

# Neuroendokrina buktumörer (GEP-NET)

Nationellt vårdprogram

## Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2014-08-25	Version 1.0. Fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2015-08-25.

Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum sydöst

Vårdprogrammet publiceras enbart som pdf-dokument och finns att ladda ner på [www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se).

Nationellt vårdprogram Neuroendokrina buktumörer (GEP-NET)

ISBN: 978-91-87587-18-4

Augusti 2015

# Innehållsförteckning

SAMMANFATTNING .....	13
1. INLEDNING .....	15
1.1    Vårdprogrammets giltighetsområde .....	15
1.2    Förändringar jämfört med tidigare version.....	15
1.3    Vårdprogrammets förankring.....	15
1.4    Vårdprogramgruppens sammansättning.....	15
1.4.1    Vårdprogramgruppen .....	15
1.5    Evidensgradering .....	17
2. MÅL MED VÅRDPROGRAMMET .....	18
3. EPIDEMIOLOGI .....	19
4. SYMPTOM OCH KLINISKA FYND VID NET .....	20
4.1    Inledning .....	20
4.2    Klassiskt karcinoidsyndrom .....	20
4.3    Atypiskt karcinoidsyndrom .....	21
4.4    Diarré.....	21
4.5    Ileus och subileus .....	21
4.6    Abdominell angina.....	21
4.7    Epigastralgi, dyspepsi .....	22
4.8    Gastrointestinal blödning.....	22
4.9    Ikterus .....	22
4.10    Flush .....	22
4.11    Nekrolytiskt migrerande exantem (NME).....	22
4.12    Blekhet.....	22
4.13    "Väderbitet utseende".....	22
4.14    Hypoglykemi .....	22
4.15    Hyperglykemi .....	23
4.16    Takykardi.....	23
4.17    Blodtryckspåverkan .....	23
4.18    Hjärtsvikt.....	23
4.19    Obstruktiva besvär .....	23
5. HISTOPATOLOGI .....	24
5.1    Inledning .....	24
5.2    Ventrikel .....	26

5.2.1	Typ 1: ECL-cells-NET associerad med kronisk atrofisk gastrit .....	26
5.2.2	Typ 2: ECL-cells-NET associerad med MEN1 och Zollinger-Ellisons syndrom .....	26
5.2.3	Typ 3: Sporadisk ECL-cells-NET .....	26
5.2.4	Mindre vanliga former .....	26
5.3	Endokrina pankreas .....	26
5.4	Duodenum .....	27
5.5	Jejunum och ileum .....	27
5.6	Appendix .....	27
5.7	Kolon och rektum .....	27
5.8	TNM-klassifikation av NET (7:e utgåvan) .....	28
5.8.1	Ventrikel .....	28
5.8.2	Pankreas .....	28
5.8.3	Duodenum, ampulla, jejunum och ileum .....	29
5.8.4	Appendix .....	29
5.8.5	Kolon och rektum .....	30
5.8.6	Regionala lymfkörtlar (N) .....	30
5.8.7	Fjärrmetastaser (M) .....	30
5.8.8	Stadiumindelning .....	30
6.	DIAGNOSTIK .....	31
6.1	Inledning .....	31
6.2	Biokemisk diagnostik .....	31
6.2.1	Generella markörer .....	31
6.2.1.1	Chromogranin A .....	31
6.2.1.2	Chromogranin B .....	32
6.2.1.3	Neuronspecifikt enolas (NSE) .....	32
6.2.2	Specifika markörer .....	32
6.2.2.1	Serotonin (5-hydroxiindolättiksyra, 5-HIAA) .....	32
6.2.2.2	Gastrin .....	33
6.2.2.3	Insulin, c-peptid, proinsulin/långfasta .....	33
6.2.2.4	Glukagon .....	33
6.2.2.5	Vasoaktiv intestinal peptid, VIP .....	33
6.2.2.6	Pankreatisk polypeptid, PP .....	33
6.2.2.7	Adrenokortikotropt hormon, ACTH .....	34
6.2.2.8	Kalcitonin .....	34

6.2.2.9	Somatostatin.....	34
6.3	Endoskopi .....	34
6.4	Radiologisk diagnostik .....	34
6.5	Nuklearmedicinsk diagnostik .....	35
7.	NIVÅSTRUKTURERING OCH MULTIDISCIPLINÄR KONFERENS.....	36
8.	PRIMÄR DIAGNOSTIK, BEHANDLING OCH UPPFÖLJNING .....	38
8.1	Inledning .....	38
8.2	Ventrikel .....	38
8.2.1	Bakgrund .....	38
8.2.2	Indelning i subgrupper .....	39
8.2.2.1	Typ 1: ECLom associerad med atrofisk gastrit.....	39
8.2.2.2	Typ 2: ECLom associerad med Zollinger-Ellisons syndrom ...	39
8.2.2.3	Typ 3: Sporadisk NET i ventrikel .....	39
8.2.2.4	NEC i ventrikeln .....	39
8.2.3	Symtom.....	39
8.2.4	Prognos .....	39
8.2.5	Diagnostik.....	40
8.2.5.1	Laboratorieundersökningar .....	40
8.2.5.2	Endoskopisk utredning.....	40
8.2.5.3	Radiologisk utredning .....	40
8.2.5.4	Nuklearmedicinsk utredning .....	40
8.2.6	Histopatologi, stadium- och gradindelning .....	41
8.2.7	Multidisciplinär konferens .....	41
8.2.8	Behandling .....	41
8.2.8.1	Kirurgisk behandling.....	41
8.2.8.2	Systembehandling.....	41
8.2.9	Uppföljning.....	42
8.2.10	Vårdnivå .....	42
8.3	Endokrin pankreas .....	42
8.3.1	Bakgrund .....	42
8.3.2	Indelning i subgrupper .....	43
8.3.2.1	Funktionella tumörer .....	43
8.3.2.2	Icke-funktionella tumörer .....	43
8.3.3	Prognos .....	43
8.3.4	Diagnostik.....	44

8.3.4.1	Laboratorieundersökningar .....	44
8.3.4.2	Genetisk utredning .....	44
8.3.4.3	Endoskopisk utredning .....	44
8.3.4.4	Radiologisk utredning .....	44
8.3.4.5	Nuklearmedicinsk utredning .....	44
8.3.5	Histopatologi, stadium- och gradindelning .....	44
8.3.6	Multidisciplinär konferens .....	45
8.3.7	Behandling .....	45
8.3.7.1	Kirurgisk behandling .....	45
8.3.7.2	Lokal behandling av levermetastaser (se även kapitel 9) .....	45
8.3.7.3	Systembehandling .....	45
8.3.8	Uppföljning .....	46
8.3.9	Vårdnivå .....	46
8.3.10	Incidentalom i pankreas .....	47
8.4	MEN 1 .....	47
8.4.1	Bakgrund .....	47
8.4.2	Prognos .....	48
8.4.3	Diagnostik .....	49
8.4.3.1	Laboratorieundersökningar .....	49
8.4.3.2	Genetisk utredning .....	49
8.4.3.3	Endoskopisk, radiologisk och nuklearmedicinsk utredning ...	49
8.4.4	Histopatologi, stadium- och gradindelning .....	49
8.4.5	Multidisciplinär konferens .....	49
8.4.6	Behandling .....	50
8.4.6.1	Kirurgisk behandling av pankreas .....	50
8.4.6.2	Systembehandling .....	50
8.4.7	Uppföljning .....	50
8.4.8	Vårdnivå .....	50
8.5	Duodenum .....	51
8.5.1	Bakgrund .....	51
8.5.2	Indelning i subgrupper .....	51
8.5.2.1	Funktionella tumörer .....	51
8.5.2.2	Icke-funktionella tumörer .....	51
8.5.3	Symtom .....	51
8.5.4	Prognos .....	52

8.5.5	Diagnostik.....	52
8.5.5.1	Laboratorieundersökningar.....	52
8.5.5.2	Genetisk utredning.....	52
8.5.5.3	Endoskopisk utredning.....	52
8.5.5.4	Radiologisk utredning.....	52
8.5.5.5	Nuklearmedicinsk utredning.....	52
8.5.6	Histopatologi, stadium- och gradindelning.....	53
8.5.7	Multidisciplinär konferens.....	53
8.5.8	Behandling.....	53
8.5.8.1	Kirurgisk behandling.....	53
8.5.8.2	Lokal behandling av levermetastaser (se även kapitel 9).....	53
8.5.8.3	Systembehandling.....	54
8.5.9	Uppföljning.....	54
8.5.9.1	Radikalt opererade (oftast stadium I–IIIB).....	54
8.5.9.2	Icke-radikalt opererade/ej opererade/återfall.....	54
8.5.10	Vårdnivå.....	54
8.6	Tunntarm.....	55
8.6.1	Bakgrund.....	55
8.6.2	Indelning.....	55
8.6.3	Symtom.....	55
8.6.4	Prognos.....	56
8.6.5	Diagnostik.....	56
8.6.5.1	Laboratorieundersökningar.....	56
8.6.5.2	Genetisk utredning.....	56
8.6.5.3	Endoskopisk utredning.....	56
8.6.5.4	Radiologisk utredning.....	56
8.6.5.5	Nuklearmedicinsk utredning.....	56
8.6.5.6	Ekokardiografi.....	57
8.6.6	Histopatologi, stadium- och gradindelning.....	57
8.6.7	Multidisciplinär konferens.....	57
8.6.8	Behandling.....	57
8.6.8.1	Kirurgisk behandling.....	57
8.6.8.2	Lokal behandling av levermetastaser (se även kapitel 9).....	59
8.6.8.3	Systembehandling.....	59
8.6.9	Nutrition.....	59

8.6.10	Karcinoid hjärtsjukdom .....	59
8.6.11	Uppföljning.....	59
8.6.12	Vårdnivå .....	60
8.7	Appendix.....	60
8.7.1	Bakgrund .....	60
8.7.2	Indelning i subgrupper.....	60
8.7.3	Symtom.....	60
8.7.4	Prognos .....	61
8.7.5	Diagnostik.....	61
8.7.5.1	Laboratorieundersökningar .....	61
8.7.5.2	Genetisk utredning.....	61
8.7.5.3	Radiologisk utredning .....	61
8.7.5.4	Nuklearmedicinsk utredning .....	61
8.7.6	Histopatologi, stadium- och gradindelning .....	61
8.7.7	Multidisciplinär konferens .....	61
8.7.8	Behandling .....	62
8.7.8.1	Kirurgisk behandling.....	62
8.7.8.2	Systembehandling.....	62
8.7.9	Uppföljning.....	62
8.7.9.1	Radikalt opererad appendix-NET .....	62
8.7.9.2	Icke-radikalt opererade/ej opererade.....	62
8.7.10	Vårdnivå .....	62
8.8	Kolon.....	63
8.8.1	Bakgrund .....	63
8.8.2	Symtom.....	63
8.8.3	Prognos .....	63
8.8.4	Diagnostik.....	63
8.8.4.1	Laboratorieundersökningar .....	63
8.8.4.2	Genetisk utredning.....	63
8.8.4.3	Endoskopisk utredning.....	63
8.8.4.4	Radiologisk utredning .....	63
8.8.4.5	Nuklearmedicinsk utredning .....	64
8.8.5	Histopatologi, stadium- och gradindelning .....	64
8.8.6	Multidisciplinär konferens .....	64
8.8.7	Behandling .....	64



8.8.7.1	Kirurgisk behandling.....	64
8.8.7.2	Lokal behandling av levermetastaser (se även kapitel 9).....	64
8.8.7.3	Systembehandling.....	64
8.8.8	Uppföljning.....	65
8.8.8.1	Radikalt opererade .....	65
8.8.8.2	Icke-radikalt opererade/ej opererade.....	65
8.8.9	Vårdnivå .....	65
8.9	Rektum.....	65
8.9.1	Bakgrund .....	65
8.9.2	Symtom.....	65
8.9.3	Prognos .....	66
8.9.4	Diagnostik.....	66
8.9.4.1	Laboratorieundersökning.....	66
8.9.4.2	Genetisk utredning.....	66
8.9.4.3	Endoskopisk utredning.....	66
8.9.4.4	Radiologisk utredning .....	66
8.9.4.5	Nuklearmedicinsk utredning .....	66
8.9.5	Histopatologi, stadium- och gradindelning .....	67
8.9.6	Multidisciplinär konferens .....	67
8.9.7	Behandling.....	67
8.9.7.1	Kirurgisk behandling.....	67
8.9.7.2	Lokal behandling av levermetastaser (se även kapitel 9).....	67
8.9.7.3	Systembehandling.....	67
8.9.8	Uppföljning.....	68
8.9.8.1	Radikalt opererade .....	68
8.9.8.2	Icke-radikalt eller tveksamt radikalt opererade/ej opererade.....	68
8.9.9	Vårdnivå .....	68
8.10	Neuroendokrin cancer.....	68
8.10.1	Bakgrund .....	68
8.10.2	Indelning i subgrupper.....	69
8.10.3	Symtom.....	69
8.10.4	Prognos .....	69
8.10.5	Diagnostik.....	69
8.10.5.1	Genetisk utredning.....	69
8.10.5.2	Endoskopisk utredning.....	69

8.10.5.3	Radiologisk utredning .....	69
8.10.5.4	Nuklearmedicinsk utredning .....	69
8.10.6	Histopatologi, stadium- och gradindelning .....	69
8.10.7	Multidisciplinär konferens .....	70
8.10.8	Behandling .....	70
8.10.8.1	Kirurgisk behandling.....	70
8.10.8.2	Systembehandling.....	70
8.10.9	Uppföljning.....	70
8.10.10	Vårdnivå .....	70
9.	BEHANDLINGSMETODER .....	71
9.1	Kirurgi .....	71
9.1.1	Peritoneal metastasering.....	71
9.1.2	Lymfkörtelmetastaser .....	71
9.1.3	Levermetastaser .....	72
9.1.4	Fjärrmetastaser .....	72
9.2	Ablativa metoder för att behandla levermetastaser.....	72
9.2.1	Radiofrekvens-abladering (RF).....	72
9.2.2	Ablation med laser (LITT) eller mikrovågor .....	73
9.2.3	Leverartärembolisering .....	73
9.2.4	Partikelembolisering .....	73
9.2.5	Kemoembolisering.....	73
9.2.6	SIR-T .....	74
9.2.7	Levertransplantation.....	74
9.3	Behandling med radioisotop-kopplade peptider .....	74
9.3.1	Radioaktiv peptidbehandling .....	74
9.3.2	Indikation .....	75
9.3.3	Några kriterier för att starta behandlingen .....	75
9.3.4	Biverkningar .....	75
9.3.5	Förberedelser .....	75
9.3.6	Efter behandlingen .....	76
9.4	Onkologisk/medicinsk behandling.....	76
9.4.1	Somatostatinanaloger.....	76
9.4.2	Alfa-interferon .....	78
9.4.3	Cytostatika.....	79
9.4.3.1	Streptozotocin och 5-fluorouracil.....	79

9.4.3.2	Temozolomid +/- capecitabin .....	80
9.4.3.3	Cisplatin/karboplatin + etoposid.....	80
9.4.4	mTOR-hämmare .....	80
9.4.5	Tyrosinreceptorkinashämmare .....	80
9.4.6	Symtomlindrande behandling .....	80
9.4.6.1	Behandling av diarré .....	81
9.4.6.2	Behandling av ökad saltsyraproduktion .....	81
9.4.6.3	Behandling av hypoglykemi.....	81
9.4.6.4	Behandling vid skelettmetastasering.....	81
10.	NUTRITION.....	82
10.1	Syfte med nutritionsbehandling .....	82
10.2	Att bedöma nutritionsstatus .....	82
10.2.1	Screening.....	82
10.2.2	Risk för undernäring.....	82
10.3	Nutritionsbehandling vid NET i tunntarm .....	83
10.3.1	Supplementering.....	83
10.3.2	Kostråd.....	83
10.3.3	Vätskeersättning.....	83
10.3.4	Kost med anpassad konsistens .....	84
11.	PSYKOSOCIALT OMHÄNDERTAGANDE.....	85
12.	OMVÅRDNADSASPEKTER.....	86
12.1	Omvårdnad vid cytostatikabehandling .....	86
12.1.1	Informationssamtal .....	86
12.1.2	Att behandla biverkningar .....	86
12.1.2.1	Illamående och kräkningar .....	86
12.1.2.2	Att förebygga och lindra illamående och kräkningar.....	86
12.1.2.3	Behandlingsrekommendationer vid akut illamående.....	87
12.1.2.4	Behandlingsrekommendationer vid fördröjt illamående .....	87
12.1.2.5	Alopeci/hårförlust.....	88
12.1.2.6	Symtom från hud och naglar .....	88
12.1.2.7	Neurologiska symtom och hörselpåverkan .....	88
12.1.2.8	Njurfunktion .....	88
12.1.2.9	Mage och tarm.....	89
12.1.2.10	Vätskeretention .....	89
12.1.2.11	Reproduktion.....	89

12.2	Omvårdnad vid målinriktade behandlingar.....	89
12.2.1	Informationssamtal .....	89
12.2.2	Att behandla biverkningar .....	89
12.3	Omvårdnad vid lutetiumbehandling .....	90
12.3.1	Informationssamtal .....	90
12.3.2	Förberedelser .....	90
12.3.3	Administrering .....	90
12.3.4	Eftervård.....	90
12.3.5	Biverkningar .....	91
12.3.6	Strålskyddsåtgärder vid lutetiumbehandling .....	91
12.3.7	Utskrivningsplanering .....	91
12.4	Kontaktsjuksköterska .....	91
13.	PALLIATIV VÅRD OCH PALLIATIVA INSATSER .....	93
13.1	Riktlinjer och register .....	93
14.	KVALITETSINDIKATORER .....	94
15.	KVALITETSREGISTER OCH HÄLSOEKONOMI .....	95
16.	REFERENSER OCH LÄNKAR.....	97
BILAGA 1	Förkortningar.....	101
BILAGA 2	Gobletcellscancer .....	102
BILAGA 3	Utredning vid nutritionsbesvär .....	104
BILAGA 4	Patientföreningen Carpa .....	107
BILAGA 5	SIR-T.....	108
BILAGA 6	Datortomografiprotokoll – trefasteknik.....	110

## SAMMANFATTNING

Startskottet för att arbeta fram ett nationellt vårdprogram och register för neuroendokrina tumörer (NET) gick 2009. Målet med detta vårdprogram och det kommande registret har varit att

- skapa en likvärdig vård för alla patienter med dessa tumörer
- ge behandlingsrekommendationer till vårdgivare
- registrera följsamheten av rekommendationerna
- studera förekomsten av tumörsjukdomen och överlevnaden för patienterna.

Fram till nyligen har begreppet karcinoid använts för att beteckna tumörer av neuroendokrint ursprung. I detta vårdprogram har vi övergått till att enbart använda NET, vilket är den benämning som man enats om internationellt. Vårdprogrammet omfattar inledningsvis gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET) medan det framtida registret inledningsvis kommer att registrera NET i tunntarmen.

I detta vårdprogram kommer vi inte att hantera MANEC (blandtumörer). Dock beskrivs gobletcellscancer i en bilaga (bilaga 2) eftersom dessa tumörer historiskt hanterats vid endokrinkirurgiska och endokrinonkologiska enheter.

Nyligen har man internationellt kommit överens om att man även vid NET ska använda patologins TNM-klassifikation och gradindelning, som sedan länge använts för en rad andra tumörsjukdomar. Trots ofullständig kunskap om exakt prevalens och incidens av NET vet vi att antalet diagnostiserade fall har ökat kraftigt och att man lever länge med sin sjukdom. Patienterna kan under olika faser av sjukdomen behöva behandlas både på kirurgiska och medicinska eller onkologiska kliniker samt inom primärvården. Detta ställer höga krav på sjukvårdens alla instanser och ökar behovet av kontinuerligt stöd och information. Därför rekommenderar vi kontaktsjuksköterskor för dessa patienter.

Antalet behandlingsmetoder för patienter med NET har på senare tid ökat, vilket också framgår av detta vårdprogram. Evidensgraden för nyttan av de individuella behandlingarna får generellt sett anses som låg vad gäller förlängd överlevnad, då randomiserade studier ofta saknas. Däremot finns både kunskap och erfarenhet av att flera behandlingar ökar livskvaliteten med hänsyn till symtomlindring. Minskning av symtom möjliggör också hälsoekonomiska vinster, i och med att patienter i arbetsför ålder i högre utsträckning klarar av sitt arbete med hjälp av tumörreducerande ingrepp och behandlingar eller läkemedel. Behandlingen av patienter med NET strävar sålunda ofta till symtomlindring med förlängd progressionsfri överlevnad snarare än bot. Denna patientgrupp har ofta en lång överlevnad varför symtomlindring är av mycket stor betydelse.

Vad gäller den föreslagna nivåstruktureringen i programmet är det viktigt att påpeka att behandlingsförloppet är en dynamisk process där patienten kan handläggas på olika vårdnivåer under olika sjukdomsfaser.

Vårdprogrammet är inte skrivet som en lärobok inom ämnet NET och måste givetvis revideras med jämna mellanrum då förhoppningsvis nya kliniska studier inom området förändrar indikationerna för olika behandlingar. Eftersom kostnaden för många av behandlingsmetoderna är hög och evidensgraden ofta låg är det viktigt att majoriteten av patienterna diskuteras på en multidisciplinär konferens. Där tar man alltid individuell hänsyn till patientens symtom, fysiologiska tillstånd och önskemål, samt primärtumörens anatomiska lokalisation, TNM-klassifikation och grad.

# 1. INLEDNING

## 1.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammets giltighetsområde är neuroendokrina tumörer i ventrikel, duodenum, endokrina pankreas, tunntarm, appendix, kolon och rektum.

I bilaga 1 finns en förteckning över förkortningar som används i vårdprogrammet.

## 1.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Detta är det första nationella vårdprogrammet för GEP-NET.

## 1.3 Vårdprogrammets förankring

Initiativet till det nationella vårdprogrammet för GEP-NET kom från planeringsgruppen för endokrina buktumörer. Arbetet har förankrats i Regionalt cancercentrum Sydöst, Svensk Förening för Endokrin Kirurgi, Svenska Endokrinologföreningen, Svensk Onkologisk Förening, Svensk Förening för Patologi och patientföreningen Carpa.

Innehållet i vårdprogrammet har reviderats efter att vi har fått synpunkter från Svensk Förening för Bild- och Funktionsmedicin, Svensk Gastroenterologisk Förening, Svensk Sjuksköterskeförening, Svensk Förening för Övre Abdominell Kirurgi, Dietisternas Riksförbund, Svensk Förening för Palliativ Medicin och Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad.

## 1.4 Vårdprogramgruppens sammansättning

I juni 2010 bildades en nationell multidisciplinär och multiprofessionell grupp för att handlägga neuroendokrina tumörer i ventrikel, duodenum, endokrina pankreas, tunntarm, appendix, kolon och rektum.

### 1.4.1 Vårdprogramgruppen

Juhlin Claes, ordförande, överläkare/docent  
Kirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Calissendorff Jan, överläkare  
Endokrinsektionen, VO Internmedicin, Södersjukhuset, Stockholm

Edekling Thomas, överläkare  
Kirurgiska kliniken, Blekingesjukhuset Karlskrona

Gimm Oliver, överläkare/professor  
Kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset Linköping

Hellman Per, överläkare/professor

Institutionen för kirurgiska vetenskaper, Uppsala universitet, Uppsala  
Sektionen för endokrinkirurgi, kirurgkliniken, Akademiska sjukhuset,  
Uppsala

Johanson Viktor, överläkare/med. dr  
Sektionen för endokrinkirurgi, verksamheten för kirurgi, Sahlgrenska  
Universitetssjukhuset, Göteborg

Larsson Gunnel, leg. sjuksköterska/universitetslektor  
Institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet, Uppsala

Lind Agneta, leg. dietist  
Sektionen för endokrinologi, diabetologi och metabolism, verksamheten för  
medicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Nilsson Ola, överläkare/professor  
Laboratoriet för klinisk patologi och cytologi, Sahlgrenska  
Universitetssjukhuset, Göteborg

Nordanger Tina, leg. sjuksköterska  
Kirurgiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Nordenström Erik, överläkare/med. dr  
Kirurgiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Saarela Marie, leg. sjuksköterska  
Sektionen för onkologisk endokrinologi, VO Specialmedicin,  
Akademiska sjukhuset, Uppsala

Sjöström Lars-Göran, överläkare  
Medicinska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Tennvall Jan, överläkare/professor  
Onkologiska avdelningen  
Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet, Lund  
Skånes Onkologiska klinik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Tiensuu Janson Eva, överläkare/professor  
Institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet, Uppsala  
Sektionen för onkologisk endokrinologi, VO Specialmedicin,  
Akademiska sjukhuset, Uppsala

Wall Najme, överläkare



Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

Wallin Göran, överläkare/professor  
Kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

Wängberg Bo, överläkare/adjungerad professor  
Sektionen för endokrinkirurgi, verksamhetsområde kirurgi,  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Zedenius Jan, överläkare/docent  
Endokrinkirurgiska enheten, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

### **Stödjande RCC sydöst**

Lindgren Charlotte, leg. sjuksköterska/fil. mag.  
Regionalt cancercentrum sydöst kansli, Universitetssjukhuset, Linköping

Starkhammar Hans, docent, överläkare  
Regionalt cancercentrum sydöst kansli, Universitetssjukhuset, Linköping

## **1.5 Evidensgradering**

Följande gradering används i flertalet nationella vårdprogram:

- Rekommendationsgrad A = stark rekommendation för, grundad på hög evidensgrad från välgjorda randomiserade studier eller flera välkontrollerade kohortstudier med koherenta resultat. Rekommendationen har bevisad tydlig inverkan på hälsan hos enskilda eller grupper av patienter och leder till liktydiga resultat.
- Rekommendationsgrad B = rekommendation för, grundad på färre studier eller små studier med koherenta resultat. Rekommendationen har delvis tydlig inverkan på hälsan hos enskilda eller grupper av patienter, men leder inte alltid till liktydiga resultat.
- Rekommendationsgrad C = rekommendation för, grundad på expertutlåtande. Rekommendationen har ingen tydlig inverkan på hälsan hos enskilda eller grupper av patienter, och leder inte alltid till liktydiga resultat.

Behandlingsrekommendationerna för NET har generellt en låg evidensgrad (B eller C). Evidensgrad A anser vi endast finns för symtomatisk behandling med somatostatinanaloger varför någon gradering inte kommer att formuleras i de specifika kapitlen. Trots detta bedömer vårdprogramgruppen att flertalet av de tillgängliga behandlingarna bidrar till en god livskvalitet och lång överlevnad för patientgruppen. Avsaknaden av randomiserade studier beror till största del på sjukdomarnas låga incidens.

## 2. MÅL MED VÅRDPROGRAMMET

Gruppen har samlat det aktuella vetandet i ett nationellt vårdprogram om patienter med misstänkt eller klarlagd gastroenteropankreatisk neuroendokrin tumör (GEP-NET). I vårdprogrammet används dock mestadels benämningen NET.

Målen med vårdprogrammet är att skapa konsensus om vården av patienter med NET och därmed likvärdig vård nationellt. Vi vill också sprida kunskap om NET inom professionerna och till patienterna. Vårdprogrammet kommer att skapa en grund för ett nationellt register som kan ge oss bättre kunskap, innebära ett förbättringsarbete och vara en bas för framtida kliniska studier inom området.

### 3. EPIDEMIOLOGI

NET har länge ansetts vara mycket ovanliga tumörer. Berge och Linell beskrev redan 1976 förekomsten av karcinoidtumörer i en 12-årig obduktionsserie från Malmö, och kom fram till en förekomst av drygt 8 fall per 100 000 invånare. Man uppskattade att hos 90 % av patienterna var dessa tumörer asymtomatiska. För att få säkra prevalens- och incidenssiffror bör registreringen i nationella cancerregister vara fullständig men det finns många problem när det gäller att registrera neuroendokrina tumörer. Ett problem är att det inte finns någon specifik ICD-klassificering. Det innebär att data angående incidens och prevalens för NET i Sverige blir svårvärderade och sannolikt underskattade. Även internationella data, till exempel från det amerikanska National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results (US SEER), är osäkra och de siffror som anges i vårdprogrammet får därför betraktas som uppskattningar. Vårdprogrammet med efterföljande kvalitetsregister kommer således att bli mycket värdefullt för att klarlägga den sanna incidensen.

