

*Nr. 1 2002*



## **Multipel endokrin neoplasi**

*Screening, diagnostik, behandling og efterkontrol*

*Oversigt og vejledende retningslinjer udarbejdet af  
Dansk MEN-arbejdsgruppe under  
Dansk Endokrinologisk Selskab*

**Per Heden Andersen  
Jens Peter Kroustrup  
Ulla F. Feldt-Rasmussen  
Jørgen Hangaard  
Kim Brixen**

Århus Kommunehospital, medicinsk endokrinologisk afdeling M,  
Aalborg Sygehus, medicinsk endokrinologisk afdeling,  
H:S Rigshospitalet, endokrinologisk afdeling P-E,  
Odense Universitetshospital, endokrinologisk afdeling M, og  
Århus Amtssygehus, medicinsk endokrinologisk afdeling C.

© Den Almindelige Danske Lægeforening

ISSN: 1398-1560

**Løssalg af Klaringsrapporter**

kr. 40,00 + porto

Lægeforeningens forlag

Esplanaden 8A

1263 København K

Telefon 35 44 83 01

E-post forlaget@dadl.dk

**Produktion**

Lægeforeningens forlag, København

**Tryk**

Scanprint a/s, Viby J.

*Nr. 1 2002*

## **Multipel endokrin neoplasi**

*Screening, diagnostik, behandling og efterkontrol*

*Oversigt og vejledende retningslinjer udarbejdet af  
Dansk MEN-arbejdsgruppe under  
Dansk Endokrinologisk Selskab*

**Per Heden Andersen  
Jens Peter Kroustrup  
Ulla F. Feldt-Rasmussen  
Jørgen Hangaard  
Kim Brixen**

Århus Kommunehospital, medicinsk endokrinologisk afdeling M,  
Aalborg Sygehus, medicinsk endokrinologisk afdeling,  
H:S Rigshospitalet, endokrinologisk afdeling P-E,  
Odense Universitetshospital, endokrinologisk afdeling M, og  
Århus Amtssygehus, medicinsk endokrinologisk afdeling C.

## INTRODUKTION

Multipel Endokrin Neoplasi (MEN) omfatter en række sjældne, autosomt dominant arvelige syndromer med hyper- eller neoplasi af de endokrine kirtler ofte ledsaget af hyperfunktion i disse. Den molekylærbiologiske baggrund for hovedparten af MEN-syndromerne er i de seneste år blevet klarlagt, og genetiske test udføres nu rutinemæssigt. Dette har forbedret mulighederne for tidlig opsporing og profylaktisk behandling af mutationsbærere, men rejser også en række nye diskussioner med hensyn til organisering af dette arbejde.

Dansk Endokrinologisk Selskab har derfor nedsat en arbejdsgruppe mhp. udarbejdelse af nærværende klaringsrapport og etablering af en landsdækkende klinisk database for patienter med MEN. Manuskriptet har været diskuteret flere gange undervejs på offentlige møder i selskabets regi, hvor kolleger fra specialerne klinisk kemi, klinisk genetik, onkologi, endokrin kirurgi og endokrinologi har deltaget\*. Formålet med dette initiativ er at sikre systematisk implementering af de genteknologiske landvindinger samt optimal screening og ensartet behandling, kontrol og rådgivning af afficerede familier.

## DEFINITION

MEN-syndromerne er defineret som en række sygdomskomplekser med følgende karakteristika:

- Affektion af to eller flere endokrine kirtler
- Hyperplasi eller multifokal neoplasi i de afficerede kirtler
- Progression af de enkelte læsioner fra hyperplasi til adenom og evt. karcinom
- Autosomal dominant arvegang

MEN-syndromerne omfatter to hovedformer; MEN-1 og MEN-2. MEN-2-syndromet optræder endvidere i tre former: MEN-2A, MEN-2B og familiær medullær thyreoideacancer (FMTC). Manifestationerne af disse syndromer fremgår af **Tabel 1**. Med identifikationen af de molekylærbiologiske mekanismer for sygdomsudviklingen kan den fænotypiske definition af syndromerne formentlig snart erstattes af genetiske definitioner.

## MEN-1

Multipel endokrin neoplasi type 1 (MEN-1) defineres ved tilstedeværelsen af hyperplasi eller neoplasi i to eller flere af følgende organer: parathyreoidea, endokrine pancreas og adenohipofysen. Mindre hyppigt ses binyretumorer, carcinoidtumorer og lipomer. Sygdommen er sjælden med en prævalens på 40-200 per 1 mio. (1).

\*) Arbejdsgruppen takker følgende for deltagelse i udformningen af rapporten (alfabetisk rækkefølge): *Blichert-Toft M, Boye N, Charles P, Christiansen JS, Christiansen P, Eskildsen P, Godballe C, Hagen C, Hansen HS, Hessov I, Jacobsen BB, Juhl H, Jørgensen JOL, Jørgensen JV, Jørgensen K, Skovby F, Jäger AC, Kjeldsen E, Knigge U, Møllerup C, Nielsen FC, Rasmussen K, Stadil F, Sunde L, Thorsteinsson B, Weeke J, Ørntoft T og Ørskov L.*

Arbejdsgruppens aktiviteter kan følges på web-adressen: <http://www.endocrinology.dk/men.htm>.

\*\*) Serum-total-albuminkorrigeret kalcium (mmol/l) = serum-total-kalcium (mmol/l) + 1,2 × (700 - serum-albumin (µmol/l)).

## Genetik

Sygdommen nedarves autosomt dominant og har en høj penetrans, idet næsten 100% af genbærerne udvikler kliniske og/eller biokemiske symptomer inden 60-årsalderen (8). Sygdommen skyldes mutationer i et gen lokaliseret til kromosom 11 (**Fig. 1**) (9), som koder for tumorsuppressoren *menin*.

*Menin* hæmmer normalt transkriptionsfaktoren JunD (10). Mutationerne ophæver molekylets evne til at binde sig til JunD, hvilket medfører vækst, hyperplasi eller neoplasi. I Danmark er der indtil videre opsporet 11 familier med MEN-1. I disse familier er der fundet i alt otte forskellige mutationer i *menin*, medens mutation ikke har kunnet påvises i tre familier (personlig meddelelse, cand. scient. *Anne Charlotte Jäger*, Rigshospitalet).

## Primær hyperparatyroidisme

Primær hyperparatyroidisme er den hyppigste manifestation ved MEN-1 og ses hos 83-98% af alle patienter med MEN-1 (1). Patoanatomisk er der tale om diffus hyperplasi af alle fire glandler. Diagnosen beror på forhøjet serum-PTH og serum-kalcium (albumin-korrigeret\*\* eller ioniseret). Behandlingen er kirurgisk og indikationerne for operation er:

- Moderat eller svær hyperkalcæmi (serum-total-albumin-korrigeret kalcium >2,80 mmol/l eller ioniseret kalcium >1,50 mmol/l) uanset eventuelle symptomer.
- Let hyperkalcæmi (serum-total-albuminkorrigeret kalcium mellem 2,65 og 2,80 mmol/l eller serum-kalciumion mellem 1,35 og 1,50 mmol/l) og ledsagende kliniske symptomer, nyresten, nedsat knoglemineraltæthed ved DEXA-scanning eller (ved MEN-1) gastrinom.
- Hyperkalcæmi uanset sværhedsgrad (serum-total-albuminkorrigeret kalcium >2,60 mmol/l eller serum kalciumion >1,35 mmol/l) og alder <50 år.

Præoperativ lokaliseringsundersøgelse er ikke nødvendig ved førstegangsoperation, da sikker billeddiagnostisk lokalisation af parathyreoidea ikke er mulig, og da operation i alle tilfælde bør omfatte identifikation af alle fire kirtler og subtotal paratyreoidektomi efterladende 40-60 mg parathyreoideavæv. Hvis der påvises asymmetrisk hyperplasi, efterlades højst en normal stor kirtel. Af hensyn til evt. tilstedeværelse af surnumerære glandler anbefales transcervikal tymektomi i forbindelse med indgrebet. Kryopræserving af parathyreoideavæv mhp. evt. senere autotransplantation i tilfælde af hypoparatyroidisme har været foreslået, men resultaterne har været skuffende (11), og metoden er ikke taget i brug i Danmark. Total paratyreoidektomi og re-implantation af 40-60 mg parathyreoideavæv i muskulatur, fx på underarmen, anvendes sjældent i Danmark. Graft-funktion opnås ved denne procedure i næsten alle tilfælde (12). Arbejdsgruppen anbefaler, at kontrollen ved asymptomatisk hyperkalcæmi i relation til MEN-1 omfatter nedenstående parametre. Det optimale interval imellem kontrollerne er ikke kendt:

- Serum-PTH, serum-kalcium (albuminkorrigeret eller ioniseret), døgnurin-kalcium og kreatinin hver 6. måned.

Tabel 1. Manifestationer ved MEN-syndromerne.

	MEN-1 (Wermers syndrom)	MEN-2A (Sipples syndrom)	MEN-2B	FMTC
Primær hyperparatyroidisme . . . . .	86% (1)	5-35% (2-5)		
Endokrine pancreastumorer . . . . .	50% (1)			
Hypofysetumorer . . . . .	38% (1)			
Binyretumorer (fraset fækromocytomer) . . . . .	10% (1)			
Neuroendokrine tumorer . . . . .	6-7% (1, 6)			
Lipomer . . . . .	+			
Thyreoidea-C-cellehyperplasi/cancer . . . . .		70-97% (5-7)	≈100%	≈100%
Fækromocytom . . . . .		42-50% (2-5)	50%	
Kutan lichen amyloides . . . . .		(+)		
Hirschsprungs sygdom . . . . .		(+)		
Neurinomer . . . . .			≈100%	
Marfanoidt udseende . . . . .			+	

+ kan forekomme  
(+) sjældent til stede.

