type 1 og ved VHL sykdom, se kapittel 2. Paragangliom inngår også i Carney's syndrom. I motsetning til de sporadiske formene, er familiære paragangliom vanligvis multiple og manifesterer seg i ung alder. Nylig har det vist seg at de aller fleste familiære former skyldes mutasjoner i ulike subenheter av sukksinat dehydrogenase (subenhetene B, C og D) (3).

Diagnostikk og utredning

Som ved mistanke om svulster generelt, er klinisk undersøkelse, nøyaktig anamnese (inkludert familieanamnese) viktig. Før det tas stilling til operasjon, bør lokalisasjon og eventuell multifokal forekomst være klarlagt.

Bilddiagnostikk

I første omgang er det CT/MR med kontrast i de ulike vaskulære fasene som visualiserer disse tumorene. Angiografi, på halsen bilateralt, anbefales. [131I]-meta-iodo-benzylguanidin (MIBG) scintigrافي viser oftest økt opptak. De aller fleste paragangliom har også somatostatinreseptorer på celleoverflaten og kan derfor synliggjøres ved hjelp av somatostatinreseptor-scintigrافي.

Biokjemiske analyser

Som panendokrin markør er s-CgA den viktigste. Som et standardpanel foreslås CgA, kalsitonin, p-metanefrin og p-normetanefrin, og dU-5HIAA. Klomidin-testen kan også være verdifull. Et noe mer utvidet panel bør i tillegg omfatte CGRP, PP, neurotensin, NPK, NPY, Substans P, S-100, renin, VIP og endorfin.

Den endelige diagnostikken er en histopatologisk verifikasjon (4). Det patognomone cellebildet er "Zellballen" som består av hovedceller og sustentakulære celler. Karakteristiske særdrag er argyrofili (Grimelius-farge), immunoreaktivitet mot NE "markører" samt mot S-100 (de sustentakulære cellene). Immunoreaktivitet mot cytokeratiner foreligger ikke. Det beskrives moderat anaplasi, minimal kapselinvekst, få mitoser, sjelden vaskulær invasivitet (ofte bare pseudoinvasivitet), og rikelig vaskularisering. Tegn på malignitet er stor tumor, nodulært vekstmønster, konfluente nekroser, intravaskulær vekst, kapselinvasjon og DNA-aneuploidi (5).

Behandling og oppfølging

Det er viktig å diagnostisere tumorens beliggenhet, utredning og eventuell multisentrisitet. Kirurgisk ekstirpasjon er den eneste kurative behandlingen (6). Kirurgisk terapi bør også overveies som palliativ behandling, spesielt hos pasienter som lider av hormonelle symptomer. Fordi paragangliom har en rik vaskularisering, er embolisering en metode å minske tumorstørrelsen, dels preoperativt, dels ved metastaser. Somatostatinanaloger kan gis som palliativ behandling, spesielt ved symptomgivende sykdom.

Paragangliom anses ikke å være spesielt følsomme for ekstern strålebehandling. Den kan likevel forsøkes ved symptomgivende sykdom som ikke er tilgjengelig for kirurgi og ved skjelettmastaser. Pasienten bør følges opp i mange år fordi tumorene kan residivere både 10 og 15 år etter primærbehandlingen. Billeddiagnostikk og måling av CgA benyttes.

Studier

Ingen kjente i Norge.

Referanser

1. O'Riordain DS, Young WF, Grant CS, Carney JA, van Heerden JA. Clinical spectrum and outcome of functional extraladrenal paraganglioma. *World J Surg* 1996; 20: 916-922.
2. Atiyeh BA, Barakat AJ, Abumrad NN. Extra-adrenal feokromocytoma. *J Nephrol* 1997; 10: 25-29.
3. Baysal BE, Rubinstein WS, Taschner PE. Phenotypic dichotomy in mitochondrial complex II genetic disorders. *J Mol Med* 2001; 79:495-503.
4. Glenner GG, Grimley PM. Tumors of the extra-adrenal paraganglion system. AFIP, Second series, Fascicle 9, Bethesda, 1974.
5. Falkmer UG, Falkmer S: The value of cytometric DNA analysis as a prognostic tool in neuroendocrine neoplastic diseases. *Path Res Pract* 1995; 191: 281-303.
6. Marchesi M, Biffoni M, Nobili-Benedetti R, Jaus MO, Tartaglia F, De Antoni E, D'Andrea V, Biancari F, Campana FP. Surgical treatment of paraganglioma of the neck. *Int Surg* 1997; 82: 394-397.

Databaser

Online mendelian inheritance in man (OMIM) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>, no. 168000, 601650 og 115310.

8. Medullær tyreoideacancer

Definisjon og kort omtale

Medullær tyreoideacancer (MTC) utvikles fra C-cellene i tyreoidea. Tumorcellene produserer kalsitonin. MTC forekommer sporadisk eller familiært. Den familiære formen kan sees som ledd i MEN2 eller som isolert familiær MTC (FMTC).

Epidemiologi

Det diagnostiseres ca. 15-20 nye MTC per år i Norge (5-10 % av cancer i tyreoidea). Cirka 25 % er av familiær type. Gjennomsnittsalderen for diagnose av sporadisk MTC er noe høyere enn for papillær tyreoidea cancer. Ti års overlevelse er 65-75 %.

Klinisk presentasjon og forløp

MTC viser seg som en synlig eller palpabel, ofte asymptomatisk, knute i tyreoidea eller som hevelse i lokoregionale lymfeknuter, i blant med levermetastasering eller skjelettmetastasering ved diagnose.

Tyreoideafunksjonen er normal. Langtkomne svulster vil ha symptomer fra den lokoregionale vekst med trykksymptomer, svelgvansker og heshet. Uttalt hyperkalsitoninemi kan gi diaré.

Diagnostikk og utredning

Som ved tyreoideasvulster generelt, er klinisk undersøkelse, nøyaktig anamnese (inkludert familieanamnese), UL og finnåls cytologi basis i utredningen. Immuncytokjemisk undersøkelse av bl. a. kalsitonin utføres.

Bildedagnostikk

Røntgen thorax/CT hals-thorax og UL lever utføres preoperativt for å se etter metastaser. Somatostatinreseptor-scintigrafi gjøres også. Alle pasienter med MTC bør opplyses om muligheten til å få utført mutasjonsanalyse av *RET*-genet (se kap 10). Mutasjoner som omfatter nær 90 % av arvelig MTC er kjent. Mutasjonsanalyser av *RET* utføres ved Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin, Haukeland Universitetssykehus.

Biokjemiske analyse

Kalsitonin, CgA, kalsium og PTH bestemmes. Stimulert kalsitonin er sjelden nødvendig å måle for diagnosen ved klinisk påvisbar tumor. CEA bør tas initialt, da dette er en markør

for lavdifferensierte MTC. Dersom utredningen gir holdepunkter for MTC, må pasienten utredes med tanke på feokromocytom med måling av p-metanefriner eller U-katekolaminer og CT binyrer. Et feokromocytom må forbehandles og opereres før MTC.

Behandling og oppfølging

Ved MTC er total tyreoidektomi med sentralt lymfeknutetoilette (pre- og paratrakealt) standardinngrepet. Dersom det er holdepunkt for metastaser i lymfeknuter langs store halskar og laterale halsfelt, eller det er påvist metastaser i sentrale lymfeknuter, gjøres også lateralt lymfeknutetoilette på en eller begge sider. Operasjonsstrategien må også ta hensyn til om primærtumor er sporadisk (oftest solitær) eller familiær (multifokal og bilateral). Etter total tyreoidektomi gis tyroksin i substitusjonsdoser. TSH-suppresjon er ikke indisert.

Postoperativt følges kalsitonin, CgA og CEA som markører for persisterende sykdom eller residiv. En stimulert kalsitonintest bør gjøres 2-3 mnd. etter primærbehandlingen og senere årlig. Ved Haukeland Universitetssykehus benytter vi som stimulasjon 0,22ml/kg av 9mg/ml kalsiumløsning, gitt i.v. i løpet av 1 min., fulgt av pentagastrin, bolus 0,5µg/kg i.v. Kalsitonin bestemmes før, og 2, 5 og 10 min etter stimulering.

Etter total tyreoidektomi skal kalsitonin teoretisk være "borte". Kalsitonin vil likevel ofte være påvisbart. I litteraturen angis ulike "normalnivå" og "normalrespons" ved provokasjonstest også etter total tyreoidektomi. Tolkningen av basalkalsitonin og provokasjonsrespons er vanskelig postoperativt, og den kliniske betydningen av et vedvarende lavt kalsitoninnivå er usikker. "Høyt" eller stigende basalt eller stimulert kalsitonin krever utredning (for eksempel UL hals med nålebiopsier, CT/MR thorax/lever, somatostatinreseptor-scintigrafi, levervenesampling med kalsitoninmåling og eventuelt positron emisjonstomografi (PET)).

Dersom lokoregionale lymfeknuter påvises, er det grunnlag for reoperasjon med nitid lymfeknutetoilette av hals og øvre mediastinum med mikrodisseksjonsteknikk. Dersom fjernmetastaser foreligger samtidig, må strategien vedr. lymfeknutemetastaser, evt. lokalt residiv, bli palliativ.

Ved kun "biokjemisk" persisterende sykdom, altså kalsitonin bedømt patologisk uten påvisning av tumor(ers) kan også reoperasjon i form av nitid regionalt lymfeknutetoilette overveies, som forsøk på potensiell kurativ fjerning av mikrometastaser. I indikasjonsvurderingen må det tas hensyn til at "patologiske" kalsitoninverdier etter primærbehandlingen kan holde seg uforandret i decennier, uten utvikling av kliniske tegn til sykdom. Ansvaret for reoperasjoner for MTC bør tillegges bare noen få avdelinger.

Behandling av generalisert sykdom

Der somatostatinreseptor-scintigrafi viser økt opptak, kan strålebehandling via isotopmerkede somatostatinanaloger, i blant kombinert med interferon brukes. Kjemoterapi, i første hånd kombinasjonen cisplatin og etoposid, eventuelt antracykliner, kan forsøkes. Ekstern stråleterapi brukes for eksempel ved skjelettmetastaser. Behandling med isotopmerkede somatostatinanaloger må foreløpig oppfattes som eksperimentell terapi.

