

- http://www.videnscenterfordemens.dk/fakta_om_demens/demenssygdomme/defirehyppigsteformer/319we.aspx?langid=1 (1. oktober 2009).
- McKeith I, O'Brien J, Walker Z et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol* 2007;6:305-13.
 - McKeith IG, Dickson DW, Lowe J et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-72.
 - Lippa CF, Duda JE, Grossman M et al. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology* 2007;68:812-9.
 - Burn DJ, Rowan EN, Minnett T et al. Extrapramidal features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: A cross-sectional comparative study. *Mov Disord* 2003;18:884-9.
 - Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004;17:146-57.
 - Swanberg MM, Cummings JL. Benefit-risk considerations in the treatment of dementia with Lewy bodies. *Drug Saf* 2002;25:511-23.
 - McKeith I, Fairbairn A, Perry R et al. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ* 1992;305:673-8.
 - O'Brien JT, McKeith IG, Walker Z et al. Diagnostic accuracy of 123I-FP-CIT SPECT in possible dementia with Lewy bodies. *Br J Psych* 2009;194:34-9.
 - Burns A, O'Brien J, Auriacombe S et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2006;20:732-55.
 - Dodel R, Csoti I, Ebersbach G et al. Lewy body dementia and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol* 2008;255 Suppl 5:39-47.
 - Wild R, Pettit T, Burns A. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003672.
 - Glintborg D BB. Forebyggelse af lægemiddelrelaterede problemer hos + 65-årige brugere af antipsykotika på plejehjem og i hjemmeplejen. Frederiksborg amt. 2006.
 - Colloby SJ, Fenwick JD, Williams ED et al. A comparison of (99m)Tc-HMPAO SPET changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using statistical parametric mapping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:615-22.
 - Aarsland D, Ballard C, Walker Z et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a doubleblind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009;8:594-5.
 - Goldman JG, Goetz CG, Brandabur M et al. Effects of dopaminergic medications on psychosis and motor function in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2008;23:2248-50.

Karcinoide tumorer og gobletcelle-karcinoide tumorer i appendix

Overlæge Ulrich Knigge & overlæge Carsten Palnæs Hansen

STATUSARTIKEL

Rigshospitalet,
Kirurgisk Klinik C, og
Københavns Universitet,
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet

Som det største referencecenter for gastroenteropankreatiske (GEP) neuroendokrine tumorer (NET) i Danmark får vi ofte henvendelse fra lokalsygehuse ved tilfældigt fund af karcinoide tumorer (CAT) eller gobletcelle-karcinoide tumorer (GCCAT) i appendix, der er diagnosticeret i forbindelse med appendektomi. Derfor finder vi det aktuelt at beskrive de seneste retningslinjer for behandling og kontrol af patienter med disse tumorer. Retningslinjerne er overvejende baseret på internationale oversigts- og konsensusartikler.

EPIDEMIOLOGI

GEP-NET er sjældne med en incidens på 1-4/100.000 pr. år. Heraf udgør NET i appendix 20-30% med en incidens på 0,2-0,3/100.000 pr. år [1, 2]. I den amerikanske database *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) er incidensen angivet til 0,06/100.00 pr. år, idet kun maligne appendix-NET registreres [3, 4].

Appendix-CAT udgør over 50% af alle appendixneoplasmer og diagnosticeres i 0,3-0,9% af alle appendektomier [2, 5, 6]. De ses hyppigst hos kvinder (2-3:1), hvor de ofte forekommer i en tidligere alder end hos mænd, selv om spændvidden er stor (15-50 år). I SEER-databasen diagnosticeres flertallet af de maligne CAT hos patienter over 30-års-

alderen [3, 4]. Prævalensen i autopsistudier er 8/100.000 [6].

GCCAT (adenokarcinoider, blandede eksokrine-endokrine karcinomer) optræder med en incidens på 0,05/100.000 pr. år og ses oftest hos patienter i 50-års-alderen [3, 4]. Ifølge SEER-databasen er der ingen kønsforskel [3, 4], hvilket er i modsætning til en ratio på 2:1 i opgørelser fra Mayo-klinikken [7]. Kønsforskellen kan formentlig relateres til patientregistrering, idet der i Mayo-klinikkens materiale (57 patienter over 20 år) indgik ca. 50% kvindelige patienter med metastaser til ovarierne, mens der i SEER-databasen kun forekom fjernmetastaser hos 12% af patienterne [4].