- Oversigt over nyrer og urinveje samt DEXA-scanning (columna lumbalis, distale underarm, collum femoris) på diagnosetidspunktet samt efter 1, 2, 5 og 10 år.

Postoperativt kontrolleres serum-kalcium og PTH efter fx en måned, hvorefter kontrollerne kan følge angivelserne i Fig. 2 og Fig. 3. Recidiv af hyperparatyroidisme efter operation ses hyppigt hos patienter med MEN-1. Før operation for recidiv af hyperparatyroidisme bør det patologiske væv søges lokaliseret ved hjælp af UL, CT eller MR-skanning samt sestamibi-scintigrafi. Ved negativt udfald eller uoverensstemmelse mellem resultaterne af disse kan man overveje at udføre arteriografi og selektiv venøs blodprøvetagning med måling af serum-PTH.

### Hypofysetumorer

Hypofysetumorer findes hos 9-65% (13) af patienterne med MEN-1 og kan give anledning til excessiv hormonproduktion, hypofyseinsufficiens i en eller flere akser og andre tumortryksymptomer. Behandling og diagnostik er ikke forskellig fra, hvad der anbefales hos patienter med tilsvarende sporadiske hypofysetumorer.

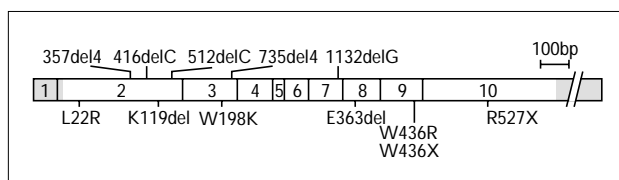


Fig. 1. Mutationer i *menin* er ansvarlige for mindst 90% af tilfældene af MEN-1. Genet blev i 1997 klonet af Chandrasekharappa et al (9) og er lokaliseret til kromosom 11. *Menin* koder for en tumorsuppressor. Figuren viser mutationer identificeret hos 15 ikke-beslægtede patienter med MEN-1. Frame-shift-mutationer er vist over diagrammet for MEN-1-genet, hvor exoner er nummererede. Grå områder translateres ikke. Deletioner, nonsense-mutationer og missense-mutationer er vist under genet. Mutationer i *menin*-genet opdateres løbende på web-sitet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>.

Reprinted with permission from Chandrasekharappa SC et al, Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia - type-1. Science 1997; 276: 404-7. (Copyright: 1997, American Association for the Advancement of Science) (9).

### Prolaktinomer

Prolaktinomet er den hyppigst forekommende hypofysetumor hos MEN-1-patienter (55-76%) (13, 14). Behandlingen er primært medicinsk med dopaminagonister. Ved store tumorer med betydende masseeffekt eller utilstrækkelig effekt af medicinsk behandling kan transsfenoidal kirurgi og strålebehandling (konventionel eller stereotaktisk) være nødvendig. Data fra et arbejde fra Burgess et al (13) tyder på at prolaktinomer hos MEN-1 patienter kan være mere aggressive end sporadiske tumorer.

Serum-PTH  
Serum-kalciumion (eller albuminkorrigeret total serum-kalcium)  
Serum-fosfat  
Serum-natrium  
Serum-kalium  
Serum-kreatinin  
Serum-glucagon  
Serum-insulin  
Serum-C-peptid  
Plasma-glukose  
Serum-gastrin  
Serum-kromogranin-A  
Serum-VIP  
Serum-PP  
Serum-FSH  
Serum-LH  
Serum-østradiol  
Serum-testosteron  
Serum-T3  
Serum-T4  
Serum-TSH  
Serum-T3-test  
Serum-ACTH  
Serum-IGF-1  
Døgnurin-cortisol  
Døgnurin-5-HIAA  
Naturin-katekolaminer

Fig. 2. Biokemiske undersøgelser ved MEN-1. Arbejdsgruppens forslag til biokemisk screeningsprogram, som foretages mindst en gang årligt hos patienter med MEN-1 samt mutationsbærere. Serumprøverne tages fastende.

### Væksthormonproducerende tumorer

Disse udgør 7-27% af hypofysetumorerne hos MEN-1-patienterne (14, 15). Den primære behandling er transsfenoidal fjernelse af adenomet. Hvis kirurgisk behandling er umulig eller utilstrækkelig samt ved recidiv, kan behandling med octreotid eller væksthormonreceptorantagonist (16) og/eller stråleterapi (konventionel eller stereotaktisk) anvendes.

### ACTH-producerende tumorer

Disse udgør 4-9% af hypofysetumorerne hos MEN-1-patienterne (14, 15). Behandlingen af ACTH-producerende hypofysetumorer er primært kirurgisk. Ved recidiv anvendes fornyet operation eller strålebehandling (konventionel eller stereotaktisk). Udredning og behandling følger samme principper som for patienter med sporadiske tumorer.

### Ikke-hormon-secernerende tumorer

Ikke-hormon-secernerende tumorer udgør ca. 24% af hypofysetumorerne hos MEN-1-patienterne. Behandlingen er, som for sporadiske tumorer, transsfenoidal adenomfjernelse ved tryksymptomer (13, 14).

### Pancreastumorer

Pancreastumorer udgør den næsthøypigste og den vanskeligst håndterbare manifestation af MEN-1. Tumorerne er multicentriske, og oftest ses hyperplasi af flere celletyper og deraf følgende hypersekretion af flere hormoner. Tumorerne er potentielt maligne, og grundet den multicentriske natur er helbredelse stort set ikke mulig, medmindre der foretages total fjernelse af pancreas og duodenum. De hyppigst forekommende tumorer er gastrinomer og insulinomer.

### Gastrinomer

Gastrinomer ses hos ca. 50% af MEN-1-patienterne. Symptomerne er recidiverende ulcera i ventrikel eller duodenum (90-95%) og diarré (33%). Gastrinomerne er multiple og ofte ekstrapankreatiske specielt med lokalisation i duodenum og i lymfeknuder omkring caput pancreatis (17). MEN-1-associerede gastrinomer kan i modsætning til sporadiske gastrinomer ikke helbredes med lokal resektion, da de er multiple og hyppigt metastaserer (18). Levermetastaser på diagnosetidspunktet ses hos 6-44% af patienterne (19-22). Størrelsen af primærtumor korrelerer med tilstedeværelsen af levermetastaser: tumor <1 cm, 4%; 1,1-2,9 cm, 28%; >3 cm, 61% (19). 10-års-overlevelse angives at være 63-93% (19-26). Lymfeknudemetastaser påvirker ikke 10-års-overlevelsen (17-26). I en større retrospektiv undersøgelse fra Tasmanien af 46 patienter med MEN-1, hvoraf 28 døde af MEN-1-relaterede sygdomme, var maligne pancreastumorer kun den fjerdehyppigste dødsårsag (15%) (25). Følgende forhold hos patienten er anført at øge sandsynligheden for malign udvikling af gastrinom: Kvinde, kort sygdomsvarighed, høje serum-gastrinverdier og stor tumor (>3 cm) (19).

Da syresekretionen kan kontrolleres effektivt med H<sub>2</sub>-blokkere eller protonpumpehæmmere, er risikoen for patienter med gastrinom i dag levermetastaser. Levermetastaser udvikledes hos 9% af patienterne i en MEN-1-population med gastrinom over en 9-års observationsperiode (19).

- UL-skanning af abdomen
- CT eller MR-skanning af abdomen
- MR-scanning af hypofysen
- Octreotid-scintigrafi

Fig. 3. Billeddiagnostiske undersøgelser, som foretages regelmæssigt, fx hvert 3. år, hos patienter med MEN-1 samt mutationsbærere, idet der ved valget af metode må tages højde for strålebelastningen. Ved positive biokemiske (se venligst Fig. 2) eller billeddiagnostiske fund må undersøgelserne målrettes herefter og evt. foretages med øget hyppighed (fx en gang årligt).

Diagnostik følger i det væsentlige retningslinierne for udredning af sporadiske gastrinomer med måling af gastrin, basal syresekretion og evt. secretintest. Billeddiagnostik kan omfatte endoskopisk UL-skanning, CT eller MR-skanning af abdomen. Somatostatinreceptor-scintigrafi er væsentlig, idet det er den mest sensitive billeddiagnostiske metode til detektion af gastrinomer i pancreas og duodenum samt af metastaser (26-30).

Før stillingtagen til evt. kirurgisk behandling bør der foretages perkutan, transhepatisk portografi med selektiv opsamling af blodprøver direkte fra pancreasvenerne til gastrinbestemmelse mhp. identifikation af det område i pancreas, hvorfra den abnorme hormonproduktion kommer, og/eller stimuleret selektiv arteriografi.

Den primære behandling ved symptomgivende hypergastrinæmi er syresekretionshæmmende medikamenter, specielt synes behandling med omeprazol effektiv. Den gennemsnitlige døgndosis er 60 mg.

Ved samtidig tilstedeværelse af hyperparatyroidisme er behandling heraf vigtig, idet et forhøjet serum-kalcium stimulerer gastrinsekretionen og dermed forværrer symptomerne (31).

Sandostatin<sup>®</sup> synes at have en god effekt på serumgastrinkoncentrationen samt den basale og stimulerede syresekretion. Desværre synes der ikke at være effekt på tumorstørrelsen (32). Sandostatin vil i udvalgte tilfælde formentlig kunne bruges som supplerende behandling.