I US SEER-databasen har man noterat en incidensökning över tid från 1,1 per 100 000 invånare 1973 till 5,25 per 100 000 invånare 2004. Mycket av incidensökningen beror sannolikt på förbättrad diagnostik. Eftersom 5-årsöverlevnaden i NET ökar kommer prevalensen också att öka och är nu högre än till exempel cancer i ventrikeln, pankreas, matstrupen och levergallvägarna. Vanligaste lokalen för NET är GI-kanalen inklusive pankreas (GEP-NET) (61 %). Näst vanligast är lunga (27 %) följt av mindre vanliga lokaler som ovarier och testis. Enbart GEP-NET behandlas i detta vårdprogram. Vid vissa tumörformer ses ofta metastaser redan vid diagnos.

Inom gruppen GEP-NET fördelar sig ursprunget för tumören enligt följande:

Tunntarm	cirka en tredjedel
Rektum	cirka en fjärdedel
Kolon	mindre än en tiondel
Ventrikel	mindre än en tiondel
Appendix	mindre än en tiondel
Pankreas	mindre än en tiondel

## 4. SYMTOM OCH KLINISKA FYND VID NET

### Sammanfattning

De kliniska symtom som är mest framträdande vid NET är relaterade till tumörens hormonproduktion. Vissa symtom kan induceras av flera olika hormoner och därmed blir kunskap om olika kombinationer av symtom (syndrom) viktigt för att patienten ska få en korrekt diagnos och behandling.

En stor grupp av NET är så kallade icke-funktionella tumörer och dessa patienter uppvisar symtom som är ospecifika, som buksmärta, ikterus och viktnedgång.

### 4.1 Inledning

NET utgår från celler med specifik amin- och peptidproduktion som kan ge typiska kliniska symtom. Symtomen sammanfattas i klassiska syndrom som är knutna till respektive tumörtyp. Enskilda symtom hos en tidigare frisk patient kan ofta förklaras av vanliga sjukdomstillstånd, men specifika kombinationer av symtom och kliniska fynd bör ge misstanke om NET och föranleda fördjupad anamnes och undersökning. Här följer en mycket kortfattad genomgång av de vanligaste syndrommanifestationerna vid NET med utgångspunkt från enskilda symtom och vilka tillstånd som då bör beaktas.

### 4.2 Klassiskt karcinoidsyndrom

Karcinoidsyndrom förorsakas vanligen av NET i tunntarmen (embryonala midgut) och utgår från enterokromaffina celler som i första hand producerar serotonin och vasoaktiva peptider men också tillväxtfaktorer. För att dessa ska ge hormonella symtom krävs en viss tumörbörda men oftast också förekomst av levermetastaser alternativt retroperitoneala eller ovariella metastaser. Karcinoidsyndromet är således en sen manifestation av sjukdomen. Ett annat vanligt symtom vid tunntarms-NET är attackvisa buksmärter (subileus/ileus) som tecken på passagehinder eller cirkulationspåverkan.

Den klassiska symtomkombinationen vid karcinoidsyndrom är

- diarré
- flush-attacker (hudrodnad)
- högersidiga hjärtklaffsvitier
- bronkobstruktion.

Diarréerna är ibland voluminösa och vattniga (sekretoriska) och kan vara frekventa.

Flushen kommer attackvis, har blårod färg och drabbar vanligen övre delen av bålen och ansiktet. Den provoceras ofta av födo- och alkoholintag eller katekolaminfrisättning vid stress eller smärta. I samband med flush-attackerna kan patienten drabbas av allvarligt blodtrycksfall.

De vanligaste klaffvitierna är trikuspidalisinsufficiens och pulmonalisstenos vilka i uttalade fall medför högersvikt. Sviktsymtomen kan utlösas vid narkos med övertrycksandning.

En mindre andel av patienterna med klassiskt karcinoidsyndrom kan drabbas av bronkobjstruktion. Denna kan bli allvarlig då hormoninsöndringen stimuleras av astmabehandling med sympatikomimetika.

### 4.3 Atypiskt karcinoidsyndrom

I sällsynta fall kan NET i ventrikel-duodenum och bronker (embryonala foregut) ge överproduktion av histamin och vasoaktiva peptider, vilket kan framkalla ett så kallat atypiskt karcinoidsyndrom. Förutom diarré kan patienten då drabbas av anafylaktoida symtom med ljusröd rodnad, slemhinnesvullnad, bronkobjstruktion och urtikaria. Tillståndet kan imitera allvarliga allergiska reaktioner men förbättras inte av adrenerga läkemedel vilka tvärtom kan stimulera till ökad hormonfrisättning och därmed kan försämra tillståndet.

### 4.4 Diarré

Diarré är en del i såväl det klassiska som atypiska karcinoidsyndromet, se ovan.

Vid tunntarms-NET kan genesen vara multifaktoriell, se vidare avsnitt 8.6. NET från pankreas öceller med överproduktion av VIP (vasoaktiv intestinal peptid) ger, som mest påtagligt symtom, frekvent, vattnig diarré ("pankreatisk kolera"). Peptidens effekter och de påföljande rubbningarna i elektrolyt och vätskebalansen sammanfattas ofta som WDHA-syndrom ("watery diarrhea, hypokalemia and achlorhydria") eller Verner-Morrisons syndrom. Gastrinproducerande tumörer från G-celler i pankreas eller duodenum kan ge ökad saltsyraproduktion vilket kan leda till diarré och är en delmanifestation av Zollinger-Ellisons syndrom.

Somatostatinproducerande tumörer från D-celler i pankreas kan ge steatorré på grund av försämrade fettabsorption. NET i kolon och rektum har sällan symtomgivande hormonöverproduktion men kan ge diarré (ibland blodig) på grund av lokal tumörreaktion.

### 4.5 Ileus och subileus

Ett vanligt tillstånd vid tunntarms-NET är ileus och subileus, och många patienter har sökt upprepade gånger för detta innan diagnosen är ställd och klassiska hormonrelaterade symtom uppträder. Passagehindret kan bero på såväl tumören i sig, som fibros kring primärtumören eller mesenteriella lymfkörtelmetastaser.

### 4.6 Abdominell angina

Kärlpåverkan av körtelmetastaser eller omgivande fibros vid tunntarms-NET kan ge cirkulationsstörning med abdominell angina och eventuellt åtföljas av ischemiska skador.

## 4.7 Epigastralgi, dyspepsi

Ökad saltsyraproduktion vid gastrinom ger syrelaterade symtom med återkommande ulcus i duodenum. Övriga NET kan liksom andra buktumörer ge upphov till ospecifika bukbesvär av varierande intensitet.

## 4.8 Gastrointestinal blödning

Gastrointestinala NET kan medföra tumörblödning med hematemes eller blod i avföringen. Blödande ulcus som uppkommit på grund av gastrinöverproduktion vid gastrinom kan ge akut blödning som ibland är livshotande.

## 4.9 Ikterus

NET i pankreas eller duodenum kan ge förträngningar av gallvägarna eller pankreasgång som orsakar ikterus, steatorré eller pankreatit. Detsamma kan ses vid höga lymfkörtelmetastaser av tunntarms-NET. Uttalad levermetastasering kan i sällsynta fall ge leversvikt med ikterus.

## 4.10 Flush

Attackvis hudrodnad (flush) leder i första hand tankarna till aminproducerande NET i tunntarmen eller (mer ovanligt) i bronkerna eller ventrikeln (se ovan). Flush kan också ses vid vipom och gastrinom.

## 4.11 Nekrolytiskt migrerande exantem (NME)

Ett klassiskt symtom vid glukagonom är migrerande fläckar med hudrodnad, blåsor, sår och skorpbildning som i första hand ses på benen och kring munnen men även glutealt, i ljumskar och perineum.

## 4.12 Blekhet

Hypoglykemiattacker vid insulinom kan ge katekolamininsöndring, vilket kan medföra att patienten blir blek och kallsvettig. Attackvis blekhet, tremor och kallsvettighet är i första hand ett klassiskt symtom vid feokromocytom (katekolaminproducerande tumör i binjuremärgen).

## 4.13 "Väderbitet utseende"

Telangiektasier och kronisk blårod missfärgning av ansiktet blir ofta resultatet av långvarig exponering för vasoaktiva hormoner och ses främst vid tunntarms-NET.

## 4.14 Hypoglykemi

Hypoglykemi är huvudsymtomet vid insulinom och ger vid lättare attacker takykardi, tremor, kallsvettighet och ångest (som följd av hypoglykemiutlöst katekolamininsöndring), vilket kan övergå i medvetanderubbning och kramper vid grav hypoglykemi. Patienterna kan ofta beskriva återkommande besvär vid fasta eller krävande fysisk aktivitet och med tiden ses ofta en signifikant viktuppgång.

## 4.15 Hyperglykemi

Hyperglykemi är ett typiskt symptom vid glukagonom och kan ge upphov till manifest diabetes mellitus. Likaså kan vipom och ACTH-producerande tumörer i pankreas liksom somatostatinom ge upphov till hyperglykemi.

## 4.16 Takykardi

Insulinom kan ge takykardi vid hypoglykemiattacker, se ovan. Takykardi kan också förekomma i samband med hypotoni vid svåra flush-attacker hos patienter med tunntarms-NET.

## 4.17 Blodtryckspåverkan

Attackvis hypotoni ses ofta kombinerad med flush vid gastrointestinala NET och vipom. Uttalad perifer vasodilatation vid kraftig och långvarig flush kan ge svår hypotoni som leder till chocktillstånd. I sällsynta fall kan en paradoxal hypertoni ses hos patienter med tunntarms-NET. Hypertoni förekommer ofta vid ACTH-producerande tumörer.

## 4.18 Hjärtsvikt

Högersidig hjärtsvikt till följd av trikuspidalisinsufficiens och pulmonalisstenos kan ses vid tunntarms-NET.

## 4.19 Obstruktiva besvär

NET i bronkerna och övre mag-tarmkanalen producerar ibland histamin vilket kan ge uttalad bronkobstruktion och anafylaktoida symptom. Tunntarms-NET kan i sällsynta fall ge upphov till obstruktiva besvär vid klassiskt karcinoidsyndrom.

## 5. HISTOPATOLOGI

### Sammanfattning

För en korrekt histopatologisk diagnos av NET krävs biopsi eller operationsmaterial; finnålsaspirat bör inte användas. Tumörmaterialet ska färgas för synaptofysin och chromogranin A samt specifika hormoner eller markörer. Proliferationsmarkören Ki67 (MIB1) är avgörande för en korrekt gradering av tumören. Tumören bör också klassificeras enligt TNM.

### 5.1 Inledning

NET består av tumörceller som har likheter med mag-tarmkanalens neuroendokrina celler. Detta innebär uttryck av gener som är centrala för de neuroendokrina cellernas specifika funktioner, såsom syntes, lagring och frisättning av hormon reglerad genom receptoraktivering. Vanliga markörer för NET är chromogranin A och synaptofysin, samt specifika hormonprodukter. NET kan oftast identifieras genom ett typiskt växtmönster i rutinfärgade snitt (H&E), men diagnosen ska bekräftas med immunhistokemisk färgning för chromogranin A och synaptofysin. Vid histopatologisk diagnostik av NET ska den aktuella WHO-klassifikationen (2010) följas. WHO:s klassifikation har två huvudgrupper av neuroendokrina tumörer:

- neuroendokrin tumör (NET) grad 1 och 2
- neuroendokrin cancer (NEC) grad 3.

WHO-klassifikationen bygger på uppfattningen att alla NET är potentiellt maligna. Malignitetspotentialen avspeglas i tumörens grad (G1–G3), vilken bestäms av andelen tumörceller i proliferation. Fraktionen prolifererande tumörceller beräknas genom analys av Ki67-index och mitosräkning. NET (G1 och G2) har ofta ett karaktäristiskt växtmönster med ringa grad av atypi, medan NEC (G3) oftast har ett diffust växtmönster med utbredda tumörcellsnekroser och hög grad av atypi. NEC ska indelas i storcellig och småcellig typ beroende på cellstorlek och kärnutseende.

<b>Grad</b>	<b>Ki67-index (%)*</b>	<b>Mitosräkning (per 10HPF)**</b>	<b>Benämning</b>
Grad 1	≤ 2	< 2	NET
Grad 2	3–20	2–20	NET
Grad 3	> 20	> 20	NEC

\* Ki67-index bestäms genom immunhistokemisk färgning av tumörsnitt med specifik antikropp (MIB 1 eller motsvarande). Andelen positiva tumörceller (%) räknas i områden av tumören som har högst nukleär inmärkning. Beräkningen görs på 500–2 000 tumörceller.

\*\* Mitosräkning bestäms genom att räkna mitoser i rutinfärgande snitt. Antalet mitoser per 10 HPF (high power field) räknas i områden av tumören med högst mitosförekomst. Räkningen görs på 50 HPF.



WHO-klassifikationen bygger på Ki67-index och mitosräkning. I händelse av diskrepans mellan dessa proliferationsmått ska tumören klassas efter den parameter som ger högst grad. Ki67-index anses av många vara en bättre parameter än mitosindex. Detta gäller i synnerhet för små tumörbiopsier där mängden tumörceller ofta är tillräcklig för Ki67-index men inte för mitosräkning. Att beräkna Ki67-index genom visuell inspektion är mycket osäkert, varför det är bättre att använda rutnät i okularet alternativt digitaliserade bilder och analysprogram.

Ett PAD för NET ska innehålla

- tumörens anatomiska lokalisation och eventuell multifokalitet
- tumörstorlek (anges i mm och i 3 dimensioner)
- morfologisk beskrivning av tumören, dess utbredning och relation till resektionsytor (radikalitet)
- immunhistokemiska resultat för generella neuroendokrina markörer (chromogranin A, synaptofysin) och specifika celltypsmarkörer (aminer, peptider)
- Ki67-index och mitosräkning
- WHO-klassning
- TNM-klassning (inklusive antal positiva körtlar/totalt antal körtlar, förekomst av periglandulär växt).

### Rekommenderade specifika markörer efter tumörlokalisering

Tumörlokalisering	Antikropp mot
Ventrikel	Vesikulär monoamintransportör typ 2 (VMAT2) Serotonin (5HT) Gastrin Ghrelän
Duodenum	Gastrin Somatostatin Serotonin (5HT) S-100
Tunntarm, appendix, kolon, rektum	Serotonin (5HT) Enteroglukagon/GLP-1/PYY Somatostatin Serotonin (5HT)
Pankreas	Gastrin Insulin Glukagon Somatostatin Pankreaspolypeptid (PP)

Ytterligare hormonspecifika markörer kan vara aktuella beroende på patientens symtomatologi och den kliniska frågeställningen.

Immunhistokemisk positivitet för ett hormon i en majoritet av tumörcellerna definierar tumörens celltyp. Exempelvis innebär positivitet för serotonin i en majoritet av tumörcellerna att tumören är av enterokromaffincellstyp. Det är värt att notera att immunhistokemisk förekomst av ett hormon inte behöver innebära att patienten har kliniska symtom som kan hänföras till det hormonet. De flesta NET har ett högt uttryck av peptidreceptorer, exempelvis somatostatin- (SSTR), cholecystokinin- (CCK)1 och 2, VIP- (VPAC1), bombesin- och NPY-receptorer.

## 5.2 Ventrikel

NET i ventrikeln är som regel sporadiska tumörer men kan ibland ses som en del av MEN1 och Zollinger-Ellisons syndrom. Kronisk atrofisk gastrit med hypergastrinemi är ett predisponerande tillstånd för att utveckla multipla NET i ventrikeln. Flertalet NET är av grad G1–2 och uppvisar ECL- (histamin-) cellsdifferentiering (immunoreaktivitet för VMAT2). WHO indelar ventrikelns ECL-cells-NET i tre grupper:

### 5.2.1 Typ 1: ECL-cells-NET associerad med kronisk atrofisk gastrit

Multipla NET av grad G1–2 utvecklas i corpus-/fundusslemhinnan mot en bakgrund av ECL-cellshyperplasi och atrofisk gastrit. I antrumslemhinnan ses samtidig G-cellshyperplasi. Flertalet tumörer uppvisar lokaliserad växt.

### 5.2.2 Typ 2: ECL-cells-NET associerad med MEN1 och Zollinger-Ellisons syndrom

Multipla NET av grad G1–2 utvecklas i corpus-/fundusslemhinnan vilken som regel inte är atrofisk, men uppvisar ECL-cellshyperplasi. En majoritet av tumörerna uppvisar lokaliserad växt.

### 5.2.3 Typ 3: Sporadisk ECL-cells-NET

Solitär NET av grad G1–2 i corpus-/fundusslemhinna, vilken som regel inte är atrofisk och saknar ECL-cellshyperplasi. En majoritet av tumörerna uppvisar lokaliserad växt.

### 5.2.4 Mindre vanliga former

Mindre vanliga former av NET i ventrikeln är G- (gastrin-) och EC- (serotonin-) cells-NET, vilka ofta är av grad G1–2 och vanligtvis uppstår i antrumslemhinnan. NEC förekommer också i ventrikeln, men är relativt ovanlig.

## 5.3 Endokrina pankreas

NET i pankreas förekommer såväl sporadiskt som familjärt (MEN1, VHL, NF1, TSC). Familjära former är ofta multipla. NET i pankreas är ofta av grad G1–2 och kan uppvisa G- (gastrin-), B- (insulin-), A- (glukagon-),

D- (somatostatin-) eller PP- (pankreaspolypeptid-) celledifferentiering. Många tumörer visar differentiering mot flera celltyper, ibland även mot celltyper som normalt inte återfinns i adult pankreas. Pankreas-NET kan uppvisa hormonproduktion vid immunhistokemisk undersökning, men detta är inte alltid förenat med hormonella symtom. NEC förekommer i pankreas men är relativt ovanlig.

## 5.4 Duodenum

NET i duodenum förekommer såväl sporadiskt som familjärt (MEN1, NF1, VHL). Flertalet NET i duodenum är av grad G1–2 och kan uppvisa G- (gastrin-), D- (somatostatin-) eller EC- (serotonin-) celledifferentiering. En speciell typ av NET, gangliocytiska paragangliom, uppstår i ampullregionen. Flertalet NET i duodenum är lokaliserade vid diagnos.

## 5.5 Jejunum och ileum

NET i jejunum och ileum är som regel sporadiska. Multicentrisk tumörväxt förekommer dock ofta. Predisponerande tillstånd är inte kända. En majoritet av NET i jejunum och ileum uppvisar enterokromaffin- (EC-) celledifferentiering (serotonin, takykinin) och är av grad G1–2. NET med GLP-, PP/PYY-produktion är sällsynta på denna lokal liksom grad G3-tumörer (NEC). En majoritet av NET i jejunum och ileum uppvisar metastaser vid diagnos.

## 5.6 Appendix

NET i appendix är som regel sporadiska och solitära tumörer. Flertalet NET är av grad G1–2 och uppvisar EC-cells- (serotonin-) differentiering. NET med L-cells- (enteroglukagon) differentiering förekommer men är mindre vanliga. Flertalet NET i appendix är lokaliserade vid diagnos. Så kallad gobletcellscancer räknas inte till gruppen NET, och klassas enligt WHO som adenokarcinom eller blandad exokrin-endokrin cancer.

## 5.7 Kolon och rektum

NET i kolon är som regel sporadiska utan känd genetisk bakgrund. En majoritet av tumörerna är NET av grad G1–2 och uppvisar EC-cells- (serotonin-) differentiering. I hälften av fallen påvisas metastatisk spridning. Kolon är efter esofagus den vanligaste lokalen för NEC, som i kolon är av såväl småcellig som storcellig typ. Blandade exokrina-endokrina cancrar förekommer också i kolon men räknas inte in i gruppen NET. NET i rektum skiljer sig från NET i kolon i flera avseenden. Rektala NET är betydligt vanligare och uppvisar som regel lokaliserad växt. Tumörerna är sporadiska, solitära och utan känd genetisk bakgrund eller predisponerande tillstånd. En majoritet av rektala NET är av grad G1–2 och uppvisar L- (enteroglukagon-, PYY-), D- (somatostatin-) eller EC- (serotonin-) celledifferentiering.

## 5.8 TNM-klassifikation av NET (7:e utgåvan)

### 5.8.1 Ventrikel

#### Primärtumör (I)

TX	Primärtumören kan inte utvärderas.
T0	Ingen primärtumör kan återfinnas.
Tis	Carcinoma in situ/dysplasi (tumör < 0,5 mm).
T1	Tumören invaderar lamina propria eller submukosan och är $\leq 1$ cm.
T2	Tumören invaderar muscularis propria eller är > 1 cm.
T3	Tumören penetrerar subserosan.
T4	Tumören invaderar visceral peritoneum (serosan) eller andra organeller strukturer.

För multipla tumörer, addera (m) till det T-stadium som gäller.

### 5.8.2 Pankreas

#### Primärtumör (I)

TX	Primärtumören kan inte utvärderas.
T0	Ingen primärtumör kan återfinnas.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumören är begränsad till pankreas och är $\leq 2$ cm.
T2	Tumören är begränsad till pankreas och är > 2 cm.
T3	Tumören utbreder sig utanför pankreas men involverar inte arteria caeliaca eller arteria mesenterica superior.
T4	Tumören involverar arteria caeliaca eller arteria mesenterica superior

För multipla tumörer, addera (m) till det T-stadium som gäller.

### 5.8.3 Duodenum, ampulla, jejunum och ileum

#### Primärtumör (I)

- TX Primärtumören kan inte utvärderas.
- T0 Ingen primärtumör kan återfinnas.
- T1 Tumören invaderar lamina propria eller submukosan och är  $\leq 1$  cm.
- T2 Tumören invaderar muscularis propria eller är  $> 1$  cm.
- T3 Tumör i jejunum eller ileum som penetrerar muscularis propria in i subserosan men inte igenom serosan. Duodenala och ampullära tumörer som invaderar pankreas eller retroperitoneum.
- T4 Tumören invaderar igenom serosan eller in i andra organ.

För multipla tumörer addera (m) till det T-stadium som gäller.

### 5.8.4 Appendix

#### Primärtumör (I)

- TX Primärtumören kan inte utvärderas.
- T0 Ingen primärtumör kan återfinnas.
- T1 Tumören är  $\leq 2$  cm.
- T1a Tumören är  $\leq 1$  cm.
- T1b Tumören är  $> 1$  cm men  $< 2$  cm.
- T2 Tumören är  $> 2$  cm men  $\leq 4$  cm eller med inväxt i caecum.
- T3 Tumören är  $> 4$  cm eller med inväxt i ileum.
- T4 Tumören invaderar direkt andra organ eller andra strukturer (t.ex. bukvägg, muskulatur).

Obs! Penetration av mesoappendix förefaller inte lika prognostiskt viktig som tumörens storlek och är därför inte klassificerad separat.

### 5.8.5 Kolon och rektum

#### Primärtumör (T)

- TX Primärtumören kan inte utvärderas.
- T0 Ingen primärtumör kan återfinnas.
- T1 Tumören invaderar lamina propria eller submukosan och är  $\leq$  2 cm.
- T1a Tumören är  $<$  1 cm.
- T1b Tumören är  $\geq$  1 cm men  $\leq$  2 cm.
- T2 Tumören invaderar muscularis propria eller är  $>$  2 cm med inväxt i lamina propria eller submukosa.
- T3 Tumören penetrerar muscularis propria in i subserosan eller in i icke peritonealiserad perikolisk/perirektal vävnad.
- T4 Tumören invaderar serosan eller andra organ.

För alla organ ovan gäller NM-klassifikation, stadiumindelning och gradindelning.

### 5.8.6 Regionala lymfkörtlar (N)

- NX Regionala lymfkörtlar kan inte utvärderas.
- N0 Inga regionala lymfkörtelmetastaser.
- N1 Förekomst av regionala lymfkörtelmetastaser.

### 5.8.7 Fjärrmetastaser (M)

- M0 Inga fjärrmetastaser.
- M1 Förekomst av fjärrmetastaser.

### 5.8.8 Stadiumindelning

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T2	N0	M0
Stadium IIB	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T4	N0	M0
Stadium IIIB	alla T	N1	M0
Stadium IV	alla T	N0/N1	M1

## 6. DIAGNOSTIK

### Sammanfattning

Diagnostiken av NET baseras på histopatologi enligt kapitel 5 samt mätning av hormonnivåer i blod eller urin och radiologiska undersökningar för att fastställa tumörens utbredning. En nuklearmedicinsk bedömning av somatostatinreceptorstatus ingår också i grundutredningen.

### 6.1 Inledning

Den biokemiska diagnostiken vid NET är ett viktigt komplement till den histopatologiska och radiologiska diagnostiken. Man undersöker förekomsten av förhöjda halter av hormoner i plasma eller urin med syfte att fastställa

1. om patienten har en NET
2. om den är hormonellt aktiv
3. om tumören svarar på givna behandling.

Man bestämmer vanligen plasmakoncentrationen efter en natts fasta, och mäter ofta koncentrationen av hormoner eller dess metaboliter i dygnssamlingar av urin.

Man kan dela in hormoner i generella och specifika, där chromogranin A är en generell tumörmarkör för NET. Detta betyder att chromogranin A uttrycks i alla neuroendokrina celler som bildar hormongranulae och därmed kan höga nivåer finnas hos patienter med vitt skilda typer av NET. De specifika hormonerna uttrycks vanligen endast i en celltyp, till exempel serotonin som uttrycks i EC-celler företrädesvis i tunntarmen, och insulin som framför allt uttrycks i betacellerna i pankreasöarna. Urinkoncentration av hormoner eller deras metaboliter mäts vanligen i dygnssamling av urin, till exempel serotoninmetaboliten 5-hydroxiindolättiksyra (5-HIAA) vid tunntarms-NET. Det finns dock en viss osäkerhet när det gäller reabiliteten av dygnssamlingar av urin och på vissa håll har man gått över till att mäta koncentrationen i morgonurin i stället, alternativt korrelera koncentrationen i urinen till kreatininutsöndringen.

## 6.2 Biokemisk diagnostik

### 6.2.1 Generella markörer

#### 6.2.1.1 *Chromogranin A*

P-chromogranin A (skrivs även kromogranin vid vissa laboratorier) är en av våra mest använda biokemiska markörer för NET även om den inte är helt specifik för denna tumörgrupp. Chromogranin A-stegring kan till exempel ses också vid prostatacancer och andra tumörer. Hormonet produceras i alla neuroendokrina celler och lagras i sekretionsgranulae. Man har spekulerat mycket kring chromogranins funktion. I cellen tror man att det har en stabiliserande funktion medan olika fragment av proteinet har vitt skilda effekter i cirkulationen.

Hos den enskilda patienten speglar plasmakoncentrationen för chromogranin A tumörbördan väl när patienten är obehandlad. Chromogranin A är också en känslig markör för att upptäcka en liten tumörbörda, till exempel för att tidigt diagnostisera återfall efter en radikal operation. Hos en behandlad patient speglar chromogranin A förändringar i tumörbördan och används därför för att utvärdera behandlingseffekten. Behandling med somatostatinanaloger leder vanligen till att chromogranin A-nivåerna sjunker utan att tumörbördan påverkas.

För att kunna utvärdera chromogranin A måste man vara medveten om att det finns flera tillstånd som orsakar förhöjda värden av chromogranin A trots att det inte finns någon NET. Hit hör bland annat kronisk atrofisk gastrit (som kan ge mycket höga serumnivåer) och behandling med protonpumpshämmare (PPI). I båda dessa fall orsakas de förhöjda chromogranin A-värdena av avsaknad av syraproduktion i ventrikeln, vilket leder till kompensatoriskt ökad gastrinproduktion. Andra icke tumörrelaterade orsaker till förhöjda chromogranin A-värden är nedsatt njurfunktion, leversvikt, hjärtsvikt, stress och inflammatorisk tarmsjukdom. Av detta följer att majoriteten av personerna med förhöjt chromogranin A inte lider av NET.

#### 6.2.1.2 *Chromogranin B*

Chromogranin B tillhör samma familj av proteiner som chromogranin A. Chromogranin B är inte lika välstuderat som chromogranin A, men plasmanivåerna påverkas inte på samma sätt som chromogranin A av behandling med PPI och njurfunktionsnedsättning. Markörens användbarhet i klinisk diagnostik är inte validerad varför det i dag inte finns något skäl att mäta chromogranin B hos patienter med NET-diagnos.

#### 6.2.1.3 *Neuronspecifikt enolas (NSE)*

NSE används vid en del centrum som markör för NET. Dock har den sin största betydelse vid behandling och utvärdering av neuroblastom. Det finns i dag inte något skäl att mäta NSE hos vuxna patienter med NET-diagnos.