Studier

Ingen kjente i Norge.

Referanser

1. Wells SA Jr, Franz C. Medullary thyroid karsinoma. Review. World J Surg 2000; 24: 952-956.
2. VanHeerden JA, Grant CS, Gharib H, Hay ID, Ilstrup DM. Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid karsinoma. Ann Surg 1990; 212: 395-399

Databaser

Online mendelian inheritance in man (OMIM) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>, no 155240

9. Paratyreoidea-tumorer

Definisjon og kort omtale

Årsaker til primær hyperparatyreoidisme (pHPT) er solitære benigne adenom (80 %), multiglandulær "hyperplasi" (20 %) og paratyreoideacancer (0,5 %). Grensene mellom neoplasi og hyperplasi kan være uklare makroskopisk, mikroskopisk og molekylærbiologisk. Også ved nodulær hyperplasi kan en finne "monoklonale" noduli.

Epidemiologi

pHPT er relativt hyppig med en insidens på 20-30 per 100 000 innbyggere per år. Prevalensen av pHPT hos svenske kvinner i alderen 55-75 år er ca 2 %. Sykdommen oppfattes som sporadisk hos de fleste, men kan forekomme som ledd i MEN1 og MEN2A. Det ser også ut til å være en familiær non-MEN pHPT. Somatiske mutasjoner i menin-genet (MEN1), sykdomsogenet ved MEN1, er påvist i opptil 13 % av sporadiske paratyreoideatumorer.

Klinisk presentasjon og forløp

Hyperkalsemi kan gi generelle symptomer som trøtthet, muskel- og skjelettsmerter, depressive symptomer og forvirring, men kan også være "asymptomatisk". Komplikasjoner til pHPT er urinveiskonkrementer og redusert mineralinnhold i skjelettet, men den klassiske bensykdom ved pHPT med osteolytiske defekter, spesielt i fingre og i kragebein, sees sjelden nå. Det er påvist overdødelighet, muligens p.g.a. kardiovaskulære mekanismer, ved ubehandlet pHPT. Det er også funnet reduksjon av overdødelighet etter kirurgisk behandling av pHPT i et større materiale. Det kan se ut som om pHPT forekommer i en mild og relativt stabil form, og i en progredierende form med klare symptomer. Sykdommen kan progrediere til livstruende hyperkalsemi. Det er dokumentasjon for at pHPT også kan være normokalsemisk, men PTH er da uforholdsmessig høy i forhold til kalsium. Ved paratyreoideacancer er hyperkalsemien uttalt.

Diagnostikk og utredning

Familieanamnesen er viktig, og særlig hos yngre personer med pHPT må en vurdere om tilstanden kan være familiær, eventuelt del av et MEN syndrom. Pasienter med urinveiskonkrementer bør undersøkes med tanke på hyperkalsemi og pHPT. Sykdommen familiær hypokalsiurisk hyperkalsemi (FHH) må utelukkes (familieanamnese; dU-kalsium), idet kirurgisk behandling ikke er indisert ved FHH.

Bilddiagnostikk

Ultrasonografi og paratyreoideascintigrafi (sestamibi) kan påvise forstørrede paratyreoideakjertler, men skiller dårlig mellom uni- og multiglandulær sykdom. Ved unilateral eksplorasjon, bør preoperative lokaliseringstudier kompletteres med intraoperativ måling av PTH ("hurtig intakt PTH").

Biokjemiske analyser

Diagnosen stilles lett ved måling av s-kalsium (albuminkorrigert, evt ionisert kalsium), intakt PTH og kreatinin. Forhøyet PTH i forhold til S-kalsium gir diagnosen.

Behandling og oppfølging

Behandlingen er kirurgisk med ekstirpasjon av den eller de patologiske paratyreoideaglandler. Indikasjonene for kirurgisk behandling er ikke helt avklart for pasienter med mild, "asymptomatisk" pHPT. Følgende retningslinjer kan være utgangspunkt for tilrådning om kirurgisk behandling av pHPT:

- Pasienter < 50 år med sikker pHPT diagnose
- Alle eldre ved pHPT med organkomplikasjoner (f eks residiverende urinveiskonkrementer)
- Alle eldre ved pHPT med betydelige symptomer
- Alle eldre ved pHPT med S-Ca > ca 2,85 mmol/l
- Vurdere randomisering i prospektiv studie (SIPH, se nedenfor) hos pasient med S-Ca <2,85 mmol/l og alder > 50 år uten komplikasjoner eller alvorlige symptomer.

Dersom alle paratyreoideakjertler er forstørret, utføres subtotal paratyreoidektomi ved å beholde en tilnærmet normal stor paratyreoidea(-rest). Den makroskopiske vurderingen av paratyreoideaglandler gir, sammen med den histopatologiske undersøkelsen, grunnlag for å vurdere uni- eller multiglandulær sykdom. Ca. 13 % har flere enn 4 paratyreoideakjertler.

Postoperativt følges s-Ca daglig de første dagene. Hypokalsemisyntomer kan forekomme selv ved normokalsemi, dersom kalsiumnivået har vært høyt på forhånd. Hypokalsemi kan vanligvis behandles med kalsiumtilførsel per os. Etter korleksjon av pHPT kan det være fornuftig å gi kalsiumtilskudd, i hvert fall første året, for å sikre remineraliseringen av skjelettet. Rutinekontroll anbefales en gang per år med måling av kalsium og albumin, eventuelt ionisert s-Ca, og kreatinin. Ved hyperkalsemi analyseres også PTH.

Ettersom det kan være vanskelig å skille mellom uni- og multiglandulær sykdom, bør alle pasienter operert for pHPT ha livslang oppfølging. Risiko for residiv av pHPT er betydelig høyere ved hyperplasi enn etter tilsynelatende uniglandulær sykdom. Residiv kan komme flere år etter primærbehandling.

Studier

"Scandinavian Investigation of Primary Hyperparathyroidism" (SIPH) tar sikte på å vurdere operasjonsindikasjon, behandlingseffekt og naturlig sykdomsforløp ved "marginal" pHPT. Studien gjelder personer med hyperparatyreoidisme i alder 50-80 år uten komplikasjoner (f.eks. urinveiskonkrementer) og med albuminkorrigert S-kalsium < 2,85 mmol/l. Pasientene randomiseres til operasjon eller oppfølging uten operasjon. Studiekoordinator i Norge: Jens Bollerslev, Rikshospitalet, Oslo. (jens.bollerslev@rikshospitalet.no).

Referanser

1. Lundgren E, Rastad J, Thurfjell E, Åkerström G, Ljunghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 1997;121:287-294.
2. Bollerslev J, Varhaug JE, Falch J. Marginal primær hyperparathyreoidisme. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999;119:3290-3293.
3. Sandelin K, Tullgren O, Farnebo LO. Clinical course of parathyroid karsinoma. *World J Surg* 1994; 18:594-598.

Databaser

Online mendelian inheritance in man (OMIM 131100 og OMIM 171400)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>, no

10. Multippel endokrin neoplasi (MEN): MEN1, MEN2A, MEN2B

Definisjon og kort omtale

Ved MEN foreligger NE svulster i flere organ, gjerne med multiple tumorer i hvert organ. Mange av svulstene er godartede, men hvert syndrom har en malign komponent som også er mest avgjørende for morbiditet og mortalitet. MEN diagnostiseres svært sjelden, og bare få familier er diagnostisert i Norge. MEN1, 2A og 2B som omtales her, er dominant arvelig med høy penetrasjon av sykdom hos familiemedlemmene som har arvet mutasjonen (se nedenfor). Mutasjonene kan påvises ved DNA-analyse, og profylaktisk behandling kan være aktuelt for å hindre utvikling av den maligne og livsforkortende komponenten i syndromet. DNA diagnostikk og utredning av familier krever betydelig informasjon og rådgivning og et godt samarbeid mellom avdelingene for medisinsk genetikk og de involverte kliniske faggruppene.

Klinisk presentasjon og forløp

MEN1

Primær hyperparatyreoidisme (pHPT) er det vanligste komponenten og ofte den som debuterer først. Mer enn 95 % av pasientene har pHPT (hyperplasi > adenom), omlag 80 % har øycelle pankreastumor (oftest multiple gastrinomer, men også insulinom, glukagonom og ikke-hormonproduserende tumorer). Hypofyseadenom sees hos 30-50 % av pasientene og prolaktinom er vanligst. Frekvensen av de ulike svulsttypene er lik den en ser ved isolerte hypofysesvulster, men MEN1-tumorene er som gruppe større og har et mer aggressiv vekstmønster enn de isolerte tumorene.

MEN1 skyldes mutasjoner i *menin* genet (*MEN1*), som er et tumorsupressor-gen. Penetrasjonen av klinisk sykdom er høy (over 95 %) hos personer med kimbanemutasjonen. Det er påvist en rekke ulike mutasjoner i *menin* som årsak til MEN1.

Mistanke om MEN1 foreligger hos pasienter med pHPT, særlig pasienter < 35 år. Likeledes bør en ha MEN1 i tankene ved hissig ulcussykdom, hypoglykemi og ved hypofysetumorer. Anamnesen er viktig. De NE pankreassvulstene (oftest gastrinom) har stor malignitetsrisiko med tidlig metastasering. Personer med familiær *menin*mutasjon uten sykdomssymptomer eller tegn, skal følges regelmessig med tanke på å avsløre – og eventuelt behandle kirurgisk – sykdom i endokrine pankreas på et tidlig stadium.

MEN2A

Medullært tyreoida karsinom (MTC) forekommer hos nesten alle og er avgjørende for personens levesteiker. Feokromocytomer forekommer hos knapt halvparten og er ofte multiple, men benigne. Cirka 25 % har pHPT (hyperplasier eller adenomer). I tyreoida foreligger C-celle hyperplasi og multiple MTC. Dersom diagnosen stilles klinisk ved tumor på halsen, foreligger det gjerne lymfeknutemetastaser allerede. Nivået av s-kalsitonin basalt og etter stimulering med pentagastrin og kalsium intravenøst (se avsnitt 8) kan avsløre diagnosen på et tidlig stadium. MEN2A skyldes mutasjoner i proto-onkogenet *RET*.