Angående den kirurgiske behandling af gastrinomer hos MEN-1-patienter er der ved gennemgang af den foreliggende litteratur ingen konsensus. Flere grupper argumenterer for en aggressiv kirurgisk behandling af gastrinomer hos disse patienter (33-38). Baggrunden for tidlig og aggressiv kirurgisk intervention er et håb om at kunne bremse udviklingen af maligne tumorer. Imidlertid foreligger der ikke overbevisende data, som viser bedret overlevelse efter kirurgisk intervention. Kurativ kirurgi er kun mulig ved total resektion af pancreas og duodenum, idet gastrinomer/pancreastumorer hos MEN-1-patienter er multiple, og gastrinomer ofte findes samtidigt i duodenum. Desuden synes kirurgisk behandling af gastrinomer med resektion ikke at forebygge levermetastaser (20) eller at helbrede patienterne (20, 39, 40). Endelig synes gastrinomer at have et mere godartet forløb hos MEN-1-patienter end hos patienter med sporadiske gastrinomer og 10-års-overlevelsen er høj.

I større udenlandske centre findes forskellige holdninger

til den operative behandling af MEN-1-patienter med gastrinom. *Thomson et al*, University of Michigan, USA (34), opererer, når der sammen med tumor findes klar gradient ved transhepatisk selektiv venesampling. På NIH, Bethesda, USA (19, 41), opereres disse patienter, hvis tumor er større end 3 cm. Endelig har man på Bicêtre Hospital, Paris, Frankrig (39), helt opgivet operation af disse patienter, medmindre der samtidigt forekommer insulinom.

I Danmark opereres patienter med gastrinomer, såvel sporadiske som MEN-1-relaterede, primært på Rigshospitalet. Her opereres gastrinomer når tumor kan visualiseres, uanset størrelse af tumor. Rent operativt anvendes Whipples operation. Hvis de(n) visualiserede gastrinom(er) er lokaliserede til duodenum og/eller caput/corpus pancreatis vil man med Whipples operation fjerne dels de visualiserede tumorer samt alle minimale ikke-visualiserede tumorer i duodenum, hvilket udgør langt hovedparten (42, 43). Whipples operation er i amerikanske artikler beskrevet som havende stor morbiditet og mortalitet. Dette er dog næppe tilfældet hos denne patientgruppe med lille tumor/små tumorer, og hvis operationen udføres af kirurger med erfaring i denne procedure. På Rigshospitalet er der således set en lang overlevelse hos de få patienter med MEN-1, som er opereret ad modum Whipple (44).

Operation kan overvejes ved visualiseret tumor og må i særdeleshed anbefales ved malign tumor, manglende suppression af hypersekretion med relevant medicinsk behandling samt ved stor risiko for udvikling af malign tumor vurderet på baggrund af anamnesticke oplysninger (33, 45). Igangværende mutationsanalyser vil forhåbentligt bidrage med information om relationen mellem geno- og fænotype og i fremtiden muliggøre tidlig identifikation af patienter med stor risiko for udvikling af maligne tumorer.

Arbejdsgruppen finder at alle MEN-1-patienter med gastrinom bør vurderes på kirurgisk afdeling med landsfunktion i behandling og kontrol af gastrointestinale neuroendokrine tumorer.

Palliativ behandling med kemoterapi, sandostatin eller interferon, eventuelt i kombination, er en mulighed ved inoperable eller metastaserende tumorer. Der findes imidlertid ikke på nuværende tidspunkt standardprotokoller for denne behandling, og der foreligger ingen kontrollerede undersøgelser af effekten.

#### *Insulinomer*

Insulinomer optræder hos ca. 20% af patienter med MEN-1, men er sjældent maligne (ca. 15%). Behandlingen er kirurgisk med excision af tumor(erne) (1). Hvis kirurgisk behandling er umulig eller utilstrækkelig, kan behandling med sandostatin eller diazoxid forsøges, eventuelt i kombination. Maligne tumorer kan forsøges behandlet med kemoterapi (32).

#### *Ikke-hormonproducerende tumorer*

Hyppigheden af disse tumorer synes at variere meget med angivelser fra 0 til 41% (14, 33, 36, 46-48) og man må forvente, at incidensen øges væsentligt i takt med indførelsen af mere sensitive diagnostiske metoder fx endoskopisk UL-skanning

(1). Der synes at være tvivl om tumorernes maligne potentiale, idet de anføres at være maligne hos 60-92% i nogle undersøgelser (49), mens autopsistudier tyder på et mindre malignt potentiale (50).

Som ved gastrinomer hos MEN-1-patienter er der ikke international konsensus omkring den kirurgiske behandling af ikke-hormonproducerende tumorer, og den foreliggende litteratur er sparsom. I en fransk-belgisk konsensusrapport findes kirurgisk behandling indiceret ved store tumorer, ved vækst af tumor eller ved symptomer som følge af tryk fra tumor, mens man ved mindre tumorer anbefaler tilbageholdenhed med kirurgisk behandling (1). Andre anbefaler omfattende kirurgisk behandling på et tidligt tidspunkt (38). På baggrund af det tilsyneladende høje maligne potentiale opererer man i Danmark (Rigshospitalet) på nuværende tidspunkt når tumor kan verificeres billeddiagnostisk. Patienter, som er inoperable eller har metastaserende sygdom, behandles med kemoterapi eller interferon, evt. i kombination (32).

Arbejdsgruppen anbefaler at alle MEN-1 patienter med billeddiagnostisk verificerede ikke-hormonproducerende tumorer vurderes på kirurgiske afdelinger med landsfunktion i diagnostik og behandling af disse tumorer.

#### *Glucagonomer*

Glucagonproducerende tumorer ses hos ca. 3% af MEN-1-patienterne, og 50-80% af disse tumorer er maligne. Kirurgisk behandling kommer på tale, hvis der ikke kan påvises metastaser, men må også overvejes trods metastasering (49). Hvis patienten er inoperabel eller har metastatisk sygdom, er behandling med sandostatin, interferon eller kemoterapi en mulighed (32).

#### *Vipomer*

Vipomer ses hos ca. 1% af patienterne med MEN-1, og ca. 60% er maligne. Behandling er kirurgisk, hvis der ikke er metastaser (49). Hvis kirurgisk behandling ikke er mulig eller ved metastaserende sygdom, er behandling med sandostatin, interferon og kemoterapi en mulighed (32).

#### *Somatostatinomer*

Somatostatinproducerende tumorer er højmaligne, og der er ofte metastaser på diagnosetidspunktet. Hvis det findes teknisk muligt at fjerne tumor, bør den excideres (49).

#### **Binyretumorer**

Binyresygdom findes hos ca. 33% af patienterne. Histopatologisk drejer det sig om bilateral kortikal hyperplasi eller adenomer og i meget sjældne tilfælde adrenokortikalt karcinom (51). Oftest er tumorerne ikke-fungerende (51) og benigne (51, 52). Udredning/screening for binyretumorer består af CT eller MR-skanning og biokemiske undersøgelser (døgnurin-cortisol og -katekolaminer samt serum-kalium, -aldosteron, -renin og -testosteron) samt UL-vejledt biopsi. Risiko for udvikling af malign tumor synes relateret til tumorstørrelse (53, 54). Adrenalektomi er indiceret ved vækst af tumor, eller hvis tumor er større end 4 cm samt ved ACTH-afhængig hormonal hypersekretion (1).

### Kontrol af MEN-1-patienter samt mutationsbærere

Den biokemiske og billeddiagnostiske kontrol af patienter med MEN-1 samt patienter, som har fået påvist mutationer i *menin*, er omfattende. Arbejdsgruppens forslag til undersøgelsesprogram fremgår af Fig. 2 og 3.

Octreotid-scintigrafi er den bedste metode til detektion af gastrinomer (26-28), men dårlig til insulinomer og ikke-fungerende tumorer (29, 55). Billeddiagnostisk undersøgelse bør gennemføres årligt hos patienter med pancreastumorer, idet man ved valget af metoder må tage hensyn til stråledosis (14).

### Screening for MEN-1 hos slægtninge

Hvis sikker DNA-diagnostik er mulig i en given familie, bør undersøgelse for kendt mutation i *menin* være den primære undersøgelse. Alternativt må førstegradsslægtninge gennemgå undersøgelsesprogrammet som anført i Fig. 2 og 3. DNA-diagnostik anbefales gennemført hos børn i 8-10-årsalderen (1). Prænatal diagnostik på placentabiopsier er mulig. I ca. 10% af familierne med MEN-1 kan der ikke påvises mutationer i *menin* (56). I disse familier kan koblingsanalyse være en mulighed. Præimplantationsdiagnostik er teknisk mulig i de fleste familier, men vil være behæftet med stor usikkerhed.

### Screening for MEN-1 ved tilsyneladende sporadiske tumorer

Indgangen til MEN-1-patienter er ofte fund af tilsyneladende sporadiske tumorer. Nedenfor er anført i hvilke tilfælde ekstensiv udredning (se Fig. 2 og 3) for MEN-1 anbefales gennemført.

#### Primær hyperparatyroidisme

Primær hyperparatyroidisme er i ca. 99% af tilfældene sporadisk. Screening for MEN-1 (se Fig. 2 og 3) anbefales således kun:

- Ved affektion af flere glandler hos patienter med normal nyrefunktion
- Ved recidiv efter tidligere operation
- Hos patienter under 40 år
- Ved familær forekomst.

#### Pancreastumorer

10-60% af endokrine pancreastumorer er relaterede til MEN-1 (20, 37, 39, 57-61), hvorfor screening (Fig. 2 og 3) for MEN-1 anbefales gennemført hos alle patienter med endokrine pancreastumorer.

