

Endoskopisk ultralydskanning af patienter, hos hvem der er mistanke om neuroendokrine tumorer

Afdelingslæge Alan Patrick Ainsworth,
reservelæge Claus Wilki Fristrup,
overlæge Michael Bau Mortensen &
overlæge Henning Overgaard Nielsen

Odense Universitetshospital, Kirurgisk Afdeling A

Resume

Introduktion: Endoskopisk ultralydskanning (EUS) er en værdifuld diagnostisk undersøgelsesmetode, når man skal vurdere forandringer i og i relation til den øvre gastrointestinalkanal. Formålet med denne undersøgelse var at evaluere det diagnostiske udbytte af EUS hos patienter, hos hvem man har mistanke om neuroendokrine tumorer (NET).

Materiale og metoder: Der blev foretaget en retrospektiv analyse af data fra Odense Universitetshospital, Kirurgisk Afdeling A's EUS-database og fra patientjournaler.

Resultater: I perioden fra november 2001 til december 2006 blev 21 patienter henvist til EUS på mistanke om NET. Sytten patienter var kvinder, og fire var mænd. Medianalderen var 48 år (spændvidde: 14-93 år). Tretten patienter havde symptomer (hypoglykæmiske anfald), som tydede på et insulinom. De resterende otte patienter havde forskellige symptomer, idet der her er inkluderet patienter, som fik påvist en tumorsuspekt forandring ved et tilfælde. Hos otte patienter kunne man ikke påvise nogen patologisk forandring i eller omkring øvre del af mave-tarm-kanalen ved hjælp af EUS. Ved opfølgning var seks uden symptomer. En patient var død, og en patient var blevet opereret for ileus på grund af en malign NET lokaliseret ved ileum og med samtidige levermetastaser. Ved EUS afslørede man en tumorforandring hos 13 patienter. Syv af disse havde fået foretaget computertomografi, som havde vist normale forhold hos fire. Ultralydskanning var blevet foretaget hos otte af 13 patienter, og der var fundet normale forhold hos fire ud af otte. Alle 13 patienter, der havde en påvist suspekt forandring, blev efterfølgende opereret, idet man fandt NET af forskellig histologisk art hos 11, adenokarcinom i pancreas hos en og normale forhold hos en.

Konklusion: Med EUS kan man visualisere NET, der ikke har kunnet detekteres med andre billeddiagnostiske undersøgelsesmetoder. EUS bør foretages tidligt i undersøgelsesprogrammet, når der er mistanke om NET.

Neuroendokrine tumorer (NET) er fællesbetegnelsen for en række sjældne tumorer, der hyppigst er lokaliseret i mave-tarm-kanalen, pancreas eller lungerne [1]. Fælles for tumorerne er, at de har et malignt potentiale, men deres væksthastighed er noget mindre end de hyppigere forekommende

adenokarcinomer. Det er karakteristisk for NET, at de kan være hormonproducerende, men mindst halvdelen af tumorerne er funktionelt inaktive [1]. Manglende international konsensus vedrørende definitioner og nomenklatur har ført til forvirring omkring NET, men i 2000 lavede WHO et forslag til klassificering af NET, hvor man opdelte tumorerne efter deres histologiske differentieringsgrad, størrelse, tendens til karindvækst og proliferationsindeks [2]. Herved kan tumorerne opdeles i fire prognostiske grupper, men i opdelingen tager man ikke hensyn til, om tumorerne er hormonproducerende. Insulinomer har ofte en meget god prognose, mens gastrinomer, glukagonomer og vipomer har en lidt dårligere prognose, men dog generelt bedre end for de ikkehormonproducerende tumorer.

Mange NET er mindre end 2 cm i diameter, hvilket gør det vanskeligt at erkende dem med konventionelle billeddiagnostiske undersøgelser som ultralyd (UL)-skanning, computertomografi (CT) og magnetisk resonans (MR)-skanning. Da nogle NET som anført er metabolisk aktive, har oktreotidskanning og på det seneste også positronemissionstomografi (PET) været anvendt i udredningen [3], men da ikke alle tumorer optager sporstofferne, vil der være nogle tumorer, der ikke kan påvises med disse funktionelle billeddiagnostiske undersøgelser. Derimod kan man med endoskopisk UL-skanning (EUS) påvise selv små forandringer i mave-tarm-kanalen eller i de organer, der ligger i relation hertil, uden disse behov for at være metabolisk aktive, og anvendelsen af EUS ved mistanke om NET er en veletableret indikation for undersøgelsen [4]. Formålet med denne artikel var at beskrive vores erfaringer med anvendelse af EUS hos patienter, hos hvem man havde mistanke om NET.