FORKORTELSER

GEP = gastro-entero-pankreatisk
NET = neuroendokrin tumor
CAT = karcinoid tumor
GCCAT = gobletcelle-karcinoid tumor
SEER = den amerikanske database *Surveillance, Epidemiology, and End Results*
WHO = World Health Organization
CgA = kromogranin-A
TNM = tumor, nodus, metastase
CT = computertomografi

PATOLOGI

Omkring 75% af CAT er lokaliseret i apex, 15% i midtappendix og 10% ved basis. Ca. 70% er < 1 cm, 20% er 1-2 cm, og 10% er > 2 cm. Næsten alle er solitære, uden gennemvækst til mesoappendix og veldifferentierede tilhørende *World Health Organization* (WHO)-2000-klassifikation 1 (benigne-lavmaligne tumorer). Tumorerne er positive for de generelle neuroendokrine markører kromogranin-A (CgA), synaptofysin og oftest for serotonin (**Figur 1**). Under 10% har spredning til regionale lymfeknuder, og mindre end 2% har fjernmetastaser til retroperitoneum eller lever [2, 6]. For de maligne CAT findes spredning til regionale lymfeknuder og fjernmetastaser hos henholdsvis 30% og 10% [4]. Regionale lymfeknudemetastaser findes hos mindre end 1% af patienterne, hvis tumor er under 2 cm og uden invasion af mesoappendix. Ved tumorer større end 2 cm med indvækst i mesoappendix findes regionale lymfeknudemetastaser hos 30% [4]. Proliferationsindeks vurderet ud fra Ki-67-indeks eller mitoseindeks er som regel henholdsvis mindre end 2% eller mindre end 20 celler pr. 20 mm² [5]. På basis af WHO-2000-klassifikationen er der af *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) udarbejdet en tumor-nodus-metastase (TNM)-klassifikation for NET, herunder appendixkarcinoider (**Tabel 1**) [8].

GCCAT er hyppigst lokaliseret til midtappendix, og ca. 50% er større end 2 cm med gennemvækst til mesoappendix [3, 4]. De er oftest kun delvist positive for CgA og synaptofysin og sjældent for serotonin. Proliferationsindeks kan ved dissemineret sygdom være højt, men er ved sygdom, der er lokaliseret til appendix, oftest mindre end 5%.

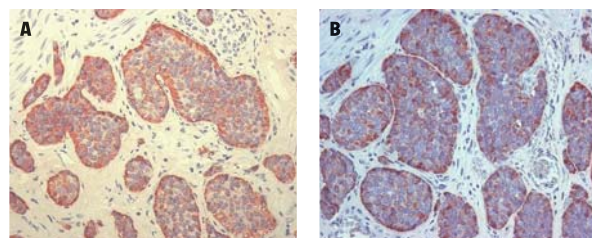
Omkring 20% af alle GCCAT findes hos patienter, der er mistænkt for ovariecancer. Dette skyldes, at GCCAT, der er udgået fra appendix, primært metastaserer til ovarier og peritoneum (karcinomatose) og således minder om og mistolkes som spredning fra en primær ovariecancer [9, 10]. Metastaser til leveren ses sjældent, men har i så fald et mere malignt forløb og et højere proliferationsindeks (Ki-67 oftest > 20%).

Det er uvist, om de små GCCAT, der tilfældigt bliver fundet i appendix, med tiden vil undergå en mere malign transformation og sprede sig som anført ovenfor.

Det er vigtigt ved den patologiske undersøgelse af såvel CAT som GCCAT i appendix at registrere lokalisation, størrelse, indvækst i mesoappendix, angioinvasion og proliferationsindeks mhp. den videre behandling, opfølgning og prognose [2, 5, 6]. Det er uafklaret, om invasion af lymfebaner og nerver har prognostisk betydning for appendix-CAT [5,

FIGUR 1

Immunhistokemisk farvning for kromogranin-A (**A**) og serotonin (**B**) i sekretoriske granula i karcinoid appendix-tumor.



TABEL 1

Tumor-nodus-metastase (TNM)-klassifikation af neuroendokrine karcinoide tumorer, der er udgået fra appendix. Nodus og metastase følger gængse definitioner.