#### Hypofysetumorer

Risikoen for tilstedeværelse af MEN-1 ved tilsyneladende sporadiske hypofysetumorer synes meget lav. Der anbefales måling af serum-kalcium samt serum-PTH som eneste screening.

#### Binyretumorer

Risikoen for samtidig MEN-1 synes meget lav. Frasset måling af serum-kalcium og serum-PTH anbefales screening ikke.

#### Karcinoid tumor

Ved karcinoide tumorer lokaliseret til thymus eller bronkier anbefales screening for MEN-1 (Fig. 2 og 3). Ligeledes anbefales udredning (Fig. 2 og 3) hos alle yngre.

### Genterapi

Der er ikke på nuværende tidspunkt publiceret arbejder vedrørende genterapi ved MEN-1.

### MEN-2

Multipel endokrin neoplasie type 2 (MEN-2) defineres ved tilstedeværelsen af hyperplasi eller neoplasie i to eller flere af følgende organer: thyreoidea (C-cellehyperplasi eller medullær thyreoideacancer), parathyreoidea (primær hyperparatyroidisme) eller binyre (fæokromocytom) og findes i tre former:

- *MEN-2A*: Medullær thyreoideacancer (MTC) er den hyppigste manifestation, idet ca. 70% afficeres heraf, 42-50% udvikler fæokromocytom, mens kun 5-35% får hyperparatyroidisme. Gennemsnitsalderen for MTC, fæokromocytom og hyperparatyroidisme er henholdsvis 29, 37 og 36 år (2).
- *MEN-2B*: Patienter med MEN-2B er karakteriseret ved MTC og slimhindeneurinomer på tungen, i gastrointestinalkanalen og i cornea. Ca. 50% får fæokromocytom. Patienterne kan endvidere have et marfanoidt udseende og en række andre abnormiteter.
- *FMTC*: I nogle familier ses isoleret forekomst af MTC, og dette syndrom (familær medullær thyreoideacancer – FMTC) må på baggrund af de genetiske forhold (se nedenfor) betragtes som en variant af MEN-2.

Hypigheden af de forskellige manifestationer fremgår af Tabel 1. Incidensen af MTC er ca. 1:1.000.000/år (62, 63) og 15-25% af disse tilfælde ses i familier med kendt MEN-2 (63-66).

### Genetik

MEN-2 skyldes mutation i *RET* (*rearranged during transfection*)-proto-onkogenet lokaliseret på kromosom 10. *RET* består af 21 exons og koder for en membranreceptor (*RET*) med tyrosinkinaseaktivitet. Liganden for *RET* udgøres af *glia cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF) bundet til sin receptor (GDNF $\alpha$ -receptoren). Binding af liganden til *RET* medfører dimerisering og autofosforylering af *RET*. Den fysiologiske betydning af *RET* herunder ekspressionen i forskellige organer er endnu ikke klarlagt i detaljer.

Flertallet af de påviste mutationer i *RET* fører til erstatning af cystein med en anden aminosyre. Herved brydes en af de intramolekylære disulfidbroer, og den »frie« cystein kan binde sig til sin modpart på et andet *RET*-molekyle og derved aktivere receptoren uden medvirken af liganden. Ved MEN-2B er den hyppigste mutation lokaliseret til codon 918, hvor mutation medfører skift fra Met til Thr, hvilket leder til aktivering af *RET* uden dimerisering tilsyneladende ved at ændre substratspecificiteten af tyrosinkinase (67, 68). Forskellige enkeltbasemutationer medfører aktivering af *RET* i

Tabel 2. Mutationer i RET ved MEN-2 (modificeret efter Gagel (106)). I Danmark er mutation i codon 611 hyppigst. Data vedrørende mutationer i RET kompileres løbende på web-sitet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>.

Exon	Codon	Mutation	Syndrom	Reference
10	609	Cys→Arg/Tyr	MEN-2A/FMTC	
	611	Cys→Tyr/Trp	MEN-2A/FMTC	
	618	Cys→Ser/Gly/Arg/Phe/Ser/end	MEN-2A/FMTC	(72)
	620	Cys→Arg/Tyr/pH/Ser	MEN-2A/FMTC	(73)
	630	Cys-Gly		(73)
		Ins 6 BP		(74)
	631	Cys-Ser/Tyr		(75)
11	634	Cys→Ser/Gly/Arg/Tyr/Phe/Ser/Trp	MEN-2A/FMTC	
		Del 9 BP		(4)
		Ins 12 BP		(5)
13	768	Glu→Asp	FMTC	(75-77)
	790	Leu→Phe	FMTC, MEN-2A	(75)
	791	Tyr→pH		
14	804	Leu→Val	FMTC	
	804+806	V→M + Y→C	MEN-2B	(78)
	844			(75)
15	883		MEN-2B	(79, 80)
	891	Ala-Ser		(81)
16	918	Met→Thr	MEN-2B	

varierende omfang, som til en vis grad korrelerer med den kliniske fænotype (69, 70). Indtil videre er der ikke påvist mutationer i GDNF eller GDNF $\alpha$ -receptoren hos patienter med MEN-2 (71).

Ved opgørelse af en lang række familier fra flere lande har man kunnet opstille en sammenhæng mellem geno- og fænotype (Tabel 2). Indtil videre er disse relationer mellem geno- og fænotype dog behæftet med en del usikkerhed, og man vil indtil videre være henvist til at undersøge alle patienter med en del af MEN-2-syndromet for de andre elementer uanset mutationen. De nu kendte mutationer i RET menes at kunne forklare mere end 95% af alle tilfælde af MEN-2 (75). Ca. 9% af RET-mutationerne synes af være de novo mutationer, der stort set alle er opstået på det paternelle kromosom.

### Medullært thyreoideakarcinom

Patienter med MEN-2A har ofte allerede i barndommen C-cellehyperplasi, som over en årrække progredierer gennem nodulær hyperplasi, mikroskopisk multifokal MTC til invasiv og metastaserende MTC. Ved MEN-2A er MTC beskrevet i 4-års-alderen (82) og metastaserende MTC fra 9-14-års-alderen (82, 83). MTC hos patienter med MEN-2B er mere aggressiv og er beskrevet ned til 6-måneders-alderen (84).

Symptomerne ved MTC er en tumor på halsen samt eventuelt diarré og mavesmerter på grund af øget sekretion af en række hormoner, specielt calcitonin. MTC kan endvidere i sjældne tilfælde være årsag til Cushings syndrom pga. ektopisk sekretion af ACTH.

Ved C-celle-hyperplasi og MTC kan ofte påvises forhøjet serum-calcitonin specielt efter stimulation med pentagastrin (se nedenfor). MTC og eventuelle metastaser kan søges visualiseret ved hjælp af UL-skanning, CT og MR-skanning samt octreotid-, DMSA- eller MIBG-scintigrafi.

Tidligere har man ladet udfaldet af pentagastrintest afgøre tidspunktet, hvor patienter med risiko for MEN-2A skulle tilbydes operation. Falsk negativ pentagastrintest er

beskrevet både hos patienter med MTC, mikroskopisk MTC og C-cellehyperplasi (83, 85, 86). Testen har endvidere en falsk positiv-rate på ca. 6% (basisværdi) til 15% (stimuleret værdi) (87, 88). Det er uafklaret, om bedre analysemetoder og bedre definerede normalområder eller testbetingelser kan forbedre pentagastrintestens ydeevne. I en hollandsk serie patienter i alderen 4-18 år, hvor man udførte tyreoidektomi pga. positiv DNA-test trods negativ pentagastrintest, havde 8/8 patienter C-cellehyperplasi med små foci af carcinoma in situ (86). Tilsvarende havde 18/18 børn og unge i alderen 6-21 år C-cellehyperplasi og 14/18 MTC i en serie fra USA (85). Børn med mutationer i RET har tilsyneladende bedre prognose, hvis de opereres tidligt på grundlag af genetisk test frem for ved positiv pentagastrintest (89).

I dag tilbydes DNA-test for RET-mutation til børn i 5-6-års-alderen i familier med MEN-2A, men allerede i 6-12-måneders-alderen i familier med MEN-2B. I tilfælde af mutation tilbydes profylaktisk total tyreoidektomi. Operation i 6-8-års-alderen anbefales derfor nu internationalt ved MEN-2A (82, 83) og i 6-12-måneders-alderen ved MEN-2B (90-92). Arbejdsgruppen anbefaler, at børn i disse aldersgrupper henvises til særligt interesserede afdelinger (aktuelt Rigshospitalet og Århus Amtssygehus). Alle voksne patienter med RET-mutation bør ligeledes tilbydes operation uanset udfaldet af pentagastrintest. Disse overvejelser bygger på vores nuværende viden om sammenhæng mellem fænotype og genotype, og man kan håbe på, at nøjere kendskab til denne sammenhæng kan give anledning til mere differentierede behandlingstilbud til disse patienter.

For at undgå komplikationer i forbindelse med anæstesi og operation, skal fækromocytom udelukkes eller behandles før behandling af eventuelt andre manifestationer af MEN-2 samt hos patienter med FMTC.

Der er ikke enighed om den optimale operationsstrategi. Nogle anbefaler central lymfeknude-eksstirpation hos patienter med positiv pentagastrintest eller alder >10 år og eksstensiv lymfeknude-eksstirpation ved positiv pentagastrintest

og alder >15 år (82). Der er ikke indikation for biopsi eller bilddiagnostiske undersøgelser af glandula thyroidea før elektiv profylaktisk operation. Operationen skal kun omfatte paratyreoidektomi ved samtidig hyperparatyroidisme. MTC er ikke TSH-afhængig, og substitutionsbehandlingen justeres således, at TSH er normal.