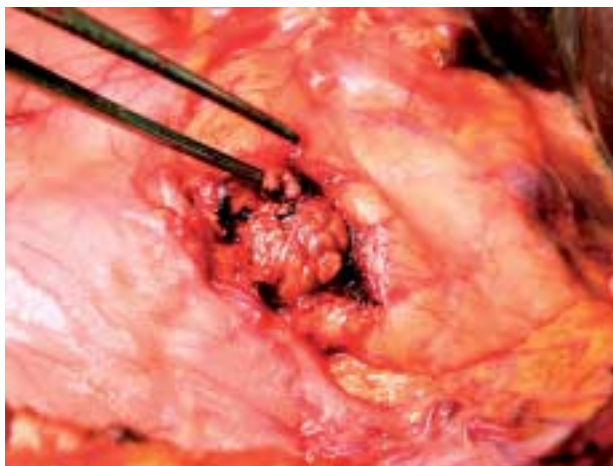
Materiale og metoder

På Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital, har vi prospektivt registreret alle patienter, der har fået udført EUS, idet denne registrering også siden medio 2001 har omfattet henvisningsdiagnosen. Journalerne på alle patienter, der i perioden fra november 2001 til december 2006 var blevet henvist til EUS på mistanke om NET, blev retrospektivt gennemgået. Fra journalerne blev følgende parametre noteret: køn, alder, symptomer på NET, udførte billeddiagnostiske undersøgelser og deres resultater, operationstype, histologisk diagnose, postoperative komplikationer og status ved opfølgning. Opfølgningsperioden sluttede i marts 2007.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL



Figur 1. Endoskopisk ultralydbillede af en neuroendokrin tumor i retroperitoneum. A: aorta; V: vena cava inferior.



Figur 2. Peroperativt billede af en neuroendokrin tumor lokaliseret i pancreas.

Resultater

I den anførte periode blev 21 patienter henvist til afdelingen med henblik på EUS, idet man havde mistanke om en NET. Sytten (81%) patienter var kvinder, og fire (19%) var mænd. Medianalderen var 48 år (spændvidde: 14-93 år). Tretten (62%) patienter havde symptomer (anfald af hypoglykæmi) tydende på et insulinom. Blandt de resterende otte patienter var der fire, hvis smerteproblematik havde ført til UL-skanning eller CT, og hvor denne undersøgelse gav mistanke om en NET. Tre patienter havde tilfældigt fået påvist en suspekt forandring i pancreas, heraf havde to multipel endokrin neoplasie type 1. Den sidste patient havde kliniske symptomer (*flushing* og diare) tydende på karcinoidt syndrom.

Hos otte patienter (syv med formodet insulinom og en med formodet karcinoid tumor) blev der fundet normale forhold ved EUS. Ved opfølgning var behandlingen af seks af disse otte patienter afsluttet fra sygehusets endokrinologiske afdeling, idet der ikke havde været yderligere symptomer. En patient (en 93-årig kvinde med formodet insulinom) var død, men patienten blev indtil sin død behandlet symptomatisk

for hypoglykæmi. Endelig var en patient (en 60-årig mand med formodet karcinoid tumor) blevet opereret for ileus tre uger efter EUS, idet man fandt en malign NET lokaliseret ved ileum samt levermetastaser.

EUS viste en (eller flere) tumor(er) hos 13 patienter (Figur 1). Alle patienter, hos hvem man med EUS havde påvist en tumor, gennemgik efterfølgende operation, hvor man fandt en eller flere tumorer hos 12 patienter, mens der var normale forhold hos en. Ni (75%) patienter havde deres tumor(er) lokaliseret i pancreas (Figur 2), mens tre (25%) havde tumorer lokaliseret i retroperitoneum. Mikroskopi viste NET af forskellig histologisk art ($n = 11$) og adenokarcinom ($n = 1$) (Tabel 1). Den præoperative diagnostik fremgår ligeledes af Tabel 1. Otte af de 13 patienter havde fået udført ekstern UL-skanning, som viste normale forhold hos fire (50%), mens syv havde fået udført en CT, hvor der ikke blev påvist tumor hos fire (57%). Herudover var der hos to patienter foretaget MR-skanning, hvor man påviste tumor hos en (en patient med en ikkehormonelt aktiv tumor), men ikke fandt tumor hos en, hvor man med EUS senere påviste en tumor (en patient med et insulinom).

Ved opfølgning var behandlingen af seks patienter afsluttet, fire patienter gik til fortsat kontrol på Kirurgisk Afdeling A, mens tre patienter gik til kontrol på Endokrinologisk Afdeling.

Diskussion

Vi fandt, at EUS var anvendelig som billeddiagnostisk undersøgelse hos patienter med formodet NET. Således viser vores opgørelse, at man med EUS kunne påvise tumorer, der ikke var set med UL-skanning, CT eller MR-skanning, og at man med EUS sjældent overså en NET. Fordelen ved at udføre EUS hos patienter med formodet NET er, dels at tumorerne er små, dels at de fleste, som i vores materiale, er lokaliseret i og omkring pancreas, som netop visualiseres godt med EUS. Man kan selvfølgelig diskutere, om det var nødvendigt at ud-

Tabel 1. Histologisk diagnose relateret til præoperativ diagnostik hos 13 patienter, der blev opereret på mistanke om neuroendokrine tumorer.