MEN2B

Dette er det mest sjeldne av de tre MEN-syndromene som drøftes her. I MEN2B inngår medullær tyreoidacancer som hovedproblem, dessuten multiple nevrinomer i slimhinner, marfanoid kroppsbygning og feokromocytomer. MTC utvikler seg svært tidlig og har et mer aggressivt forløp enn ved MEN2A. Profylaktisk tyreoidektomi anbefales utført hos mutasjonsbærere i løpet av de aller første leveårene.

Det er etablert en europeisk database for mutasjonsbærere som får utført profylaktisk tyreoidektomi. Kontakt kan formidles via jan.erik.varhaug@kir.uib.no.

Diagnostikk og utredning

MEN1

Mutasjonene i *menin*-genet er ved MEN1 spredt ut over hele genet. For hver nye familie må DNA-sekvensen i genets 19 kodende eksoner analyseres. Analyser av *menin* gjøres derfor etter at en nøye klinisk kartlegging, inkludert familieanamnese, er gjort (se avsnitt 13). Når en mutasjon først er kjent, er diagnostikk av andre familiemedlemmer enkel. *Menin* analyser utføres ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland Universitetssykehus. Selv om debut av kliniske manifestasjoner ved MEN1 er beskrevet helt ned i barnealder, er dette sjeldent forekommende. Vi anbefaler derfor å starte kontroll av mutasjonsbærere ved 16 års alder. Familiene må informeres om at manifestasjoner kan opptre tidligere.

De enkelt komponenter i MEN1-syndromet kan utredes på følgende måte:

1. Hyperparatyroidisme

Diagnose: kalsium og PTH

2. Hypofysesykdom

Diagnose: Prolaktin, IGF-I, veksthormon, U-kortisol, ACTH, testosteron/SHBG, østradiol, FSH, LH

Billediagnostikk: CT/MR hypofyse hvert 5. år.

3. Pankreassykdom

Diagnose: CgA, glukose, insulin, proinsulin, C-peptid, gastrin, glukagon, kalsitonin, PP, evt. PP-frokost.

Billediagnostikk: MR/CT undersøkelse hvert 5. år. Endoskopisk ultralyd når biokjemiske tegn til pankreassykdom foreligger.

4. Andre tumorer:

Karsinoidtumor: CgA, U-5-HIAA, HCG $\alpha + \beta$ en gang per år, CT thorax hvert 5. år.

Binyretumorer (-barktumor): CT av binyrer hvert 5. år (kombineres med CT av pankreas).

5. Utredning av personer der genstatus er ukjent

CgA, kalsium, PTH, prolaktin, IGF-1, glukose, insulin, proinsulin, glukagon, gastrin, PP.

MEN2A

MTC diagnostiseres som beskrevet i avsnitt 8 og feokromocytom som beskrevet i avsnitt 6. Typisk finner en i tidlige stadier av feokromocytomutviklingen en isolert forhøyelse av U-adrenalin. Ved biokjemisk diagnose er det indisert med CT/MR binyrer.

Det er relativt få mutasjoner i *RET*-genet som er aktuelle for MEN2A, noe som gjør utredningen lettere enn ved MEN1 (se avsnitt 13). Analyser utføres ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland Universitetssykehus). *RET*-analyser benyttes for å finne mutasjonsbærere i familien. Påvist mutasjon vil gi MTC-utvikling hos nesten alle.

MEN2B

Pasientene fremviser multiple submukøse tumorer, f eks på leppe og tunge og har marfanoid kroppsbygning. Hyperparatyreoidisme forekommer svært sjelden. *RET*-analyser benyttes for å finne mutasjonsbærere i familiene.

Behandling og oppfølging

MEN1

Kirurgisk behandling av svulstene må overveies. Ved persisterende hormonoverproduksjon kan symptomene behandles effektivt medikamentelt (somatostatinalogeter, protonpumpehemmere). Residivrisikoen er høy (se også avsnitt 4).

pHPT behandles kirurgisk med subtotal paratyreoidektomi (fjerning av ca 25 % glandler), eller total paratyreoidektomi med implantasjon av paratyreoideavev i underarmsmuskulatur. Residivrisikoen er høy, og kalsium og PTH følges årlig.

Hypofysetumorene behandles slik som isolerte hypofysetumorer. Som gruppe er hypofysetumorene ved MEN1 større og oppviser et mer aggressivt vekstmønster enn de isolerte hypofysesvulstene. Oppfølging: basale hypofyseprøver årlig. CT/MR av hypofysetumoren utføres i forhold til tumortype og behandlingsrespons.

Oppfølgingen av MEN1-pasienter er livslang.

MEN2A og 2B

Behandling for MTC er total tyreoidektomi og lymfeknutetoilette i sentrale halsfelt, og eventuelt laterale halsfelt og øvre mediastinum. Postoperativt gis tyroksin i substitusjonsdose uten TSH-suppresjon. Kalsitonin, CEA og CgA brukes som markører for persisterende sykdom og residiv (se avsnitt 8). Profylaktisk tyreoidektomi anbefales av anleggsgjørere i 6-10 års alderen ved MEN2A, og i spedbarnsalder ved MEN2B, for å være i forkant av klinisk sykdom og metastasering. Etter hvert som en får mer kunnskap om ulike mutasjoner og fenotyper, kan tidspunkt for profylaktisk tyreoidektomi sannsynligvis differensieres ut fra mutasjonstype.

Feokromocytomene er ofte bilaterale og multiple. Kirurgisk behandling kan være "binyrebarksparende" reseksjon av svulstene, eventuell adrenalectomi. Ved feokromocytom behandles binyrene før øvrige komponenter. Behandlingen av pHPT er som ved MEN1.

Oppfølgingen av MEN2-pasienter er livslang.

Studier

Ingen kjente i Norge.

Referanser

1. Phay JE, Moley JF, Lairmore TC. Multiple endocrine neoplasias. Review. Semin Surg Oncol 2000; 18:324-332.
2. Karges W, Schaaf L, Dralle H, Boehm BO. Concepts for screening and diagnostic follow-up in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). Exp Clin Endocrinol Diabetes 2000; 108:334-340.
3. Barndi ML, gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:5658-5671.
4. Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, Cougard P, Chambe B, Montvernay C, Calender A. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:457-465.

Databaser

Online mendelian inheritance in man (OMIM) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>, no. 131100 (MEN 1), 171400 (MEN 2).

11.1. Binyrebarkcancer

Definisjon og kort omtale

Primære kreftsvulster i binyrebarken er svært sjeldne, og utgjør kun 0,02 % av alle krefttilfeller. Mellom 20-40 % av pasientene har fjernmetastaser ved diagnostidspunktet, og 5-årsoverlevelsen er mellom 19-35 %. Nest etter anaplastisk tyreoidcancer, er binyrebarkkreft den endokrine svulsten som har den alvorligste prognosen. Behandling med kurativt siktemål kan være realistisk hos pasienter med svulst i tidlig stadium (tumorstørrelse < 5 cm, uten innvekst i omliggende strukturer eller fjernmetastaser). Hos disse er radikal kirurgi med adrenalektomi ad modum en block reseksjon mulig.

Epidemiologi

Den årlige insidensen av binyrebarkkarsinomer er oppgitt å være 1,5-2 per million, dvs. omlag 8-10 nye tilfeller årlig i Norge.

Klinisk presentasjon og forløp

Svulster utgående fra binyrebarken kan være benigne (adenomer) eller maligne (karsinomer). Slike svulster kan være endokrint hyperaktive, og gir seg klinisk til kjenne ved spesifikke endokrine symptomer og syndromer, eller ved forhøyet hormonutskilling som kan måles i urin eller blod. De fleste endokrint aktive karsinomer diagnostiseres hos pasienter < 40 år, med en overvekt hos kvinner (K:M = 4:1). Karsinomer som ikke produserer hormoner som gir kliniske symptomer er vanligst (> 75 %) hos pasienter over 40 år, med en overvekt hos menn (M:K=2:1). Knuter med nodulær hyperplasi er meget vanlig å finne i binyrebarken og må ikke bli forvekslet med ekte adenomer (histopatologisk diagnostikk kreves ofte).

Kliniske utfordringer

Binyrebarkkarsinom kan være en aktuell differensialdiagnose i 3 kliniske situasjoner:

- Endokrine kliniske symptomer (60 % av tilfellene)
 - Cushing's syndrom (hyperkortisolisme)
 - Virilisering eller feminisering
 - Conn's syndrom (hyperaldosteronisme)
 - Blanding av de ovennevnte
- Palpabel tumor i abdomen eller flanken, uten tegn til endokrine symptomer (30 % av tilfellene).

- Binyre "incidentalom". Det vil si tilfeldig påvist lesjon/binyretumor ved CT, ultralyd eller MR-undersøkelse, som er utført av annen grunn. Lesjoner < 3 cm uten endokrin funksjon vil for alle praktiske formål "aldri" være maligne tumorer (se avsnitt 11.2. for detaljer).

Malignitetskriterier

De eneste sikre kriterier for malign sykdom er påvisning av lokal infiltrasjon eller metastasering. Tumorstørrelse, vurdert ved bildediagnostikk eller peroperativt, kan være veiledende; store svulster (diameter > 6 cm, vekt > 40-50 gram) er oftere maligne. Det er et klinisk problem å kunne avgjøre om en påvist lesjon er en malign eller benign tumor, eller bare en nodulær hyperplasiknute. Bildediagnostiske kriterier av selve tumoren kan være veiledende, men er ikke konklusive. Kliniske og cytologiske kriterier er ofte ikke tilstrekkelige for å kunne skille hyperplasiknuter og binyrebarkadenom fra -karsinom. FNA anbefales derfor ikke som utredning hos pasienter som kan opereres.