### 6.2.2 **Specifika markörer**

#### 6.2.2.1 *Serotonin (5-hydroxiindolättiksyra, 5-HIAA)*

5-hydroxiindolättiksyra är en av hörnstenarna vid diagnostik och monitorering av NET i tunntarmen. Därför samlar man patientens urin under 24 timmar för att analysera serotoninets nedbrytningsprodukt. Vid svårbedömda fall samlar man två dygnsurinmängder och beräknar ett medelvärde. Vissa laboratorier har ersatt dygnsmätning med morgonurinprov. Det finns flera osäkerhetsfaktorer när det gäller 5-hydroxiindolättiksyra: dels påverkas värdet av intaget av serotoninhaltig föda (se nedan), dels kan det vara svårt för patienten att verkligen samla all urin under två dygn. Patienten bör instrueras att hålla vissa kostrestriktioner under insamlingsperioden och undvika vissa livsmedel, nikotin och alkohol eftersom dessa kan ge förhöjda värden.



Vissa livsmedel kan innehålla höga värden av serotonin enligt Livsmedelsverkets allergiinformation 2010 och bör undvikas i samband med U-5-HIAA-samling. Det är valnötter, ananas, avokado, banan, choklad, fikon, pekannötter, plommon, sojasås och tomater.

#### 6.2.2.2 *Gastrin*

Diagnosen gastrinom ställs genom att man mäter förhöjda nivåer av gastrin och chromogranin A i blodet i kombination med hög syraproduktion i magsäcken och lågt pH (< 2).

Ett problem kan uppstå när man mäter gastrin och chromogranin A-nivåer i blodet hos patienter som redan behandlas med PPI, eftersom behandlingen i sig ger förhöjda värden vilket kan misstolkas som ett gastrinom. Man bör därför sätta ut PPI minst två veckor före provtagningen. Vid behov kan patienten behandlas med antacida som alternativ vilket inte påverkar gastrinnivåerna. Det är dock viktigt att minnas att det kan vara förenat med livsfara om man sätter ut PPI hos en patient med kraftigt förhöjd saltsyraproduktion till följd av ett gastrinom. Redan efter ett par dagar kan patienten drabbas av blödande magsår varför detta bör ske under strikt medicinsk kontroll.

#### 6.2.2.3 *Insulin, c-peptid, proinsulin/ långfasta*

Insulin, c-peptid och proinsulin analyseras vid misstanke om insulinom, dels som screeningprov, dels i samband med 72-timmarsfasta. Vid 72-timmarsfasta är patienten ineliggande och får endast dricka vatten. Provtagning för B-glukos, c-peptid och insulin utförs var 3:e timme samt vid symtom som vid hypoglykemi. Det är viktigt att säkra provtagningen innan patientens hypoglykemi behandlas för att man ska kunna utvärdera testet. Man eftersträvar symtomgivande hypoglykemi varvid B-glukos vanligen är påtagligt lågt, < 2,5 mmol/l. Kvoten mellan insulin och B-glukos bör överstiga 5 för att diagnosen insulinom ska ställas. Enstaka patienter har produktion av proinsulin i stället för insulin, och man bör därför mäta detta vid fastans start och slut. Det är viktigt att mäta c-peptid för att utesluta att hypoglykemin är framkallad av factitia.

#### 6.2.2.4 *Glukagon*

Glukagon analyseras vid misstanke om glukagonom.

#### 6.2.2.5 *Vasoaktiv intestinal peptid, VIP*

Höga nivåer av VIP ses vid vipom lokaliserade i pankreas eller duodenum.

#### 6.2.2.6 *Pankreatisk polypeptid, PP*

Förhöjda nivåer av PP ses vid pankreas-NET som också kan producera andra peptider. Det har föreslagits att PP skulle vara ett av många mättnadshormon

och leda till minskad aptit vid höga nivåer, och också kunna bidra till de vattniga diarréerna vid vipom. Flera icke-funktionella pankreas-NET utsöndrar PP.

#### 6.2.2.7 *Adrenokortikotropt hormon, ACTH*

ACTH analyseras vid misstanke om ektopisk ACTH-producerande NET som orsak till Cushings syndrom.

#### 6.2.2.8 *Kalcitonin*

Kalcitonin produceras av medullär tyreoideacancer, men kan också ses vid pankreas-NET.

#### 6.2.2.9 *Somatostatin*

Somatostatin analyseras vid misstänkt somatostatinom.

### 6.3 Endoskopi

Endokrina tumörer i ventrikel och duodenum diagnostiseras vanligen via gastroskopi.

Vid utredning av pankreas-NET har gastroskopi med EUS ofta högre känslighet än radiologi.

Skopins roll vid diagnostik av tunntarms-NET är oklar.

I utredningen av kolorektala NET har kolo- och rektoskopin en viktig roll och även här kan rektalt ultraljud vara av värde.

### 6.4 Radiologisk diagnostik

CT är förstahandsmetod för att fastställa tumörens utbredning, monitorera behandling och visualisera återfall. Lever och pankreas bör undersökas före (nativt) och under intravenös kontrastförstärkning i sen artärfas (portavensinflödesfas) samt hela buken i venfas, så kallad trefasundersökning (se protokoll i bilaga 6). CT av thorax inkluderas alltid initialt. NET-metastaser i levern och NET i pankreas kan visa olika kontrastuppladdningsmönster och kan ibland bara ses i en fas och därför missas om inte undersökningen utförs korrekt. En komplicerande faktor är att dessa förhållanden kan förändras under behandlingen så att metastaser som tidigare avgränsades bäst i en viss fas vid ett senare tillfälle ses bäst (eller enbart) i en annan fas. MRT av buken inklusive dynamisk kontrastförstärkt undersökning av lever-pankreas väljs då tumördetektion, avgränsning eller karakterisering är osäker med CT.

Detta gäller även unga patienter med förväntad lång överlevnad som man inte vill utsätta för stråldosen från upprepade CT-kontroller. Vid multipel endokrin neoplasia (MEN) är därför och på grund av metodens höga känslighet MRT att föredra för pankreasdiagnostik. Små lungmetastaser kan dock missas med MRT på grund av den något lägre rumsupplösningen jämfört med CT av thorax som därför bör väljas och som kan utföras med låg stråldos.

Kontrastförstärkt ultraljud har visat sig vara mycket användbart för visualisering av levermetastaser, karakterisering av oklara CT-fynd och vägledning av biopsier liksom i samband med ablation av levermetastaser.

Endoskopiskt ultraljud (EUS) har hög sensitivitet för att påvisa pankreastumörer och tumörer lokaliserade i esofagus, ventrikel och duodenum samtidigt som metastaser i lokala lymfkörtlar kan påvisas. Peroperativ ultraljudsundersökning används vid lever- och pankreaskirurgi och för att lokalisera små duodenal-NET samt i samband med ablation av levermetastaser.

## 6.5 Nuklearmedicinsk diagnostik

Somatostatinreceptorscintigrafi (SRS) inkluderande planar helkroppsundersökning och SPECT utförs rutinmässigt vid utredningen av NET och 80–95 % av alla fall kan visualiseras, undantaget insulinom varav bara hälften av tumörerna påvisas. Små tumörer utgör generellt ett visualiseringsproblem.

SRS:n ger i regel tilläggsinformation om tumörutbredning jämfört med CT, och visar tumörernas grad av somatostatinreceptoruttryck som graderas enligt Krenningskalan 1–4 i förhållande till upptaget i normal lever (= grad 2). Därmed kan man bedöma vilka patienter som har förutsättningar att behandlas med somatostatinanaloger och de fall där man överväger <sup>177</sup>Lu-DOTATATE-behandling, om graden av receptoruttryck är tillräcklig för denna behandling.

Falskt positiva resultat kan förekomma vid inflammation, sårläkning, infektion och andra maligniteter än NET.

I framtiden kommer troligen positronemissionstomografi (PET)/CT med <sup>68</sup>Ga-DOTATOC/-NOC/-TATE att ersätta SRS:n. Denna metod är känsligare med bättre rumsupplösning och bildkontrast och har även fördelen att utföras 30–60 minuter efter spårsubstansinjektion. Den finns emellertid ännu inte tillgänglig i hela landet. En annan mycket känslig metod för att lokalisera endokrina tumörer är PET/CT med <sup>11</sup>C-5-hydroxitryptofan (<sup>11</sup>C-5-HTP) men den utförs bara i Uppsala. Någon jämförande studie av PET/CT med <sup>11</sup>C-5-HTP och <sup>68</sup>Ga-DOTATOC finns ännu inte publicerad. <sup>18</sup>F-L-DOPA är en annan aminprekursor som används för PET/CT och är närmast tillgänglig i Åbo, Finland.

## 7. NIVÅSTRUKTURERING OCH MULTIDISCIPLINÄR KONFERENS

Nivåstrukturering av cancervård (och annan sjukvård) är ett relativt nytt begrepp. Man eftersträvar att bygga ett sjukvårdssystem där varje åtgärd utförs på den mest lämpliga nivån för att i första hand säkra en hög behandlingskvalitet och patientsäkerhet, och i andra hand ta hänsyn till ekonomi, bekvämlighet och regionala förutsättningar. Man har därför identifierat fyra olika nivåer, inom vilka en patient kan finnas under olika faser av vårdförloppet. Det är viktigt att notera att den optimala vårdnivån kan variera över tid.

Följande nivåer har etablerats:

- A. Vårdcentraler, närsjukhus, palliativ vård.
- B. Centrallasarett eller länssjukhus. Organspecialister med god kompetens att handlägga flertalet fall och som har möjlighet till kontakt med multidisciplinär konferens.
- C. Universitetssjukhus. Multidisciplinär konferens inom sjukhuset med väl subspecialiserad specialistsjukvård.
- D. Klinik, i regel vid universitetssjukhus, som genomför högspecialiserad utredning eller behandling som inte kan erbjudas inom alla regioner.

Många patienter med NET söker först primärvården på grund av mer eller mindre diffusa bukbesvär. Patienten remitteras därefter för behandling eller fortsatt utredning till nästa nivå (B eller C) enligt ovan. Alla patienter med NET ska diskuteras på en multidisciplinär konferens. Därefter kan sannolikt många patienter handläggas inom nivå B, förutsatt att särskild kompetens finns där. Emellertid finns vissa kategorier av patienter med NET som definitivt bör handläggas på nivå C–D. Till dessa hör avancerad NET av olika slag, liksom ovanligare tillstånd. För en detaljerad beskrivning av nivåstruktureringen av NET, se respektive diagnoskapitel.

Den multidisciplinära konferensen syftar till att öka kunskapsöverföringen, vilket i sin tur ökar det gemensamma lärandet över yrkesroller och disciplinräns. Senare studier visar att dessa konferenser på så sätt kan öka effektiviseringen i vårdkedjan med mindre krav på onödiga kompletterande utredningar inför behandlingsstarten. Konferenserna är tidskrävande och det är mycket viktigt att de är väl strukturerade och att de dokumenteras. En kontaktsjuksköterska bör alltid närvara vid konferenserna. Multidisciplinära videokonferenser är ett sätt att involvera remittenterna från andra sjukhus och på så sätt sprida kunskapen utanför det egna sjukhuset och därmed skapa en dialog om behovet av utredningar och indikationer för behandling av patienter som remitteras i framtiden. De kan också stärka motivationen för registrering i kvalitetsregister på hemsjukhuset. Flera kvalitetsregister har med konferensen som en viktig kvalitetsindikator och som redovisas i SKL:s öppna jämförelser. Studier från dessa kvalitetsregister pågår för att klargöra om patienter som diskuterats vid konferenser har en bättre prognos. I det kommande kvalitetsregistret för GEP-NET ingår patienter som diskuterats vid en multidisciplinär konferens som en kvalitetsindikator.

Den multidisciplinära konferensen för NET ska inbegripa följande specialister med särskild kompetens: patolog/cytolog, bild- och funktionsdiagnostiker (inkluderande nuklearmedicinare), onkolog, endokrinolog samt endokrinkirurg. Vissa av dessa specialiteter kan representeras av en och samma person, utifrån lokala förutsättningar. Ett flertal kringsspecialiteter ska finnas tillgängliga då behov uppstår (exempelvis gastroenterolog, kolorektal-kirurg/gastrokirurg, dietist, genetiker, kurator med flera).

Ett antal operationer vid GEP-NET involverar inte bara endokrinkirurger utan även kirurger med kompetens inom områdena för lever, pankreas, kärl och kolon. Det är därför av stor vikt att dessa discipliner inte enbart närvarar vid kirurgin utan även vid konferenserna.

## 8. PRIMÄR DIAGNOSTIK, BEHANDLING OCH UPPFÖLJNING

### **Sammanfattning**

Behandling och uppföljning av NET är beroende av i vilket organ primärtumören är lokaliserad, samt tumörens grad enligt WHO-klassifikationen och tumörens utbredning. Kirurgi ska övervägas för alla patienter, medan övriga behandlingsmetoder används utifrån den aktuella patientens symtomatologi och tumörutbredning. Uppföljningen är ofta livslång då återfall kan ses efter många år.

### 8.1 Inledning

Patienter med NET har generellt en lång förväntad överlevnad. Diagnostiken baseras på biokemi, histopatologi, radiologi och nuklearmedicinska undersökningar. Chromogranin A är en generell markör och används för både biokemisk och immunhistokemisk diagnostik. Den radiologiska diagnostiken baseras vanligen på en CT-undersökning som bör utföras med trefasteknik. Den nuklearmedicinska utredningen baseras framför allt på tumörcellernas uttryck av somatostatinreceptorer.

Den långa överlevnaden måste man ta hänsyn till när man planerar behandlingen och överväga hur behandlingen påverkar patientens livskvalitet samt möjlighet att få annan behandling i framtiden. Det finns många olika behandlingsalternativ och det går inte att ge generella rekommendationer utan varje patient bör värderas och behandlas individuellt. Därför bör alla patienter bedömas vid en multidisciplinär konferens. Det är mycket viktigt att i varje enskilt fall överväga såväl kirurgisk som medicinsk behandling. NET är en heterogen grupp av tumörer där vissa nästan alltid kan opereras radikalt och botas med kirurgi, medan det för andra typer av tumörer är sällsynt att kirurgin är kurativ. I vissa fall, till exempel vid generaliserad NEC, är kirurgi kontraindicerad, annat än för att undvika lokala komplikationer. Generellt kan man säga att det finns mycket få randomiserade fas 3-studier inom området NET. Den kunskap vi har baserar sig vanligen på mindre fas 2-studier och genomgångar av retrospektiva patientmaterial.

### 8.2 Ventrikel

#### 8.2.1 Bakgrund

De flesta NET i ventrikeln upptäcks i samband med gastroskopi, och ger sällan symtom. De indelas i fyra typer där typ 1 är vanligast. Enstaka patienter med tumörer av typ 1, 2 eller 3 kan uppvisa ett så kallat atypiskt karcinoidsyndrom med attacker av slemhinnesvullnad, urtikaria och astmaliknande symtom, vilket förorsakas av histaminutsöndring (se kapitel 4). De mer sällsynta typ 3-tumörerna och NEC i ventrikeln kan ge symtom i form av blödning eller, vid mer avancerad tumörsjukdom, symtom i analogi med andra maligna tumörer i magsäcken.

## 8.2.2 Indelning i subgrupper

### 8.2.2.1 Typ 1: ECLom associerad med atrofisk gastrit

ECLom typ 1 utvecklas sekundärt till hypergastrinemi beroende på atrofisk gastrit. Observera att förstadier i form av endokrincellshyperplasi kan och bör identifieras i slemhinnan extratumoralt. Tumörerna är polypliknande, ofta multipla och växer sällan djupare än mukosa och submukosa. Det är extremt sällsynt med metastaser.

### 8.2.2.2 Typ 2: ECLom associerad med Zollinger-Ellisons syndrom

Sekundär till hypergastrinemi på grund av Zollinger-Ellisons syndrom. Är vanligen en delmanifestation av multipel endokrin neoplasi typ 1 (MEN1). Multipla polypliknande förändringar som i sällsynta fall kan växa invasivt. Metastaser från ECLomet ses hos upp till 5 % av patienterna.

### 8.2.2.3 Typ 3: Sporadisk NET i ventrikel

Vid sporadisk ventrikel-NET ses vanligen ingen hypergastrinemi. Tumören är i regel en solitär förändring som växer invasivt, är ofta > 2 cm och majoriteten av patienterna har metastaser vid diagnos.

### 8.2.2.4 NEC i ventrikeln

Ventrikel-NEC uppstår som en sporadisk, snabbväxande tumör, se avsnitt 8.10.

## 8.2.3 Symtom

ECLom typ 1 är vanligen asymtomatiska, medan patienter med ECLom typ 2 har besvär framför allt relaterade till sitt gastrinom eller någon annan manifestation av sitt MEN1-syndrom. Tumörer av typ 1–3 kan överproducera histamin vilket i enstaka fall kan ge upphov till det atypiska karcinoidsyndromet (se kapitel 4). Majoriteten av patienterna med typ 3 och NEC har symtom som vid ventrikelcancer med smärta, viktneđgång och gastrointestinal blödning.

## 8.2.4 Prognos

Prognosen för ECLom typ 1 är mycket god med nära 100 % 5-årsöverlevnad.

För typ 2 är prognosen i regel beroende av den underliggande sjukdomen (MEN1) – ventrikeltumörerna är i sig sällan avgörande för prognos.

Vid typ 3-tumörer ses metastaser i över hälften av fallen vid diagnos, vilket avspeglas i en 5-årsöverlevnad på cirka 50 %. NEC i ventrikeln har en mycket dålig prognos med < 5 % 5-årsöverlevnad.

## 8.2.5 Diagnostik

### 8.2.5.1 Laboratorieundersökningar

För att identifiera neuroendokrint ursprung och typ:

Basnivå:

- P-chromogranin A
- S-gastrin

Observera att dessa båda prover är förhöjda vid perniciös anemi/atrofisk gastrit, samt även vid PPI-användning.

Specialistnivå:

- U-MeImAA (typ 3)
- U-5-HIAA (utifrån symtomatologi)
- pH-mätning: typ 1, 2 (remiss till gastroenterologisk enhet)
- Saltsyrestimuleringstest: typ 1, 2 (remiss till gastroenterologisk enhet)

### 8.2.5.2 Endoskopisk utredning

Esofagogastroduodenoskopi görs för att identifiera neuroendokrint ursprung, typ, storlek och lokalisation. Px från tumör tas för PAD samt multipla px från omgivande ventrikelslemhinna, för att utesluta eventuell atrofisk gastrit och prekursorlesioner. Endoskopiskt UL används för att bedöma tumörstorlek och grad av invasion vid tumörer  $\geq 10$  mm. Vid typ 2 kan man också använda tekniken för att identifiera ett eventuellt gastrinom i pankreas och duodenum.

### 8.2.5.3 Radiologisk utredning

- Radiologisk utredning är inte indicerad vid ECLom typ 1 om det inte finns starka skäl att misstänka metastasering.
- CT buk och thorax i 3 faser (nativ, sen arteriell och venös fas):
  - Vid typ 2 för att identifiera eventuellt gastrinom i pankreas och duodenum.
  - Vid typ 3 och 4 för att identifiera tumörutbredning och eventuella metastaser.
- MRT kan ersätta CT för att undersöka buken.
- Ultraljud används för att följa utbredningen av levermetastaser och ta biopsier för PAD. Typ 3 och eventuellt NEC.

### 8.2.5.4 Nuklearmedicinsk utredning

SRS alternativt den känsligare metoden PET med  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC/-NOC/-TATE ingår i basalutredningen för att identifiera tumörutbredning samt somatostatinreceptorstatus inför att ta ställning till behandling. Gäller typ 2–3.



## 8.2.6 Histopatologi, stadium- och gradindelning

PAD på px enligt endoskopisk utredning. Ofta indicerat med eftergranskning av endokrint specialiserad patolog. Multipla px enligt endoskopisk utredning. Se kapitel 5.

## 8.2.7 Multidisciplinär konferens

Varje patient med NET i ventrikeln ska diskuteras på en multidisciplinär konferens.

## 8.2.8 Behandling

### 8.2.8.1 Kirurgisk behandling

- Typ 1 och 2
  - < 5 mm (T1a, stadium I)  
Vanligen endast kontroll.
  - 0,5–1 cm (T1a, stadium I)  
Polypektomi alternativt excision med ”sugkoppsteknik” via gastroskop.
  - 1–2 cm (T1b, stadium I)  
Tumör som inte växer in i muscularis propria: polypektomi eller endoskopisk mucosaresektion (EMR). Radikal tumörexcision görs vid invasion i muscularis propria eller djupare samt vid återfall. Antrumresektion kan övervägas vid multipla tumörer vid typ 1.
  - Vid typ 2 tar man ställning till kirurgisk behandling av gastrinom enligt rutinerna för NET i pankreas.
- Typ 3
  - (T2/stadium IIA eller högre)  
Försök till kurativ kirurgi med total eller partiell gastrektomi med lymfkörteldissektion i analogi med andra maligna tumörer i ventrikeln. Begränsad metastatisk sjukdom kan bli föremål för kirurgisk behandling.

### 8.2.8.2 Systembehandling

- Symtomatisk behandling  
Vid överproduktion av hormon eller histamin (typ 3) är somatostatinanaloger indicerade för symtomlindring. H1–H2-blockad kan vara indicerat vid histaminproduktion. Vid typ 1 ges tillägg av järnpreparat och vitamin B12 enligt rutinerna för pernicios anemi.
- Cytostatika  
Vid ventrikel-NET typ 3, särskilt vid hög proliferation enligt Ki67 (> 10 %), kan cytostatika övervägas vid metastaserad sjukdom. Avancerad NEC i ventrikeln behandlas i analogi med andra NEC (se avsnitt 8.10).
- Radionuklidbehandling  
Radionuklidbehandling kan övervägas vid metastaserad sjukdom

förutsatt att tumören uttrycker tillräckligt med somatostatinreceptorer (se avsnitt 9.3).

### 8.2.9 Uppföljning

- Typ 1: Gastroskopi med eventuellt px görs efter 1 år. Observera att nivåerna på S-gastrin och P-chromogranin A inte har prognostiskt värde och därför kan utelämnas. Om återfall av ECLom inte ses vid den första kontrollgastroskopin bör den upprepas efter 2 år. Om återfall inte heller ses vid den andra kontrollgastroskopin kan kontrollerna i de flesta fall avslutas men hänsyn bör tas till initialt tumörstatus.
- Typ 2: Gastroskopi med eventuellt px görs årligen, och samordnas med kontroll av patientens bakomliggande gastrinom.
- Typ 3: Kontroller efter radikal kirurgi (R0-resektion) anpassas efter eventuell hormonutsöndring och immunhistokemiskt mönster, där P-chromogranin A i regel ingår. Endoskopisk och radiologisk kontroll (CT/MR) bör initialt ske flera gånger årligen. Om återfall inte ses kan kontrollerna därefter göras årligen. Vid icke-resekabel eller metastaserad sjukdom individualiseras kontrollerna.

### 8.2.10 Vårdnivå

Alla patienter med NET i ventrikeln bör bedömas vid ett universitetssjukhus med en multidisciplinär rond (vårdnivå C). En del av patienterna (framför allt med typ 1-tumör) kan därefter skötas av en kunnig organspecialist (vårdnivå A eller B) i nära samarbete med ett universitetssjukhus. Typ 2 kräver en enhet med särskild kompetens att utreda och behandla patienter med MEN1 (vårdnivå C eller D). Typ 3 och NEC bör i regel remitteras till en högspecialiserad enhet med tillgång till särskild kirurgisk och endokrin-onkologisk expertis (vårdnivå C). För vissa diagnostiska undersökningar, till exempel PET med specialtracers, bör patienten remitteras till högspecialiserade centrum (vårdnivå D). Detsamma gäller för vissa behandlingsmetoder som levertransplantation, leverartärembolisering, SIR-terapi och radionuklidbehandling.

## 8.3 Endokrin pankreas

### 8.3.1 Bakgrund

NET i pankreas förekommer med en årlig incidens av 0,5–1/100 000 invånare.

Den övervägande majoriteten är sporadiska tumörer, men pankreas-NET kan också förekomma vid olika ärftliga tumörsyndrom som MEN1, von Hippel-Lindau, tuberös skleros och neurofibromatos typ 1. Pankreas-NET upptäcks antingen på grund av att patienten utreds för specifika hormonrelaterade symtom (se nedan) som kan hänföras till en endokrin tumör utgående från pankreas, eller för att man hittar en förändring i pankreas som ett led i en utredning av bukbesvär (trycksymtom, ikterus, buksmärta) eller vid en CT-undersökning som utförs av någon annan orsak (incidentalom i pankreas).

### 8.3.2 Indelning i subgrupper

NET i pankreas indelas i

- funktionella (från engelskans ”functioning”) tumörer (40 %)
- icke-funktionella (från engelskans ”non-functioning”) tumörer (60 %).

#### 8.3.2.1 Funktionella tumörer

- Insulinom (15 % av pankreas-NET)  
Insulinom är vanligen kliniskt benigna tumörer (> 90 %).  
Symtom: Hypoglykemi, kan te sig som förvirring, epileptiskt anfall, medvetstlöshet, kallsvettning, hjärtklappning, hungerattacker och viktuppgång.
- Gastrinom (15 % av pankreas-NET)  
Gastrinom utgående från pankreas är oftast maligna (> 60 %).  
Symtom: Hög syraproduktion i magsäcken med återkommande, multipla ulcus som följd, trots avsaknad av *Helicobacter pylori*.  
Refluxbesvär. Ärrbildning i magsäcken med åtföljande ventrikelretention. Diarré samt gastrininducerad flush.
- Glukagonom  
Glukagonom är vanligen maligna.  
Symtom: I allvarliga fall nekrolytiskt migrerande exantem (rött, fjällande utslag framför allt på benen) där hudbiopsi visar en typisk histopatologisk bild. Glukosintolerans/diabetes, glossit, diarré och vikttnedgång. Tromboser är ett vanligt paramalignt fenomen.
- Vipom  
Vipom (Verner-Morrisons syndrom) som producerar vasoaktiv intestinal peptid är vanligen kliniskt maligna.  
Symtom: Uttalad sekretorisk diarré, acidosis, vätskebalansrubbningshypokalemi.
- Somatostatinom  
Somatostatinom i pankreas är vanligen kliniskt maligna.  
Symtom: Glukosintolerans/diabetes, gallsten och diarré.
- Tumörer med ektopisk hormonproduktion  
Dessa tumörer är vanligen kliniskt maligna.  
Symtom: Beroende av vilket hormon som produceras, till exempel ACTH (Cushingliknande bild), kalcitonin, serotonin (diarré och flush), GRF (akromegali).

#### 8.3.2.2 Icke-funktionella tumörer

- De icke-funktionella tumörerna är oftast maligna.  
Symtom: Buksmärta, palpabel resistens, ikterus, vikttnedgång.

### 8.3.3 Prognos

Prognosen vid pankreas-NET varierar beroende på primärtumörens malignitetsgrad och stadium. Insulinom är nästan alltid kliniskt benigna medan övriga tumörer vanligen är maligna. 5-årsöverlevnaden för radikalt

opererade icke-metastaserade insulinom närmar sig 100 %, medan 5-årsöverlevnaden för gastrinom är cirka 65 % och för icke-funktionella tumörer cirka 50 %.

### **8.3.4 Diagnostik**

#### *8.3.4.1 Laboratorieundersökningar*

- Biokemi: Generella markörer P-chromogranin A samt S-PP. Specifika markörer S-gastrin, S-insulin, S- c-peptid, S-proinsulin, P-glukagon, P VIP, somatostatin samt vid behov andra hormoner (P-ACTH, S-GH, S kalcitonin, GRF osv.).
- Långfasta, se kapitel 6.
- Sekretintest, utförs endast vid vissa sjukhus (Lund).

#### *8.3.4.2 Genetisk utredning*

Genetik – för patienter med misstänkt ärftlig NET i pankreas bör man överväga genetisk diagnostik. Se avsnitt 8.3.

#### *8.3.4.3 Endoskopisk utredning*

Endoskopiskt ultraljud är en mycket känslig metod och bör utföras vid svårighet att med andra metoder lokalisera en pankreastumör.

En annan fördel med denna metod är att man kan ta biopsier.

#### *8.3.4.4 Radiologisk utredning*

- CT av thorax och buk i 3 faser (nativ, sen arteriell och venös fas) dedikerad för pankreas.
- MRT kan ersätta CT för att undersöka buken.
- Ultraljud kan användas för att följa utbredningen av levermetastaser och ta biopsier för PAD.
- Angiografi med Imamura-test (SASI-test, kalciumstimulering) kan användas vid svårighet att lokalisera en tumör, speciellt insulinom.