Arbejdsgruppen foreslår, at der postoperativt foretages pentagastrintest efter 1, 6 og 12 måneder, årligt i fem år og derefter hvert andet år resten af livet. Dette kontrolprogram er empirisk baseret.

Patienter med MEN-2, som har fået påvist MTC ved finålsbiopsi, lymfeknudebiopsi eller peroperativt, behandles med total thyreoidektomi. Ved tumorer over 20 mm, hvis præoperative undersøgelser indicerer dette, eller hvis der påvises centrale lymfeknudemetastaser peroperativt, bør alle centrale lymfeknuder fjernes. Påvises der lymfeknudemetastaser i karskeden, bør der desuden udføres lateral halsdissektion. Denne kan eventuelt udføres modificeret afhængigt af den påviste metastasering. Påvises der paratrakeale lymfeknudemetastaser, skal der udføres paratrakeal dissektion med fjernelse af disse. Ved udbredning til mediastinum, kan mediastinal dissektion komme på tale via sternum-*split*.

Operationen skal omfatte paratyreoidektomi ved samtidig hyperparatyroidisme. Postoperativ kontrol og substitutionsbehandling udføres som anført i afsnittet ovenfor.

Hos patienter med ikke-radikalt opereret eller recidiv af MTC kan evt. efterladt eller ektopisk thyroideavæv søges lokaliseret præoperativt ved thyroideascintigrafi. Tilstedeværelsen af lokalt recidiv eller fjerne metastaser kan søges afklaret med en eller flere af følgende undersøgelser: UL-skanning af halsen, CT af hals, thorax og abdomen, som har en sensitivitet på ca. 50%, eller octreotid-, DMSA- eller MIBG-scintigrafi, som har en sensitivitet på 50-70% (93). Ved recidiv eller persisterende MTC opnår kun 20-30% af patienterne helbredelse ved fornyet operation (94).

Effekten af strålebehandling og kemoterapi på overlevelsen ved metastaserende MTC er ikke dokumenteret i randomiserede undersøgelser, men anvendes palliativt.

### Fæokromocytom

Patienter med MEN-2A har ofte hyperplasi af binyremarven, som kan udvikle sig til tumor (fæokromocytom). Tumorerne er oftest bilaterale, men metakrone, idet der kan gå op til 7-14 år mellem udviklingen af tumor på de to sider (95, 96). Invasion i kapslen kan ses, men tumorerne metastaserer sjældent.

Symptomerne på fæokromocytom er de samme som ved sporadiske tilfælde; hovedpine, palpitationer, nervøsitet, hypertension, arytmier eller pludselig død. For at undgå komplikationer i forbindelse med anæstesi og operation, skal fæokromocytom udelukkes eller behandles før behandling af de øvrige elementer af sygdommen.

Diagnosen stilles ved påvisning af forhøjet urin-adrenalin og urin-adrenalin/noradrenalin-ratio, medens urin-VMA ofte er normal. Tumor kan påvises ved UL-, CT- eller MR-skanning, MIBG- eller octreotid-scintigrafi.

Behandlingen af MEN-relateret fæokromocytom er som ved sporadiske tilfælde operation forudgået af medicinsk for-

behandling med dibenylin. Bilateral adrenalectomi anbefales af nogle til behandling af alle patienter med MEN-relateret fæokromocytom uanset om sygdommen er uni- eller bilateral (95). Arbejdsgruppen anbefaler dog unilateral adrenalectomi, idet der kan gå mellem 7 og 14 år mellem udviklingen af fæokromocytom på de to sider (95). Operationen kan evt. foretages laparoskopisk. Ved bilateral adrenalectomi påbegyndes substitutionsbehandling med hydrocortison og evt. mineralokortikoider. I nogle serier (97) har man med held anvendt *cortical sparing*, hvor binyrebarken på den ene eller begge sider spares.

### Primær hyperparatyroidisme

10-35% af patienterne med MEN-2A får primær hyperparatyroidisme. Også denne sygdom gennemløber en udvikling, histologisk set fra hyperplasi til adenom.

Symptomerne ved primær hyperparatyroidisme i forbindelse med MEN adskiller sig ikke fra sporadiske tilfælde.

Diagnosen stilles på forhøjet serum-kalcium (korrigeret eller ioniseret) samt forhøjet serum PTH. Differentialdiagnostisk kan nyresygdom og familær hypokalcurisk hyperkalcæmi udelukkes ved måling af serum-kreatinin og kalcium-clearance-kreatinin-clearance-ratio. For at undgå komplikationer i forbindelse med anæstesi og operation, skal fæokromocytom udelukkes eller behandles før behandling af eventuelt andre manifestationer af MEN-2 samt hos patienter med FMTC.

Indikationer for operation af primær hyperparatyroidisme ved MEN-2 er som anført under MEN-1. I modsætning til patienter med MEN-1, som sædvanligvis har hyperplasi af alle fire glandler, har patienterne med MEN-2 oftest et isoleret adenom. Påvises et solitært adenom, fjernes dette, medens de øvrige kirtler identificeres. For at nedsætte risikoen for komplicerende hypoparatyroidisme, bør dette ske forsigtigt, uden at beskadige karforsyningen og uden biopsi af normalt udseende kirtler. Hvis der fjernes et adenom og herudover en normal parathyroidea er risikoen for permanent hypoparatyroidisme omkring 5%. Hvis der ved operation for et solitært adenom efterlades mindre end to normale parathyroideaer, er der en uacceptabel øget risiko for permanent hypoparatyroidisme på omkring 10%, og stigende jo mere parathyroideaer, der fjernes som led i biopsi (98).

### Kontrol af MEN-2-patienter samt mutationsbærere

Alle patienter med RET-mutation bør følges med årlig måling af serum-kalcium og urin-katekolaminer fra 6-8-års (MEN-2A) eller 6-12-måneders-alderen (MEN-2B). Som anført ovenfor følges patienter opereret for MTC med pentagastrintest efter 1, 6 og 12 mdr., årligt i fem år og derefter hvert andet år resten af livet. Patienter, som ikke ønsker DNA-analyse udført, eller ikke ønsker sig opereret alene på baggrund af denne, bør følges med pentagastrintest, serum-kalcium og urin-katekolaminer årligt.

### Screening for MEN-2 hos slægtninge

Som anført ovenfor bør alle førstegradsslægtninge til patienter med MEN-2 tilbydes DNA-test. Hos børn tilbydes testen i 6-12-måneders- (MEN-2B) eller 5-6-års-alderen (MEN-2A). I familier med påvist RET-mutation kan MEN-2 principielt

diagnosticeres in utero ved placentabiopsi (99, 100). Præimplantationsdiagnostik er teknisk mulig i de fleste familier, men vil være behæftet med en vis usikkerhed. De gode behandlingsmuligheder ved MTC fundet ved familiescreening og den godartede natur af de øvrige sygdomsmanifestationer må indgå i rådgivningen af familierne.

### Differentialdiagnose

Fraset MEN-2 kan en række sjældne sygdomme medføre familær forekomst af MTC, primær hyperparatyreoidisme eller fæokromocytom.

*MEN-1* er omtalt i detaljer ovenfor.

*Isoleret familær hyperparatyreoidisme* er beskrevet hos ca. 70 familier (101). Flertallet af disse familier har ikke mutation i RET eller menin og det eller de afficerede gener er endnu ukendte, men er tentativt lokaliseret til kromosom 1 (101) eller 13 (102). I to familier med familær hyperparatyreoidisme uden andre manifestationer af MEN-1 er der beskrevet mutation i menin (103, 104).

*Von Hippel-Lindaus syndrom (VHL)* giver anledning til fæokromocytom (20-35%), øcelletumorer (15-20%), hæmangioblastomer i CNS og retinale angiomer. Sygdommen arves autosomt dominant. VHL-genet og tilhørende mutationer er velkarakteriserede. Klinisk og genetisk undersøgelse for VHL bør overvejes hos patienter med fæokromocytom uden RET-mutationer (105).

*Familiært fæokromocytom* forekommer også uden relation til VHL, MEN-1 og MEN-2.

*Neurofibromatose type 1* kan give anledning til fæokromocytom, hyperparatyreoidisme, karcinoid syndrom, MTC og pubertas præcox. Sygdommen skyldes mutation i genet for neurofibromin (NF-1) (106).

*Carneys triade* er myksom, plettet pigmentering og general endokrin hyperaktivitet med bl.a. testis-, binyre-, og hypofyse-tumorer. Sygdommen arves autosomt dominant og skyldes mutation i et gen på kromosom 2 (106).

### Genterapi

Enkelte forskergrupper arbejder på at etablere genterapi. Særlige enzymer, ribonukleaser, kan således kløve RET-mRNA, som indeholder mutationen Cys634Tyr, men kløver ikke den normale sekvens (107). Praktisk anvendelse af genterapi ligger imidlertid langt ude i fremtiden.

### Screening for MEN-2 ved tilsyneladende sporadiske tumorer

Identifikationen af mutationerne ansvarlige for MEN-2 rejser naturligvis spørgsmålet, hvorvidt tilsyneladende sporadiske tilfælde af hyperparatyreoidisme, MTC og fæokromocytom er uerkendte tilfælde af MEN-2.