Diagnostikk og utredning

Klinisk anamnese og undersøkelse med vekt på symptomer og funn relatert til lokal tumorvekst ("tumormasse") og endokrin hyperfunksjon (se aktuelle syndromer).

Bildediagnostikk

CT/MR/ultralyd, eventuelt med binyrebarkscintigrafi (NP-59 scintigrafi). Nålebiopsi (FNA eller cylinderbiopsi) kan være aktuelt ved mistanke om at tumor i binyren er en metastase.

Laboratoriediagnostikk

Kortisol i serum og urin, ACTH, aldosteron, renin, dehydroepiandrosteron, androstendion, testosteron, SHBG, U-katekolaminer og U-ketosteroiderutskilling i urin (>30-40 mg /døgn). Binyrebarkkarsinomer produserer ofte en rekke atypiske og umodne steroidmolekyler som kan påvises ved kromatografi av urin.

Behandling og oppfølging

Kirurgisk behandling

Kirurgi er indisert når tumor er resektabel, som kun er tilfellet hos 50 % av pasientene ved diagnosetidpunktet. Individuell vurdering er svært viktig, og operativ behandling bør også vurderes hos enkelte pasienter i palliativ sammenheng (tumorreduserende kirurgi). Operativ behandling kan ofte bli omfangsrik og teknisk krevende. Spesielle utfordringer hva gjelder den postoperative overvåkning og substitusjon krever at behandlingssenheten har nødvendig kompetanse også innen anestesi og endokrinologi. Preoperativ behandling (3-4 uker) med Mitotane (o.p'DDD, tabl. Lysodren[®], 500 mg, opptrappende til døgndose på 8-12 g/døgn) er aktuelt hos pasienter med metastatisk sykdom eller hos dem som har uttalt hyperkortisolisme.

Medisinsk behandling

Medisinsk behandling av binyrebarkkarsinom retter seg i første rekke mot reduksjon av endokrin hyperfunksjon med tilhørende symptomer. Det har dog kommet en rapport som

viser god effekt av kjemoterapi også i adjuvant setting (streptozocin i kombinasjon med o,p'DDD, SO-regime). Mitotane er en spesifikk hemmer av syntesen av binyrebarkstero-ider. Stoffet hemmer hyperseksresjonen av hormoner hos omlag 75 % av pasientene, men gir objektiv tumorrespons kun hos 20 %. Enkeltilfeller med langvarig komplette remisjoner er beskrevet i litteraturen.

Mitotane gis per os kontinuerlig og man ønsker en døgndose på 2-6 gram, fordelt på to eller tre doser. Startdosen skal være lav og økes etter hvert. Bivirkninger som kvalme, oppkast og diaré begrenser oftest doseforhøyelse. Binyresvikt vil etter hvert kunne inntre, noe som gjør substitusjonsbehandling med hydrocortison acetat 25-100 mg daglig nødvendig. Oppstart og oppfølging av pasienter som trenger substitusjonsbehandling bør i de aller fleste tilfeller skje i samarbeid med onkolog/endokrinolog, da det ofte er nødvendig med substi-
tusjonsdoser.

Strålebehandling

Strålebehandling har liten plass mot tumor, men er aktuelt mot bl.a. skjelettmetastaser.

Referanser

1. Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. Adrenal cortical karsinoma. *World J Surg* 2001; 25: 914-926.
2. Proye CAG, Pattou FN. Adrenocortical karsinoma: Nonfunctioning and functioning. In: Orlo H, Clark Q-YD, ed. *Textbook of Endocrine Surgery*. 1st ed., Philadelphia: WB Saunders Company; 1997, pp 490-496.
3. Søreide JA, Braband K, Thoresen SO. Adrenal cortical karsinoma in Norway, 1970-1984. *World J Surg* 1992; 16: 663-667.
4. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, et.al. Adrenocortical karsinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine surgeons study group. *World J Surg* 2001; 25: 891-897.
5. Ahlman H, Khorram-Manesh A, Jansson S, Wangberg B, Nilsson O, Jacobsson CE, et.al. Cytotoxic treatment of adrenocortical karsinoma. *World J Surg* 2001; 25: 927-933.
6. Khan TS, Imam H, Juhlin C, Skogseid B, Gröndal S, Tibblin S, Wilander E, Öberg K, Eriksson B. Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: Long-term survival in its adjuvant use. *Annals Oncol* 2000; 11: 1281-1287.

11.2. Incidentalom i binyren

Definisjon og kort omtale

En lesjon/binyretumor over 5 millimeter i diameter påvist ved CT, ultralyd- eller MR-undersøkelse som er utført av annen grunn.

Epidemiologi

Prevalensen varierer mye i ulike undersøkelser. De fleste angir en prevalens mellom 0,4 og 4,4 %, men opptil 10 % har vært rapportert.

Klinisk presentasjon og forløp

Tre spørsmål må avklares når en påviser et incidentalom. (i) Er det tegn til hormonell overproduksjon, (ii) er det tegn til malign sykdom og (iii) er det tegn til svikt i binyrefunksjonen. Den kliniske presentasjon vil variere avhengig av hva svaret blir på disse spørsmålene.

Flertallet av incidentalomene er ikke hormonproduserende. Barzon og medarbeidere (1) har angitt 83 %. Av de hormonproduserende (17 % totalt) var halvparten kortisolproduserende, mens de øvrige var feokromocytom og aldosteron-produserende tumorer.

Diagnostikk og utredning

Klinisk undersøkelse med skikkelig vurdering av blodtrykk er viktig. I tillegg vil røntgen thorax og mammografi (hos kvinner) være aktuelt.

Laboratorieprøver

Foruten rutineprøver som blodstatus, elektrolytter og leverprøver, må det undersøkes på følgende endokrine svulster:

Feokromocytom: U-katekolaminer alternativt p-metanefriner, se kap.6, og s-CgA.

Ved positive prøver, utredning i henhold til kap. 6.

Aldosteronom: Screeningundersøkelsene er aldosteron, renin (flertallet av pasientene er normokalemiske)

Kortisol produserende adenom: U-kortisol er tilfredsstillende, men kan suppleres med S-kortisol og ACTH kl 08, eventuelt også kort deksametason hemningstest. Ved positive funn suppleres utredningen med [131I]kolesterol-scintigrafi.

Behandling og oppfølging

Hormonproduserende svulster

Alle opereres. Feokromocytom krever medikamentell forbehandling.

Ikke-hormonproduserende svulster

Operativ behandling anbefales dersom svulsten er over 4 cm i diameter, eller når det foreligger mistanke om primær malign sykdom. Er svulsten under 3 cm i diameter gjøres en CT-kontroll etter 6-12 måneder. Er det da tegn til vekst, anbefaler de fleste operasjon. Er situasjonen stasjonær, kontrolleres tumor med CT kontroll årlig i 3 år. Er størrelsen uendret, avsluttes kontrollene. Pasienter med svulster som er mellom 3-5 cm utgjør en mellomgruppe, og ulike sentra i verden har ulik praksis med hensyn på å anbefale operasjon. Både CT og MR underestimerer tumorstørrelsen med opptil 20 % om svulstdiameteren er > 3 cm. Behandlingsstrategi og forhold knyttet til den enkelte pasient vil i særlig grad spille rolle for behandlingsvalg når svulsten oppfattes å være > 3 cm.

Studier

Ingen i Norge.

Referanser

1. Brunt LM, Moley JF. Adrenal incidentaloma. World J surg 2001; 25: 905-913.
2. Kievit J, Haak HR. Diagnosis and treatment of adrenal incidentaloma. A cost-effective analysis. Endocrinol Metab clin North Am 2000; 29: 69-90.
3. Udelsman R, Fishman EK. Radiology of the adrenal glands. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 27-42.
4. Graham DJ, McHenry CR. The adrenal incidentaloma: guidelines for evaluation and recommendations for management. Surg Oncol Clin N Am 1998; 7: 749-764.
5. Lee JE, Evans DB, Hickey RC, Sherman SI, Gagel RF, Abbruzzese MC, et al. Unknown primary cancer presenting as an adrenal mass: frequency and implications for diagnostic evaluation of adrenal incidentalomas. Surgery 1998; 124: 1115-1122.
6. Kouriefs C, Mokbel K, Choy C. Is MRI more accurate than CT in estimation the real size of adrenal tumours? Eur J Surg Oncol 2001; 27: 487-490.
7. Libe R, Dall'Astra C, Barbetta A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. Eur J Clin Endocrinol 2002; 147: 489-497.

12. Laboratorieanalyser

Aktuelle analyser ved utredning av NE tumores (vanlige hormonanalyser som utføres på de fleste sentralsykehus er ikke tatt med). Det er stor variasjon i produksjonen av ulike biokjemiske markører og dermed variasjon i diagnostisk nytte og i erfaring med de ulike markørene. De fleste er omtalt under de ulike tumortypene hvor de er aktuelle å måle.