#### *8.3.4.5 Nuklearmedicinsk utredning*

- SRS alternativt den känsligare metoden PET med <sup>68</sup>Ga-DOTATOC/-NOC/-TATE ingår i basalutredningen för att identifiera tumörutbredning samt somatostatinreceptorstatus inför att ta ställning till behandling.
- PET med <sup>11</sup>C-5-HTP eller <sup>18</sup>F-L-DOPA för att identifiera små tumörer/metastaser då övrig radiologisk utredning är negativ och biokemisk diagnos finns.

### **8.3.5 Histopatologi, stadium- och gradindelning**

Se kapitel 5.

### 8.3.6 Multidisciplinär konferens

Varje patient med NET i pankreas ska diskuteras på en multidisciplinär konferens. Det finns en mängd olika behandlingsalternativ. För att välja rätt behandling vid rätt tidpunkt är det därför mycket viktigt att alla specialiteter är involverade i beslutsfattandet.

### 8.3.7 Behandling

#### 8.3.7.1 Kirurgisk behandling

- Resektion av primärtumören ska övervägas när så är möjligt (oftast stadium I–IIB).
- Metastaskirurgi bör övervägas (stadium IIB–IV).
- Levertransplantation utförs i utvalda fall vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D (grad 1–2, stadium IV).

#### 8.3.7.2 Lokal behandling av levermetastaser (se även kapitel 9)

- Radiofrekvensablation kan övervägas om patienten har få levermetastaser (< 5 st.) som har en största diameter på 5 cm (grad 1–2, stadium IV).
- Lokal strålbehandling
  - SIR-terapi (90Y-coatade partiklar) (selective internal radiation)
- Leverartärembolisering kan utföras med två olika metoder (grad 1–2, stadium IV):
  - Partikelembolisering
  - Kemoembolisering

#### 8.3.7.3 Systembehandling

- Cytostatika
  - Vid grad 1–2-tumör (Ki67 < 20 %) ges en kombination av streptozotocin och 5-fluorouracil (alternativt doxorubicin) alternativt temozolomid ensamt eller i kombination med capecitabin (grad 1–3)
  - Första linjens behandling vid grad 3-tumörer (Ki67 > 20 %) är cisplatin och etoposid (se även avsnitt 9.4.3)
- Somatostatinanaloger
  - Behandling med somatostatinanaloger (oktreotid, lanreotid) bör initieras med 2–3 injektioner av en kortverkande analog innan en långverkande analog ges. Somatostatinanaloger är indicerade som symtomlindrande behandling vid glukagonom och vip. För diskussion kring somatostatinanaloger som antitumoral behandling se kapitel 9 (grad 1–2, för grad 3 se avsnitt 9.4.1)
- Interferon
  - kan användas vid långsamt prolifererande tumörer (Ki67 < 5 %) om cytostatika inte kan ges, eller som tillägg när cytostatika inte är

tillräckligt. Dosen bör titreras individuellt, och man bör eftersträva ett leukocyttal  $< 3 \times 10^9/l$ .

- Radionuklidbehandling
  - $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE utförs vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D (grad 1–2).
- Övrigt (grad 1–2) bör endast ges av specialintresserade kliniker (vårdnivå C–D)
  - Sunitinib
  - Everolimus
- Symtomatisk behandling
  - Protonpumpshämmare – vid behandling av gastrinom, minskar syrasekretionen
  - Glukosinfusion, kortison, diazoxid, glukagoninjektion – för att upprätthålla blodsockernivån hos patienter med insulinom, innan kirurgi
  - Loperamid – mot diarrébesvär
  - Pankreasenzym – för att motverka exokrin pankreassvikt vid somatostatinanalogbehandling

Generellt kan man säga att första linjens behandling vid inoperabel NET i pankreas är cytostatika. Somatostatinanaloger används i första hand för att lindra hormonella symtom. Nyligen publicerade randomiserade studier har visat att både sunitinib och everolimus har en antitumoral effekt på denna tumörgrupp, men studierna som gjorts har varit placebokontrollerade och inte randomiserade mot den etablerade behandlingen. Inte heller är man klar över när i behandlingskedjan som  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE har sin plats. För patienter med majoriteten av sin tumörbörda i levern kan embolisering övervägas medan radiofrekvensbehandling används hos patienter med få och små levermetastaser.

### 8.3.8 Uppföljning

Biokemisk och radiologisk kontroll bör genomföras var 3:e månad om patienten står på aktiv behandling, se kapitel 6. Vid metastaserad sjukdom är uppföljningen livslång. Efter radikal operation bör patienten följas var 3:e månad initialt, men kontrollerna kan glesas ut efter 1–2 år utan återfall. Efter radikal operation av sporadiskt kliniskt benignt insulinom bör patienten följas upp vid ett tillfälle, därefter endast om det finns särskilda skäl. Vid en endokrin pankreastumör bör man alltid överväga risken för MEN1, och om misstanken inte kan avskrivas bör man ta prover för att utesluta hyperparatyreoidism, se avsnitt 8.4.3

### 8.3.9 Vårdnivå

Alla patienter med NET i pankreas bör bedömas vid ett universitetssjukhus med en multidisciplinär rond (vårdnivå C). En del av patienterna kan därefter skötas av en kunnig organspecialist (vårdnivå B) i nära samarbete med ett universitetssjukhus. Patienter med avancerad sjukdom bör följas upp på vårdnivå C. För vissa diagnostiska undersökningar, till exempel PET med specialtracers, bör patienten remitteras till högspecialiserade centrum (vårdnivå D). Detsamma gäller för vissa behandlingsmetoder som

levertransplantation, leverartärembolisering, SIR-terapi och radionuklidbehandling.

### 8.3.10 Incidentalom i pankreas

Radiologiskt slumpmässigt upptäckta tumörer (incidentalom) i pankreas blir allt vanligare i och med den ökande användningen av CT. Prevalensen anges till 1–2,5 %. Hälften av upptäckta incidentalom i pankreas utgörs av cystiska tumörer och hälften av solida. En algoritm för att utreda och handlägga cystiska tumörer har utarbetats enligt Sendai Consensus guidelines 2006. Majoriteten av slumpmässigt upptäckta NET är solida och < 2 cm. De har en typisk kraftig kontrastuppladdning både med CT och MRT. Vid radiologisk NET-misstänke bör en hormonell screening utföras och man ska ta ställning till behovet av en MEN1-utredning.

Endoskopiskt ultraljud rekommenderas vid radiologisk misstanke om NET av flera skäl. Man kan då bedöma om multifokalitet föreligger, få en mer exakt storleksbedömning, bedöma tumörens relation till pankreasgången samt göra biopsi för att säkerställa diagnosen. Biopsi medger även bedömning av tumörens proliferationsindex. Ytterligare kartläggning med SRS eller 68Ga-DOTATOC/-NOC/-TATE-PET kan också vara av värde, särskilt som ett led i bedömning av eventuell metastasering.

För endokrint aktiva tumörer rekommenderas kirurgi (se diagnostikavsnittet för pankreas-NET, 8.3.4). Radiologiskt misstänkta NET < 1 cm utan hormonell överaktivitet kan observeras, men bör då kontrolleras radiologiskt efter 3–6 månader. Därefter sker kontroll årligen med biokemi och endoskopiskt ultraljud, CT eller MRT under 5 år, förutsatt att radiologisk tillväxt inte ses vid den initiala kontrollen.

Vid en storlek > 2 cm ökar risken för malign NET och patienten bör rekommenderas kirurgi om patientens tillstånd medger det. Vid NET i pankreas med en storlek 1–2 cm finns stort utrymme för individuell bedömning. En dylik tumör med låg proliferation hos en äldre patient kan sannolikt endast följas, medan dessa tumörer hos yngre patienter bör handläggas mer aktivt och patienten erbjudas kirurgi. Det är viktigt att resultaten av uppföljning av dessa patienter registreras noga, då erfarenhet från stora patientmaterial ännu saknas i litteraturen.

I ovanliga fall kan det solida incidentalomet i pankreas utgöras av aberrant mjältvävnad (ofta i caudal delen). En samtidig kontrastuppladdning av mjälten och den misstänkta tumören stärker misstanken om aberrant mjältvävnad. Vid radiologiskt oklara tumörer där kontrastuppladdningen enbart är perifer och med negativa PET och hormonell screening, rekommenderas kirurgi då det finns risk för adenokarcinom.

## 8.4 MEN 1

### 8.4.1 Bakgrund

Multipel endokrin neoplasi typ 1 (MEN1) har en uppskattad prevalens på 3/100 000 invånare, är en autosomt dominant ärftlig sjukdom, och drabbar

båda könen lika. I det klassiska MEN1-syndromet ingår paratyreoidea-hyperplasi, hypofysadenom och pankreas-NET. Pankreastumörer förekommer vid MEN1-diagnos i olika andelar i olika studier (30–70 %). Det finns ingen specifik genotyp/fenotyp-korrelation, men penetransen för sjukdomen är > 95 %. Hos 90 % av patienterna med tumörer i flera endokrina organ såsom vid MEN1 kan mutation påvisas i menin-genen. Vid 20 års ålder har cirka 50 % av individerna med MEN1 insjuknat, och oftast är det primär hyperparatyroidism (pHPT) som debuterar först.

De organ som drabbas är följande:

- paratyreoidea, 90 %
- adenohipofysen, 50–60 %
- endokrina pankreas, 30–70 %
- bronkial NET/tymus-NET
- binjurebarkshyperplasi
- hud: lipom och kutana angiofibrom.

Det finns ingen specifik TNM- eller stadiindelning av pankreastumörer vid MEN1. De symptom som uppkommer följer dem som motsvarande sporadiska tumörer ger (primär hyperparatyroidism, hypofysöverproduktion och NET i pankreas).

#### **8.4.2 Prognos**

Prognosen beror till stor del på utvecklingen av pankreastumören. Det finns ingen korrelation mellan mutation och sjukdomens allvarlighetsgrad.



### 8.4.3 Diagnostik

#### 8.4.3.1 Laboratorieundersökningar

Misstanke om MEN1 uppkommer av olika anledningar:

- vid upptäckt av pHPT (särskilt hyperplasi) hos ung patient (< 45 år)
- vid upptäckt av pHPT och samtidigt annan tumör i endokrint organ (företrädevis pankreas eller hypofys) oavsett ålder
- vid upptäckt av endokrin tumör i pankreas oavsett ålder
- MEN1 diagnostiserat hos släkting.

Första steget är en biokemisk screening:

- P-kalcium/P-joniserat kalcium
- P-PTH (parathormon)
- S-PP (pankreaspolypeptid)
- S-insulin
- S-proinsulin
- S-gastrin
- P-glukagon
- P-chromogranin A
- S-GH (growth hormone)
- S-IGF1 (insulin growth factor)
- S-prolaktin.

#### 8.4.3.2 Genetisk utredning

Förutom den biokemiska screeningen bör genetisk testning utföras om man misstänker MEN1, men först efter att ha informerat patienten och fått dennes medgivande. Provet skickas till Avdelningen för klinisk genetik, Karolinska sjukhuset. Om man inte kan identifiera en mutation i menin-genen utesluter det dock inte MEN1-diagnosen. Om man kan identifiera en mutation underlättar det en framtida släktutredning.

#### 8.4.3.3 Endoskopisk, radiologisk och nuklearmedicinsk utredning

Den radiologiska utredningen av pankreas vid MEN1 är densamma som vid sporadiska pankreas-NET där endoskopiskt ultraljud är extra känsligt. Endoskopisk undersökning med ultraljud av duodenum är särskilt viktig då gastrinom ofta sitter i duodenum och kan vara multipla. Om man misstänker pHPT eller hypofystumör ska ultraljud av halsen och MRT av hypofysen också utföras.

### 8.4.4 Histopatologi, stadium- och gradindelning

Se kapitel 5.

### 8.4.5 Multidisciplinär konferens

Varje patient med MEN1 ska diskuteras på en multidisciplinär konferens.

#### 8.4.6 Behandling

Eftersom MEN1 är en genetisk sjukdom har alla celler mutationen som kan driva en tumörutveckling. I pankreas går tillståndet via en hyperplasi, vidare till utveckling av adenom och i vissa fall en malign tumör. Tumörerna är därför regelmässigt multipla, varför behandlingen alltid innebär en sorts palliation vid symtom samt profylax mot metastaser. Hormonella symtom uppkommer dock oftast sent i förloppet. Orsaker till tidig död vid MEN1 är i många fall pankreas-NET varför denna bör övervakas och behandlas aktivt.

##### 8.4.6.1 Kirurgisk behandling av pankreas

Indikationer för kirurgisk behandling är tumörstorlek > 10 mm (liten risk för metastaser om < 10 mm) eller hormonella symtom. Denna innebär oftast en utvidgad vänstersidig pankreasresektion (subtotal pankreatektomi) med enukleation av tumörer i pankreashuvudet om möjligt. Hos äldre patienter kan omfattningen av resektionen minskas för att minska risken för postoperativ diabetes. Viktigt är att om patienten har överproduktion av gastrin ska samtidig duodenotomi utföras för att identifiera och excidera eventuella duodenala gastrinom. Mer sällan krävs pankreatikoduodenektomi (Whipple's operation), vilket är indicerat vid tumörer i pankreashuvudet som inte kan enukleeras, och indikationen stärks i dessa fall om det föreligger hypergastrinemi.

Levermetastaser behandlas enligt rekommendationerna för pankreas-NET.

##### 8.4.6.2 Systembehandling

Se avsnittet om pankreas-NET.

#### 8.4.7 Uppföljning

Patienter med känd mutation men utan behandlingskrävande sjukdomsmanifestation följs med 9–12 månaders intervaller med biokemisk screening, och radiologi som anpassas till ålder för att minska stråldoserna. En lämplig metod är endoskopiskt ultraljud (som har hög känslighet för små tumörer i pankreas). Ibland gör man i stället MRT eller CT. Patienter med en behandlingskrävande sjukdomsmanifestation följs var 6:e månad med biokemi och radiologi, eventuellt tätare vid behov. För särskilda frågeställningar behöver nuklearmedicinsk undersökning utföras.

#### 8.4.8 Vårdnivå

Alla patienter med MEN1 bör bedömas och behandlas på en universitetsklinik specialiserad på ärftliga endokrina tumörsjukdomar, då detta innebär genetisk rådgivning och testning, psykologiskt omhändertagande samt socialt stöd förutom den rent medicinska behandlingen (vårdnivå C). Den kirurgiska behandlingen bör ske på en endokrinkirurgisk enhet. För vissa diagnostiska undersökningar, till exempel PET med specialtracers, bör patienten remitteras till högspecialiserade centrum (vårdnivå D). Detsamma gäller för vissa behandlingsmetoder som levertransplantation, leverartärembolisering, SIR-terapi och radionuklidbehandling.

## 8.5 Duodenum

### 8.5.1 Bakgrund

Duodenala NET kan vara funktionella eller inte. Medelåldern för debut är ungefär 65 år, och tumören är något vanligare hos män. De är sällsynta, utgör cirka 1–3 % av alla NET och likaledes 1–3 % av alla duodenala tumörer. Vanligast är duodenala gastrinom, och i 90 % av fallen uppkommer de i första delen av duodenum, medan majoriteten av de resterande är lokaliserade periampullärt. Duodenala NET är små, > 75 % är < 2 cm, och de utgår oftast från submukosan. Spridning till regionala lymfkörtlar sker i cirka 50 % av fallen, medan levermetastasering är ovanligt. Påvisas multipla tumörer ska MEN1 misstänkas, vilket föreligger i 6–10 % av alla fall med duodenala NET. Vid Zollinger-Ellisons syndrom är risken för MEN1 högre, upp till cirka 30 %.

### 8.5.2 Indelning i subgrupper

NET i duodenum indelas i

- funktionella tumörer (10 %)
- icke-funktionella tumörer (90 %).

#### 8.5.2.1 Funktionella tumörer

- Gastrinom, oftast i proximala duodenum, ger Zollinger-Ellisons syndrom, kan vara en del i MEN1.  
Symtom: Hög syraproduktion i magsäcken med återkommande, multipla ulcus som följd, trots avsaknad av *Helicobacter pylori*. Refluxbesvär. Ärrbildning i magsäcken med åtföljande ventrikelretention. Diarré samt gastrininducerad flush.
- Somatostatinom, kan vara associerade med neurofibromatis typ 1. Periampullärt.  
Symtom: Glukosintolerans/diabetes, gallsten och diarré. Ger ofta ikterus.

#### 8.5.2.2 Icke-funktionella tumörer

- Duodenala NET som kan producera serotonin, kalcitonin, eller PP. Ofta små och kliniskt benigna, inte vid papillen ("duodenal karcinoid").
- Gangliocystiskt paragangliom: oftast kliniskt benigna, stora och periampullära, somatostatin och PP kan uttryckas.

### 8.5.3 Symtom

Debutsymtomen är vanligen ospecifika (dyspepsi, illamående, blödning). Många tumörer upptäcks av en händelse vid gastroskopi. De periampullära tumörerna debuterar något oftare med ikterus och smärta.

## 8.5.4 Prognos

Generellt för duodenala NET är 5-årsöverlevnaden hög, > 90 %, men minskar i och med spridning (regionala lymfkörtlar cirka 75 %, fjärrmetastasering cirka 60 %). Sämre prognostiska faktorer är lokalinvasion, stor tumörstorlek och högt Ki67-index.

## 8.5.5 Diagnostik

### 8.5.5.1 Laboratorieundersökningar

Basal provtagning för att klarlägga hormonproduktion och användbara biomarkörer:

- P-chromogranin A
- S-gastrin

Vid misstänkt MEN1 adderas prover för att diagnostisera andra tumörmanifestationer. Se avsnitt 8.4.3.

### 8.5.5.2 Genetisk utredning

Vid misstanke om MEN1, se avsnitt 8.4.3. Genetisk testning för NF1 utförs inte på grund av praktiska svårigheter (stor gen).

### 8.5.5.3 Endoskopisk utredning

- Majoriteten av duodenala NET upptäcks vid gastroskopi, och biopsi bör alltid utföras.
- Endoskopiskt ultraljud ska genomföras för att utreda graden av invasion i duodenalväggen.

### 8.5.5.4 Radiologisk utredning

- CT av thorax och buk i 3 faser (nativ, sen arteriell och venös fas) dedikerad för pankreas och duodenum.
- MRT kan ersätta CT för att undersöka buken.
- Ultraljud används för att följa utbredningen av levermetastaser och ta biopsier för PAD.

### 8.5.5.5 Nuklearmedicinsk utredning

- SRS alternativt den känsligare metoden PET med <sup>68</sup>Ga-DOTATOC/-NOC/-TATE ingår i basalutredningen för att

identifiera tumörutbredning samt somatostatinreceptorstatus inför att ta ställning till behandling.

- PET med <sup>11</sup>C-5-HTP eller <sup>18</sup>F-L-DOPA för att identifiera små tumörer/metastaser då övrig radiologisk utredning är negativ och biokemisk diagnos finns.

### 8.5.6 Histopatologi, stadium- och gradindelning

Se kapitel 5.

### 8.5.7 Multidisciplinär konferens

Varje patient med NET i pankreas ska diskuteras på en multidisciplinär konferens.

### 8.5.8 Behandling

#### 8.5.8.1 Kirurgisk behandling

- Tumör i stadium T1 ska företrädesvis resekeras endoskopiskt, via polypektomi eller EMR.
- Tumör i stadium II–IIIB, N0M0: resektion av primärtumören. Olika metoder förekommer: transduodenal excision vid laparotomi, operation enligt Whipple eller pankreasbevarande duodenektomi.
- Tumör i stadium IIIB–IV kan i särskilda fall också genomgå kirurgi, särskilt vid begränsad metastasering.
- Resektion av levermetastaser kan övervägas.
- Levertransplantation utförs i utvalda fall vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D (grad 1–2, stadium IV).
- Vid NEC, se avsnitt 8.10.

Periampullära tumörer innebär en särskild svårighet på grund av sin närhet till gallgången. Intraoperativ endoskopi, eventuellt med ultraljud, kan genomföras för att lokalisera tumörer peroperativt.

#### 8.5.8.2 Lokal behandling av levermetastaser (se även kapitel 9)

- Radiofrekvensablation kan övervägas om patienten har få levermetastaser (< 5 st.) som har en största diameter på 5 cm (grad 1–2, stadium IV).
- Lokal strålbehandling
  - SIR-terapi (<sup>90</sup>Y-coatade partiklar) (selective internal radiation)
- Leverartärembolisering kan utföras med två olika metoder (grad 1–2, stadium IV):
  - Partikelembolisering
  - Kemoembolisering

### 8.5.8.3 Systembehandling

- Cytostatika
  - Vid grad 1–2-tumör (Ki67-index < 20 %) ges en kombination av streptozotocin och 5-fluorouracil (alternativt doxorubicin) alternativt
  - Temozolomid ensamt eller i kombination med capecitabin (grad 1–3).
  - Första linjens behandling vid grad 3-tumörer (Ki67-index > 20 %) är cisplatin och etoposid (se även avsnitt 9.4.3).
- Somatostatinanaloger
  - Behandling med somatostatinanaloger (oktreotid, lanreotid) bör initieras med 2–3 injektioner av en kortverkande analog innan en långverkande analog ges. Somatostatinanaloger är indicerade vid hormonella symtom. (Grad 1–2, för grad 3 se avsnitt 9.4.1).
- Interferon
  - Interferon kan användas vid långsamt prolifererande tumörer (Ki67-index < 5 %) om cytostatika inte kan ges, eller som tillägg när cytostatika inte är tillräckligt. Dosen bör titreras individuellt, och man bör eftersträva ett leukocyttal <  $3 \times 10^9/l$ .
- Radionuklidbehandling
  - <sup>177</sup>Lu-DOTATATEbehandling utförs vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D (grad 1–2)
- Symtomatisk behandling
  - Protonpumpshämmare – vid behandling av gastrinom, minskar syrasekretionen
  - Loperamid – mot diarrébesvär
  - Pankreasenzym – för att motverka exokrin pankreassvikt vid somatostatinanalogbehandling

## 8.5.9 Uppföljning

### 8.5.9.1 Radikalt opererade (oftast stadium I–IIIB)

Uppföljning med endoskopi, CT alternativt MRT (för att minska strålningen), P chromogranin A och eventuell annan specifik biokemisk markör var 3:e månad initialt. Kontrollerna kan glesas ut efter 1–2 år utan återfall. Påvisas tecken på återfall bör man komplettera med endoskopiskt ultraljud och SRS.

### 8.5.9.2 Icke-radikalt opererade/ej opererade/återfall

Evalueringsvar 3–6:e månad med CT alternativt MRT (för att minska strålningen), P-chromogranin A och eventuell annan specifik biokemisk markör. Nuklearmedicinsk utredning upprepas vid behov.

## 8.5.10 Vårdnivå

Alla patienter med NET i duodenum bör bedömas vid ett universitetssjukhus med en multidisciplinär rond (vårdnivå C). En del av patienterna kan därefter skötas av en kunnig organspecialist (vårdnivå B) i nära samarbete med ett universitetssjukhus. Patienter med avancerad sjukdom bör följas upp på vårdnivå C. För vissa diagnostiska undersökningar, till exempel PET med

specialtracers, bör patienten remitteras till högspecialiserade centrum (vårdnivå D). Detsamma gäller för vissa behandlingsmetoder som levertransplantation, leverartärembolisering, SIR-terapi och radionuklidbehandling.

## 8.6 Tunntarm

### 8.6.1 Bakgrund

NET i tunntarmen (tunntarmskarcinoid) utgör cirka en tredjedel av alla GEP-NET och knappt hälften av alla maligna tunntarmstumörer. Övriga tunntarmstumörer utgörs till stor del av GIST. Den årliga incidensen är 1-2/100 000 invånare, och medianåldern vid diagnos ligger mellan 60 och 70 år utan större könsskillnad. De är nästan alltid sporadiska men i sällsynta fall ses en familjär anhopning.

### 8.6.2 Indelning

Tunntarms-NET utgår från de enterokromaffina cellerna (EC) och återfinns oftast antimesenteriellt i distala ileum. Tumörer av samma slag, lokaliserade till högerkolon har likartade egenskaper och behandlas därför i detta kapitel om tunntarms-NET. Tidigare sammanfördes dessa i begreppet midgut karcinoid.

### 8.6.3 Symtom

Primärtumören är vanligen liten (och svårlokaliserad), även vid metastaserad sjukdom. När tumören engagerar ileocecalvalveln kan den kliniskt misstas för cecalancer. Ofta finns multipla tumörer i tunntarmen vilka anses vara av monoklonalt ursprung. Hormonell sekretion från tunntarms-NET, i första hand serotonin men även vasoaktiva substanser som takykininer, orsakar det så kallade typiska karcinoidsyndromet (se kapitel 4). Ungefär en tredjedel upptäcks vid akutoperation för ileus eller tarmischemi sekundärt till tunntarms-NET. En mycket liten andel patienter diagnostiseras genom sin karcinoidhjärtsjukdom medan en ökande andel upptäcks av en slump vid någon annan undersökning (radiologi, koloskopi) eller laparoskopi/laparotomi. De flesta av patienterna har levermetastaser vid diagnos. Ofta finns en lång ”doctor’s delay” till diagnos. Många kvinnor med flush-besvär får diagnosen övergångsbesvär, och patienter med tarmsymtom såsom diarré, buksmärtor och subileusbesvär kan uppfattas som IBS (irritable bowel syndrome). En bidragande orsak till detta är symptomens smygande debut och tumorsjukdomens långsamma progress vilket felaktigt kan ge intryck av en godartad sjukdom, även vid leverförändringar (metastaser).

Karaktäristiskt är att aminer och peptider från tumören ger en uttalad lokal fibros. Fibrosen bidrar till adherenser och obstruktion av tarmlumen men kan även försämra den mesenteriella cirkulationen och leda till tarmischemi eller venös stas. Postprandiala buksmärtor kan alltså bero både på ren mekanisk (sub-) ileus och på abdominella anginösa besvär. Även hjärtklaffar kan drabbas av fibros men den karcinoida hjärtsjukdom som tidigare var vanlig och efter hand drabbade ungefär hälften av patienterna med karcinoidsyndrom ses betydligt mer sällan i dag.

Spridning sker i första hand till lymfkörtlar, lever och peritoneum utan inbördes rangordning. Fjärrmetastasering ses mer sällan i skelett, ovarier, lunga och bröstkörtel.

#### **8.6.4 Prognos**

Även om bara en mindre andel av patienterna med tunntarms-NET kan botas är prognosen mycket god jämfört med andra gastrointestinala maligniteter. De flesta tunntarms-NET har Ki67-index  $\leq 1\%$ . Ki67-index på  $> 3\%$  innebär en grad 2-tumör vilket försämrar prognosen. Grad 3-tumörer är ovanliga och har dålig prognos. Endast en liten andel av patienterna kan botas med primär kirurgi. Dessa är nästan alltid asymtomatiska och har diagnostiserats av en slump i samband med en annan undersökning eller operation. Om R0-resektion kan utföras är 5-årsöverlevnaden nära 100 %, men även med irresekabla levermetastaser kan 5-årsöverlevnaden i dag närma sig 70 % med modern behandling.

#### **8.6.5 Diagnostik**

##### *8.6.5.1 Laboratorieundersökningar*

- P-chromogranin A
- U-5-HIAA/24 timmar

##### *8.6.5.2 Genetisk utredning*

Det finns en mindre grupp patienter med en ärftlig variant av sjukdomen. Den genetiska bakgrunden är dock okänd varför någon genetisk undersökning inte kan genomföras.

##### *8.6.5.3 Endoskopisk utredning*

Tunntarms-NET upptäcks ibland vid koloskopi (i valveln eller den mest distala delen av ileum) eller enteroskopi, men ingen av undersökningarna ingår i basalutredningen vid misstanke om sjukdomen.

##### *8.6.5.4 Radiologisk utredning*

- CT av thorax och buk i 3 faser (nativ, sen arteriell och venös fas).
- MRT kan ersätta CT för att undersöka buken.
- Ultraljud används för att följa utbredningen av levermetastaser och ta biopsier för PAD.

##### *8.6.5.5 Nuklearmedicinsk utredning*

- SRS alternativt den känsligare metoden PET med  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC/-NOC/-TATE ingår i basalutredningen för att



identifiera tumörutbredning samt somatostatinreceptorstatus inför att ta ställning till behandling.

- PET med <sup>11</sup>C-5-HTP eller <sup>18</sup>F-L-DOPA för att identifiera små tumörer/metastaser då övrig radiologisk utredning är negativ och biokemisk diagnos finns.

#### 8.6.5.6 *Ekokardiografi*

- Ekokardiografi ska göras initialt, och definitivt preoperativt, på alla patienter med metastaserad sjukdom och årligen för patienter med konstaterad karcinoid hjärtsjukdom, samt då misstanke uppstår om att patienten utvecklat detta.