Mutation i RET blev påvist hos 6-20% af patienter med tilsyneladende sporadisk MTC i serier fra Spanien og Japan (108, 109). Hovedparten af disse er formentlig de novo mutationer (109). Derimod havde ingen patienter med tilsyneladende sporadisk fæokromocytom mutationer i RET i to serier omfattende henholdsvis 27 og 62 patienter (110, 111). Indtil større dataserier foreligger, anbefaler arbejdsgruppen imidlertid, at følgende tilbydes DNA-analyse af RET:

- Alle patienter med MTC eller C-cellehyperplasi
- Patienter med primær hyperparatyreoidisme før 50-årsalderen
- Patienter med primær hyperparatyreoidisme med lignende tilfælde i familien
- Alle patienter med fæokromocytom (ved negativt testudfald bør disse patienter tilbydes undersøgelse for mutation i VHL).

### FAMILIEUNDERSØGELSE FOR MEN-1 OG MEN-2

Screening i forbindelse med MEN omfatter kun førstegrads-slægtninge til afficerede personer, idet begge syndromer nedarves dominant autosomt. Det er hensigtsmæssigt at lade indekspatienten informere sin familie om den pågående familieundersøgelse, før familiemedlemmerne kontaktes. CPR er behjælpelig med at lokalisere familiemedlemmer, som ikke har kontakt med den øvrige del af familien. Opsporing af familiemedlemmer i opadgående linie er imidlertid oftest kun mulig i 2-3 generationer.

#### *MEN-registret*

En landsdækkende klinisk database til registrering af MEN-patienter er i øjeblikket under etablering. Database skal være hovedansvarlig for familieopsporingen i Danmark. Familieopsporingen sker med hjælp fra CPR- og Cancerregistret. Endvidere skal database sikre konsistent dataindsamling til brug for videnskabeligt arbejde og indrapportering af data til internationale databaser. Database vil indeholde oplysninger om familierelationer, kliniske og biokemiske data samt resultatet af genetiske analyser.

De videnskabelige selskaber for relevante specialer (endokrinologi, klinisk genetik, endokrin kirurgi, øre-, næse-, hals-kirurgi, onkologi, patologi og klinisk kemi) udpeger medlemmer til en tværfaglig styregruppe for MEN-registret. MEN-registret udgiver en årsrapport.

MEN-registret skal endvidere varetage en række servicefunktioner (faglig rådgivning, udarbejdelse af informationsmateriale, web-site).

#### *Effektivitet af familieopsporing*

Historiske serier viser, at dødeligheden af MTC hos patienter identificeret ved familiescreening er mindre end hos patienter med sporadisk sygdom (63). Dette tyder afgørende på, at familiescreeningsprogrammer kan nedsætte mortalitet og morbiditet. Der foreligger ikke på nuværende tidspunkt undersøgelser af effektiviteten af screeningprogrammer for MEN-1, men man må formode, at screening af afficerede familier også her vil nedsætte morbiditet og mortalitet.

#### *Tavshedspligt*

Det kan være vanskeligt at motivere familiemedlemmer til at indgå i et omfattende kontrolprogram og eventuel profylaktisk kirurgisk behandling uden at fremlægge familiens kollektive sygdomshistorie. Dette indebærer selvsagt en risiko for at bryde tavshedspligten, som må imødegås ved at sikre sig de enkelte familiemedlemmers accept af omtale inden for familien eller ved at lade familiemedlemmerne informere hinanden.

<p><i>MEN-register</i></p> <p>Central registrering Familieopsporing Koordination af forskningsindsats</p> <p><i>Højt specialiseret afdelingscenter</i></p> <p>Familieopsporing Genetisk rådgivning Information om DNA-test DNA-test Prænatal diagnostik Primær diagnostik Profylaktisk tyreoidektomi Behandling af MTC Operation for primær hyperparatyreoidisme Operation for fæokromocytom Pentagastrintest Forskning</p> <p><i>Funktionsbærende enhed</i></p> <p>I samarbejde med højt specialiseret afdeling: Kontrol af substitutionsbehandling (binyrer, thyreoidea, hypofyse) Pentagastrintest</p> <p><i>Praktiserende læger</i></p> <p>Hjælp ved familieopsporing Indsendelse af blodprøve til DNA-test Socialmedicinske foranstaltninger Kontrol af substitutionsbehandling med Eltroxin</p>
---

Fig. 4. Organisation af opsporing, kontrol og behandling af MEN i Danmark.

Der vil ofte fra familiens side være et ønske om fælles konsultation med flere patienter fx søskende eller voksne børn og deres forældre. Det er imidlertid vigtigt også at gennemføre regelrette individuelle konsultationer for at sikre grundig individualiseret diagnostik og patientinformation.

#### *Anvendelse af biologisk materiale fra afdøde slægtninge*

Ofte vil det være muligt at foretage DNA-analyse på fx patologi præparater fra afdøde slægtninge. Retningslinier for anvendelse af biologisk materiale fra afdøde mangler imidlertid for nærværende.

#### *Opbevaring af biologisk materiale (DNA)*

Patienter og familier, hvor mutation ikke påvises ved DNA-analyse, vil ofte have gavn af fornyet DNA-analyse, når nye mutationer bliver kendt. Patienterne bør informeres om dette og anmodes om samtykke til analyse af nedfrosset DNA med henblik på senere detektion af mutationer i relation til den aktuelle sygdom. Påvises sådanne nye mutationer ved senere analyse, skal patienten og familien informeres herom.

#### *Stigmatisering*

Genetisk udredning og testning kan have en række utilsigtede negative virkninger. Viden om, at man har øget risiko for at få en alvorlig sygdom og nødvendigheden af at skulle træffe valg om profylaktisk behandling, kan være en belastning. Der foreligger desværre ingen systematiske under-

søgelser af patienternes holdning hertil. I familier med MEN er medlemmerne som regel allerede bekendt med deres øgede risiko. Da DNA-analyse i dag med stor sikkerhed kan identificere mutationsbærerne i de fleste familier og dermed også afkræfte mistanken om sygdom hos 50% af førstegrads-slægtningene, vil DNA-analyse spare disse for bekymringer og livslang kontrol.

#### *Forsikringsforhold*

I 1995 vedtog Folketinget forsikringsaftaleloven, hvor det i § 3A specificeres, at resultatet af genetiske undersøgelser ikke må oplyses eller bruges i vurderingen af opnåelse af forsikring. Ligesom alle andre er MEN-patienter forpligtede til at oplyse om der er kendskab til alvorlige sygdomme i familien, ligesom de er forpligtede til at give alle oplysninger om undersøgelser og behandling for sygdom. Afgørelsen om enkelttilfældes opnåelse af forsikring kan ankes til Forsikringsbedømmelsesnævnet, hvor der gives en faglig vurdering af de lægelige oplysninger, men heller ikke her må resultatet af en genetisk undersøgelse bruges, hverken hvis det er negativt eller positivt.

#### **Organisation af behandlingen i Danmark**

I betragtning af MEN-syndromernes sjældenhed, behovet for kompleks diagnostik og rådgivning bør ansvaret for behandlingen og screeningen af disse få familier påhvile de højt specialiserede afdelinger. Centralisering kan sikre konsistent information og behandlingstilbud til slægtninge i samme familie bosiddende i forskellige dele af landet. Praktiserende læger og funktionsbærende enheder bør imidlertid deltage i familieopsporing og efterkontrol i tæt samarbejde med den højt specialiserede afdeling/center. Arbejdsgruppens forslag til opgavefordeling er skitseret i Fig. 4.

#### *Litteratur*

- Chanson P, Cadiot G, Murat A. Management of patients and subjects at risk for multiple endocrine neoplasia type 1: MEN 1. GENEM 1. Groupe d'Etude des Neoplasies Endocriniennes Multiples de type 1. *Horm Res* 1997; 47: 211-20.
- Howe JR, Norton JA, Wells SA Jr. Prevalence of pheochromocytoma and hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A: results of long-term follow-up. *Surgery* 1993; 114: 1070-7.
- Narat SA, Sobol H, Nakamura Y, Calmettes C, Baulieu JL, Bigorgne JC et al. Linkage analysis of hereditary thyroid carcinoma with and without pheochromocytoma. *Hum Genet* 1989; 83: 353-8.
- Schuffenecker I, Billaud M, Calender A, Chambe B, Ginet N, Calmettes C et al. RET proto-oncogene mutations in French MEN 2A and FMTC families. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1939-43.
- Yamashita T, Lihara M, Okamoto J, Kanbe M, Ito Y, Kawakami M et al. Treatment of minute medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia 2A families first diagnosed by DNA analysis of RET proto-oncogene mutations: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 42-5.
- Murat A, Heymann MF, Bernat S, Dupas B, Delajarte AY, Calender A et al. Thymic and bronchial neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. GENEM1. *Presse Med* 1997; 26: 1616-21.
- Easton DF, Ponder MA, Cummings T, Gagel RF, Hansen HH, Reichlin S et al. The clinical and screening age-at-onset distribution for the MEN-2 syndrome. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 208-15.
- Bassett JH, Forbes SA, Pannett AA, Lloyd SE, Christie PT, Wooding C et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 232-44.
- Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997; 276: 404-7.
- Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, Erdos MR, Collins RM, Park SY et al. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell* 1999; 96: 143-52.