Analyse	Forkortelse	Prøve-materiale S/P/U	Laboratorium	Merknader
Adrenalin, noradrenalin		P	HU; RH	Spesialglass, sjekk med lab
Adrenalin, noradrenalin		24t U	Aker; HU; St.O.H; RH	Surgjort urin, sjekk med lab
Adrenokortikotropt hormon, corticotropin	ACTH	P-EDTA	Aker; HU; St.O.H; UNN; RH	"Fryseprøve"
Aldosteron		S	Aker; HU; St.O.H;	
Aldosteron		24t U	Aker; HU; St.O.H;	Oppgi diurese
Androstendion		S	Aker; HU; St.O.H;	
Calcitonin gene related peptide	CGRP	P-heparin	Karolinska sjukhuset	"Fryseprøve"
Carsinoembryonalt antigen	CEA	S	Alle laboratorier	
Dehydroepiandrosteron	DHEA	S	Aker	
Dehydroepiandrosteron-sulfat	DHEAS	S	Aker; RH; HU; St.O.H	
11-deoxykortisol		S	Aker; HU;	
Gastrin		S	HU; IFBT, NTNU; Med avd. gastro, RH	
Glukagon		P-EDTA	Aker; HU	"Fryseprøve", Spesial-glass, sjekk med lab
HCG - β -kjede	HCG - β	S	HU; S-lab DNR; St.O.H; RH	
HCG - α -kjede, α -subenhet	HCG - α , α -SU	S	Aker	
Homovanilinsyre	HVA	U	RH; UNN	
5-Hydroksyindolacetat	5HIAA	24t U	HU; St.O.H; UNN; RH	Oppgi diurese
Insulin		S	Aker; HU; RH	
Insulin – C-peptid		S	Aker; HU; St.O.H; RH	
Insulinvektfaktor I	IGF-I	S	Aker; HU; St.O.H; RH	

Analyse	Forkortelse	Prøve-materiale S/P/U	Laboratorium	Merknader
Kalsitonin		S	HU; RH	"Fryseprøve"
Kromogranin A	CgA	S/P	IFBT, NTNU; Med avd. gastro, RH; HU	
Kromogranin B	CgB	S	Klin kemi, Uppsala	Sjekk med lab
Metoksykatekolaminer		U	St.O.H	
Metanefriner		P-heparin	Aker; St.O.H; HU; RH;	
Neuropeptid Y	NPY	P-heparin	Klin kemi, Uppsala; Karolinska sjukhuset	"Fryseprøve"
Neuronspesifikk enolase	NSE	S	S-lab, DNR	
Pankreatisk polypeptid	PP	S	Klin kemi, Uppsala Karolinska sjukhuset	"Fryseprøve"
Paratyreoideahormon	PTH	P-EDTA	Aker; HU; St. O.H; UNN; RH	"Fryseprøve"
Proinsulin		S	Aker	
Reninaktivitet/reninkons.		P-EDTA	Aker; HU; St.O.H	"Fryseprøve",
Somatostatatin		P-heparin	Karolinska sjukhuset	Sjekk med lab
Steroidprofil		U	Aker	
Substans P		P-heparin	Karolinska sjukhuset	Sjekk med lab
Vanilinmandelsyre	VMA	24t U	Aker; HU; St.O.H; UNN; RH	Oppgi diurese!
Vasoactiv Intestinal Peptide	VIP	P	Karolinska sjukhuset	Frossen, spesialrør, sjekk med lab
Veksthormon	GH	S	Aker; HU; St.O.H; RH	
ANALYSER AV EVT FORSKNINGSMESSIG INTERESSE				
Amylin	IAPP		Linköping	
Insulinliknende vekstfaktor II	IGF-II	S	Karolinska sjukhuset	
Neuropeptid K	NPK	P-heparin	Karolinska sjukhuset	
Neurotensin		P-heparin	Karolinska sjukhuset	
Pepsinogen 1			IFBT, NTNU	
Progastrinreleasing peptide	ProGRP		S-lab DNR	Supplement til NSE
S-100	S-100		S-lab DNR	Supplement til NSE

"Fryseprøve" – Prøvene bør stort sett settes på is, kjølesentrifugeres og sendes frossen – sjekk instruks for prøvetaking og håndtering for den enkelte analyse og laboratorium.

Aker: Hormonlaboratoriet Aker sykehus, Trondheimsveien 235, 0514 Oslo
(<http://www.aker.uio.no/>)

HU: Hormonlaboratoriet, Haukeland Universitetssykehus, 5021 Bergen

IFBT: Inst for fysiologi og biomedisinsk teknikk, Medisinsk Senter,
7498 Trondheim (tel:73598813)

Karolinska sjukhuset: Hormonlaboratoriet, Karolinska Sjukhuset, S-171 76 Stockholm

Klin kemi Uppsala: Avdelning för klinisk kemi, Akademiska sjukhuset,
S-751 85 Uppsala

St.O.H: Klinisk kjemisk avdeling, St. Olavs Hospital, 7006 Trondheim

UNN: Klin. kjem. avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge,
9038 Tromsø

RH: Klinisk kjemisk avdeling eller Endokrinologisk laboratorium, med
avd., 0027 Rikshospitalet (<http://www.rikshospitalet.no>)

S-lab DNR: Sentrallaboratoriet, Det Norske Radiumhospital,
Postboks 49 Montebello, 0310 Oslo

Forsvarets Forskningsinstitutt, Kjeller har metoder for en rekke hormoner, aminosyrer, katekolamin metabolitter, neuropeptider, som f. eks VIP, PP, substans P, NPY, PYY som kan settes opp for forskningsformål. Laboratoriet er ikke egnet til rutineanalyser ettersom disse analysene ikke kjøres regelmessig.

13. DNA-diagnostikk

Utredning på DNA-nivå kan i prinsippet utføres når genet som er involvert i sykdomsutviklingen er kjent. Den teknologiske utviklingen vil gjøre slik molekylærgenetisk diagnostikk stadig lettere tilgjengelig. I dag er DNA-utredning mest aktuell ved følgende sykdommer: Multipel endokrin neoplasie type 1 (MEN1), multipel endokrin neoplasie type 2A og 2B (MEN2A og 2B), familiær medullær tyreoidcancer (FMTC) og von Hippel-Lindaus sykdom (VHL).

<i>Sykdom</i>	<i>Forkortelse</i>	<i>Gen</i>	<i>Laboratorium</i>
Familiær medullær tyreoidcancer	FMTC	<i>RET</i>	HU
Multipel endokrin neoplasie type 2A og 2B	MEN2A/2B	<i>RET</i>	HU
Multipel endokrin neoplasie type 1	MEN1	<i>MEN1(menin)</i>	HU
Von Hippel-Lindaus sykdom	VHL	<i>VHL</i>	Under etablering på HU
Arvelig feokromocytom/paragangliom		<i>SDHB, SDHC,</i>	Under etablering på HU,
		<i>SDHD</i>	utlandet
Neurofibromatose von Recklinghausen		<i>NF1</i>	Utlandet

HU: Haukeland Universitetssykehus

De nevnte sykdommene er autosomt dominant arvelige. Genetiske undersøkelser er i Norge i dag regulert i en egen lov (Lov om medisinsk bruk av bioteknologi nr. 56 av 5. august 1994, under revisjon). Det kreves ingen spesiell godkjenning for å foreta DNA-undersøkelser ved utredning av pasienter. Eventuell familieutredning av symptomfrie personer krever i dag konsesjon etter nevnte lov. Problemer forbundet med "oppøkende genetisk virksomhet" er under debatt. Det anbefales at pasienter selv underretter sine slektninger om eventuell arvelig risiko, og man anbefaler dem å ta kontakt med navngitt lege. De regionale avdelinger for medisinsk genetikk vil kunne bistå med familieutredninger.

Praktisk fremgangsmåte

Tilbud om DNA-utredning og -diagnostikk av MEN1, FMTC, MEN2A og 2B, VHL og arvelig feokromocytom/paragangliom gis i dag ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland Universitetssykehus. Analyse av VHL-genet og NF1-genet gjøres i dag ikke i Norge, men de medisinske genetiske avdelinger kan velge å sende DNA til utenlandske laboratorier. Ved all henvisning av pasienter er det meget viktig å gi så utfyl-

lende kliniske opplysninger som overhodet mulig. Flere av DNA-analysene er meget arbeidskrevende. For undersøkelse for MEN1 kan det således være nødvendig å sekvensere hele genet (over 1800 basepar i 10 eksoner).

Det anbefales at en tar direkte kontakt med laboratoriet for å orientere seg om diagnostikken, svartid, prøvetakings- og forsendelsesrutiner.

Indikasjonsstilling

1. Familiær medullær tyreoidcancer

En fjerdedel av pasientene med medullær tyreoidcancer har familiær type. Det anbefales å foreta DNA-utredning av alle pasienter med medullær tyreoidcancer, selv om de ikke har positiv familieanamnese. En undersøkelse av eksonene 10, 11, 13 og 14 samt kodon 918 i *RET*-genet, påviser de aller fleste feil i *RET*-genet som gir FMTC. Sykdommen har høy penetrans og er potensielt dødelig. Hos genbærere kan det gjøres profylaktisk tyreoidektomi, vanligvis i førskolealder.

2. Multippel endokrin neoplasi type 2A

Diagnosen stilles klinisk ved tilstedeværelse av minst to av følgende tre kriterier:

- Medullær tyreoidcancer
- Primær hyperparatyroidisme
- Feokromocytom

Som ved FMTC anbefales det at alle pasienter med denne sykdommen får verifisert diagnosen ved sekvensering av de aktuelle deler av *RET*-genet. Det er også indisert med genundersøkelse ved familiært feokromocytom og ved funn av bilaterale feokromocytom. Eventuelle funn kan ha betydning for prognose og oppfølging, og ha avgjørende betydning for familiemedlemmer.

3. Multippel endokrin neoplasi type 2B

Nesten alle med denne sykdommen har en endring i kodon 918 i *RET*-genet (kodon 922-endring er også beskrevet). Siden det kliniske bildet er ganske karakteristisk og DNA-undersøkelsen i dette tilfellet er ganske enkel, kan alle som mistenkes å ha syndromet DNA-undersøkes.

4. Multippel endokrin neoplasi type 1

Diagnosen kan med stor sannsynlighet stilles klinisk ved at minst to av de tre kriteriene oppfylles:

- primær hyperparatyroidisme
- pankreato-duodenal NE tumor
- hypofyseadenom

Om pasienten fyller de kliniske kriteriene for diagnosen, kan DNA-undersøkelser vurderes. DNA-utredning bør også gjøres ved funn av en tumor eller hyperplasi som er typisk for MEN1 samt ett av følgende kriterier:

- alder < 40 år
- positiv familieanamnese
- multifokal tumor eller hyperplasi

5. von Hippel-Lindaus sykdom

Denne sykdommen har en rekke komponenter. Det viktigste er adenokarcinom i nyre, feokromocytom, hemangiomer i sentralnervesystemet og NPT.

Indikasjonsstilling for genundersøkelser er adenokarsinom i nyre hos pasienter under 50 år, familiær forekomst av adenokarsinom i nyre og/eller feokromocytom, bilaterale feokromocytomer eller hemangiomer i sentralnervesystemet. Bare en del av pasientene har mutasjoner i *VHL*-genet, de øvrige har større eller mindre rearrangementer i genregionen.