### 8.6.6 **Histopatologi, stadium- och gradindelning**

Se kapitel 5.

### 8.6.7 **Multidisciplinär konferens**

Varje patient med tunntarms-NET ska diskuteras på en multidisciplinär konferens.

### 8.6.8 **Behandling**

#### 8.6.8.1 *Kirurgisk behandling*

- Resektion av primärtumören är nästan alltid möjlig.
- Vid akut primäroperation, och särskilt i fall med malnutrition eller patienter i dåligt skick, ska man bara åtgärda det akuta problemet (ileus eller ischemisk tarm) och lämna den mesenteriella tumörspridningen till en senare operation (vårdnivå C).
- Metastaskirurgi ska alltid övervägas.
- Levertransplantation utförs i få utvalda fall, vårdnivå D. Endast om Ki67-index < 10 %.

#### 8.6.8.1.1 *Primärtumör*

Man bör alltid, vid känd eller bara misstänkt tunntarms-NET, mycket noggrant palpera igenom tarmen, eftersom multipla primärtumörer är vanliga och associerad malignitet förekommer. Det innebär att misstanke om tunntarms-NET vid laparoskopi bör resultera i konvertering till öppen kirurgi.

#### 8.6.8.1.2 *Lymfkörtelmetastaser*

Man bör vinnlägga sig om att göra en så noggrann dissektion av mesenteriella körtelmetastaser som det är möjligt, även vid stadium IV. En sådan dissektion kan vara svår och långdragen men måste också balanseras mot önskan om att bevara så mycket tunntarm som möjligt. Vid mesenterialkärletsstenosering som inte kan åtgärdas kirurgiskt kan man i ett senare skede överväga att lägga in en stent.

#### 8.6.8.1.3 *Peritoneal karinos*

Peritoneala metastaser kan resekeras vid begränsad utbredning men ofta gör omfattningen att det är praktiskt omöjligt. Px bör dock alltid tas för att bekräfta peritoneal metastasering. Total peritonektomi inklusive eventuella intraperitoneala cytostatika har ingen plats i behandlingen av tunntarms-NET.

#### 8.6.8.1.4 *Levermetastaser*

Levermetastaser är ofta bilobära och multipla, och kurativt syftande leverkirurgi är endast möjlig hos upp till 20 % av patienterna. Tumörreducerande kirurgi kan göras i de fall där merparten av tumörvolymen kan avlägsnas utan alltför stora risker. Större leveringrepp, såsom hemihepatektomi, bör göras vid en andra operation och inte tillsammans med tarmresektion och mesenterieell körteldissektion. Vårdnivå C.

#### 8.6.8.1.5 *Kolecystektomi*

Då kronisk behandling med somatostatinanaloger ökar risken för gallstenssjukdom rekommenderas att i samband med tumörkirurgi göra kolecystektomi, om patienten har gallsten eller (sannolikt) kommer att sättas på kronisk behandling med somatostatinanaloger (se nedan).

#### 8.6.8.1.6 *Perioperativ handläggning*

Även mindre kirurgiska ingrepp kan utlösa livshotande hormonsymtom (karcinoid kris). Blodtrycksfall och takykardi är det vanligaste problemet men även blodtrycksstegring, bradykardi, bronkospasm och total vasomotor-kollaps har förekommit. Somatostatinanaloger ges profylaktiskt perioperativt, antingen intravenöst (eventuellt preoperativ bolus på 50 µg följt av infusion med 50–100 µg/timme under operationen) eller som subkutana injektioner (100 µg x 4). Extrainjektioner (sc/iv) ges vid behov under operationen, och behandlingen trappas ned de första postoperativa dagarna. Vid blodtrycksfall ges förutom somatostatinanaloger även volymexpansion, och allvarliga symtom kan motivera kortverkande kortikosteroider. I sällsynta fall saknar tunntarms-NET somatostatinreceptor 2, SSTR2, (negativ SRS) och kortikosteroider bör då övervägas. Tumörcellerna uttrycker adrenoceptorer, och adrenergika bör därför undvikas. Även om patienten redan står på långverkande somatostatinanaloger (se nedan) bör kortverkande ges perioperativt, enligt ovan, med start något eller några dygn före operation. Om patienten står på kortverkande höjs doserna motsvarande.

#### 8.6.8.2 Lokal behandling av levermetastaser (se även kapitel 9)

- Radiofrekvensablation kan övervägas om patienten har få levermetastaser (< 5 st.) som har en största diameter på 5 cm.
- Lokal strålbehandling
- SIR-terapi (selective internal radiation) (90Y-coatade partiklar)  
Leverartärembolisering. Partikelembolisering (grad 1–2, stadium VI)

#### 8.6.8.3 Systembehandling

- Cytostatika har ingen plats i behandlingen av tunntarms-NET utom vid grad 3-tumörer.
- Somatostatinanaloger  
Behandling med somatostatinanaloger (oktreotid, lanreotid) bör initieras med 2–3 injektioner av en kortverkande analog innan en långverkande analog ges. För indikationer se kapitel 9.
- Interferon  
Interferon  $\alpha$  kan övervägas som tilläggsbehandling vid avancerad eller progredierande sjukdom eller svåra hormonella besvär som inte kuperas av enbart somatostatinanaloger och symtomatisk behandling. Dosen titreras individuellt. Interferon bör sättas ut 2 veckor före en operation och återinsättas 4 veckor postoperativt. Se kapitel 9.
- Radionuklidbehandling  
177Lu-DOTATATE-behandling utförs vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D (grad 1–2)
- Symtomatisk behandling
  - Loperamid och/eller kodein – mot diarrébesvär
  - Kolestyramin – postoperativt mot gallsaltsmalabsorption
  - Pankreasenzym – för att motverka exokrin pankreassvikt vid behandling med somatostatinanalog

### 8.6.9 Nutrition

Vid mer avancerad sjukdom eller efter omfattande tarmkirurgi lider patienter ofta av diarré och kan bli malnutrierade. Dietistkontakt kan då vara värdefullt och patienten bör vid behov få substitution med vitamin B12, kalk och D-vitamin. Se kapitel 10.

### 8.6.10 Karcinoid hjärtsjukdom

Vid fynd av karcinoid hjärtsjukdom bör patienten bedömas av kardiolog med erfarenhet av detta (vårdnivå C) för optimal behandling av hjärtsvikt och bedömning av om det finns indikation för klaffkirurgi.

### 8.6.11 Uppföljning

Patienter som opererats radikalt för lågradig tunntarms-NET (grad 1), stadium I–IIIA (inga metastaser) bör följas upp med biokemisk provtagning var 6–12:e månad under flera år.

De flesta patienter har dock metastaserad sjukdom med behov av livslång onkologisk uppföljning. Biokemiska markörer (P-chromogranin A och U-5-

HIAA) 2–4 gånger/år kombineras med radiologi 1–2 gånger/år. SRS eller 68Ga-DOTATOC/-NOC/-TATE -PET görs initialt och vid misstanke om extra-abdominell progress. Inför beslut om behandlingsändring rekommenderas genomgång med flera metoder. Vid progress görs en ny bedömning vid en multidisciplinär rond (vårdnivå C).

Patienter med diarré eller malnutrition bör ha stöd av en dietist och kan behöva frekvent omvärdering av den symtomatiska behandlingen. Patienter med känd karcinoid hjärtsjukdom ska följas med ekokardiografi och regelbundet bedömas av en kardiolog. Hos patienter med karcinoidsyndrom bör man vara uppmärksam på nytillkomna kardiella symtom och då genomföra ekokardiografi. G3-tumörer följs enligt avsnitt 8.10 om NEC (vårdnivå C).

### **8.6.12 Vårdnivå**

Alla patienter med tunntarms-NET bör bedömas vid ett universitetssjukhus med en multidisciplinär rond (vårdnivå C). En del av patienterna kan därefter skötas av en kunnig organspecialist (vårdnivå B) i nära samarbete med ett universitetssjukhus. Patienter med avancerad sjukdom bör följas upp på vårdnivå C. För vissa diagnostiska undersökningar, till exempel PET med specialtracers, bör patienten remitteras till högspecialiserade centrum (vårdnivå D). Detsamma gäller för vissa behandlingsmetoder som levertransplantation, leverartärembolisering, SIR-terapi och radionuklidbehandling.

## **8.7 Appendix**

### **8.7.1 Bakgrund**

NET i appendix förekommer i cirka 1/300 appendektomier. De flesta appendix-NET återfinns i appendixspetsen och utgör cirka hälften av alla appendixtumörer. Majoriteten av alla appendix-NET utspringer från EC-celler, är kliniskt benigna, färgar positivt för chromogranin A och serotonin och hittas av en slump i samband med kirurgi. Gobletcellscancer (bägarcellscancer) tillhör gruppen blandade endokrina-exokrina appendixtumörer som utgör 5–15 % av alla appendixtumörer. Dessa tumörer behandlas i bilaga 2. I gobletcellscancern uttrycker den endokrina delen chromogranin A, serotonin, enteroglukagon och somatostatin, medan gobletcellerna uttrycker CEA.

### **8.7.2 Indelning i subgrupper**

Appendix-NET delas in i

- klassisk appendix-NET (inklusive tubulär NET)
- gobletcells-NET, se bilaga 2.

### **8.7.3 Symtom**

De flesta appendix-NET diagnostiseras av en slump efter appendektomi. Klassisk appendix-NET är sällan orsak till appendicit eftersom den oftast sitter i appendixspetsen. Karcinoidsyndrom förekommer mycket sällan, i så

fall vanligtvis associerat med multipla metastaser (lever och retroperitoneum) och bör i så fall leda tankarna till tunntarms-NET.

#### **8.7.4 Prognos**

Riskfaktorer för metastasering av appendix-NET är storleken (> 2 cm) och inväxten i mesoappendix, kärl eller andra organ (T2–T4). Beroende på tumörstorlek finner man lokala metastaser i upp till cirka 30 %, och fjärrmetastaser i upp till knappt 10 %. Tubulär appendix-NET är oftast kliniskt benign och har god prognos och behandlas i det följande som klassisk appendix-NET. 5-årsöverlevnad: > 95 % (inga metastaser), cirka 85 % (lokala metastaser), cirka 30 % (fjärrmetastaser).

#### **8.7.5 Diagnostik**

Appendix-NET diagnostiseras nästan uteslutande postoperativt via PAD, varför den diagnostik som blir aktuell sker postoperativt för att upptäcka återfall.

##### *8.7.5.1 Laboratorieundersökningar*

P-chromogranin A (U-5-HIAA, vid sällsynt förekommande kliniskt karcinoidsyndrom).

##### *8.7.5.2 Genetisk utredning*

Inte aktuellt för appendix-NET.

##### *8.7.5.3 Radiologisk utredning*

- Patienter med radikalt opererad klassisk appendix-NET (T1) utan riskfaktorer för metastatisk sjukdom behöver ingen radiologisk uppföljning.
- CT av thorax och buk i 3 faser (nativ, sen arteriell och venös fas) vid metastaserad sjukdom.
- MRT kan ersätta CT för att undersöka buken.
- Ultraljud används för att följa utbredningen av levermetastaser och ta biopsier för PAD.

##### *8.7.5.4 Nuklearmedicinsk utredning*

SRS alternativt den känsligare metoden PET med <sup>68</sup>Ga-DOTATOC/-NOC/-TATE ingår i basalutredningen av metastaserad klassisk appendix-NET för att identifiera tumörutbredning samt somatostatinreceptorstatus inför att ta ställning till behandling.

#### **8.7.6 Histopatologi, stadium- och gradindelning**

Se kapitel 5.

#### **8.7.7 Multidisciplinär konferens**

Varje patient med NET i appendix ska diskuteras på en multidisciplinär konferens.

## 8.7.8 Behandling

### 8.7.8.1 Kirurgisk behandling

- Klassisk appendix-NET, T1 (grad 1) som är radikalt opererad: appendektomi tillräckligt.
- Alla andra tumörer: högersidig hemikolektomi med lymfkörtelutrymning.

### 8.7.8.2 Systembehandling

Lokalt avancerad inoperabel eller metastatisk appendix-NET behandlas som tunntarms-NET.

## 8.7.9 Uppföljning

### 8.7.9.1 Radikalt opererad appendix-NET

#### 8.7.9.1.1 Tumörer T1

Grad 1 ingen uppföljning. Vid de mycket ovanliga grad 2-tumörerna bör uppföljning ske på vårdnivå C.

#### 8.7.9.1.2 Alla andra tumörer efter kompletterande högersidig hemikolektomi

Uppföljning med P-chromogranin A var 6–12:e månad.

CT efter 6 månader, ultraljud efter ytterligare 6 månader, sedan 1 gång om året. Tidsrymd: Vid blank hemikolektomi (minst 10 lymfkörtlar utan metastaser): räcker uppföljning under 1 år (6 och 12 månader). Om lymfkörtelmetastaser påvisas bör uppföljningen fortgå i 10 år.

Påvisas tecken på återfall/metastaser: CT/MRT, SRS alternativt PET med <sup>68</sup>Ga-DOTATOC/-NOC/-TATE.

#### 8.7.9.2 Icke-radikalt opererade/ej opererade

Patienter som genomgått icke-radikal operation eller om tillståndet är inoperabelt, ska diskuteras på en multidisciplinär rond. I princip följs de som patienter med tunntarms-NET; se avsnittet om tunntarms-NET (8.6).

För klassisk appendix-NET, se avsnittet om tunntarms-NET (8.6). I uppföljningen ingår kontroll av biokemiska tumörmarkörer samt radiologisk kontroll (se ovan).

## 8.7.10 Vårdnivå

Appendix-NET bör bedömas av en patolog med endokrin kunskap (vårdnivå C). Majoriteten av patienterna bör skötas av en kunnig organspecialist i nära samarbete med ett universitetssjukhus (vårdnivå B). För vissa diagnostiska undersökningar, till exempel PET med specialtracers, bör patienterna remitteras till vårdnivå D. Detsamma gäller för vissa behandlingsmetoder.

## 8.8 Kolon

### 8.8.1 Bakgrund

Kolon-NET är mycket ovanliga. Medelåldern för debut är cirka 60 år. Cirka hälften av alla kolon-NET uppkommer i cecum (hög andel EC-celler) och ska betraktas och behandlas som NET i tunntarmen (se avsnitt 8.6). Spridning till regionala lymfkörtlarna ses hos upp till 45 %, och fjärrmetastaser förekommer hos cirka 40 % av alla patienter med kolon-NET. Detta avsnitt behandlar främst NET i kolon distalt om cecum. 5-årsöverlevnaden för kolon-NET är generellt cirka 60 % men vid metastaserad sjukdom sjunker 5-årsöverlevnaden till cirka 30 %.

### 8.8.2 Symtom

Debutsymtomen brukar vara något ospecifika (magbesvär, viktnedgång, blod i avföringen) och vid diagnos är sjukdomen vanligen avancerad. En betydande andel av patienterna diagnostiseras dock i samband med koloskopi och kan då uppvisa lokaliserad sjukdom.

### 8.8.3 Prognos

Riskfaktorer är lokalinvasion, stor tumörstorlek och högt Ki67-index. 5-årsöverlevnaden är 25–62 %, beroende på metastasering, och 10-årsöverlevnaden cirka 10 %.

### 8.8.4 Diagnostik

#### 8.8.4.1 Laboratorieundersökningar

- P-chromogranin A
- S-CEA
- (U-5-HIAA: ej meningsfullt då tumörerna sällan är serotoninproducerande)

#### 8.8.4.2 Genetisk utredning

Inte aktuellt för kolon-NET.

#### 8.8.4.3 Endoskopisk utredning

Koloskopi med px från tumören ingår i den basala utredningen.

#### 8.8.4.4 Radiologisk utredning

- CT av thorax och buk i 3 faser (nativ, sen arteriell och venös fas).
- MRT kan ersätta CT för att undersöka buken.
- Ultraljud används för att följa utbredningen av levermetastaser och ta biopsier för PAD.

#### 8.8.4.5 Nuklearmedicinsk utredning

- SRS alternativt den känsligare metoden PET med <sup>68</sup>Ga-DOTATOC/-NOC/-TATE ingår i basalutredningen för att identifiera tumörutbredning samt somatostatinreceptorstatus inför att ta ställning till behandling.
- PET med <sup>11</sup>C-5-HTP eller <sup>18</sup>F-L-DOPA för att identifiera små tumörer/metastaser då övrig radiologisk utredning är negativ och biokemisk diagnos finns.
- <sup>18</sup>FDG-PET för mer högproliferativa tumörer.

#### 8.8.5 Histopatologi, stadium- och gradindelning

Se kapitel 5.

Observera att differentialdiagnosen är kolon-adenokarcinom med viss neuroendokrin differentiering.

#### 8.8.6 Multidisciplinär konferens

Varje patient med kolon-NET ska diskuteras på en multidisciplinär konferens.

#### 8.8.7 Behandling

##### 8.8.7.1 Kirurgisk behandling

- T1 grad 1(-2) kan behandlas endoskopiskt med polypektomi eller EMR (endoskopisk mukosaresektion).
- T2-T4, grad 1-2, M0/M1: kolonresektion (enligt rekommendationerna för kolon-adenokarcinom)
- Resektion av levermetastaser bör övervägas.
- Levertransplantation utförs i utvalda fall vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D. Endast om Ki67-index < 10 %.

##### 8.8.7.2 Lokal behandling av levermetastaser (se även kapitel 9)

- Radiofrekvensablation kan övervägas om patienten har få levermetastaser (< 5 st.) som har en största diameter på 5 cm.
- Lokal strålbehandling  
SIR-terapi (selective internal radiation) (<sup>90</sup>Y-coatade partiklar)  
Leverartärembolisering kan utföras med två olika metoder (grad 1-2, stadium IV):
  - Partikelembolisering
  - Kemoembolisering

##### 8.8.7.3 Systembehandling

Patienter med kolon-NET har generellt sett sämre prognos än de med rektala NET samt tunntarms-NET. En andel av tumörerna som har en histopatologi som den man ser vid tunntarms-NET bör behandlas i enlighet med dessa tumörer (se avsnitt 8.6). För patienter med grad 2-tumörer som inte kan



opereras radikalt kan cytostatika övervägas, av samma typ som vid antingen pankreas-NET eller adenokarcinom i kolon.

- Radionuklidbehandling  
177Lu-DOTATATE-behandling utförs vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D (grad 1–2).

### **8.8.8 Uppföljning**

#### *8.8.8.1 Radikalt opererade*

Uppföljning med P-chromogranin A och/eller S-CEA var 6–12:e månad. Vid misstanke om återfall: endoskopi, CT/MRT, SRS alternativt PET med 68Ga-DOTATOC/-NOC/-TATE, 18FDG-PET.

#### *8.8.8.2 Icke-radikalt opererade/ej opererade*

Uppföljning med P-chromogranin A och/eller S-CEA, CT/MRT var 3–6:e månad, endoskopi, SRS alternativt PET med 68DOTATOC/-NOC/-TATE, 18FDG-PET vid behov.

### **8.8.9 Vårdnivå**

Alla patienter med NET i kolon bör bedömas vid ett universitetssjukhus med en multidisciplinär rond (vårdnivå C). En del av patienterna kan därefter skötas av en kunnig organspecialist (vårdnivå B) i nära samarbete med ett universitetssjukhus. Patienter med avancerad sjukdom bör följas upp på vårdnivå C. För vissa diagnostiska undersökningar, till exempel PET med specialtracers, bör patienten remitteras till högspecialiserade centrum (vårdnivå D). Detsamma gäller för vissa behandlingsmetoder som levertransplantation, leverartärembolisering, SIR-terapi och radionuklidbehandling.

## **8.9 Rektum**

### **8.9.1 Bakgrund**

Medelåldern för debut är cirka 55 år. Rektum-NET utgör 15–20 % av alla NET.

De flesta rektum-NET uppkommer i mellersta rektum (5–10 cm från linea dentata) och är < 1 cm. Lymfkörtelmetastaser och fjärrmetastaser ses hos < 10 % av alla patienter med rektum-NET.

### **8.9.2 Symtom**

Vanligen har patienten inga symtom. Tumören är oftast ett bifynd i samband med rektal palpation eller endoskopi. Debutsymtomen hos symtomatiska patienter är oftast något ospecifika (förändrade tarmvanor, viktminskning, blödningar, smärtor, obstruktion). Karcinoidsyndrom förekommer nästan aldrig.

### 8.9.3 Prognos

Prognosen är mycket bra om tumören är < 1–2 cm i diameter (risk för metastaser 2–15 %). Ki67-index brukar då vara < 1 %. Riskfaktorer är invasion av muscularis propria eller lymfovaskulär invasion, tumörstorlek > 2 cm och högt Ki67-index.

5-årsöverlevnaden är > 75 % och 10-årsöverlevnaden cirka 60 %. Vid metastaserad sjukdom är prognosen sämre, cirka 30 % 5-årsöverlevnad.

### 8.9.4 Diagnostik

#### 8.9.4.1 Laboratorieundersökning

- P-chromogranin A
- S-CEA
- S-PSA (positivt i upp till 80 %)
- (U-5-HIAA: ej meningsfullt då tumörerna sällan är serotoninproducerande)

#### 8.9.4.2 Genetisk utredning

Inte aktuellt för rektum-NET.

#### 8.9.4.3 Endoskopisk utredning

Rektum-NET upptäcks ofta i samband med rektoskopi. Man bör ha tillgång till endoskopisk punktion för diagnostik och transanalt endoskopiskt ultraljud (tumörer T2–T4) för att bedöma lokalinvasion av rektum-NET. Koloskopi bör övervägas för att utesluta synkrona tumörer.

#### 8.9.4.4 Radiologisk utredning

- Patienter med radikalt opererad rektum-NET (T1) utan riskfaktorer för metastatisk sjukdom behöver ingen radiologisk uppföljning.
- CT av thorax och buk i 3 faser (nativ, sen arteriell och venös fas).
- MRT kan ersätta CT för att undersöka buken. Vid större tumörer kan MRT vara att föredra för att kartlägga invasivitet och diagnostisera regionala lymfkörtelmetastaser.
- Ultraljud används för att följa utbredningen av levermetastaser och ta biopsier för PAD.

#### 8.9.4.5 Nuklearmedicinsk utredning

- SRS alternativt den känsligare metoden PET med <sup>68</sup>Ga-DOTATOC/-NOC/-TATE görs vid misstänkt icke-radikalt

opererad tumör för att kartlägga tumörutbredning samt somatostatinreceptorstatus inför att ta ställning till behandling.

- PET med <sup>11</sup>C-5-HTP eller <sup>18</sup>F-L-DOPA för att identifiera små tumörer/metastaser då övrig radiologisk utredning är negativ och biokemisk diagnos finns.
- <sup>18</sup>FDG-PET för mer högproliferativa tumörer.

### 8.9.5 Histopatologi, stadium- och gradindelning

Se kapitel 5.

### 8.9.6 Multidisciplinär konferens

Varje patient med NET i rektum ska diskuteras på en multidisciplinär konferens.

### 8.9.7 Behandling

#### 8.9.7.1 Kirurgisk behandling

- Tumörer < 1 cm (T1a): kan behandlas med endoskopisk polypektomi
- Tumörer 1–2 cm (T1b), N0: transanal excision (TEM = transanal endoskopisk mikrokirurgi)
- Tumörer 1–2 cm (T1b), N1: TME = total mesorektal excision
- Tumörer > 2 cm (T2–T4), M0: TME (N0)/abdominoperineal resektion
- Tumörer > 2 cm (T2–T4), M1, grad 1–2: TME/abdominoperineal resektion
- Tumörer > 2 cm (T2–T4), M1, grad 3: lokal palliation eller bypassoperation/stomi
- Levertransplantation utförs i utvalda fall vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D. Endast om Ki67-index < 10 %.

#### 8.9.7.2 Lokal behandling av levermetastaser (se även kapitel 9)

- Radiofrekvensablation kan övervägas om patienten har få levermetastaser (< 5 st.) som har en största diameter på 5 cm.
- Lokal strålbehandling  
SIR-terapi (selective internal radiation) (<sup>90</sup>Y-coatade partiklar)  
Leverartärembolisering kan utföras med två olika metoder (grad 1–2, stadium IV):
  - Partikelembolisering
  - Kemoembolisering

#### 8.9.7.3 Systembehandling

Patienter med rektum-NET har generellt god prognos. Metastaserade tumörer med låg proliferation (grad 1) behandlas som tunntarms-NET (se avsnitt 8.6) medan grad 2-tumörer behandlas som pankreas-NET (se avsnitt 8.3).

- Radionuklidbehandling  
177Lu-DOTATATE utförs vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D (grad 1–2)

## 8.9.8 Uppföljning

### 8.9.8.1 Radikalt opererade

Rektum-NET: < 1 cm N0M0, ingen uppföljning

Rektum-NET: > 1 cm: Uppföljning med P-chromogranin A samt rektoskopi med EUS efter 12 månader. Uppföljning bör ske årligen i 5 år, därefter vartannat år upp till 10 år.

Påvisas tecken på återfall: P-chromogranin A var 3–6:e månad, rektoskopi och kompletterande utredning med CT/MRT, SRS alternativt PET med 68Ga-DOTATOC/-NOC/-TATE eller 18FDG-PET (om grad 3) vid behov.

### 8.9.8.2 Icke-radikalt eller tveksamt radikalt opererade/ej opererade

Uppföljningen baseras på initialt tumörstatus och -grad och kan inkludera: P chromogranin A, rektoskopi, CT/MRT, SRS alternativt PET med 68Ga-DOTATOC/-NOC/-TATE eller 18FDG-PET (om grad 3). Vid små tumörer (< 1 cm) av grad 1–2 kan uppföljning med rektalt ultraljud räcka.

## 8.9.9 Vårdnivå

Alla patienter med NET i rektum bör bedömas vid ett universitetssjukhus med en multidisciplinär rond (vårdnivå C). En del av patienterna kan därefter skötas av en kunnig organspecialist (vårdnivå B) i nära samarbete med ett universitetssjukhus. Patienter med avancerad sjukdom bör följas upp på vårdnivå C. För vissa diagnostiska undersökningar, till exempel PET med specialtracers, bör patienten remitteras till högspecialiserade centrum (vårdnivå D). Detsamma gäller för vissa behandlingsmetoder som levertransplantation, leverartärembolisering, SIR-terapi och radionuklidbehandling.

## 8.10 Neuroendokrin cancer

### 8.10.1 Bakgrund

Neuroendokrin cancer (NEC) är högproliferativ med Ki67-index > 20 %. Den kan förekomma var som helst inom gastrointestinalkanalerna, men med en övervikt inom esofagus och kolon. Medianåldern vid diagnos är 60 år, men spridningen är mycket stor.

### 8.10.2 Indelning i subgrupper

- Lågt differentierad neuroendokrin cancer (NEC eller grad 3)
  - småcellig variant
  - storcellig variant.
- Mixed adeno-neuroendokrin cancer (MANEC).

### 8.10.3 Symtom

Patienter med NEC har sällan hormonrelaterade symtom. De har oftast ospecifika symtom som viktnedgång, smärta, ascites och palpabel tumör i buken.

### 8.10.4 Prognos

Flertalet av dessa tumörer har fjärrmetastaser vid diagnos och medianöverlevnaden är mindre än 3 månader utan behandling och är 11 månader med behandling. Patientens funktionsstatus samt tumörens differentiering och tillväxthastighet är sannolikt viktiga prognostiska faktorer.

### 8.10.5 Diagnostik

Laboratorieundersökningar

- P-chromogranin A
- S-CEA

#### 8.10.5.1 Genetisk utredning

Inte aktuellt för NEC.

#### 8.10.5.2 Endoskopisk utredning

Beroende på symtomatologi kan gastroskopi/koloskopi bli aktuellt.

#### 8.10.5.3 Radiologisk utredning

- CT av thorax och buk.
- MRT kan ersätta CT för att undersöka buken.
- Ultraljud kan användas för att ta biopsier för PAD.

#### 8.10.5.4 Nuklearmedicinsk utredning

- 18FDG-PET rekommenderas.
- SRS alternativt den känsligare metoden PET med 68Ga-DOTATOC/-NOC/-TATE är ofta negativ (positiv hos knappt 40 %) och ingår inte i den basala utredningen.

### 8.10.6 Histopatologi, stadium- och gradindelning

Se kapitel 5.1.

### 8.10.7 Multidisciplinär konferens

Varje patient med NEC ska diskuteras på en multidisciplinär konferens.