11. Caccitolo JA, Farley DR, van HJ, Grant CS, Thompson GB, Sterioff S: The current role of parathyroid cryopreservation and autotransplantation in parathyroid surgery: an institutional experience. *Surgery* 1997; 122: 1062-7.
12. Harding AD, Nichols WK, Mitchell FL. Total parathyroidectomy and autotransplantation in hyperplasia of the parathyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171: 288-90.
13. Burgess JR, Shepherd JJ, Parameswaran V, Hoffman L, Greenaway TM. Spectrum of pituitary disease in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1): clinical, biochemical, and radiological features of pituitary disease in a large MEN 1 kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2642-6.
14. Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med* 1998; 129: 484-94.
15. Brandi ML, Marx SJ, Aurbach GD, Fitzpatrick LA. Familial multiple endocrine neoplasia type I: a new look at pathophysiology. *Endocr Rev* 1987; 8: 391-405.
16. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000; 342: 1171-7.
17. Marx SJ. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. I: Vogelstein B, Kinnzler KW, eds. *The Genetic Basis of Human Cancer*. New York: McGraw-Hill, 1998: 489-506.
18. Norton JA, Doppman JL, Jensen RT: Curative resection in Zollinger-Ellison syndrome. Results of a 10-year prospective study. *Ann Surg* 1992; 215: 8-18.
19. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, Fishbein VA, Orbuch M, Strader DB et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1637-49.
20. Ruzsniowski P, Podevin P, Cadiot G, Marmuse JP, Mignon M, Vissuzaine C et al. Clinical, anatomical, and evolutive features of patients with the Zollinger-Ellison syndrome combined with type I multiple endocrine neoplasia. *Pancreas* 1993; 8: 295-304.
21. Jensen RT, Gardner JD: *Gastrinoma. I: Go VLW, ed. The Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease*. New York: Raven, 1998: 373-93.
22. Oberg K, Skogseid B, Eriksson B. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1). Clinical, biochemical and genetical investigations. *Acta Oncol*. 1989; 28: 383-7.
23. Zollinger RM. Gastrinoma: factors influencing prognosis. *Surgery* 1985; 97: 49-54.
24. Malagelada JR, Edis AJ, Adson MA, van Heerden JA, Go VL: Medical and surgical options in the management of patients with gastrinoma. *Gastroenterology* 1983; 84: 1524-32.
25. Wilkinson S, Teh BT, Davey KR, McArdle JP, Young M, Shepherd JJ: Cause of death in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg* 1993; 128: 683-90.
26. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med* 1996; 125: 26-34.
27. Termanini B, Gibril F, Doppman JL, Reynolds JC, Stewart CA, Sutliff VE et al. Distinguishing small hepatic hemangiomas from vascular liver metastases in gastrinoma: use of a somatostatin-receptor scintigraphic agent. *Radiology* 1997; 202: 151-8.
28. Corleto VD, Scopinaro F, Angeletti S, Matera A, Basso N, Poletтини E et al. Somatostatin receptor localization of pancreatic endocrine tumors. *World J Surg* 1996; 20: 241-4.
29. Kisker O, Bartsch D, Weinell RJ, Joseph K, Welcke UH, Zaraca F et al. The value of somatostatin-receptor scintigraphy in newly diagnosed endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 487-92.
30. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY, de Jong RJ, Dop FJ, de Herder WW et al. Somatostatin receptor scintigraphy in carcinoids, gastrinomas and Cushing's syndrome. *Digestion* 1994; 55 Suppl 3: 54-9.
31. Norton JA: Advances in the management of Zollinger-Ellison syndrome. *Adv Surg* 1994; 27: 129-59.
32. Mignon M, Jensen RT, eds. *Endocrine tumors of the pancreas*. Basel: Karger, 1995; 385-414.
33. Grama D, Skogseid B, Wilander E, Eriksson B, Martensson H, Cedermark B et al. Pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: clinical presentation and surgical treatment. *World J Surg* 1992; 16: 611-8; discussion 618-9.
34. Thompson NW, Bondeson AG, Bondeson L, Vinik A. The surgical treatment of gastrinoma in MEN I syndrome patients. *Surgery* 1989; 106: 1081-5; discussion 1085-6.
35. Skogseid B, Eriksson B, Lundqvist G, Lorelius LE, Rastad J, Wide L et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: a 10-year prospective screening study in four kindreds. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 281-7.
36. Veldhuis JD, Norton JA, Wells SA, Jr., Vinik AI, Perry RR. Surgical versus medical management of multiple endocrine neoplasia (MEN) type I. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 357-64.
37. Fraker DL, Norton JA, Alexander HR, Venzon DJ, Jensen RT. Surgery in Zollinger-Ellison syndrome alters the natural history of gastrinoma. *Ann Surg* 1994; 220: 320-8; discussion 328-30.
38. Thompson NW. The surgical management of hyperparathyroidism and endocrine disease of the pancreas in the multiple endocrine neoplasia type 1 patient. *J Intern Med* 1995; 238: 269-80.
39. Mignon M, Ruzsniowski P, Podevin P, Sabbagh L, Cadiot G, Rigaud D et al. Current approach to the management of gastrinoma and insulinoma in adults with multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* 1993; 17: 489-97.
40. Melvin WS, Johnson JA, Sparks J, Innes JT, Ellison EC. Long-term prognosis of Zollinger-Ellison syndrome in multiple endocrine neoplasia. *Surgery* 1993; 114: 1183-8.
41. Fraker DL, Norton JA. The role of surgery in the management of islet cell tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 805-30.
42. Proye CA. Endocrine tumours of the pancreas: an update. *Aust N Z J Surg* 1998; 68: 90-100.
43. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serrano J et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341: 635-44.
44. Stadil F, Bardram L, Gustafsen J, Efsen F: Surgical treatment of the Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg* 1993; 17: 463-7.
45. Tisell LE, Ahlman H, Jansson S, Grimelius L. Total pancreatectomy in the MEN-1 syndrome. *Br J Surg* 1988; 75: 154-7.
46. Vasen HF, Lamers CB, Lips CJ. Screening for the multiple endocrine neoplasia syndrome type I. A study of 11 kindreds in The Netherlands. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2717-22.
47. Eriksson B, Oberg K, Skogseid B: Neuroendocrine pancreatic tumors. Clinical findings in a prospective study of 84 patients. *Acta Oncol* 1989; 28: 373-7.
48. Eriksson B, Arnberg H, Lindgren PG, Lorelius LE, Magnusson A, Lundqvist G et al. Neuroendocrine pancreatic tumours: clinical presentation, biochemical and histopathological findings in 84 patients. *J Intern Med* 1990; 228: 103-13.
49. Jensen RT, Norton JA. Endocrine tumors of the pancreas. *Gastrointestinal diseases: Pathophysiology, diagnosis and management*. WB Saunders, Philadelphia 1993; 1695-721.
50. Kimura W, Kuroda A, Morioka Y. Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 933-42.
51. Skogseid B, Larsson C, Lindgren PG, Kvant E, Rastad J, Theodorsson E et al. Clinical and genetic features of adrenocortical lesions in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 76-81.
52. Skogseid B, Rastad J, Gobl A, Larsson C, Backlin K, Juhlin C et al. Adrenal lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1995; 118: 1077-82.
53. Ross NS, Aron DC. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 1990; 323: 1401-5.
54. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995; 16: 460-84.
55. Zimmer T, Stolzel U, Liehr RM, Bader M, Fett U, Hamm B et al. Somatostatin receptor scintigraphy and endoscopic ultrasound for the diagnosis of insulinoma and gastrinoma. *Dtsch Med Wochenschr* 1995; 120: 87-93.
56. Giraud S, Zhang CX, Serova-Sinilkovikova O, Wautot V, Salandre J, Buisson N et al. Germ-line mutation analysis in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related disorders. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 455-67.
57. Benya RV, Metz DC, Venzon DJ, Fishbeyn VA, Strader DB, Orbuch M et al. Zollinger-Ellison syndrome can be the initial endocrine manifestation in patients with multiple endocrine neoplasia-type I. *Am J Med* 1994; 97: 436-44.
58. Jensen RT, Fraker DL. Zollinger-Ellison syndrome. Advances in treatment of gastric hypersecretion and the gastrinoma (clinical conference). *JAMA* 1994; 271: 1429-35.
59. Vassilopoulou-Sellin R, Ajani J. Islet cell tumors of the pancreas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 53-65.
60. Mignon M, Jensen RT, eds. *Endocrine tumors of the pancreas*. Basel: Karger, 1995; 342-59.
61. Mignon M, Jensen RT, eds. *Endocrine tumors of the pancreas*. Basel: Karger, 1995; 223-39.
62. Ponder BA, Smith D. The MEN II syndromes and the role of the ret proto-oncogene. *Adv Cancer Res* 1996; 70: 179-222.
63. Hansen HS. (Medullary thyroid cancer-screening). *Ugeskr Læger* 1994; 156: 3893-6.
64. Chong GC, Behars OH, Sizemore GW, Woolner LH. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 1975; 35: 695-704.
65. Saad MF, Ordenez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS, Jr., Hickey RC et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 319-42.
66. Mutch MG, Dille WG, Sanjurjo F, DeBenedetti MK, Doherty GM, Wells SAJ et al. Germline mutations in the multiple endocrine neoplasia type 1 gene: evidence for frequent splicing defects (In Process Citation). *Hum Mutat* 1999; 13: 175-85.