T	
Tx	Primærtumor kan ikke vurderes
T0	Primærtumor kan ikke identificeres
T1	Primærtumor < 1 cm invaderende submukosa og muscularis propria
T2	Primærtumor < 2 cm og/eller med minimal (< 3 mm) invasion af mesoappendix
T3	Primærtumor > 2 cm og/eller med ekstensiv invasion (> 3 mm) af mesoappendix
T4	Primærtumor invaderer peritoneum eller andre organer
N	Nx, N0, N1
M	Mx, M0, M1

TABEL 2

Kirurgiske rekommandationer ud fra tumor-nodus-metastase (TNM)-klassifikation.

Stadie	T	N	M	
I	1	0	0	Appendektomi
IIA	2	0	0	Appendektomi
IIB	3	0	0	Højresidig hemikolektomi
IIIA	4	0	0	Højresidig hemikolektomi
IIIB	alle T	1	0	Højresidig hemikolektomi
IV	alle T	1	1	Højresidig hemikolektomi + metastase-resektion

6], men dette bør medtages i den patologiske beskrivelse.

SYMPTOMER

Neuroendokrine tumorer i appendix er oftest asymptomatiske og opdages tilfældigt ved den patologiske undersøgelse af resektionspræparatet efter appendektomi. CAT er associeret med appendicitis, men er sjældent udløsende årsag, da de pga. deres oftest apikale lokalisation ikke giver anledning til okklusion. Derimod kan GCCAT, der hyppigt er lokaliseret til midtappendix, forårsage appendicitis pga. okklusion af lumen. Metastaserende GCCAT opdages i forbindelse med udredning og kirurgi for udfyldning i bækkenet på mistanke om ovariecancer, men den histologiske diagnose stilles først ved den efterfølgende patologiske undersøgelse.

Hormonrelaterede symptomer ses aldrig ved GCCAT, men kan forekomme ved CAT med udbredt levermetastaser (karcinoidsyndrom).

PRÆOPERATIV DIAGNOSTIK

For CAT er dette kun aktuelt i de ganske få tilfælde af histologisk verificerede, symptomgivende metastaserende CAT. Her bør der foretages bestemmelse af plasma-CgA og 5-hydroxyendoledikesyre (5-HIAA) i døgnavur samt billeddiagnostik med computertomografi (CT) og octreotidscintigrafi. Metastaserende GCCAT bør følge samme udredning som for ovariecancer, idet en specifik præoperativ diagnose

ikke er afgørende for det efterfølgende operative indgreb.

KIRURGISK BEHANDLING AF KARCINOIDE TUMORER OG GOBLETCELLE-KARCINOIDE TUMORER

Da lokaliserede tumorer oftest først opdages ved den efterfølgende patologiske undersøgelse, er den primære behandling vanligvis appendektomi.

Hos 80-90% af patienterne er denne behandling tilstrækkelig (Tabel 2 og Figur 2). Udvidet behandling med efterfølgende højresidig hemikolektomi afhænger af tumorstørrelse, lokalisation, indvækst i mesoappendix eller karinvasion, regional lymfeknudemetastaser og proliferationsindeks (Tabel 1, Tabel 2 og Figur 2). Invasion i lymfbaner og nerver indikerer ikke i sig selv udvidet operation [1, 2, 5, 6].

Behandling af lokaliserede GCCAT efter primær appendektomi har traditionelt været højresidig hemikolektomi (Tabel 2 og Figur 2). Det er anført, at appendektomi er tilstrækkelig ved tumorer < 1 cm. Erfaringsgrundlaget savnes dog. Enkelte har foreslået, at der hos kvinder udføres højresidig hemikolektomi, salpingo-ooforektomi og omentektomi ved GCCAT, der er lokaliseret til appendix. Dette kan umiddelbart ikke anbefales, da den udviklingsmæssige sammenhæng mellem lokaliseret tumor i appendix og dissemineret sygdom ikke er afklaret, og da et sådant ekstensivt indgreb ikke mindst hos yngre kvinder er mutilerende. Desværre er denne ekstensive behandling antydnet som kirurgisk behandlingsvalg i ENETS' seneste konsensus [2], men er ikke anbefalet i andre opgørelser [1, 5-7, 10], hvor det anføres, at højresidig hemikolektomi er sufficient behandling ved GCCAT, der er lokaliseret til appendix.

Metastaserende GCCAT bør altid behandles, som var der tale om ovariecancer, dvs. med så udbredt resektion af tumor og metastaser som muligt inklusive højresidig hemikolektomi [5]. Resektionen er desværre sjældent radikal.