### 8.10.8 Behandling

#### 8.10.8.1 Kirurgisk behandling

Kirurgi är sällan möjlig eftersom patienten oftast har metastaser vid diagnos. I de sällsynta fall då sjukdomen är begränsad och kirurgiskt resekerbar bör operation övervägas. Inför kirurgi bör cytostatika övervägas innan operation. Kirurgi ensamt är sällan botande varför även adjuvant cytostatikabehandling bör övervägas (se nedan). Kirurgi inriktad mot debulking är inte aktuell vid NEC men palliativt syftande kirurgi kan bli nödvändig (bypass eller stomi).

#### 8.10.8.2 Systembehandling

- Cytostatika
  - Första linjens behandling är cisplatin eller karboplatin i kombination med etoposid. Under senare tid har man på flera håll övergått från att behandla patienter med Ki67-index < 55 % med platinumbaserade cytostatika till att i stället ge temozolomid, eventuellt i kombination med capecitabin.
  - Det finns ingen given andra linjens behandling men man kan pröva temozolomid ensamt eller i kombination med capecitabin och/eller bevacizumab. Även topotekan, paklitaxel, docetaxel, vinorelbin och gemcitabin har prövats med varierande effekt.
- Extern strålbehandling

Vid komplett strålbehandling ges 45 Gy/25 fraktioner till tumörbädden och de regionala lymfkörtlarna. Om det finns en makroskopisk tumör utan tecken på generalisering eftersträvas en boost mot detta område till totalt 60 Gy/33 fraktioner (analogt med begränsad småcellig lungcancer).
- Profylaktisk strålbehandling mot CNS rekommenderas inte.
- Man kan kombinera cytostatika och strålbehandling för att optimera effekten.

### 8.10.9 Uppföljning

Under aktiv behandling sker uppföljning och utvärdering med CT/MRT samt provtagning för tumörmarkörer vid en onkologisk klinik med cirka 2–3 månaders intervall.

### 8.10.10 Vårdnivå

Patienterna bör bedömas och behandlas vid ett universitetssjukhus med en multidisciplinär rond (vårdnivå C). Vid progress, där andra linjens cytostatika inte bedöms lämpliga, blir vården palliativ och bör om möjligt ske nära hemorten med tanke på att den förväntade överlevnaden är kort.

## 9. BEHANDLINGSMETODER

### Sammanfattning

- Kirurgi är den enda botande behandlingen, men kan också ge palliation.
- Levermetastaser kan behandlas med flera metoder: kirurgi, ablation, embolisering, SIR-T, levertransplantation.
- Metastaser behandlas med <sup>177</sup>lutetium som kopplats till somatostatinanaloger.
- Behandling med somatostatinanaloger och interferon-alfa är indicerad vid tunntarms-NET, medan cytostatikabehandling är hörnpelare vid pankreas-NET.

### 9.1 Kirurgi

Kirurgi är den primära antitumorala behandlingen för grad 1–2-tumörer, och den enda som potentiellt botar. Vissa typer av NET har sällan metastaser vid diagnos medan andra oftast har det. Jämfört med gastrointestinal adenocancer så är aktiv kirurgi meningsfull även vid spridd NET-sjukdom. Man ska alltid överväga tumörreducerande kirurgi som ofta ger en god symtomlindring. Det finns ett flertal studier som indikerar att aktiv kirurgi, även resektion av primärtumören vid avancerad sjukdom, förlänger överlevnaden.

Grad 3-tumörer opereras sällan, men operation kan övervägas om man bedömer att man kan genomföra radikal kirurgi. Ofta föregås då operationen av cytostatikabehandling (down-staging). Det kan vara nödvändigt med palliativ operation för att till exempel förhindra ileus.

Metastasfrekvensen varierar med de olika NET-typerna och är låg för ventrikel, duodenum, appendix och rektum, medan den är hög för pankreas, tunntarm och kolon. Metastaser kan finnas i peritoneum, lymfkörtlar, lever och mer sällsynt i exempelvis skelett, hjärna och lunga. Även vid tumörer som utgår från samma organ kan metastasbilden variera så att en patient har vilken som helst av de tre vanligare lokalerna eller en kombination.

#### 9.1.1 Peritoneal metastasering

Peritoneal metastasering är bara i undantagsfall så begränsad att excision är framgångsrik, varför systembehandling i stället blir aktuellt. Peritonektomi (med eventuella cytostatika) har inte blivit etablerat vid NET, men har använts vid gobletcellstumörer från appendix.

#### 9.1.2 Lymfkörtelmetastaser

Lymfkörtelmetastaser kan vara resekerbara men eftersom visceral lymfkörtlar ofta sitter runt mesenteriella kärl kan de vara svåra att resekeras utan att äventyra cirkulationen. Vid tunntarms-NET försvaras lymfkörteldissektionen ofta av den inducerade fibrösa reaktionen. Även om man inte kan göra en radikal lymfkörteldissektion eftersträvas reduktion för

att förbättra cirkulationen. Paraaortala lymfkörtelmetastaser påverkar sällan cirkulationen till viscera.

Även vid levermetastaser bör man försöka reseker metastaser i peritoneum och lymfkörtlar, då behandlingsmöjligheterna för dessa är begränsade, medan det finns flera olika effektiva lokala ablativa metoder för levermetastaser, se nedan.

### **9.1.3 Levermetastaser**

Levermetastaser är vanliga vid ett flertal typer av NET och det är inte ovanligt att levermetastaser är de som diagnostiseras först eller att de upptäcks av en slump. Den största tumörbördan finns ofta i levern, som därmed står för den huvudsakliga hormonutsöndringen. I många fall är därför levermetastaser avgörande för symtombild och prognos. Levermetastaser vid NET är vanligen bilobära och multipla.

Kurativt syftande leverkirurgi är möjlig hos en liten andel av patienterna. Tumörreducerande kirurgi kan göras i de fall där merparten av tumörvolymen kan avlägsnas utan alltför stora risker. Förutom patientens ålder och allmäntillstånd måste man väga in leverfunktion och grad av till exempel steatos. Större leveringrepp, såsom hemihepatektomi eller utvidgad lobektomi (eventuellt föregånget av portaembolisering), bör göras vid en andra operation och inte tillsammans med primäroperationen. Kirurgi kan kombineras med peroperativ radiofrekvens- (RF-) ablatering eller mikrovågsbehandling, se nedan. Leverkirurgi görs inte på grad 3-tumörer och knappast heller vid generaliserad tumörspridning. En begränsad kvarvarande intraabdominell körtelmetastaser är ingen kontraindikation.

### **9.1.4 Fjärrmetastaser**

Fjärrmetastaser behandlas vanligen genom den ordinarie systembehandlingen. Man bör dock alltid överväga palliativ strålbehandling av hjärnmetastaser eller symtomgivande skelettmetastaser. I sällsynta och utvalda fall, till exempel en isolerad eller enstaka fjärrmetastas med övriga metastaser väl under kontroll, kan man försöka med kurativt syftande lokal behandling, till exempel kirurgi eller strålning. Benresorptionshämmare vid skelettmetastaser bör övervägas.

## **9.2 Ablativa metoder för att behandla levermetastaser**

### **9.2.1 Radiofrekvens-ablatering (RF)**

Radiofrekvens-ablatering innebär att man via ultraljud sticker en elektrod in i tumören (perkutant eller direkt peroperativt) och en högfrekvent ström (ungefär 500 kHz) alstrar värme i den omkringliggande vävnaden, med koagulativ nekros som följd.

Flera faktorer begränsar metodens användbarhet, till exempel tumörernas storlek, antal, läge och detekterbarhet med ultraljud. Apparaturen utvecklas fortlöpande och för närvarande kan man behandla tumörstorlekar upp till



5 cm. Man kan behandla upp till 5 metastaser vid samma omgång. Vid fler metastaser än så kan man tänka sig upprepade behandlingar men kanske hellre överväga andra behandlingsmetoder. Tumörernas läge kan vara kritiskt; en del tumörer väl synliga på CT kommer man inte åt med ultraljud, andra kan ligga för nära leverytan och ett känsligt organ, till exempel pleura eller leverhilus med stora gallvägar. Större kärl alldeles intill kyler och leder till att önskad temperatur inte uppnås.

Behandlingen kan mycket väl upprepas vid återfall i samma metastas eller nytillkomna metastaser.

### **9.2.2 Ablation med laser (LITT) eller mikrovågor**

Dessa metoder finns inte tillgängliga på så många ställen. De går i princip till som RF och har ungefär samma begränsningar. Det är ännu oklart om de har någon fördel gentemot RF.

### **9.2.3 Leverartärembolisering**

Patienter med leverdominerande metastasering som orsakar hormonella eller lokala besvär kan genomgå leverartärembolisering. Behandlingsprincipen baseras på att levermetastaserna försörjs till > 80 % via arteria hepatica, medan normalt leverparenkym försörjs till > 80 % via vena portae. Selektiv embolisering av höger eller vänster leverartär eller deras grenar ger en mer eller mindre komplett men övergående ischemi i tumörerna. För att undvika en livshotande leverischemi måste en fungerande porta-cirkulation säkerställas.

Man brukar dela upp behandlingen i 2 eller 3 seanser, då sjukligheten och även dödligheten blir större om hela levern behandlas vid samma tillfälle. Behandlingen kan upprepas, om man vid tidigare behandlingar har haft god effekt.

### **9.2.4 Partikelembolisering**

Via en angiografi-kateter i lumsken emboliseras med polyvinylalkohol-partiklar, 500–1500 µm. Med CO<sub>2</sub>-kontrast kan man avsevärt minska mängden jodhaltig kontrast och minimera njurpåverkan, och därmed behandla även patienter med viss njurpåverkan. Ofta ses dock en övergående leverpåverkan med feber och smärta varför patienten ligger inne 3–5 dagar efter behandlingen. För att undvika toxisk njurpåverkan bör patienten ha en god diures.

Spridningen i behandlingsresultat är stor; på en del patienter går tumörerna helt i regress och förhöjda biokemiska markörer normaliseras helt medan man hos andra har en begränsad effekt. Majoriteten av patienterna upplever symtomlindring och ungefär hälften av patienterna med levermetastaserad tunntarms-NET får en 50 % minskning i sina biokemiska tumörmarkörer.

### **9.2.5 Kemoembolisering**

Kemoembolisering går ungefär till som partikelembolisering men man tillsätter cytostatika i emboliseringsmaterialet. Emellertid har det inte visats

någon större fördel med kemoembolisering jämfört med vanlig leverartärembolisering, och metoden används inte i Sverige för NET.

### 9.2.6 SIR-T

Selective Internal Radiation Therapy (SIR-T) innebär embolisering med mikrosfärer märkta med radioaktivt  $^{90}\text{Y}$ . Behandlingseffekten anses till största delen vara en effekt av målriktad strålbehandling och endast till en mindre del av embolisering. Partiklarna är 20–60  $\mu\text{m}$  i diameter. Genom att behandlingen är mycket selektiv åstadkommer man endast liten normalvävnadsnekros (= liten toxicitet) och minimal hypoxi.

Kärlanatomien måste kartläggas inför behandlingen för att utesluta shuntning till andra organ. God syresättning innebär bättre radiobiologisk effekt av samtidig selektiv strålbehandling med  $^{90}\text{Y}$  av omkringliggande tumörceller.

Biverkningarna är begränsade till lättare buksmärtor, feber och illamående. Patienten kan vanligen skrivas ut dagen efter behandlingen.

Behandlingsformen har ännu inte fått någon större användning i Sverige vid NET. För en detaljerad beskrivning av SIR-T, se bilaga 5.

### 9.2.7 Levertransplantation

För ett fåtal utvalda patienter kan levertransplantation komma i fråga. Det kan övervägas för unga (< 50 år) patienter som inte har någon annan metastaslokal än levern och där annan behandling har sviktat. Livshotande hormonöverproduktion (exempelvis histamin) kan möjligen vidga indikationen något. NET är en av mycket få diagnoser där levertransplantation kan övervägas vid levermetastaser, beroende på dessa tumörsjukdomars långsamma tillväxt. Ki67-index > 10 % är en kontraindikation. I enstaka fall har levertransplantation kombinerats med multiorgantransplantation.

En stor andel av patienterna får så småningom återfall i levern men kan då behandlas med lokalablativa metoder eller systembehandling.

## 9.3 Behandling med radioisotop-kopplade peptider

### 9.3.1 Radioaktiv peptidbehandling

Radioaktivt märkta somatostatinanaloger är ett nytt behandlingsalternativ för patienter med icke-resektabla eller metastaserande NET med högt somatostatinreceptoruttryck. I studier har upp till 30 % av patienterna fått en minskad tumörstorlek, medan ytterligare 20 % har haft en symtomlindrande effekt.

$^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE är en molekyl som består av en radioaktiv isotop ( $^{177}\text{Lu}$  lutetium) kopplad till en somatostatinanalog (oktreotat). Behandlingen är riktad mot somatostatinreceptor subtyp 2, som ofta är kraftigt uttryckt på dessa tumörer och kan beskrivas som en intern målsökande strålbehandling,

där målet är somatostatinreceptorn och strålbehandlingen den betastrålning som radioisotopen avger.

Behandlingen med <sup>177</sup>Lu-DOTATATE ges vanligen vid 3–5 tillfällen, beroende på njurdosimetri, eventuella biverkningar framför allt hematologiska, och behandlingssvar. Dosimetri är obligatoriskt vid första behandlingen, och utförs oftast vid senare behandlingar. Vid varje behandlingsomgång ges maximalt 7,4 GBq med 6–12 veckors mellanrum. Dosbegränsande organ är njurar och benmärg. En kumulativ biologiskt effektiv dos (BED) till njurarna av 27+/-2 Gy kan accepteras.

### 9.3.2 Indikation

Patienter med progressiv NET med ett högt eller mycket högt uttryck av somatostatinreceptorer vid SRS alternativt <sup>68</sup>Ga-DOTATOC/-NOC/-TATE PET/CT. Om undersökningen är äldre än 6 månader eller om operativa ingrepp eller leverartärembolisering har utförts ska en ny undersökning göras för att man ska kunna bedöma huruvida patienten är en lämplig kandidat för <sup>177</sup>Lu-DOTATATE-behandling.

### 9.3.3 Några kriterier för att starta behandlingen

- Blodstatus: Hb  $\geq$  100 g/l; LPK  $\geq$  3,0 x 10<sup>9</sup>/l eller neutrofila  $\geq$  1,5 x 10<sup>9</sup>/l; TPK  $\geq$  100 x 10<sup>9</sup>/l.
- Njurfunktion: GFR  $\geq$  50 ml/min. Ett snabbt sjunkande GFR är korrelerat till en ökad risk för att utveckla njursvikt.
- Patienten ska kunna sköta sin hygien själv. Vid svårigheter att tömma blåsan ska KAD övervägas (urinen innehåller höga mängder radioaktivitet de första dygnet och spill bör undvikas).
- Normalt leverstatus med tanke på risken för leversvikt vid uttalat leverengagemang.
- Funktionsstatus WHO  $\leq$  2.

### 9.3.4 Biverkningar

- Allmänt  
Illamående, kräkningar, buksmärta och temporärt håravfall.  
Illamående och kräkningar är ofta relaterat till Vaminbehandling, som ges för att skydda njurarna.
- Benmärgstoxicitet
- Njurtoxicitet
- Levertoxicitet

### 9.3.5 Förberedelser

- Somatostatinanaloger: Kortverkande oktreatid (Sandostatin) ska om möjligt sättas ut kvällen innan. Sandostatin LAR och Somatuline

Autogel ska sättas ut senast 4 veckor före behandlingen och vid behov ersättas med kortverkande oktreotid.

- Övriga antitumorala läkemedel inklusive interferon och cytostatika ska sättas ut 2–4 veckor innan planerad behandling.

Premedicinering och profylax

- Antiemetika
- För att skydda njurarna ges aminosyror (Vamin) 14 g/l eller 18 g/l elektrolytfri.

### 9.3.6 Efter behandlingen

- Vid första behandlingen tas bilder för dosimetri efter 2, 24, 48 eller 96 timmar och efter 7 dagar.
- Utskrivning sker vanligen dagen efter behandlingen när sjukhusfysikern har givit sitt tillstånd.
- Blodstatus, kreatinin och leverstatus kontrolleras regelbundet.

## 9.4 Onkologisk/medicinsk behandling

Vilken onkologisk/medicinsk behandling som blir aktuell beror på vilken tumörtyp patienten har samt tumörutbredning och tumörbiologiska faktorer. Behandlingen som rekommenderas vid specifika tumörer framgår av de enskilda avsnitten i vårdprogrammet. Här ges en översikt över de tillgängliga alternativen.

### 9.4.1 Somatostatinanaloger

Somatostatin är ett hormon som produceras i D-celler framför allt i pankreas men även i andra organ. Somatostatin verkar via specifika receptorer som sitter på cellytan och som utövar sin effekt via G-proteiner. Det finns 5 olika subtyper av somatostatinreceptorer och de har en vävnadsspecifik distribution i kroppen.

Somatostatin hämmar sekretionen av peptidhormoner från endokrina celler, och eftersom naturligt somatostatin har en mycket kort halveringstid i blod så har långverkande analoger utvecklats för behandling. Man vet att NET ofta uttrycker somatostatinreceptorer på cellytan och det är framför allt den hormonsekretionshämmande effekten av somatostatinanaloger som man använder sig av vid NET.

De analoger som finns registrerade för behandling binder framför allt till somatostatinreceptorer av subtyp 2, men även svagt till receptorer av subtyp 5. Det finns in vitro-data som tyder på en antiproliferativ och en antiangiogenetisk effekt av somatostatin. Dessa effekter medieras i viss mån via andra receptorsubtyper än den antisekretoriska som framför allt medieras via receptorsubtyp 2.

I en nyligen publicerad randomiserad, placebokontrollerad studie visas att man får en förlängd progressionsfri överlevnad hos patienter med metastaserad tunntarms-NET som behandlades med oktreotid LAR (Sandostatin LAR). Resultatet för tunntarms-NET har nyligen konfirmerats i

en randomiserad, placebokontrollerad studie med Somatuline Autogel (Lanreotide Autogel) där den progressionsfria överlevnaden var förlängd i behandlingsarmen för både tunntarms-NET och icke-funktionella pankreas-NET.

Det finns i dag två olika preparat tillgängliga på marknaden, Sandostatin LAR och Somatuline Autogel (Lanreotide Autogel). Det finns ingen dokumenterad skillnad i effekt mellan de två preparaten. Det som skiljer dem åt är att Somatuline Autogel ges djupt subkutant vilket gör att vissa patienter kan administrera det själva. Sandostatin LAR ges som intramuskulär injektion och måste därmed administreras av sjukvårdsutbildad personal.

Somatostatinanalogbehandling rekommenderas till patienter med grad 1–2-tumörer med hormonellt utlösta symtom, där ett flertal studier visat mycket god effekt på såväl symtom som livskvalitet. Ibland kan patienter med grad 3-tumörer också ha endokrina symtom och man kan försöka lindra även dessa med en somatostatinanalog.

En normal startdos för en patient med hormoninducerade symtom är Sandostatin LAR 20–30 mg var 4:e vecka eller Somatuline Autogel 60–120 mg var 4:e vecka. Båda preparaten ges vanligen 1 gång var 4:e vecka men dosintervallen kan minskas till var 3:e eller i vissa fall varannan vecka.

För enstaka patienter är extradoser av kortverkande oktreatid i tillägg till den långverkande somatostatinanalogen nödvändiga för att hålla symtomen borta. Det finns inga data som talar för att det ena eller andra preparatet skulle ge någon fördel. Vi rekommenderar att man ger testdoser med kortverkande oktreatid 2–3 gånger (under 1 dygn) innan man ger det långverkande preparatet, eftersom enstaka patienter drabbas av svåra biverkningar i form av buksmärter och diarréer och man vill undvika att ge ett långverkande preparat till denna grupp.

När det gäller behandling med somatostatinanaloger till patienter som inte uppvisar hormonella symtom har man fram till för ett par år sedan varit tveksam till nyttan av den. Men det finns nu två randomiserade och placebokontrollerade studier som påvisar en förlängd tid till progression hos patienter med NET i tunntarmen och pankreas som behandlas med en somatostatinanalog, oavsett om patienten har hormonella symtom eller inte.

Vi rekommenderar följande strategi för **asymtomatiska** patienter med tunntarms-NET:

1. Patienter med tunntarms-NET som är radikalt opererade (och som har normala biokemiska tumörmarkörer): ingen behandling med somatostatinanalog (detta gäller såväl lokoregional sjukdom som vid radikalt avlägsnade fjärrmetastaser).
2. Patienter som opererats radikalt men visar tecken på återfall med biokemiska tumörmarkörer bör bedömas individuellt. Om det finns konsekutivt signifikant stigande biokemiska tumörmarkörer bör man överväga behandling med somatostatinanalog.
3. För patienter där man inte uppnått fullständigt radikal kirurgi utan har kvarvarande metastatisk sjukdom men med normala biokemiska tumörmarkörer utan bilddiagnostisk progress, och där man inte kan

- genomföra ytterligare kirurgi eller annan ablativ behandling, bör man överväga behandling med somatostatinanalog.
4. För patienter med normala biokemiska tumörmarkörer men med bilddiagnostisk progress av kvarvarande metastatisk sjukdom där man inte kan genomföra ytterligare kirurgi eller annan ablativ behandling, bör man överväga behandling med somatostatinanalog.
  5. Patienter med icke-resekabel levermetastas men med normala biokemiska tumörmarkörer bör behandlas med somatostatinanalog.
  6. Patienter som behandlats för multipla levermetastaser där man uppnått en normalisering av de biokemiska tumörmarkörerna (t.ex. emboliserade patienter), bör oavsett den radiologiska bedömningen behandlas med somatostatinanalog.
  7. Patienter med kvarvarande tumör och förhöjda biokemiska tumörmarkörer bör behandlas med somatostatinanalog.

För patienter med metastaserande icke-funktionell pankreas-NET kvarstår frågetecken kring när behandling med en somatostatinanalog ska rekommenderas. För denna patientkategori finns också flera möjliga behandlingsalternativ vilket gör somatostatinanalogernas plats oklar.

Många patienter behöver behandling med pankreaszymer eftersom somatostatinanologen hämmar utsöndringen av pankreassaft. Utan syntetiskt pankreasenzym drabbas vissa patienter av fettmalabsorption med åtföljande diarrébesvär. Patienten bör erbjudas denna behandling från början och man kan vid uppföljning fråga om patienten fortfarande tar pankreasenzymet. De som inte behöver det brukar själva märka att det går bra att hoppa över att ta tablettorna och man kan då avvakta med fortsatt behandling. Hos vissa patienter uppstår med tiden ett behov av behandlingen och det är viktigt att skilja ut denna brist på pankreasenzym som orsak till diarré från den diarré som orsakas av sjukdomen i sig.

#### 9.4.2 Alfa-interferon

Alfa-interferon produceras naturligt av kroppens immunförsvar som svar på virusinfektioner. Alfa-interferon har använts för att behandla flera olika maligna sjukdomar sedan 1980-talet och är också en del i behandlingen av hepatit C. Alfa-interferon används framför allt för att behandla lågprolifererande tumörer (grad 1) och vanligen för att behandla NET i tunntarmen.

Behandlingstraditionen skiljer sig mellan olika centrum; på vissa håll är alfa-interferon ett förstahandsval, ofta i kombination med en somatostatinanalog, medan det på andra framför allt används vid progress av sjukdomen.

Dosen bör titreras individuellt och man bör eftersträva att LPK sjunker till  $< 3 \times 10^9/l$ . En normal dos brukar hamna på 3–5 miljoner IE 3–5 gånger per vecka. Behandlingen bör initieras med dosering 33 dagar i rad varefter man övergår till ett schema med injektioner 3–5 gånger per vecka.

Under senare år har även långverkande alfa-interferon utvecklats och dessa medger administrering en gång per vecka. Det finns dock inte några studier som visar på tolerans eller effekt när det gäller NET för dessa s.k. pegylerade

interferoner även om de troligen kan användas i stället för vanligt alfa-interferon.

Behandling med alfa-interferon ger vissa biverkningar. Majoriteten av patienterna får exempelvis initiala influensaliknande symtom med feber, muskelvärk och trötthet. Detta kan motverkas med paracetamol som tas samtidigt som interferoninjektionen och om injektionen ges på kvällen strax före sänggåendet. Denna biverkan brukar klinga av med tiden. Andra biverkningar är autoimmuna reaktioner och depressioner. En känd autoimmun sjukdom eller tidigare depression/psykos är därför kontraindikationer till alfa-interferonbehandling. Den trötthet som uppstår i samband med behandlingen kan i vissa fall hänföras till den benmärgsdepression man ser och vissa patienter får uttalad anemi. Man ser också leukopeni och trombocytopeni, men infektioner eller blödningar relaterade till alfa-interferonbehandlingen är extremt sällsynta. Man behöver som regel inte kontrollera några labbprover mellan de återbesök som patienten kommer på för att kontrollera sin tumörsjukdom. Vissa biverkningar kan uppträda först efter lång tids behandling.

### 9.4.3 Cytostatika

Cytostatika används framför allt för att behandla NET i pankreas. NET i tunntarmen svarar generellt inte på cytostatikabehandling.

Vid behandling av pankreas-NET har en kombination av streptozotocin (Zanosar) och 5-fluorouracil länge varit förstahandsalternativet om Ki67-index varit < 20 %. Vid högre Ki67-index (> 20 %) har förstahandsvalet traditionellt varit cisplatin eller karboplatin och etoposid (Vepesid). Under de senaste åren har temozolomid (Temodal) antingen ensamt eller i kombination med capecitabin (Xeloda) seglat upp som ett behandlingsalternativ för patienter med intermediär proliferation (Ki67-index 10–30 %). Det finns inga jämförande studier mellan dessa olika behandlingsalternativ och det går därför inte att komma med exakta behandlingsrekommendationer för pankreas-NET av grad 1–2.

#### 9.4.3.1 *Streptozotocin och 5-fluorouracil*

Denna behandling inleds med en induktionskur där man ger streptozotocin 500 mg/m<sup>2</sup> per dag i 5 dagar och 5-fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> dag 1–3. Patienten ska vara väl hydrerad och vi rekommenderar att man ger en infusion med 1 000 ml NaCl inför varje behandling. Som antiemetika rekommenderas 5HT<sub>3</sub>-receptorblockerare. Behandlingen upprepas sedan som endagsbehandling var 3:e vecka då man ger streptozotocin 1 000 mg/m<sup>2</sup> och 5-fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup>. Inför starten av varje behandling bör njurfunktionen kontrolleras, och vid GFR < 50 bör man överväga en annan behandling. Man bör också kontrollera benmärgsfunktionen inför varje behandling, men man behöver inte rutinmässigt kontrollera njurfunktionen eller benmärgsfunktionen mellan behandlingstillfällena.

Ibland ges doxorubicin (Adriamycin) 40 mg/m<sup>2</sup> i stället för 5-fluorouracil, särskilt om tumören har en något högre proliferation (grad 2-tumör med Ki67 i det övre intervallet). Inför behandlingen med doxorubicin bör man

kontrollera patientens hjärtfunktion med myokardscintigrafi alternativt UKG. Doxorubicin kan inducera en kardiomyopati och om patienten får symptom bör en ny myokardscintigrafi eller UKG utföras. Med tanke på kardiotoxiciteten ska man vara medveten om att det finns en ackumulerad maxdos för doxorubicin.

#### 9.4.3.2 *Temozolomid +/- capecitabin*

Temozolomid har visat sig effektivt för att behandla NET i pankreas med Ki67-index 10–30 %. Det finns nu några publicerade studier och i vissa har man givit temozolomid som singelbehandling, medan man i andra använt sig av en kombination med capecitabin. Temozolomid doseras 150–200 mg/m<sup>2</sup> per dag i 5 dagar var 4:e vecka om det ges som singelbehandling, medan 150 mg/m<sup>2</sup> per dag i 5 dagar var 4:e vecka rekommenderas vid kombinationsbehandling. Capecitabin ges i dosen 750–1 000 mg/m<sup>2</sup> x 2 dagligen i 14 dagar i 28-dagarscykler. En vanlig biverkan vid denna behandling är benmärgsdepression med långdragna trombocytopenier. Vanligen ges antiemetika med 5HT<sub>3</sub>-receptorblockerare peroralt. Benmärgsfunktionen bör kontrolleras inför varje ny behandlingscykel, och rekommendationer kring förfarandet vid påverkad benmärgsfunktion finns i Fass.