67. Cirafici AM, Salvatore G, De Vita G, Carlomagno F, Dathan NA, Visconti R et al. Only the substitution of methionine 918 with a threonine and not with other residues activates RET transforming potential. *Endocrinology* 1997; 138: 1450-5.
68. Bocciardi R, Mograbi B, Pasini B, Borrello MG, Pierotti MA, Bourget I et al. The multiple endocrine neoplasia type 2B point mutation switches the specificity of the Ret tyrosine kinase towards cellular substrates that are susceptible to interact with Crk and Nck. *Oncogene* 1997; 15: 2257-65.
69. Carlomagno F, Salvatore G, Cirafici AM, De Vita G, Melillo RM, de Francisci V et al. The different RET-activating capability of mutations of cysteine 620 or cysteine 634 correlates with the multiple endocrine neoplasia type 2 disease phenotype. *Cancer Res* 1997; 57: 391-5.
70. Ito S, Iwashita T, Asai N, Murakami H, Iwata Y, Sobue G et al. Biological properties of Ret with cysteine mutations correlate with multiple endocrine neoplasia type 2A, familial medullary thyroid carcinoma, and Hirschsprung's disease phenotype. *Cancer Res* 1997; 57: 2870-2.
71. Marsh DJ, Zheng Z, Arnold A, Andrew SD, Learoyd D, Frilling A et al. Mutation analysis of glial cell line-derived neurotrophic factor, a ligand for an RET/coreceptor complex, in multiple endocrine neoplasia type 2 and sporadic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3025-8.
72. Peretz H, Luboshitsky R, Baron E, Biton A, Gershoni R, Usher S et al. Cys 618 Arg mutation in the RET proto-oncogene associated with familial medullary thyroid carcinoma and maternally transmitted Hirschsprung's disease suggesting a role for imprinting. *Hum Mutat* 1997; 10: 155-9.
73. Kitamura Y, Goodfellow PJ, Shimizu K, Nagahama M, Ito K, Kitagawa W et al. Novel germline RET proto-oncogene mutations associated with medullary thyroid carcinoma (MTC): mutation analysis in Japanese patients with MTC. *Oncogene* 1997; 14: 3103-6.
74. Musholt PB, Musholt TJ, Goodfellow PJ, Zehnbauer BA, Wells SA Jr., Moley JF: "Cold" single-strand conformational variants for mutation analysis of the RET protooncogene. *Surgery* 1997; 122: 363-70; discussion 370-1
75. Berndt I, Reuter M, Saller B, Frank-Raue K, Groth P, Grussendorf M et al. A new hot spot for mutations in the ret protooncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 770-4.
76. Boccia LM, Green JS, Joyce C, Eng C, Taylor SA, Mulligan LM. Mutation of RET codon 768 is associated with the FMTC phenotype. *Clin Genet* 1997; 51: 81-5.
77. Miyauchi A, Egawa S, Futami H, Kuma K, Obara T, Yamaguchi K. A novel somatic mutation in the RET proto-oncogene in familial medullary thyroid carcinoma with a germline codon 768 mutation. *Jpn J Cancer Res* 1997; 88: 527-31.
78. Miyauchi A, Futami H, Hai N, Yokozawa T, Kuma K, Aoki N et al. Two germline missense mutations at codons 804 and 806 of the RET proto-oncogene in the same allele in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 1-5.
79. Gimm O, Marsh DJ, Andrew SD, Frilling A, Dahia PL, Mulligan LM et al. Germline dinucleotide mutation in codon 883 of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3902-4.
80. Smith DP, Houghton C, Ponder BA. Germline mutation of RET codon 883 in two cases of de novo MEN 2B. *Oncogene* 1997; 15: 1213-7.
81. Hofstra RM, Fattoruso O, Quadro L, Wu Y, Libroia A, Verga U et al. A novel point mutation in the intracellular domain of the ret protooncogene in a family with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4176-8.
82. Dralle H, Gimm O, Simon D, Frank-Raue K, Gortz G, Niederle B et al. Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: german and austrian experience. *World J Surg* 1998; 22: 744-51.
83. Hotz HG, Runkel NS, Frank-Raue K, Raue F, Buhr HJ: Prophylactic thyroidectomy in MEN IIA: does the calcitonin level correlate with tumor spread? (In Process Citation). *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 170-3.
84. Telander RL, Zimmerman D, Sizemore GW, van HJ, Grant CS. Medullary carcinoma in children. Results of early detection and surgery. *Arch Surg* 1989; 124: 841-3.
85. Wells SA, Jr., Skinner MA: Prophylactic thyroidectomy, based on direct genetic testing, in patients at risk for the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 29-34.
86. Lips CJ, Landsvater RM, Hoppener JW, Geerdink RA, Blijham G, van Veen JM et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 1994; 331: 828-35.
87. Wion-Barbot N, Schuffenecker I, Niccoli P, Conte-Devolx B, Lecomte P, Houdent C et al. Results of the calcitonin stimulation test in normal volunteers compared with genetically unaffected members of MEN 2A and familial medullary thyroid carcinoma families. *Ann Endocrinol (Paris)* 1997; 58: 302-8.
88. Hernandez G, Simo R, Oriola J, Mesa J. False-positive results of basal and pentagastrin-stimulated calcitonin in non-gene carriers of multiple endocrine neoplasia type 2A. *Thyroid* 1997; 7: 51-4.
89. Skinner MA, Wells SA Jr. Medullary carcinoma of the thyroid gland and the MEN 2 syndromes. *Semin Pediatr Surg* 1997; 6: 134-40.
90. O'Riordain DS, O'Brien T, Crotty TB, Gharib H, Grant CS, van Heerden JA. Multiple endocrine neoplasia type 2B: more than an endocrine disorder. *Surgery* 1995; 118: 936-42.
91. Skinner MA, DeBenedetti MK, Moley JF, Norton JA, Wells SA Jr. Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 177-81; discussion 181-2.
92. Van HL, Schaap C, Sie G, Haagen AA, Gerver WJ, Freling G et al. Predictive DNA testing for multiple endocrine neoplasia 2: a therapeutic challenge of prophylactic thyroidectomy in very young children. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 568-71.
93. Tisell LE, Ahlman H, Wangberg B, Hansson G, Molne J, Nilsson O et al. Somatostatin receptor scintigraphy in medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1997; 84: 543-7.
94. Van Heerden 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 carcinoma. *Ann Surg* 1990; 212: 395-400; discussion 400.
95. De Graaf JS, Nieweg OE, Oosterkamp AE, Zwierstra RP. (Results of 25-year pheochromocytoma treatment in the Groningen Academic Hospital). *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 148-51.
96. Pomares FJ, Canas R, Rodriguez JM, Hernandez AM, Parrilla P, Tebar FJ. Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 195-200.
97. Lee JE, Curley SA, Gagel RF, Evans DB, Hickey RC. Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. *Surgery* 1996; 120: 1064-70; discussion 1070.
98. Tibblin S, Bizard JP, Bondeson AG, Bonjer J, Bruining HA, Meier F et al. Primary hyperparathyroidism due to solitary adenoma. A comparative multicentre study of early and long-term results of different surgical regimens. *Eur J Surg* 1991; 157: 511-5.
99. Huang SM, Tao BL, Tzeng CC, Liu HT, Wang WP. Prenatal molecular diagnosis of RET proto-oncogene mutation in multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Formos Med Assoc* 1997; 96: 542-4.
100. Libroia A, Verga U, Vecchi G, Banfi F, Zurleni F, Quadro L et al. Seventeen-year-long follow-up of a family affected by type 2A multiple endocrine neoplasia (MEN 2A). *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 87-92.
101. Teh BT, Farnebo F, Twigg S, Hoog A, Kytola S, Korpi-Hyovalti E et al. Familial isolated hyperparathyroidism maps to the hyperparathyroidism-jaw tumor locus in 1q21-q32 in a subset of families. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2114-20.
102. Yoshimoto K, Endo H, Tsuyuguchi M, Tanaka C, Kimura T, Iwahana H et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism with parathyroid carcinomas: clinical and molecular features. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 67-72.
103. Teh BT, Esapa CT, Houlston R, Grandell U, Farnebo F, Nordenskjold M et al. A family with isolated hyperparathyroidism segregating a missense MEN1 mutation and showing loss of the wild-type alleles in the parathyroid tumors (letter). *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1544-9.
104. Fujimori M, Shirahama S, Sakurai A, Hashizume K, Hama Y, Ito K et al. Novel V184E MEN1 germline mutation in a Japanese kindred with familial hyperparathyroidism. *Am J Med Genet* 1998; 80: 221-2.
105. Neumann HP, Berger DP, Sigmund G, Blum U, Schmidt D, Parmer RJ et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease (published erratum appears in *N Engl J Med* 1994 Dec 1; 331: 1535). *N Engl J Med* 1993; 329: 1531-8.
106. Gagel RF. Multiple Endocrine Neoplasia. I: Wilson J, Foster J, Kronenberg H, Reed Larsen P, eds. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 1627-49.
107. Parthasarathy R, Cote GJ, Gagel RF. Hammerhead ribozyme-mediated inactivation of mutant RET in medullary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59: 3911-4.
108. Scurini C, Quadro L, Fattoruso O, Verga U, Libroia A, Lupoli G et al. Germline and somatic mutations of the RET proto-oncogene in apparently sporadic medullary thyroid carcinomas. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 137: 51-7.
109. Shirahama S, Ogura K, Takami H, Ito K, Tohsen T, Miyauchi A et al. Mutational analysis of the RET proto-oncogene in 71 Japanese patients with medullary thyroid carcinoma. *J Hum Genet* 1998; 43: 101-6.
110. Bar M, Friedman E, Jakobovitz O, Leibowitz G, Lerer I, Abeliovich D et al. Sporadic pheochromocytomas are rarely associated with germline mutations in the von Hippel-Lindau and RET genes. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 707-12.
111. Brauch H, Hoepfner W, Jahnig H, Wohl T, Engelhardt D, Spelsberg F et al. Sporadic pheochromocytomas are rarely associated with germline mutations in the vhl tumor suppressor gene or the ret protooncogene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4101-4.

**Postbesørget blad  
nr. 57032 (8245 ARC)**

Adressemærkaten er udskrevet fra  
Lægeforeningens edb-register.  
Adresseændringer mv. bedes meddelt  
til DADL, Registreringsafdelingen,  
Esplanaden 8C, 1263 København K.  
(Benyt venligst ændringsmeddelelsen  
i Ugeskrift for Læger).