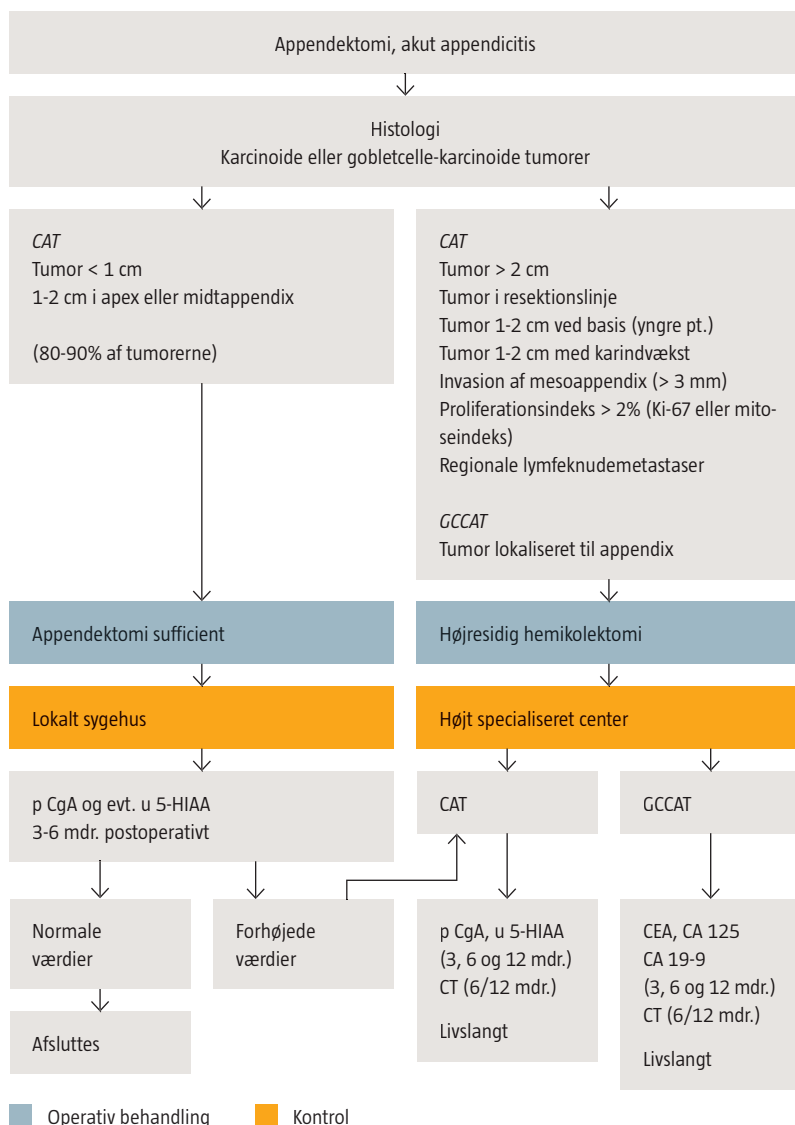
MEDICINSK BEHANDLING AF METASTASEREDE KARCINOIDE TUMORER OG GOBLETCELLE-KARCINOIDE TUMORER

Metastaserede appendix-CAT har næsten altid et lavt proliferationsindeks, hvorfor de bør behandles med interferon-alfa og ved endokrine symptomer med somatostatinanaloger. Hvis tumorer og metastaser er positive ved octreotidscintigrafi, er radionuklidbehandling med lutetium- eller yttriummærkede somatostatinanaloger en mulighed.

Behandling af metastaserede GCCAT har traditionelt været baseret på 5-fluorouracil. I dag gives behandling som ved kolorektale adenokarcinomer, dvs.

FIGUR 2

Algoritme for behandling og kontrol af karcinoide tumorer og gobletcelle-karcinoide tumorer i appendix.



CAT = karcinoide tumorer; GCCAT = gobletcelle-karcinoide tumorer; p CgA = plasma-kromogranin-A; u 5-HIAA = urin-5-hydroxyendoledikesyre; CT = computertomografi.

**FAKTABOKS**

Appendix-karcinoide tumorer (CAT) (incidens 0,2-0,6) findes i 15-50-års-alderen og gobletcelle-karcinoide tumorer (GCCAT) (incidens 0,05) findes > 30-års-alderen.