#### 9.4.3.3 *Cisplatin/karboplatin + etoposid*

För patienter med högprolifererande tumörer (grad 3) är behandling med platinumbaserade cytostatika förstahandsmedel. Det finns inga jämförande studier mellan olika sätt att ge läkemedlen. Behandlingen bör dock ges på en klinik med erfarenhet av denna typ av cytostatika. Inför behandlingen bör patienten genomgå en hörselundersökning eftersom cisplatin är ototoxiskt. Man bör också vara uppmärksam på eventuella neurologiska biverkningar. Inför varje ny behandling bör benmärgsfunktionen och njurfunktionen kontrolleras.

#### 9.4.4 **mTOR-hämmare**

Everolimus (Afinitor) har nyligen blivit registrerat i Europa på indikationen pankreas-NET (grad 1–2). Man har påvisat effekt vid pankreas-NET men preparatets plats i behandlingsarsenalen är fortfarande oklar.

#### 9.4.5 **Tyrosinreceptorkinashämmare**

Sunitinib (Sutent) har nyligen registrerats i Europa på indikationen progredierande pankreas-NET (grad 1–2). Man har påvisat effekt vid pankreas-NET men preparatets plats i behandlingsarsenalen är fortfarande oklar.

#### 9.4.6 **Symtomlindrande behandling**

Förutom den antitumorala behandlingen behöver ofta patienter med hormonellt aktiva tumörer behandling som mildrar de endokrina symptomen. Dessa läkemedel ges ofta som komplement till övrig behandling. Vanliga symptom som kan behandlas på detta sätt är diarré, gastrit eller magsår och hypoglykemi vilka ses vid olika typer av NET.



#### *9.4.6.1 Behandling av diarré*

Diarré kan förekomma vid NET i tunntarmen men också vid pankreas-NET. Det är viktigt att så långt det är möjligt försöka identifiera den bakomliggande orsaken till patientens diarré. Exempelvis behandlas steatorré i samband med somatostatinanalogbehandling med pankreaszymer (Creon). Loperamid (Dimor) kan användas under lång tid för att behandla diarré som är hormonellt inducerad. Här kan en dosering på upp till 2 tabletter 4 gånger dagligen vara nödvändigt för att kontrollera symtomen. För vissa patienter kan kolestyramin (Questran) lindra symtomen, särskilt vid misstänkt korttarmssyndrom. I svåra fall kan opiumdroppar 0,5–2 ml upp till 6 gånger dagligen lindra. Även bulkmedel kan prövas vid behov.

#### *9.4.6.2 Behandling av ökad saltsyraproduktion*

Patienter med gastrinproducerande tumörer besväras framför allt av syrelaterade symtom (gastrit, magsår, sura uppstötningar) och dessa behandlas vanligen med hjälp av protonpumpshämmare med mycket god effekt. Här måste man vara medveten om att det kan krävas mycket höga doser; det är inte ovanligt att symtomen lindras först när den givna dosen kraftigt överstiger den rekommenderade dosen.

#### *9.4.6.3 Behandling av hypoglykemi*

Många patienter med insulin/proinsulin-producerande tumörer behandlar sig själva genom att äta ofta. När detta inte räcker till kan de behöva glukosinfusioner. Andra möjliga behandlingsalternativ är kortison där man utnyttjar den glukokortikoida effekten, och diazoxid (Proglycem) som hämmar utsöndringen av insulin från pankreas. Den sistnämnda behandlingen är dock vidhäftad med flera svåra biverkningar och bör endast användas av läkare med erfarenhet av denna typ av behandling. Everolimus har nyligen visats ha god symtomatisk effekt på hypoglykemier. Även somatostatinanaloger kan ges på försök, men man måste vara medveten om risken att hypoglykemierna kan förvärras.

#### *9.4.6.4 Behandling vid skelettmetastasering*

Många patienter har skelettmetastaser utan att dessa ger symtom, och metastaserna upptäcks av en slump vid en radiologisk undersökning av någon annan orsak. Patienter med smärtsamma skelettmetastaser ska få adekvat smärtlindrande behandling. För vissa patienter kan lokal strålbehandling ge god symtomlindring. Vid utbredd skelettmetastasering ska frakturrisken bedömas i samråd med en ortoped. Alla patienter med skelettmetastaser ska också bedömas när det gäller eventuell behandling med bisfosfonater. Liksom vid andra tumörsjukdomar ska extern strålbehandling övervägas vid smärta eller skelettdestruktion.

## 10. NUTRITION

### Sammanfattning

- VÄlnutrierade patienter klarar bättre av en operation än malnutrierade.
- Patienter med tunntarms-NET har flera orsaker till malnutrition: Genomgången kirurgi med tarmresektion, sekretorisk diarré, somatostatinanalogbehandling.
- NET-patienter behöver ofta erbjudas en dietist.

### 10.1 Syfte med nutritionsbehandling

Syftet med att ge nutritionsbehandling är att

- motverka ofrivillig viktnedgång och förebygga malnutrition (undernäring)
- i samband med operation och behandlingar ge optimala förutsättningar för sårhäkning, återhämtning och bevarande av muskelmassa.

### 10.2 Att bedöma nutritionsstatus

#### 10.2.1 Screening

Screening är en hjälp till att så tidigt som möjligt fånga upp patienter med undernäring eller som riskerar att utveckla undernäring. Det finns en rad olika screeningformulär, till exempel Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002), Subjective Global Assessment (SGA) eller Malnutrition Universal Screening Test (MUST).

#### 10.2.2 Risk för undernäring

Risk för undernäring finns om patienten har en eller flera av dessa riskfaktorer:

- Ofrivillig viktförlust, oavsett tidsförlopp och omfattning. En ofrivillig viktminskning på > 5 % under 1 månad eller > 10 % under ett halvår beräknat på ursprungsvikten, är ett tydligt tecken på en negativ energibalans och ett försämrat nutritionstillstånd.
- Ätsvårigheter, t.ex. aptitlöshet, illamående, smakförändringar, mag-tarmbesvär.
- Undervikt, vilket motsvarar ett body mass index (BMI) < 20 om < 70 år eller < 22 om > 70 år. Enbart ett lågt BMI utan viktförlust och ätsvårigheter behöver inte betyda risk för undernäring. BMI = vikt (kg)/längd<sup>2</sup>

Två viktiga frågor som bör upprepas vid varje ny kontakt med patienten:

- Har du gått ned i vikt?
- Kan du äta som vanligt?

För utredning, bedömning och behandling, se bilaga 3.

## 10.3 Nutritionsbehandling vid NET i tunntarm

Sekretorisk diarré och snabb tarmpassage tillhör symtombilden vid tunntarms-NET, och kan förvärras av kirurgiska och medicinska behandlingar. Kirurgisk behandling innebär ofta tarmresektioner inklusive sista delen av tunntarmen. Detta kan leda till ett försämrat upptag av gallsalter vilket kan orsaka ett minskat upptag av fett och fettlösliga vitaminer samt vitamin B12 vars absorption sker i nedre delen av tunntarmen.

Läkemedel mot hormonproduktion (somatostatinanaloger) minskar sekretionen av pankreaszymer och påverkar utsöndringen av galla vilket ytterligare kan försvåra fettupptaget. Fettmalabsorption med brist på D-vitamin kan leda till nedsatt bentäthet.

### 10.3.1 Supplementering

Patienter med NET i tunntarmen som genomgått distala tunntarmsresektioner eller med NET i ventrikeln som genomgått gastrektomi rekommenderas peroral supplementering med vitamin B12, 1 mg/dag, samt multivitamin-tabletter med järn. Vid NET i duodenum kan supplementering med folsyra, järn, B12, kalk och D-vitamin vara aktuell beroende på vilken kirurgisk behandling patienten genomgått. Besväras patienten av diarré/steatorré bör man överväga att kontrollera D-vitaminstatus (S-25-OH vitamin D).

### 10.3.2 Kostråd

Följande kostråd kan ges vid symptom från mag-tarmkanalen (diarré, steatorré, gaser):

- Ät långsamt och tugga maten väl.
- Fördela måltiderna jämnt över dagen och undvik stora energirika måltider.
- Drink rikligt, jämnt fördelat över dagen och salta extra på maten (vid rikliga diarréer).
- Undvik gasbildande livsmedel (lök, kålsorter, baljväxter, fiberrikt bröd med hela korn eller kärnor).
- Prova fettreducerad kost vid fettmalabsorption.

Beroende på patientens symptom anpassas kostråden individuellt efter en kartläggning av patientens matvanor, livsmedelsval, ätbeteende och motivation, och med hänsyn till patientens aktuella sjukdomstillstånd och sociala situation. Effekten av kostråden är individuell och bör följas upp och utvärderas.

### 10.3.3 Vätskeersättning

Vid stora diarrébesvär med svårigheter att upprätthålla salt- och vätskebalansen kan patienten prova perorala rehydreringslösningar.

### 10.3.4 Kost med anpassad konsistens

Mat med mjuk konsistens utan trådiga och svårsmälta livsmedel kan vara aktuell till exempel postoperativt eller vid förträngningar i mag-tarmkanalen. Kostråden bör dock omprövas regelbundet för att undvika onödiga begränsningar.

Undvik	Välj i stället
Helt kött, skinn på korv, skaldjur	Färsrätter, korv, fisk- och äggrätter
Ris, pasta	Potatis, potatisrätter
Stjälkar av broccoli, blomkål och sparris Skal på tomat och gurka Ärtor, majs, bönor, linser Svamp, rå lök, råkost	Kokt morot, blomkål och broccoli Skalad tomat och gurka  Finhackad rå lök
Citrusfrukter (frukthinnor), ananas Skal av t.ex. äpple, päron, vindruvor Torkad frukt	Banan Konserverad frukt (inte ananas) Kräm
Dagsfärskt bröd Bröd/müsli med hela korn, frön	Hårt bröd, skorpor, smörgåstårn Rostat bröd Cornflakes
Nötter, mandlar, kokos, popcorn	Chips, salta pinnar

# 11. PSYKOSOCIALT OMHÄNDERTAGANDE

## Sammanfattning

- Patienter med ärftlig NET behöver särskilt stöd.
- Lång överlevnad leder till att patienterna behöver långvarigt stöd för att kunna leva med sin cancer i många år.

Det är viktigt att personal som arbetar med patienter med NET är införstådda med den särskilda problematik som kan drabba denna patientgrupp. Tydligast gäller det patienter med MEN1, det vill säga med en ärftlig tumörsjukdom. Dessa patienter kan behöva stöd både genom genetisk vägledning (genetisk screening av familjemedlemmar, planering av graviditet) men också kuratorskontakt för att kunna hantera sin kroniska maligna sjukdom.

Trots att NET vanligen är en malign sjukdom med utbredd metastasering är överlevnaden lång (ofta mer än 10 år) och patienten kan fortsätta sitt yrkesaktiva liv om rätt stöd finns tillgängligt. Dock kan de hormonellt utlösta symtomen i form av till exempel frekventa diarréer påverka patienten så att det kan vara svårt att arbeta heltid. Det kan dock gå att arbeta deltid och gärna då att börja arbeta senare på dagen (diarréerna kan vara svårare på förmiddagen). De behandlingar som patienten måste genomgå (alfa-interferon, cytostatika m.fl.) kan också medföra ökad trötthet, muskelvärk och humörsvängningar/depressiva besvär som kan påverka patientens arbetsförmåga. Då dessa besvär och behandlingar kan pågå under lång tid kan det behövas mångårig hel- eller deltidssjukskrivning.

Många patienter med NET upplever initialt en stor oro över att ha drabbats av en malign sjukdom. Denna oro klingar hos de flesta av när de kan börja med behandling som stabiliserar sjukdomen. En grupp patienter kan dock uppleva att stödet från den närmaste omgivningen sviktar. ”Jag ser ju så frisk ut så ingen tror att jag är sjuk” är en förhållandevis vanlig kommentar och denna grupp behöver ofta stödsamtal för att kunna bearbeta sin livssituation.

Alla patienter med NET bör ha tillgång till en kontaktsjuksköterska som kan svara på frågor alternativt förmedla kontakt med andra professioner vid behov.

## 12. OMVÅRDNADSASPEKTER

### Sammanfattning

- Illamående och kräkningar är vanliga biverkningar till cytostatikabehandling, som kan förebyggas och lindras.
- Informationssamtal är viktiga inför varje insatt behandling.
- En kontaktsjuksköterska ska tilldelas alla NET-patienter.

### 12.1 Omvårdnad vid cytostatikabehandling

Föreskrifter om hantering av cytostatika sker i enlighet med Arbetsmiljöverkets författningssamling AFS 2005:5.

#### 12.1.1 Informationssamtal

Informationssamtalet ska ta upp

- hur cytostatikabehandlingen kommer att ges och hur lång tid den kommer att ta
- biverkningar och behandlingsmöjligheter av dessa.

#### 12.1.2 Att behandla biverkningar

##### 12.1.2.1 Illamående och kräkningar

Illamåendet kan delas in i tre faser beroende på när det börjar:

- Akut illamående kan komma i direkt anslutning till behandlingen, men kommer oftast 4–6 timmar efter avslutad behandling.
- Fördröjt illamående kan komma 1–2 dygn efter behandlingen och kvarstå i 6–7 dygn.
- Betingat illamående kan förekomma om en patient upplevt kraftigt illamående vid en tidigare behandling och på grund av det börjar känna av illamående redan innan behandlingen startats. Denna typ av illamående är svår att behandla då patienten kan associera illamåendet till sjukhusmiljön, lukten av viss mat, sprutor och annat som förknippas med minnet av behandlingen.

##### 12.1.2.2 Att förebygga och lindra illamående och kräkningar

I anslutning till att cytostatikabehandlingen startar ordinerar olika typer av antiemetika i förebyggande syfte då cytostatika har olika emetogen potential och därför är uppdelade i 4 olika klasser. Cytostatika klassificeras som ”högemetogena” om 80–100 % upplever illamående och kräkningar vid singelbehandling med det aktuella läkemedlet utan emetikaprofylax. För gruppen klassificerade som ”måttligt emetogena” är frekvensen 30–60 %, för ”låg emetogena” 10–30 % och för ”minimalt emetogena” mindre än 10 %.

En cytostatikakombinationens emetogena potential klassificeras utifrån det läkemedel i kombinationen som ligger i den högsta klassen. Av cytostatika som används vid NET klassificeras platinaanaloger (cisplatin, karboplatin, oxaliplatin) och streptozotocin som högemetogena preparat. Antracykliner (doxorubicin, epirubicin), cyklofosamid, irinotekan, temozolomid är måttligt

emetogena. Till den lågemetogena gruppen hör capecitabin, taxaner (paklitaxel, docetaxel), etoposid, 5-fluorouracil och topotekan.

### *12.1.2.3 Behandlingsrekommendationer vid akut illamående*

#### *12.1.2.3.1 Högt och måttligt emetogena regimer*

Ondansetron (eller annan 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist) 8 mg x 3 peroralt eller ondansetron 8 mg x 1 intravenöst (behöver oftast följas upp med 8 mg peroralt efter 8–12 timmar). Första dosen ges 30–60 minuter före behandling. Dessutom ges betametason 8 mg x 1 peroralt/intravenöst 30–60 minuter före behandling. Om inte illamående kan kuperas med ondansetron rekommenderas 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonister med längre halveringstid men till en högre kostnad.

#### *12.1.2.3.2 Lågemetogena regimer*

Enbart betametason 8 mg x 1 peroralt/intravenöst ges 30–60 minuter före behandling.

Minimalt emetogena regimer kräver ingen profylax.

### *12.1.2.4 Behandlingsrekommendationer vid fördröjt illamående*

#### *12.1.2.4.1 Högt och måttligt emetogena regimer*

Metoklopramid 10 mg 2 x 1–3 peroralt vid behov.

Eventuellt betametason 8 mg x 1 peroralt i 2 dagar.

Eventuellt ondansetron 8 mg x 2 peroralt som ges dag 2–3.

Om inte illamående kan kuperas med ondansetron rekommenderas 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonister med längre halveringstid men till en högre kostnad.

#### *12.1.2.4.2 Lågemetogena regimer*

Bensodiazepin 1–2 timmar före behandling, till exempel oxazepam 15 mg peroralt alternativt lorazepam 1 mg peroralt.

Patienter med besvär av illamående får råden att

- undvika stora måltider under behandlingsdagarna och timmarna innan behandlingen börjar
- lägga upp hälften så mycket på tallriken om de upplever den normala portionsstorleken som stor
- äta små måltider men ofta
- bara äta när de själva vill
- dämpa illamåendet genom salta och torra livsmedel, t.ex. kex
- dricka klara drycker
- äta lättare mat, t.ex. filmjök, omelett, kräm, glass, soppa och smörgås, samt undvika mat med hög fetthalt
- prova att äta innan de går upp på morgonen
- undvika favoritmaten under de dagar då illamåendet är som värst för att undvika att de associerar maten till illamåendet
- ordna med hjälp att laga maten för att undvika att behöva stå i matos innan måltiden
- prova näringsdrycker vid långvarigt illamående och nedsatt aptit.

#### *12.1.2.5 Alopeci/hårförlust*

Alla cytostatika orsakar inte håravfall men cellbildningen i hårsäckarna skadas ofta under cytostatikabehandling. Följden kan bli att patienten tappar håret eller att håret blir tunnare. Håravfallet märks oftast 7–14 dagar efter behandlingen. När en patient ska starta en cytostatikabehandling med förväntat håravfall får patienten en remiss för att prova ut en peruk.

#### *12.1.2.6 Symtom från hud och naglar*

Vid symtom från hud och naglar ska patienten vara försiktig med att exponera sig för solen. Huden smörjs med mjukgörande och patienten bör använda oparfymmerade hudvårdsprodukter. Att använda nagellack kan stärka naglarna.

#### *12.1.2.7 Neurologiska symtom och hörselpåverkan*

Patienten kan få försämrad hörsel under behandling med cisplatin, varvid man måste överväga att bryta behandlingen efter dokumentation med ett förnyat audiogram (man kan ofta överväga att gå över till karboplatin). Vissa cytostatika kan ge neurologiska biverkningar. Dessa kan yttra sig som krypningar och nedsatt känsel i extremiteterna. Ibland kan patienten utveckla motoriska symtom med muskelsvaghet. Dessa biverkningar kan minska några månader efter avslutad behandling, men ofta är de irreversibla.

#### *12.1.2.8 Njurfunktion*

Njurfunktionen behöver speciell uppmärksamhet vid behandling med streptozotocin och cisplatin. Kreatininclearance alternativt GFR (beräknat med cystatin C) bör därför kontrolleras regelbundet.



### 12.1.2.9 Mage och tarm

Vissa cytostatika kan orsaka svår diarré och patienten ska då behandlas med antidiarrotikum och vätska. Vid invalidiserande diarré kan patienten prova behandling med opiumdroppar. En del cytostatika kan tvärtom orsaka förstoppning. Patienten rekommenderas då fiberhaltig föda och kan behandlas med tarmreglerande medel eller lavemang.

### 12.1.2.10 Vätskeretention

Cytostatika kan ibland orsaka symtomgivande vätskeretention med svullnad som är övergående varför patienten vägs dagligen. Vid uttalad viktuppgång bör man ge vätskedrivande (furosemid).

### 12.1.2.11 Reproduktion

Både kvinnors och mäns fruktsamhet försämras av cytostatikabehandling. Män erbjuds därför möjligheten att lämna sperma för nedfrysning innan behandlingen påbörjas. Ofta återkommer fruktsamheten efter avslutad behandling, men ibland leder behandlingen till sterilitet. Antikonception rekommenderas generellt vid cytostatikabehandling, nya målriktade tumörbehandlingar och radioisotopbehandlingar.

## 12.2 Omvårdnad vid målinriktade behandlingar

Tyrosinkinasa- och mTOR-hämmare är en typ av målriktad antitumoral behandling. Verkan och biverkningar ser olika ut för de olika läkemedlen, men vissa råd är övergripande.

### 12.2.1 Informationssamtal

Informationssamtalet ska ta upp

- administrering och behandlingsintervall
- verkan och vanliga biverkningar
- symtomatisk behandling och egenvård av biverkningar.

### 12.2.2 Att behandla biverkningar

De vanligaste biverkningarna och behandlingen av dessa är följande:

- Trötthet – ge råd till patienten om att försöka hushålla med sin energi, planera dagen efter ork, försöka bibehålla lättare fysisk aktivitet och vila kortare stunder mitt på dagen.
- Hypertonikontroller rekommenderas kontinuerligt och initialt var 14:e dag.
- Förändringar i munslemhinnan – vissa patienter upplever en obehagskänsla i munnen. Besvären brukar vara som mest påtagliga i början av behandlingen och försvinner ofta spontant inom några veckor. Om besvären blir för påtagliga kan man minska dosen läkemedel. Besvären kan yttra sig i form av smakförändringar, ömhet i munnen, temperaturkänslighet och blåsor och sår i munnen. För att minska besvären kan patienten få tips om att suga på frysta ananasbitar, använda mjuk tandborste, undvika kryddstark mat och

citrusfrukter, undvika het och kyld dryck, undvika alkohol och tobak, skydda läpparna mot uttorkning och prova lokal smärtlindring, till exempel viskös lidokain och alkoholfritt munvatten.

- Hudförändringar – en del patienten får besvär i form av hudutslag eller små blåsor på kroppen, särskilt på händer och fötter. Dessa patienter får råd att använda återfuktande krämer och salvor, undvika stark sol, undvika aktiviteter som medför ökat tryck på handflator och fotsulor, använda skonsamma schampon och hudvårdsprodukter samt använda löst sittande kläder och bekväma skor.
- Magbesvär – patienter som drabbas av illamående och kräkningar eller diarré får rådet att dricka rikligt med mild och klar vätska, äta små måltider ofta och äta mellanmål, undvika mat med högt fettinnehåll samt stark och söt mat, skapa en lugn måltidsmiljö och kontrollera vikten regelbundet. Patienten bör kontakta läkare eller sjuksköterska vid feber, kramper, yrsel, hjärtklappning, vattning eller blodig avföring eller ihållande diarré trots aktiv behandling.

## 12.3 Omvårdnad vid lutetiumbehandling

### 12.3.1 Informationssamtal

Informationssamtalet ska ta upp

- schema med tider för behandlingar, bildtagningar och provtagningar
- förberedelser
- hur behandlingen kommer att ges och hur lång tid den kommer att ta
- biverkningar och behandlingsmöjligheter av dessa
- isolering och strålskyddsåtgärder efter behandlingen.

### 12.3.2 Förberedelser

På behandlingsdagen kan patienten äta och dricka som vanligt. Om patienten är tablettbehandlad diabetiker sätts Metformin/Glucophage ut innan behandlingen och eventuellt ordineras korttidsverkande insulin att ge vid behov. Det är viktigt med välfungerande intravenösa infarter för att undvika extravasering. Om patienten är svårstucken överväger man att lägga in en subkutan venport alternativt en central venkateter. En timme före lutetiumbehandlingen får patienten premedicinering mot illamående. Under behandlingen kommer patienten att få en infusion med Vamin som minskar upptaget av radioaktivitet i njurarna men som också kan orsaka illamående. Infusionen med Vamin startas 30 minuter innan lutetiumbehandlingen och det är viktigt att patienten har fått premedicineringen i god tid innan infusionen startas.

### 12.3.3 Administrering

Lutetiumbehandlingen ges i form av en intravenös infusion under cirka 30 minuter.

### 12.3.4 Eftervård

Omvårdnaden planeras utifrån att personalen vistas så lite som möjligt hos den strålande patienten. Patienten isoleras ofta till nästkommande dag på

salen, ensam eller med en patient som genomgår samma behandling. Patienten får äta och dricka som vanligt och uppmanas att dricka minst 2 liter första dygnet för att skydda njurarna. Patienten ska även undvika nära kontakt med barn och gravida 7–14 dagar efter behandlingen.

### **12.3.5 Biverkningar**

Den vanligaste omedelbara biverkningen är illamående varför antiemetika ges rutinmässigt. Långsiktigare biverkningar är lätt håravfall och njur- och benmärgspåverkan. Dagarna efter behandlingen kan symtomen från tumören förstärkas, såsom smärta och diarré. Vid mycket illamående eller kraftiga diarréer kan patienten behöva intravenös vätsketillförsel med elektrolyttillsatser. På grund av tumörcellssönderfallet kan hormonutsvämning leda till förvärrade hormonrelaterade symtom.

### **12.3.6 Strålskyddsåtgärder vid lutetiumbehandling**

Personalen vistas bara korta stunder i rummet, eftersom tid och avstånd är de viktigaste faktorerna för att skydda sig mot strålning.

Skyddsutrustning:

- Blyförkläde, plastförkläde och handskar ska användas.
- En varningsskylt ”Strålningsrisk” placeras på dörren utanför patientens rum.
- Personalen bär en dosimeter som mäter strålningsexponering.

### **12.3.7 Utskrivningsplanering**

Patienten uppmanas att dricka rikligt, minst 2 liter om dagen, de första veckorna efter behandlingen.

## **12.4 Kontaktsjuksköterska**

Patienter med NET bör ha tillgång till en kontaktsjuksköterska då de oftast lever länge med sin sjukdom. Olika medicinska och kirurgiska behandlingsinsatser kan behövas under många år. Sjukdomen manifesterar sig på olika sätt under sjukdomsförloppet och nya symtom tillkommer. Patienterna ska då kunna erbjudas direktkontakt med kontaktsjuksköterskan. Med kontaktsjuksköterska avses en sjuksköterska med ett primäransvar för såväl den allmänna omvårdnaden som det psykosociala omhändertagandet av patienten. Kontakten etableras lämpligen vid det första besöket eller diagnostillfället.

Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) har beskrivit kontaktsjuksköterskans roll och uppgifter inom cancervården.

### Kontaktsjuksköterskan

- är en tydligt namngiven person och har tydliga kontaktvägar
- har specificerad tillgänglighet och hänvisar i övrigt till annan kontakt
- informerar patienten och de närstående om diagnostik och behandling
- förmedlar kontakt med andra yrkesgrupper, som kan bistå i att möta patientens behov
- ger stöd till patienten och de närstående vid en normal krisreaktion
- vägleder till ytterligare psykosocial hjälp vid behov
- säkerställer patientens eget inflytande över sin vård
- bevakar aktivt ledtider så att onödig väntan minimeras
- har ett tydligt skriftligt uppdrag
- har kunskap om individens diagnos och behandlingar
- ansvarar för att det finns en individuell vårdplan
- ansvarar för ett aktivt överlämnande till en ny kontaktsjuksköterska
- deltar i multidisciplinära ronder och möten.

Kontaktsjuksköterskans arbete bygger på att hon eller han betraktar patienten från ett helhetsperspektiv: fysiskt, psykiskt, socialt och existentiellt. Forskningen kring kontaktsjuksköterskans arbete är mycket begränsad, men erfarenheten visar på stora vinster för patienterna.

Tidigt psykosocialt stöd har betydelse för patientens upplevelse av sjukdomen. Det är därför mycket viktigt att etablera en förtroendefull relation i kontakten mellan patienten och kontaktsjuksköterskan. Patienterna vårdas ofta på olika kliniker, till exempel kirurgisk och onkologisk klinik. Optimalt är då att en sjuksköterska har huvudansvaret för patienten oavsett klinik. Kontaktsjuksköterskan ska vara tydligt namngiven, och vara tillgänglig på telefon alla vardagar. Detta ger en stor trygghet för patienten. Varje behandlande klinik bör dessutom ha rutiner för hur patienten kommer i kontakt med sjukvården vid akuta besvär under jourtid.

## 13. PALLIATIV VÅRD OCH PALLIATIVA INSATSER

De flesta behandlingsmetoder som beskrivs i detta vårdprogram och används vid maligna NET är av palliativ och inte kurativ natur. Vid spridd tumörsjukdom kan de hormonella besvären minskas av tumörreducerande kirurgiska ingrepp, lokal behandling av levermetastaser ofta i kombination med systembehandling med somatostatinanaloger, cytostatika och radionukleidbehandling. Den palliativa behandlingen är en viktig del av omhändertagandet av patienter med NET eftersom tumören växer långsamt. En god palliativ behandling gör att patientens livskvalitet kan förbli acceptabel under många år. Utmaningen är att uppmärksamma symtom och behov hos patienterna och inte överbehandla med dåligt dokumenterade regimer i ett sent skede som både kan vara verkningslösa och ge biverkningar, och därmed vara lite till gagn för den enskilda patienten.

Det är viktigt att patienten och de närstående får ett brytpunktssamtal med den ansvariga läkaren, med individuellt anpassad information om ställningstagandet att övergå till palliativ vård i livets slutskede och en diskussion om den fortsatta vården. Övergången till palliativ vård i livets slutskede försvåras om patienten är under fortsatt aktiv behandling. Det kan vara svårt att avgöra vilka åtgärder som bäst gagnar patienten vad gäller rent medicinska aspekter eller omvårdnadsaspekter. Genom att ställa de två frågorna ”Vad kan vi göra?” och ”Vad bör vi göra av det vi kan göra?” kan svaren bli att det inte är den maximala insatsen som är den mest optimala för individen. När svaren på de båda frågorna skiljer sig åt befinner sig patienten troligen i livets slutskede.