Histologisk diagnose	Tumor set med computertomografi			Tumor set med ultralydskanning		
	ja	nej	ikke udført	ja	nej	ikke udført
Inaktiv benign						
neuroendokrin tumor	2	1	1	2	1	1
Insulinom	-	-	2	-	1	1
Kombineret insulinom og glukagonom	-	1	1	-	1	1
Inaktiv neuroendokrint						
karcinom	1	-	-	1	-	-
Vipom	-	1	-	-	-	1
Karcinoid tumor	-	-	1	1	-	-
Adenokarcinom	-	1	-	-	-	1
Normale forhold	-	-	1	-	1	-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

føre EUS hos de patienter, hos hvem man med andre billeddiagnostiske undersøgelser havde påvist en tumor, men da EUS er bedre end CT til at påvise lokal nonresektabilitet hos patienter med pancreastumorer [5], har vi valgt rutinemæssigt at udføre EUS præoperativt hos alle patienter.

På grund af materialets heterogenicitet og størrelse samt undersøgelsens design giver det ikke mening at udregne EUS' sensitivitet og specificitet i denne opgørelse. Der findes i øvrigt meget få studier, hvori man angiver tal for disse [6], hvilket kan bero på, at NET er sjældne, og at der har manglet konsensus om definitionen af NET. Herudover er EUS stadig ikke er en lettilgængelig undersøgelse alle steder, hvorfor man på nogle centre fastholder udredning med andre undersøgelser. I en ny undersøgelse har man dog påvist, at den diagnostiske nøjagtighed (*accuracy*) for EUS hos patienter med formodet insulinom er 84% [7].

En anden fordel ved at bruge EUS i den præoperative udredningsstrategi er, at man har mulighed for at foretage en finålsbiopsi (FNAB) fra tumor med en *accuracy* på 75-80% [8-9]. Ingen patienter i vores materiale fik foretaget EUS-FNAB, idet vi havde valgt kun at tage disse, hvis det ændrede noget på patientens videre behandling [10], hvilket ikke var tilfældet, da alle patienter havde potentielt resektable tumorer. I forbindelse med EUS er der ud over bioptering mulighed for at injicere et farvestof i den fundne tumor [11], hvilket skulle gøre den peroperative lokalisering af tumoren lettere. På vores afdeling har vi dog ikke anvendt denne teknik endnu, men i stedet anvender vi peroperativ UL til at lokalisere den ved EUS fundne tumor og kan samtidig undersøge for andre ikke-erkendte tumorer. Endelig skal det nævnes, at EUS giver mulighed for terapi af NET, hvis patientens almentilstand er for dårlig til, at vedkommende kan tåle stor kirurgi [12].

På trods af materialets størrelse konkluderer vi, at EUS har stor værdi som billeddiagnostisk undersøgelse hos patienter, hos hvem man har mistanke om NET, idet både et »positivt« og et »negativt« fund ved undersøgelsen næsten altid stemmer.

Korrespondance: Alan Patrick Ainsworth, Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: alan.ainsworth@dadlnet.dk

Antaget: 26. november 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Arnold R. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:491-505.
2. Solcia E, Kloepffel G, Sobin LH. World Health Organization: International Histological Classification of Tumours: Histological Typing of Endocrine Tumours. Berlin: Springer, 2000.
3. Sundin A, Garske U, Orlefors H. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:69-85.
4. Ainsworth AP, Frstrup CW, Pless TK et al. Endoskopisk UL-skanning. *Ugeskr Læger* 2003;165:2383-7.
5. Kala Z, Valek V, Hlavsa J et al. The role of CT and endoscopic ultrasound in pre-operative staging of pancreatic cancer. *Eur J Radiol* 2007;62:166-9.
6. Zimmer T, Stolzel U, Bader M et al. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut* 1996;39:562-8.
7. Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N et al. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. *Endocrine* 2007;31:238-41.
8. Ardengh JC, de Paulo GA, Ferrari AP. EUS-guided FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery. *Gastrointest Endosc* 2004;60:378-4.
9. Chang F, Vu C, Chandra A et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of pancreatic neuroendocrine tumours: cytomorphological and immunocytochemical evaluation. *Cytopathology* 2006;17:10-7.
10. Mortensen MB, Pless T, Durup J et al. Clinical impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in patients with upper gastrointestinal tract malignancies. *Endoscopy* 2001;33:478-83.
11. Gress FG, Barawi M, Kim D et al. Preoperative localization of a neuroendocrine tumor of the pancreas with EUS-guided fine needle tattooing. *Gastrointest Endosc* 2002;55:594-7.
12. Jürgensen C, Schuppan D, Naser F et al. EUS-guided alcohol ablation of an insulinoma. *Gastrointest Endosc* 2006;63:1059-62.