6. Arvelig feokromocytom

Mutasjoner i en rekke gener gir opphav til arvelig feokromocytom, blant annet MEN2, *VHL* og nevrofibromatose (se over). I tillegg har en funnet mutasjoner i gener som koder for subenheter av sukksinat dehydrogenase (*SDH*) i familier med arvelig feokromocytom og paragangliom. Man kan ikke utelukke arvelig feokromocytom selv om familieanamnesen er negativ. DNA-analyse av genene *SDHB*, *SDHC* og *SDHD* bør vurderes hos alle, spesielt hos yngre pasienter (< 60 år). Flere studier er nødvendig for å klargjøre hvor vanlig disse genmutasjonene er.

14. Bildediagnostiske metoder ved NE tumorer

Radiologiske undersøkelses-prosedyrer ved NE tumorer skiller seg fra annen onkologisk radiologi ved at det ofte kan dreie seg om å lokalisere en tumor som hormon-analyser på forhånd har vist må foreligge. Bildediagnostikken kan sjelden gi spesifikke diagnoser. Forøvrig er formålet med bilde-diagnostikken det samme som ved andre kreft-former, nemlig å bidra til vellykket kirurgisk eller medisinsk behandling ved å bestemme tumors lokalisasjon, størrelse og utbredelse samt forekomst av metastaser, og ved å følge sykdomsutviklingen under og eventuelt etter behandling.

Computertomografi (CT)

Computertomografi er den modaliteten som er hyppigst brukt både ved primær diagnostikk og ved kontrollundersøkelser. Selv om andre metoder kan ha høyere sensitivitet, vil CT i praksis bli utført ved de fleste NE tumorer. CT benyttes både til lokalisering av tumor, kartlegging av lokal utbredelse og for påvisning av metastaser til lymfeknuter, lever, lunger, hjerne eller skjelett. Ved CT-undersøkelse er optimal teknikk nødvendig for best mulig deteksjon og karakterisering av lesjoner. Øycelletumorer i pankreas og levermetastaser både fra disse og fra andre NE-tumorer er typisk hypervaskulære og fremstår som hyperdense i arteriell fase etter intravenøs injeksjon av kontrastmiddel. Imidlertid er ikke alle levermetastaser hypervaskulære, og det er nødvendig å foreta snittopptak også i portalvenøs fase. I denne fasen vil hypovaskulære lesjoner i leveren være best påviselige. Moderne CT-maskiner med multidetektor-teknologi vil få økt utbredelse de kommende årene. Denne teknologien gir opptak av multiple snitt for hver rotasjon av røntgenrør og detektorer, og det er dermed mulig å oppnå tynnere snitt eller kortere under-søkelsestid, eller en kombinasjon av disse.

Magnetresonans-undersøkelse (MR)

I forhold til CT har MR lavere spatial oppløsning, men høyere kontrastoppløsning. Stort sett er MR fortsatt en sekundær modalitet i forhold til CT ved NE tumorer, men det kommer stadig flere indikasjoner for at MR har minst like god sensitivitet som CT for påvisning av NPT og binyre-tumorer, og at en kombinasjon av disse to metodene kan gi en høyere sensitivitet enn noen av dem kan hver for seg.

Ved MR er de fleste øycelle-tumorer hypointense i forhold til det kraftig signal-givende pankreas-vevet ved T1-vektet sekvens. Etter kontrastinjeksjon fremtrer disse tumorene

typisk som hyperintense på grunn av hypervaskulariteten. De fleste NE-tumorer er hyperintense på T2-vektet sekvens, men utseendet til de ulike tumortyper kan variere.

MR har også en rolle i karakterisering av binyretumorer. Den beste MR-teknikken for å skille mellom binyre-adenom og ikke-adenom drar fordel av de forskjellige egenskapene til protoner i henholdsvis fett og vann. Under-søkelses-parametrene kan velges slik at signalene fra fett og vann henholdsvis adderes (i fase) og opphever hverandre (i motfase). Ved adenomer, som inneholder mye intracellulært fett, vil dette føre til at signalet svekkes sterkt på snittserie i motfase. Funnet er imidlertid ikke helt spesifikt. Denne teknikken vil sannsynligvis få størst anvendelse når problemstillingen er å skille mellom metastase og adenom.

Feokromocytom har karakteristisk høyt signal på T2-vektet sekvens og viser rask og kraftig signal-forsterkning etter kontrastinjeksjon. MR og CT er likeverdige for påvisning av feokromocytom, men MR er rapportert å ha signifikant større sensitivitet for påvisning av ekstraadrenalt feokromocytom og kan gi viktig tilleggsinformasjon i den preoperative kartleggingen.

Ultralydundersøkelse

Ultralydundersøkelse, med mulighet for ultralydveiledet FNA, er en hjørnestein i diagnostikken av tyreoidtumorer. NPT fremtrer ofte som hypoekkoiske i forhold til omgivende pankreasvev. For påvisning av NPT med transabdominal ultralyd er en sensitivitet på mellom 25 og 65 % angitt når det gjelder insulinom. For gastrinom er sensitiviteten lavere. Endoskopisk ultralyd (EUS) er ansett å være den mest pålitelige modalitet i påvisning av NPT. Sensitivitet og spesifisitet er angitt til henholdsvis 82 % og 95 %.

Transabdominal ultralyd har lavere sensitivitet for påvisning av små binyretumorer enn både CT og MR. Likeledes har ultralyd lavere sensitivitet for levermetastaser, men ultralyd er særlig velegnet til å skille mellom cyster og solide lesjoner, og som veiledning for biopsi er ultralyd alltid å foretrekke såfremt en aktuell lesjon er påviselig med denne modaliteten.

Angiografi

Angiografi var tidligere en hyppig anvendt modalitet for påvisning av NPT og levermetastaser fra slike, men har nå en sterkt begrenset rolle. Levermetastaser fra hypervaskulære NE-tumorer, vanligvis karsinoid, kan behandles palliativt med leverembolisering, eventuelt kjemoembolisering.

Venesampling

Blodprøvetaking under selektiv venekateterisering kan utføres for lokalisering av små NE-tumorer. Denne teknikken kan anvendes på hals- og mediastinale vener for lokalisering av tumor ved primær hyperparatyroidisme og på binyrevener ved hyperaldosteronisme. Venesampling kan også brukes for lokalisering av NPT. Vena portae må da kateteriseres

transhepatisk, og blodprøver tas fra miltvenen, v. mesenterica superior, v. portae samt selektivt fra flere pankreas vener. Felles for alle disse teknikkene er at de er tidkrevende, kostbare og krever spesialkompetanse.

Referanser

1. Ricke J, Klose KJ, Mignon M, Oberg K, Wiedenmann B.: Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *Eur J Radiol* 2001; 37: 8-17.
2. Boland GW, Lee MJ.: Magnetic resonance imaging of the adrenal gland. *Crit Rev Diagn Imaging* 1995; 36: 115-174.
3. Lockhart ME, Smith JK, Kenney PJ.: Imaging of adrenal masses. *Eur J Radiol* 2002; 41: 95-112.
4. Koito K et al.: Pancreas: imaging diagnosis with color/power Doppler ultrasonography, endoscopic ultrasonography, and intraductal ultrasonography. *Eur J Radiol* 2001; 38: 94-104.
5. Doppmann JL, Jensen RT: Localization of gastroenteropancreatic tumours by angiography. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 163-166.

15. Nukleærmedisinske undersøkelser og behandling

De nukleærmedisinske teknikkene som anvendes innenfor denne sykdomsgruppen er basert på radiofarmaka som enten bindes til vevsspesifikke reseptorer eller inngår i en metabolisme som er spesifikk for vevstypen. Nukleærmedisinske undersøkelser og behandling av NE svulster representerer en del av nukleærmedisinen som tydelig illustrerer forskjellen mellom radiologi og nukleærmedisin: Nukleærmedisinske metoder utnytter fysiologiske og biokjemiske prinsipper som er mer eller mindre spesifikke for forskjellige organer og vev, mens radiologiens styrke er å gi anatomisk informasjon. Det pågår nå en teknologisk utvikling i retning av å utnytte begge fagfelts styrke samtidig, ved at det er kommet på markedet gammakameraer og PET-kameraer med påmontert CT, slik at man samtidig kan anvende begge modalitetene på samme pasient, og deretter uten tilpasningsproblemer kan fremstille et fusjonert bilde som gir både fysiologisk og anatomisk informasjon. Dette er særlig en fordel innenfor den del av nukleærmedisinen som benytter relativt spesifikke metoder slik som omtalt her. På grunn av høy vevsspesifisitet inneholder disse scintigrammene lite bakgrunnsaktivitet i normalstrukturer, slik at det blir sparsomt med anatomi å orientere seg etter ved tolkningen.

Somatostatin reseptor scintigrafi (octreotidscintigrafi)

Somatostatinreseptor-scintigrafi utføres med 111-indium-octreotid. De vanligste NE svulster som kan påvises scintigrafisk med 111-indium-octreotid er karsinoide svulster, feokromocytomer, neuroblastomer, paragangliomer, hypofysesvulster, NPT og medullære tyreoidakarsinomer. På grunn av octreotidscintigrafiens sensitivitet, og ikke minst på grunn av sykdommens insidens, er det desidert flest pasienter med karsinoide svulster som undersøkes med denne teknikken. Metodens sensitivitet for denne tumortypen er ca. 90 %. Sensitiviteten er på samme høye nivå når det gjelder de mer sjeldent forekommende former som feokromocytom, neuroblastom og paragangliom. Medullære tyreoidakarsinomer er vanskelig å dektekere, og i tråd med dette har octreotidscintigrafi lav sensitivitet.