Tumorerne er oftest asymptomatiske og diagnosticeres hyppigst ved den patologiske undersøgelse efter appendektomi.

For CAT findes tumorstørrelse > 2 cm, gennemvækst af mesoappendix eller lymfeknudemetastaser hos < 15%. Hos omkring 20% af GCCAT findes spredning til ovarier og peritoneum.

Primær behandling af lokaliserede CAT er appendektomi. Den efterfølgende rekommanderede behandling er anført i Tabel 2 for såvel CAT som GCCAT. Metastaserende GCCAT behandles kirurgisk som ovariecancer.

Metastaseret CAT behandles med interferon-alfa, somatostatinanaloger og evt. radionuklider, mens GCCAT behandles med kemoterapi som kolorektal cancer.

Livslang kontrol på få centre bør udføres hos patienter med CAT med tumorstørrelse > 2 cm, gennemvækst af mesoappendix eller metastaser, samt for alle GCCAT, da recidiv hyppigt forekommer op til 15-20 år efter.

førstelinjebehandling med capecitabin og oxaliplatin. Da GCCAT er negative ved octreotidscintigrafi, er radionuklidbehandling ikke anvendelig.

OVERLEVELSE

Femårsoverlevelsen for benigne CAT er 100%, for maligne CAT 94% eller 83% for henholdsvis lokaliseret eller regional sygdom. Den tilsvarende femårsoverlevelse for GCCAT er 86% eller 74%. Ved fjernmetastaser er femårsoverlevelsen for CAT og GCCAT reduceret til henholdsvis 31% og 18% [4].

KONTROL

Hos patienter med CAT < 2 cm, R0-resektion og uden metastaser eller gennemvækst til mesoappendix tilrådes bestemmelse af plasma-CgA og evt. 5-HIAA i døgnurin efter 3-6 måneder (Tabel 1, Tabel 2 og Figur 2). Er værdierne normale, kan patienten afsluttes [2].

Hos de øvrige patienter (Tabel 1, Tabel 2 og Figur 2) bør der udføres kontrol efter tre, seks og 12 måneder og derefter halv- til helårligt med bestemmelse af plasma-CgA, døgnurin for 5-HIAA ledsaget af billeddiagnostiske undersøgelser (CT og/eller octreotidscintigrafi) – dog med større intervaller [1, 2]. Kontrollen bør være livslang, da recidiv kan forekomme op til 20 år efter.

Da patienter med maligne CAT har en øget incidens af andre cancerformer – hyppigst kolorektal cancer – bør der ved gastrointestinale symptomer udføres koloskopi eller CT-kolografi på liberal indikation [2].

Alle patienter med GCCAT – også de radikalt opererede – bør følges livslangt med plasma-CA 125, -CEA og -CA 19-9 ledsaget af CT med intervaller som anført ovenfor.

På grund af den lille patientgruppe bør opfølgende behandling og kontrol centraliseres på få centre i Danmark, som har speciel interesse, ekspertise og erfaring inden for området.

KORRESPONDANCE: Ulrich Knigge, Kirurgisk Klinik C, Rigshospitalet, 2100 København Ø. E-mail: ulrich.knigge@rh.regionh.dk

ANTAGET: 29. maj 2009

FØRST PÅ NETTET: 21. december 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Oberg K, Astrup L, Eriksson B et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part I-general overview. *Acta Oncol* 2004;43:617-25.
2. Plockinger U, Couvelard A, Falconi M et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87:20-30.
3. McCusker ME, Cote TR, Clegg LX et al. Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998. *Cancer* 2002;94:3307-12.
4. McGory ML, Maggard MA, Kang H et al. Malignancies of the appendix: beyond case series reports. *Dis Colon Rectum* 2005;48:2264-71.
5. Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg* 2003;90:1317-22.
6. Stinner B, Rothmund M. Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:729-38.
7. Pham TH, Wolff B, Abraham SC et al. Surgical and chemotherapy treatment outcomes of goblet cell carcinoid: a tertiary cancer center experience. *Ann Surg Oncol* 2006;13:370-6.
8. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451:757-62.
9. Hristov AC, Young RH, Vang R et al. Ovarian metastases of appendiceal tumors with goblet cell carcinoidlike and signet ring cell patterns: a report of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1502-11.
10. Tang LH, Shia J, Soslow RA et al. Pathologic classification and clinical behavior of the spectrum of goblet cell carcinoid tumors of the appendix. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1429-43.