Metoden er ikke spesifikk for NE svulster, ved at for eksempel nesten 100 % av ikke-småcellet lungecancer vil påvises, sannsynligvis på grunn av octreotid-binding til nærliggende leukocytter. CNS-svulster som meningiomer og astrocytomer gir også opptak i nær 100 % av tilfellene, og ca. 70 % av svulstene når det gjelder en vanlig sykdom som cancer mammae viser opptak. Lymfomer viser også i varierende grad opptak. Med unntak for ikke-småcellet lungekreft er det tilstedeværelse av somatostatinreseptor på cellene som

er forklaringen på at disse ikke-neuroendokrine svulstene påvises. I tillegg kommer octreotidopptak. I vev ved flere former for granulomatøs eller autoimmun sykdom.

Undersøkelsen strekker seg over to dager, ved at pasienten første dag får en intravenøs injeksjon med 111-indium-octreotid etterfulgt av scintigrafi over abdomen en time senere. Deretter ny scintigrafi neste dag, denne gang av caput og truncus slik at man dekker alle aktuelle anatomiske områder som kan ha lokal eller metastatisk sykdom. Dersom pasienten behandles medikamentelt med subkutane injeksjoner med octreotid, er det et allment akseptert råd at dette preparatet skal seponeres ca. en uke før undersøkelsen. Det rasjonelle grunnlag for dette er at octreotid i farmakologiske doser vil blokkere bindingen av 111-indium-octreotid. Vi har likevel ofte sett tydelig patologisk opptak ved undersøkelser hvor beskjed om seponering ikke har nådd pasienten.

MIBG-scintigrafi

MIBG er akronym for meta-jodobenzylguanidin. Preparatet benyttes først og fremst ved neuroblastomer, feokromocytomer og paragangliomer. Octreotidscintigrafi kan også anvendes, men MIBG-scintigrafi er både billigere og har meget høy sensitivitet (90 %) og spesifisitet (nær 100 %). Men ved vanskelige problemstillinger suppleres det likevel ofte med octreotidscintigrafi.

MIBG ligner strukturelt på noradrenalin slik at det tas opp via cellenes noradrenalin-reopptaksmekanisme, og deretter lagres i de samme cytoplasmatiske vesikler som noradrenalin. Men MIBG skiller seg fra noradrenalin ved at det ikke bindes til postsynaptiske reseptorer. MIBG har derfor ingen farmakologisk effekt. Som radiofarmakon leveres MIBG konjugert med 131-jod eller 123-jod. For å beskytte pasientenes tyreoider mot fritt 123-jod eller 131-jod, som dels forekommer i injeksjonspreparatet og dels frigjøres *in vivo*, gis jodtabletter på forhånd og så lenge undersøkelsen varer.

Jod-metyl-norkolesterol scintigrafi

Kolesterol i LDL-partikler tas opp i binyrebarken via binding til LDL-reseptorer i celledmembranen i alle tre cellelagene av binyrebarken: zona glomerularis, reticularis og fasciculata. Den scintigrafiske prosedyren benytter seg av dette ved å anvende kolesterol-derivatet jod-metyl-norkolesterol som tas opp i binyrebarkceller slik som kolesterol, men derivatet inngår ikke som substrat i syntesen av steroidhormoner. Indikasjon for undersøkelse er laboratoriefunn eller radiologiske funn som gir mistanke om tumor utgående fra binyrebark. Undersøkelsen benyttes likevel først og fremst ved mistanke om Conn's syndrom og ved utredning av incidentalomer. Denne avgrensningen skyldes at de fleste øvrige problemstillinger løses ved hjelp av konkurrerende radiologiske metoder. Det utføres relativt få binyrebarkscintigrafier; på Rikshospitalet er antallet ca. 10 per år. Som ved MIBG-scintigrafi bør det gis jodtabletter for å beskytte glandula tyreoider mot fritt radioaktivt jod. Uspesifikk binding til tarminnhold kan være et diagnostisk problem, men ikke i en slik grad at det betinger rutinemessig tarmtømming slik som ved octreotidscintigrafi. Ved utredning av Conn-mistenkte pasienter blir kortikosteroidsyntesen supprimert med deksametason. Ved utredning av incidentalomer er det et benignt tegn når tumor viser opptak av preparatet.

Paratyreoideascintigrafi

Fremgangsmåten ved scintigrafisk fremstilling av patologisk forstørrede paratyreoideakjertler er preget av at man ikke har til rådighet et preparat som er spesifikt for denne vevstypen, eller mer presist: Alle tilgjengelige radiofarmaka til paratyreoideascintigrafi har den egenskap at de også gir opptak i tyreoida. Dette gir diagnostiske problemer på grunn av den anatomiske nærheten mellom disse to endokrine organene. Dette gjelder også de nye preparatene ^{99m}Tc -sestamibi og ^{99m}Tc -tetrofosmin, som har erstattet ^{201}Tl -thalliumklorid. Knuter i tyreoida kan mistolkes som forstørrede paratyreoideakjertler. Den vanlige måten å løse dette på er å la tyreoidescintigrafi inngå som en del av undersøkelsen.

Paratyreoideascintigrafi med ^{99m}Tc -tetrofosmin eller ^{99m}Tc -sestamibi har en sensitivitet på 90 % for adenomer og hyperplasi ved primær hyperparatyroidisme, og en sensitivitet på ca. 70-80 % for hyperplasi ved sekundær sykdom. Det har hittil vært en allmenn oppfatning at bildediagnostikk bør reserveres til utredning før reoperasjon. Men den bedrede kvaliteten på undersøkelsen har medført en økende tendens til at pasienten også sendes til scintigrafi før første inngrep, både ved primær og sekundær hyperparatyroidisme. I tillegg til at metoden er blitt bedre til å påvise patologiske kjertler lokalt på halsen, er det en utvilsom styrke ved scintigrafi i forhold til de andre modaliteter at scintigrafi rutinemessig også dekker hele det anatomiske område hvor man kan forvente å finne eventuelle ektopiske kjertler.

Positron Emisjons Tomografi (PET)

Den eneste form for PET som er tilgjengelig i Norge pr. 2003 er basert på bruk av såkalt hybrid gammakamera ("fattigmanns-PET"). Dette er et tohodet gammakamera som i tillegg til sin funksjon som gammakamera også har detektorer og elektronikk som muliggjør koin-sidens-deteksjon med de to kamerahodene. Det finnes to slike kameraer i Norge, et på Rikshospitalet og et på Radiumhospitalet, men flere nukleærmedisinske avdelinger planlegger innkjøp. Sammenlignet med et ekte PET-kamera, som har over tusen detektorer, gir et tohodet hybrid-kamera langsommere akkvirering og dårligere bildeskarpheit. Med et slikt kamera er man derfor avgrenset til å utføre undersøkelser basert på farmaka merket med positron-emitteren 18-fluor, som har en halvtid på 109 minutter. I praksis vil dette si at man benytter glucose-derivatet 18-fluor-deoxyglucose (18-FDG), som er det hyppigst anvendte radiofarmakon innen onkologi generelt. De fleste NE svulster er høyt differensierte tumorformer med langsom proliferasjon og lav glucoseomsetning, derfor er 18-FDG som regel lite anvendelig. Men når det gjelder de få NE svulstformene som er lite differensierte og har høyere proliferasjonsrate, kan PET med 18-FDG være et godt alternativ (1). I slike tilfeller svikter ofte øvrige scintigrafiske metoder fordi cellene har dedifferensiert og mistet den reseptor eller metabolisme som ellers gir spesifikt opptak av det gamma-emitterende preparatet beregnet på deteksjon med gammakamera. Et alternativt PET-radiofarmakon er 5-hydroxytryptofan som er merket med positronemitteren 11-carbon (halvtid 20 minutter). Dette preparatet har vist seg brukbart til for eksempel karsinoide svulster (2), men dette krever et dedisert PET-kamera. Det hevdes også at 18-FDG er anvendelig til karakterisering av maligne binyresvulster som først er påvist ved CT eller MRI (3).

Terapi med radioaktive nuklider

De fleste behandlingsforsøk er gjort med ¹³¹Jod-MIBG. ¹³¹Jod har, i tillegg til sin gammastråling, også en ikke ubetydelig beta-stråling. Denne radionukliden egner seg derfor godt til terapi, og dens gammastråling gjør det mulig å kartlegge terapidosens fordeling i kroppen. En aktuell kategori har vært barn med neuroblastom (5), men preparatet er også brukt på andre pasientkategorier (6). Når det gjelder terapi med somatostatins-analoger, har man gjort forsøk med ⁹⁰Yttrium-konjugater av octrotid (7). Dessuten er det gjort terapeutiske forsøk med ¹¹¹Indium-octreotid. Man gir da dette primært diagnostiske preparatet i høye (og dyre) doser, og utnytter preparatets Auger-elektroner i terapeutisk øyemed (8). På Rikshospitalet er det gjort meget få terapeutiske forsøk. Det er utført behandling med ¹³¹Jod-MIBG på et barn med neuroblastom stadium IV i 1997 (tre behandlingsdoser), og en voksen med feokromocytom stadium IV i 1998 (fire behandlingsdoser). Målsettingen hos disse pasientene med langkommen sykdom var palliasjon. Hos barnet ble det oppnådd god palliativ effekt av ca. en måneds varighet ved de to første behandlingsdosene, mens effekten hos den voksne pasienten med feokromocytom var usikker. Som ved annen form for strålebehandling, kan det være en gevinst i å gi behandling under hyperbare forhold.

Referanser

1. Bombardieri E, Maccauro M, Castellani MR, Chiti A, Procopio G, Bajetta E, Seregini E. Radioisotopic imaging of neuroendocrine tumours. Which radiopharmaceutical and which diagnostic procedure? *Minerva Endocrinol* 2001; 26: 197-213.
2. Eriksson B, Bergström M, Örlfors H, Sundin A, Öberg K, Langström B. Use of PET in neuroendocrine tumors. In vivo applications and in vitro studies. *Q J Nucl Med* 2000; 44: 68-76.
3. Yun M, Kim W, Alnafisi N, Lacorte L, Jang S, Alavi A. ¹⁸F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med* 2001; 42: 1795-1799.
4. Peltier P, Curtet C, Chatal JF, Le Doussal JM, Daniel G, Aillet G, Gruaz-Guyon A, Barbet J, Delaage M. Radioimmunodetection of medullary thyroid cancer using a bispecific anti-CEA/anti-indium-DTPA antibody and an indium-111-labeled DTPA dimer. *J Nucl Med* 1993; 34: 1267-1273.
5. Hoefnagel CA, De Kraker J, Valdes Olmos RA, Voute PA (1995). [¹³¹I]MIBG as a first line treatment in advanced neuroblastoma. *Q J Nucl Med* 39(4 suppl 1): 61-64
6. Mukherjee JJ, Kaltsas GA, Islam N, Plowman PN, Foley R, Hikmat J, Britton KE, Jenkins PJ, Chew SL, Monson JP, Besser GM Grossman AB. Treatment of karsinoid tumours, phaeochromocytoma, paraganglioma and medullary karsinoma of the thyroid with (¹³¹I)-MIBG. *Clin Endocrinol* 2001;55: 47-60.

7. De Jong M, Breeman WA, Bernard HF, Kooij PP, Slooter GD, Van Eijck CH, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Macke HR, Krenning EP. Therapy of neuroendocrine tumors with radiolabeled somatostatin analogues. *Q J Nucl Med* 1999; 43: 356-366.
8. Mariani G, Bodei L, Adelstein SJ, Kassis AI. Invited commentary: Emerging roles for radiometabolic therapy of tumors based on Auger electron emission. *J Nucl Med* 2000; 41: 1519- 1521.

Lærebøker

Kjell Rootwelt: "Nukleærmedisin", Universitetsforlaget,Oslo. ISBN 82-00-41571-6

Michael A. Wilson (ed.): "Textbook of Nuclear Medicine".Lippincott-Raven, USA.

ISBN 0-7817-0303-4

16. Register for NE tumorer

Prosjektgruppe (NNTGs registerutvalg)

Lars Aabakken (leder)

Hartvig Kørner

Praktisk gjennomføring

NNTG ønsker å etablere en Internett-basert registermodell i tråd med NGFs felles datastrategi, der registrering og tilbakemeldinger om behandlingen kan skje via et web-basert grensesnitt mot en felles database. Ved hjelp av anonymisert registrering av kliniske data, koblet mot "manuelle" lister med pasientidentifikasjon kan registreringen gjøres uten spesielle krypteringstiltak eller annen sikring. Leger som registreres vil kunne hente ut detaljer om sine egne enkeltpasienter, og for øvrig summariske data fra hele databasen.

Registrering

NGFs medlemmer får anledning til å registrere seg i systemet. Dette gir tilgang til Kvalitetsutvalgets generelle registreringssystem, hvor registeret for NE svulster inngår. NNTG-register inngår som en av flere registrere som er tilgjengelige via et felles grensesnittet.

Den enkelte brukeren kan gå inn på sine tidligere registreringer og se detaljer på de enkelte skjemaene, men med en tidssperre mht. endringer. For øvrige data i databasen er det tilgjengelig summariske oversikter, dvs frekvensfordeling for alle kategoriske spørsmål. I tillegg kan vi gi muligheten til eksport av dataekstrakter som mailbare tekstfiler.

Vi kan også purre oppfølgingsdata automatisk via email, etter et nærmere angitt tidsintervall. En slik mail vil inneholde en klikkbar link direkte til registersystemet for enkel tilgang.

Datasikkerhet

Datasikkerheten ivaretas ved at identifiserende opplysninger (navn/fødselsnr.) ikke registreres i dette registeret i det hele tatt, men skrives på egen "manuell" liste på det enkelte sykehus. Forøvrig kreves navn og passord for å få tilgang til websidene.

Datatilgang/eierskap, lesetilgang

Deltagere (alle som registrerer) har tilgang til detaljer i egne data, frekvensfordeling på alle spørsmål og eksporterte tekstfiler av samledata.

Medlemmer i NNTG har tilgang til summariske frekvensfordelingsdata

Andre har kun tilgang etter spesiell avtale.

Publikasjoner

Publisering av dataene som er samlet inn via dette registeret skal skje i henhold til nærmere avtale gjort av NNTGs styringsgruppe.

17. Tegnforklaringer og forkortelser

Argentaffine celler	Celler reduserer sølv (uten reduksjonsmiddel)
Argyrofile celler	Celler som reduserer sølv først etter tilsats av et reduksjonsmiddel
CgA	Chromogranin A
CGRP	Calcitonin gene related peptide
CT	Computer tomografi
ECL	Enterocromaffin cell-like
EPT	Endokrine pankreastumorer
FNA	Finnålsaspirasjon
GEP	Gastro-entero-pankreatisk
MEN	Multipel endokrin neoplasia
MR	Magnetresonanstomografi
MTC	Medullær tyreoidea karsinom
NE	Neuroendokrin
MIBG	Meta-jodo-benzylguanidin
NPK	Neuropeptid K
NPT	Neuroendokrin pankreas tumor
NPY	Neuropeptid Y
PET	Positron emisjonstomografi
PP	Pankreas polypeptid
PPY	
SHDB	Succinat dehydrogenase, subenhet B
SHDC	Succinat dehydrogenase, subenhet C
SHDD	Succinat dehydrogenase, subenhet D
UL	Ultralyd
VHL	Von Hippel Lindaus sykdom
VIP	Vasoaktivt intestinale peptid
5-FU	5-Fluorouracil

18. Forfattere av Veilederen, 2. utgave 2003

Overlege Trine Bjørø, Sentrallaboratoriet, Det norske Radiumhospitalet
Professor Helge Bomann, Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin, Haukeland
Universitetssykehus
Professor Ursula Falkmer, Kreftavdelingen, St. Olavs Hospital
Professor Sture Falkmer, Morfologisk avdeling, St. Olavs Hospital
Professor Jon Florholmen, Medisinsk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge
Professor Eystein Husebye, Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus
Overlege Dag Jensen, Avdeling for radiologi, Haukeland Universitetssykehus
Overlege Hartvig Körner, Kirurgisk avdeling, Sentralsjukehuset i Rogaland
Professor Olaf W. Levang, Lungeavdelingen, St. Olavs Hospital
Overlege Øystein Mathisen, Kirurgisk avdeling, Rikshospitalet
Overlege Dag Magne Solheim, Avdeling for nuklearmedisin, Buskeruds sentralsykehus
Overlege Halfdan Sørbye, Kreftavdelingen, Haukeland Universitetssykehus
Professor Jon Arne Søreide, Kirurgisk avdeling, Sentralsjukehuset i Rogaland
Professor Jan Erik Varhaug, Kirurgisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus
Professor Morten Vatn, Medisinsk avdeling, Rikshospitalet
Professor Helge Waldum, Medisinsk avdeling, St. Olavs Hospital
Overlege Bjørn Westre, Avdeling for patologi, Ålesunds sykehus

19. Adresseliste for NNTG's styringsgruppe 1999 - 2003

Helseregion Øst

Overlege Torbjørn Iversen, Onkologisk avd., Ullevål Universitetssykehus
Avd. overlege Idar Lygren, Gastromedisinsk avd., Ullevål Universitetssykehus
Overlege Ellen Schlichting, Gastrokirurgisk avd., Ullevål Universitetssykehus

Helseregion Sør

Overlege Øystein Mathisen, Gastrokirurgisk seksjon, Rikshospitalet
Professor Morten Vatn, Gastromedisinsk avd., Rikshospitalet
Overlege Jens Bollerslev, Endokrinologisk avd., Rikshospitalet
Seksj. overlege Günther Bock, Kirurgisk klinikk, Sykehuset Telemark HF
Seksj. overlege Jostein Saar, Medisinsk klinikk, Sykehuset Telemark HF
Overlege Svein Dueland, Onkologisk avd., Det norske Radiumhospitalet

Helseregion Vest

Professor Jan Erik Varhaug, Endokrinologisk seksjon, Kirurgisk avd., Haukeland Universitetssykehus
Overlege Lars Birger Nesje, Gastroent. seksjon, Medisinsk avd., Haukeland Universitetssykehus
Professor Eystein Husebye, Endokrinol. seksjon, Medisinsk avd., Haukeland Universitetssykehus
Overlege Halfdan Sørbye, Kreftavdelingen, Haukeland Universitetssykehus
Professor Jon Arne Søreide, Gastroent. seksjon, Kirurgisk avd., Helse Stavanger HF
Professor Dagfinn Øgreid, Klinikk for kreft og blodsykdommer, Helse Stavanger HF

Helseregion Midt-Norge

Seksj. overlege Gustaf Hareide, Kirurgisk avd., Ålesund Sykehus HF
Overlege Tor Qvigstad, Medisinsk gastroenterologisk avd., St. Olavs Hospital
Professor Jon Erik Grønbech, Kirurgisk avd., St. Olavs Hospital
Professor Helge Waldum, Medisinsk Gastroenterologisk avd., St. Olavs Hospital
Professor Ursula Falkmer, Kreftavdelingen, St. Olavs Hospital
Overlege Unni Syversen, Endokrinologisk avd., St. Olavs Hospital

Helseregion Nord

Seksj. overlege Ragnar Breckan, Gastromedisinsk avd., Nordlandssykehuset HF
Overlege Barthold Vonen, Kirurgisk avd., Universitetssykehuset i Nord Norge
Professor Jon Florholmen, Medisinsk avd., Universitetssykehuset i Nord Norge
Avd. overlege Jan Norum, Kreftavdelingen, Universitetssykehuset i Nord Norge
Seksj. overlege Rolf Jorde, Medisinsk avd., Universitetssykehuset i Nord Norge

Nasjonale representanter

Klinisk kjemi: Overlege Trine Bjøro, Sentrallaboratoriet, Det norske Radiumhospitalet
Patologi: Professor Ole Petter Claussen, avd. for Patologi, Rikshospitalet
Overlege Bjørn Westre, avd. for Patologi, Ålesund Sykehus HF
Nukleærmedisin: Overlege Dag Magne Solheim, avd. for nukleærmedisin, Sykehuset Buskerud HF
Radiologi: Overlege Dag Jensen, avd. for Patologi, Haukeland Universitetssykehus