En samlande kontakt med en läkare och kontaktsjuksköterska är mycket viktigt för att skapa trygghet när patienten varit igenom flera vårdnivåer och när man går över från livsförlängande åtgärder till symtomlindring och livskvalitet som mål.

### 13.1 Riktlinjer och register

Generella riktlinjer för palliativ vård i livets slutskede finns i det nationella vårdprogrammet för palliativ vård och det nationella kunskapsstödet för god palliativ vård:

<http://www.cancercentrum.se/sv/Vardprogram/Palliativ-varld/>

<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2012/2012-6-17>

Svenska palliativregistret är ett nationellt kvalitetsregister finansierat via Sveriges Kommuner och Landsting (SKL). Syftet med registret är att vara ett hjälpmedel i arbetet med att åstadkomma en förbättrad palliativ vård i livets slutskede oavsett diagnos, typ av vårdenhet och plats i landet. Fokus för registrets webbenkät är bland annat läkarinformation, symtomlindring, valfrihet av vårdplats, smärtskattning, munvård, trycksår förekomst och närståendestöd.

<http://www.palliativ.se>

## 14. KVALITETSINDIKATORER

Strukturerad och likformig redovisning av åtgärder och behandlingsresultat är viktigt för att kunna göra öppna jämförelser och genomföra förbättringsarbete samt för forskning och utveckling. Det är vårdprogramgruppens mål att alla nya fall av NET ska registreras i ett kvalitetsregister via Onkologiskt centrum's nationella IT-plattform INCA (informationsnätverk för cancervården). Registreringsblanketter för detta ska utarbetas.

Socialstyrelsen har definierat riktlinjer för val av indikatorer:

<b>Indikator</b>	<b>Målvärde</b>
Andel patienter som registrerats i kvalitetsregister.	100 %
Andel patienter som diskuterats vid multidisciplinär konferens.	> 80 %
Tid från remissutfärdande till första besök hos läkare på specialistmottagning.	> 80 % inom 28 dagar
Tid från behandlingsbeslut till start av beslutad behandling.	> 80 % inom 21 dagar
Tillgång till kontaktsjuksköterska.	100 %

## 15. KVALITETSREGISTER OCH HÄLSOEKONOMI

Ett kvalitetsregister för GEP-NET är under planering som initialt endast kommer att innefatta patienter med NET i tunntarmen. Registret som blir INCA-baserat sköts av RCC sydöstra regionen.

Registret planeras innehålla ett anmälningsformulär med basdata, ett formulär för multidisciplinär konferens (MDK)/utredning och ett formulär för behandling/uppföljning.

Registret ska innefatta

- datum, patientdata
- sjukhus/klinik som ställt diagnosen och om patienten remitterats till annan vårdgivare
- remissdatum mellan första remiss till specialist och orsak till besök
- diagnosgrund (PAD inklusive Ki67-index och mitosindex, röntgen, biokemi, kliniska symtom)
- TNM-klassifikation
- funktionsstatus enligt WHO
- tillgång till kontaktsjuksköterska
- multidisciplinär konferens
- primärbehandling (kirurgi)
- lokal leverbehandling
- systembehandling.

Formuläret för behandling/uppföljning är tänkt att användas för all behandling, men det ska också kunna användas för uppföljning. Detta formulär kan därmed fyllas i flera gånger. Det gör att man har möjlighet att se hur det går för specifika patienter och följa deras vårdprocess. Det skapar också möjligheten att data finns tillgängliga direkt när formuläret är ifyllt vilket ger sjukhus och kliniker snabbare återkoppling och möjlighet att förbättra den egna verksamheten.

Kvalitetsregistret för GEP-NET bör kunna få en mycket stor betydelse för hälsoekonomiska analyser och därmed skapa möjligheter för bättre resursanvändning och kostnadseffektivitet för vården av patienter med dessa sjukdomar. Förhoppningen är även att registerstudier initieras som kan leda till effektivare vård, och att evidensbaserade metoder används i större utsträckning vilket i förlängningen skulle kunna leda till ändrad klinisk standard. Registret kommer att ge ökad öppenhet och kan hjälpa till med fortsatt utveckling och lokalt förbättringsarbete.

Detta vårdprogram innehåller många olika undersökningar och behandlingsmetoder. Flera av behandlingarna leder sällan till bot men kan förlänga överlevnaden, lindra patienternas besvär och förbättra livskvaliteten och göra så att de som är i arbetsför ålder helt eller delvis kan arbeta. Med anledning av den stora arsenalen av behandlingar är det viktigt att patienterna diskuteras på multidisciplinära konferenser.

Trots att den årliga incidensen av GEP-NET är låg och många patienter har en spridd tumörsjukdom, är överlevnaden stor vilket leder till hög prevalens. Då de enskilda behandlingarna och diagnostiska procedurerna ofta är relativt kostsamma leder detta sammantaget till höga kostnader för huvudmannen.

Bristen på randomiserade kontrollerade studier inom GEP-NET och de olika behandlingsalternativen, gör att registret blir ännu mer viktigt för att kunna utvärdera både livskvalitet och överlevnad.

Följsamhet till vårdprogrammet kan innebära kostnadseffektivitet genom att man

- gör adekvata provtagningar av biokemiska markörer, röntgenundersökningar och nuklearmedicinska utredningar inför att man tar ställning till behandling
- får kännedom om att falskt positiva biokemiska markörer existerar vid andra sjukdomstillstånd
- följer förstahandsbehandling
- får rutiner för att följa upp provtagning och radiologi
- möjliggör för patienter med vissa GEP-NET (i ventrikel, appendix och rektum) att avsluta sina kontroller när de väl behandlats enligt vårdprogrammet.



## 16. REFERENSER OCH LÄNKAR

Denna referenslista utgörs av de viktigaste publikationerna som ligger till grund för detta vårdprogram. De utgör också basen för de rekommendationsgrader som anges i vårdprogrammet. Referenslistan gör inga anspråk på att vara heltäckande. De referenser som utgörs av riktlinjer och konsensusrapporter innehåller däremot i sin tur källhänvisningar som kan betraktas som heltäckande. Den läsare som söker fördjupning i de ämnen som ingår i vårdprogrammet hänvisas till dessa artiklar.

### **Radiologi:**

Andersson, M A, et al. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol*, 2000;95:2271-2277.

Orlefors H, et al. Whole-body 11C-5-Hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: Comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinology & Metabolism*, 2005;90:3392-3400.

Gabriel M, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in neuroendocrine tumors: Comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*, 2007;48:508-518.

Sundin A, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors; Radiological examinations; *Neuroendocrinology*, 2009;90:167-183.

### **Riktlinjer:**

Tiensuu Janson Eva, et al. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis in treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncologica*, 2010;49:740-756.

Ramage J K, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*, 2012;61:6-32.

Medicinsk/onkologisk behandling:

Moertel C G, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*, 1991;68:227-232.

Bartolomeo D, et al. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors: A study by the Italian trials in Medical Oncology Group. *Cancer*, 1996;77:402-408.

Kulke M H, et al. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Engl J Med*, 2009;360:195-197.

Faiss S, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors – the

International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol*, 2003;21:2689-2696.

Raymond E, et al.. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*, 2011;364:501-513.

Kulke M H, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*, 2006;24:401-406.

Kulke M H, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*, 2008;26:3403-3410.

Rinke A, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*, 2009;27:4656-4663.

Yao J C, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*, 2011;364:514-523.

Caplin M E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224-233.

**Patologi:**

Federspiel B H, et al. Rectal and colonic carcinoids. A clinicopathologic study of 84 cases. *Cancer*, 1990;65:135-140.

Klöppel G, et al. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors; The WHO classification. *Annals of the New York Academy of Sciences, Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor Disease: Molecular and Cell Biological Aspects*, 2004;1014:13-27.

Klimstra D S, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. A review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*, 2010;39:707-712.

Pape U-F, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer*, 2008;113:256-265.

Cancer staging handbook. American Joint Committee on cancer. 7th edition, 2010, Springer

**Epidemiologi:**

Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand A*, 1976;84:322-330.

Modlin I M, et al. A5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*, 2003;97:934-959.

Yao J C, et al. One hundred years after "Carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*, 2007;26:3063-3072.

Bernick P E, et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*, 2004;47:163-169.

Bilimoria K Y, et al. Prognostic score predicting survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumours: Analysis of 3851 patients. *Ann Surg*, 2008;247:490-500.

#### **Kirurgi:**

Sarmiento JM, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg*, 2003;197:9-37.

Gurusamy KD, et al. Liver resection versus other treatments for neuroendocrine tumours in patients with respectable liver metastases (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, Issue 2.

Gurusamy KS, et al. Palliative cytoreductive surgery versus other palliative treatments in patients with unresectable liver metastases from gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, Issue 1.

Olausson M, et al. Indications and results of liver transplantation in patients with neuroendocrine tumors. *World J Surg*, 2002;26:998-1004.

#### **Övriga behandlingar:**

Gupta, S, et al.. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer*, 2005;104:1590-1602.

Waldherr C, et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq 90Y-DOTATOC. *J Nucl Med*, 2002;43:610-616.

Kwekkeboom D J, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog

[177Lu DOTA0, Tyr3] Octreotate: Toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*, 2008;26:2124-2130.

#### **Följande översikter och länkar kompletterar vårdprogrammet**

##### **Konsensusrapporter om diagnostik och behandling**

European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)  
[www.enets.org/](http://www.enets.org/)

North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS)  
[www.nanets.net](http://www.nanets.net)

##### **Patientorganisationer**

Patientföreningen Carpa  
[www.carpapatient.se](http://www.carpapatient.se)

## **Nutrition**

Näring för god vård och omsorg, en vägledning för att förebygga och behandla undernäring, Socialstyrelsen  
[www.socialstyrelsen.se/publikationer2011/2011-9-2](http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2011/2011-9-2)

Vårdhandboken, Nutrition, Nutrition enteral, Nutrition parenteral  
[www.vardhandboken.se](http://www.vardhandboken.se)

ESPEN guidelines  
[www.espen.org/espenguidelines](http://www.espen.org/espenguidelines)

## **Övriga**

Landstingens och regionernas gemensamma webbplats för råd om vård  
[www.1177.se/cancer](http://www.1177.se/cancer)

Cancerfonden  
[www.cancerfonden.se](http://www.cancerfonden.se)

Apoteksbolaget  
[www.apoteketfarmaci.se](http://www.apoteketfarmaci.se)

Kontaktsjuksköterskor  
[www.cancercentrum.se/sv/Utvecklingsuppdrag/Kontaktsjukskoterska/](http://www.cancercentrum.se/sv/Utvecklingsuppdrag/Kontaktsjukskoterska/)

Palliativa vårdprogrammet  
[www.cancercentrum.se/sv/Vardprogram/Palliativ-varld/NatVP\\_Palliativv%203%20a5rd\\_2012\\_final.pdf](http://www.cancercentrum.se/sv/Vardprogram/Palliativ-varld/NatVP_Palliativv%203%20a5rd_2012_final.pdf)

Kortversion av det nationella palliativa vårdprogrammet  
[www.cancercentrum.se/PageFiles/3493/NatVP\\_Palliativv%203%20a5rd2012\\_kortversion.pdf](http://www.cancercentrum.se/PageFiles/3493/NatVP_Palliativv%203%20a5rd2012_kortversion.pdf)

Palliativregistret  
[www.palliativ.se](http://www.palliativ.se)

Nationellt kunskapsstöd för god palliativ vård, Socialstyrelsen  
<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2012/2012-6-17>

Regionalt vårdprogram för psykosocial onkologi och cancerrehabilitering  
[www.skane.se/Upload/Webbplatser/TumörReg/PsykosocOnkRehab/Vardprogram%20psykosocial%20onkologi%20och%20rehabilitering\\_Aug2012.pdf](http://www.skane.se/Upload/Webbplatser/TumörReg/PsykosocOnkRehab/Vardprogram%20psykosocial%20onkologi%20och%20rehabilitering_Aug2012.pdf)

Informationsnätverk för cancervården  
[www.incanet.se](http://www.incanet.se)

## BILAGA 1 FÖRKORTNINGAR

ACTH	adrenocorticotropic hormone, kortikotropin
BED	biologiskt effektiv dos
CEA	carcinoembryonic antigen, karcinoembryonalt antigen
CT/DT	computed tomography, datortomografi, skiktröntgen
CVK	central venkateter
EC	enterokromaffina celler
ECL	enterokromaffinliknande celler
EN	enteral nutrition, födointag via exempelvis sond
EUL	endoskopiskt ultraljud
EUS	endoskopiskt ultraljud
FDG	fluorodeoxyglukos
GEP-NET	gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer
GIST	gastrointestinal stromacellstumör
GH	growth hormone, tillväxthormon
GFR	glomerular filtration rate, glomulär filtrationshastighet, den vätskemängd som per tidsenhet filtreras ut ur blodet i njurens kapillärnystan.
GRF	growth hormone-releasing factor, somatocrinin, stimulerar adenohipofysen att insöndra tillväxthormonet GH
5-HIAA	5-hydroxiindolättiksyra
HPT	hyperparatyreoidism
MEN	multipl endokrin neoplasi
MRT	magnetic resonance tomography, magnetkameraundersökning
NEC	neuroendokrin cancer
PAD	patologisk diagnos
PET	positronemissionstomografi
PN	parenteral nutrition, näring tillförs som dropp via en PVK eller CVK
PPI	protonpumpshämmare
PVK	perifer venkateter
Px	provexcision, en bit vävnad tas som prov och skickas för analys
RF	radiofrekvensablation
SIR-T	selective internal radiation therapy, selektiv intern strålbehandling
SRS	somatostatinreceptorscintigrafi
VIP	vasoaktiv intestinal peptid
U-MeImAA	methylimidazoleacetic acid, metylimidazolättiksyra (U står för urinprov)

## BILAGA 2 GOBLETCELLSCANCER

Gobletcellscancer har traditionellt handlagts av en endokrinkirurg/endokrinonkolog varför tumörgruppen behandlas i denna bilaga. Gobletcellscancer (bägarcellscancer) tillhör gruppen blandade endokrina-exokrina appendixtumörer som utgör 5–15 % av alla appendixtumörer.

### Indelning i subtyper

- typ A (typisk goblet)
- typ B (signetringscell)
- typ C (långt differentierad, NEC)

### Symtom

Vid gobletcellscancer kan ascites förekomma till följd av tumörens slemproduktion. Vid diagnos av gobletcellscancer har cirka 10 % av patienterna utbredd metastasering till lever, ovarier eller peritoneum.

### Prognos

Gobletcellscancer i appendix är mer aggressiv än klassiska appendix-NET med stigande aggressivitetsgrad från typ A till C. Medelöverlevnaden ligger på cirka 45 månader. 5-årsöverlevnad: 55–65 % (inga metastaser), cirka 20 % (lokala metastaser), cirka 10 % (fjärrmetastaser).

### Diagnostik

#### *Laboratorieundersökningar*

- S-CEA, CA-19-9, CA125 bör analyseras vid gobletcells-NET
- P-chromogranin A

#### *Radiologisk utredning*

- CT av thorax och buk i 3 faser (nativ, sen arteriell och venös fas) vid metastaserad sjukdom.
- MRT kan ersätta CT för att undersöka buken.
- Ultraljud används för att följa utbredningen av levermetastaser och ta biopsier för PAD.

#### *Nuklearmedicinsk utredning*

- 18FDG-PET

#### *Genetisk utredning*

Inte aktuellt för gobletcellscancer.

### Histopatologi, stadium- och gradindelning

Se kapitel 5.

## Multidisciplinär konferens

Varje patient med gobletcellscancer ska diskuteras på en multidisciplinär konferens.

## Behandling

### *Kirurgisk behandling*

- Högersidig hemikolektomi med lymfkörtelutrymning.
- För kvinnor med avancerad gobletcellscancer bör ooforektomi övervägas.

### *Systembehandling*

Gäller för patienter med lokalt avancerad inoperabel eller metastatisk sjukdom. Gobletcellscancer bör behandlas som kolorektalcancer.

## Uppföljning

### *Radikalt opererad gobletcellscancer:*

Vid gobletcellscancer finns en ökad risk för annan gastrointestinal cancer (särskilt koloncancer) varför screening för detta bör övervägas. Uppföljning med S-CEA, CA19-9, CA 125 var 3:e månad under ett år därefter var 6:e månad. CT efter 3 och 6 månader, därefter var 6:e–12:e månad. Om återfall inte ses kan kontrollerna avslutas efter 10 år. Påvisas tecken på återfall/metastaser: CT/MRT, 18FDG-PET.

### *Icke-radikalt opererade/ ej opererade:*

Om patienter genomgått icke-radikal operation eller om tillståndet är inoperabelt, handläggs patienterna efter beslut vid en multidisciplinär rond. Uppföljningens upplägg beror därefter på den individuella fortsatta behandlingsplanen. Gobletcellscancer handläggs som koloncancer. I uppföljningen ingår kontroll av biokemiska tumörmarkörer samt radiologisk kontroll (se ovan).

### *Vårdnivå*

Gobletcellscancer bör bedömas av en patolog med endokrin kunskap (vårdnivå C). Patienter med gobletcellscancer bör bedömas vid en multidisciplinär konferens (vårdnivå C). För vissa diagnostiska undersökningar, till exempel PET med specialtracers, bör patienter remitteras till vårdnivå D. Detsamma gäller för vissa behandlingsmetoder.

## BILAGA 3 UTREDNING VID NUTRITIONSBE SVÄR

### Utredning vid nutritionsbesvär/dåligt nutritionsstatus

- Bedöm nutritionsbesvärens/undernäringsens allvarlighetsgrad och identifiera den bakomliggande orsaken.
- Bedöm energi- och proteinintaget i relation till energi- och proteinbehovet.
- Bestäm nutritionsbehandling och dess målsättning.

<b>Bedömning av energibehovet</b>	<b>kcal/kg/dygn</b>
Basalmetabolismen (BMR)	20
Sängbunden, BMR + 25 %	25
Ej sängbunden, BMR + 50 %	30
Förhöjt behov, BMR + 75–100 %	35–40

Dessa värden korrigeras erfarenhetsmässigt om patienten är:

Mager	+ 10 %
18–30 år	+ 10 %
> 70 år	- 10 %
För varje grads temperaturstegring	+ 10 %
Kritiskt sjuk	- 10 till - 25 %

Vid övervikt (BMI > 25) kan man använda en kroppsvikt motsvarande BMI 25, och lägga till 25 % av den överskjutande vikten.

Vid ödem/ascites beräknas energibehovet på den uppskattade vikten utan vätskeretention eller på den lägsta vikten under vårdtillfället eller den senaste månaden.

### Att bedöma proteinbehovet

Sjuka personer har ofta ett ökat proteinbehov, likaså postoperativt.

Friska 0,75–0,8 g protein/kg och dygn motsv. cirka 10–15 E%

Sjuka/postoperativt 1,0–1,5 g protein/kg och dygn motsv. cirka 15–20 E%

### Kolhydratbehov

Cirka 125–200 g glukos/dygn

### Vätskebehov

Normalbehov 30 ml/kg/dygn. Förluster ej inräknade. Ökat behov vid t.ex. feber, diarré, kräkningar, stora urinmängder.





## Nutritionsbehandling

Nutritionsbehandling innebär att tillföra energi och näringsämnen för att tillgodose patientens energi- och näringsbehov på ett optimalt sätt utan att orsaka symptom eller obehag. Behandlingen inkluderar, enskilt eller i kombination:

- grundkost (SNR-kost, A-kost, E-kost)\*
- konsistensanpassning (flytande, slät, mjuk)
- specialkost (glutenfri, fett-, laktos- eller proteinreducerad)
- speciallivsmedel
- kosttillslag
- artificiell nutrition (enteral eller parenteral tillförsel)
- kvalificerad rådgivning om ätande och ätbeteende.

\*SNR: kost för friska

A: allmän kost för sjuka

E: energi-och proteinberikad kost

## Artificiell nutritionsbehandling

Om det perorala energi- och proteinbehovet inte kan uppnås med kost och kosttillslag ges i första hand enteral nutrition (EN) som komplement, annars parenteral nutrition (PN). Oral och enteral nutrition, även i mindre mängder, bidrar till att stimulera magtarmkanalens barriärfunktion och kan förebygga kolestas. Vid undernäring rekommenderas långsam, gradvis upptrappning av den artificiella nutritionen för att undvika refeeding-syndrom.

## Refeeding-syndrom

Vid svår undernäring ökar risken för refeeding-syndrom om patienten ges för mycket energi. Vid långvarig svält anpassar patienten sig till det låga energintaget och om mer näring ges än vad vävnaderna förmår metabolisera kan en svår metabol överbelastning uppkomma med risk för livshotande komplikationer. Störst är risken vid parenteral nutrition.

Tecken på refeeding-syndrom:

- stigande kroppstemperatur
- snabbt ökande vikt på grund av vätskeretention
- cirkulatoriska och respiratoriska förändringar
- låga serumhalter av kalium, fosfat och magnesium (vilka transporteras in i cellerna vid omslag från katabolism till anabolism).

Mät före och efter påbörjad nutritionsbehandling: magnesium, fosfat, blodsocker, vikt. Monitorering rekommenderas framför allt hos undernärda eller svårt sjuka patienter.

## BILAGA 4 PATIENTFÖRENINGEN CARPA

Patientföreningen Carpa vänder sig till patienter med neuroendokrina (hormonproducerande) tumörsjukdomar, NET, och deras närstående. Carpa har funnits sedan 1991 och föreningen har alltid stöttats av engagerade läkare med kompetens inom NET som tar emot och behandlar patienter med

- tunntarms-NET
- NET i lunga
- MEN1 (multipel endokrin neoplasi typ 1)
- endokrin pankreastumör
- binjurebarkscancer.

### **Vision**

Carpa vill att alla patienter med NET ska få en tidig och korrekt diagnos och att behandlingarna ska följa rekommendationerna i vårdprogrammet för NET.

### **Mål**

- Sprida information om diagnostisering och behandling av patienter med NET och följa den forskning som bedrivs inom detta område i Sverige och internationellt.
- Arrangera patientmöten i samverkan med läkare med specialistkompetens inom NET.
- Samverka med cancerföreningar i Sverige, i Europa och globalt för att driva gemensamma frågor gentemot myndigheter och politiker.
- Etablera relationer med kontaktsjuksköterskor på de kliniker och mottagningar som behandlar patienter med NET.
- Söka stöd och bidrag till föreningens verksamhet.

Är du patient, närstående eller personal som vill ha mer information om neuroendokrina tumörsjukdomar eller vill ha kontakt med patientföreningen Carpa? Läs mer på [www.carpapatient.se](http://www.carpapatient.se).

## BILAGA 5 SIR-T

Behandling med SIR-spheres® innebär att man ger radioaktivt yttrium ( $^{90}\text{Y}$ ) kopplat till mycket små resin-kulor (30–60 miljoner kulor med en diameter av 20–60 x  $10^6$  m), vilka täpper till arteriolerna. Varje behandlingsflaska är kalibrerad att innehålla en aktivitet av 3 GBq för behandlingsdagen. Om det finns nekrotiska områden med dålig kärlförsörjning kan betastrålningen nå dessa ("Crossfire effect") till skillnad från vid en selektiv cytostatikabehandling.

Therasphere® är glassfärer (med en diameter av 20–30 x  $10^9$  m) som kan beställas med en aktivitet av 3, 5, 7, 10, 15 eller 20 GBq  $^{90}\text{Y}$ yttrium, dvs. med varierande antal sfärer i flaskan beroende på önskad aktivitet. För att få en aktivitet av 3 GBq Therasphere, dvs. motsvarande aktiviteten i en flaskan SIR-sfärer utgörs det av enbart 1,2 miljoner mikrosfärer jämfört med 30–60 miljoner SIR-sfärer. Denna stora skillnad i antal sfärer innebär att dessa behandlingar inte är helt jämförbara. För närvarande finns enbart SIR-spheres® i Sverige, varför det fortsatta avsnittet enbart diskuterar dessa sfärer.

### Patienturval

Vid patienturvalet görs ett första urval utifrån

- begränsad extrahepatisk sjukdom
- förväntad livslängd på minst 3 månader
- ECOG 0-2 tillräcklig vaskularisering av tumören.

### Kontraindikationer

Absoluta

- Graviditet och amning
- Ascites eller leversvikt
- > 20 % shuntning från arteria hepatica till lungorna

Relativa

- Extrahepatisk sjukdom
- Akut eller svår njursvikt (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Akut eller svår kronisk lungsjukdom
- Behandling med capecitabin eller bevacizumab inom 2 månader före behandling
- Vena portae-trombos

### Logistikbehandling och förberedelser

Behandlingsproceduren innefattar ett patienturval genom förberedande laboratorieprover och en tumöröversikt med 3 fas-CT av levern. Om patienten bedöms lämplig utförs därefter leverangiografi och embolisering/coilning av kärl med risk för avflöde till gastrointestinala organ vanligen via gastroduodenalartären och högra gastricaartären. Under leverangiografien och fram till och med behandlingen bör patienten stå på protonpumpshämmare. Före angiografien liksom före behandlingen ges kortverkande somatostatinanalog intravenöst. Därefter utförs en

lungscintigrafi med MAA 99Tc för att utesluta arteriovenös shuntning till lungorna. Om patienten fortfarande uppfyller inklusionskriterierna går man vidare i planeringen av behandlingen, vilket innebär dosimetri och beställning av SIR-sfärer. På behandlingsdagen kontrolleras nya leverprover, patienten premedicinerar varefter behandlingen med SIR-sfärer genomförs.

För att få en verifikation på upptaget och dosberäkningen görs ett postterapeutiskt scintigram baserat på bromsstrålningen från  $^{90}\text{Y}$ trium med SPECT/CT och dosimetri för att validera den förenklade preterapeutiska dosimetrin. Patienten ligger kvar på avdelningen till nästföljande dag.

Biverkningarna är få om en noggrann angiografisk utvärdering har utförts avseende den vaskulära anatomin (dvs. bidraget till intra- respektive extrahepatiska kärl och shuntning till lungorna), tillsammans med en beräkning av stråldosen till levermetastaser/normal levervävnad. Biverkningarna är då begränsade till lättare buksmärtor, feber och illamående. Behandlingen är förenad med liten organotoxicitet och utan generell toxicitet (till exempel hematologisk toxicitet), varför behandlingen kan kombineras med en annan systemisk behandling med några undantag (såsom angiogeneshämmare och radiosensibiliserare).

### **Dosimetri**

Den vanligast använda förenklade dosimetrin beräknas enligt kroppsytan (BSA-metoden):

$$A = \text{BSA} \cdot 0,2 + (\% \text{ tumörbörda}/100)$$

A står för given aktivitet uttryckt i GBq, BSA för kroppsyta ( $\text{m}^2$ ), och % tumörbörda är den procent av levern som är engagerad av tumören. Reduktion av given aktivitet (A) sker därefter om det föreligger shuntning 10–20 % till lungorna för att undvika strålinducerad pneumonit (absorberad stråldos till lungan ska understiga 30 Gy).

Ytterligare reduktion av given aktivitet rekommenderas vid liten metastasbörda (dvs. < 10 %). Formeln modifieras vid mer selektiv behandling, till exempel behandling av en lob eller ett par segment. Om man behandlar en enskild större metastas sker dosberäkningar enligt en annan formel: ”partition-modellen”.

# BILAGA 6 DATORTOMOGRAFIPROTOKOLL – TREFASTEKNIK

## Förberedelser

Peroralt vatten eller kontrastmedel.

## IV kontrastmedel

0,5–0,6 g I/kg (max dosvikt 80–90 kg = 40–54 gram jod), injektionstid 25–30 sekunder

## Nativ fas

Motiveras av att den bästa fasen för att detektera levermetastaser kan variera under sjukdomsförloppet, speciellt vid utveckling av fettlever under behandlingen.

## A/ Endast buk begärd

*Sen leverartärfas/portavensinflödesfas (buk fas 1):*

Undersökningsområdet bestäms av grundsjukdomen: enbart övre buk eller hela buken.

Bolus-triggning\* (BT) med ROI ("region of interest") placerad i aorta descendens och 15 sekunders fördröjning till skanningstart från det att kontrastmedlet nått tröskelvärdet (t.ex. 100–150 HU).

Oftast tillräcklig för att också bedöma artäranatomin, annars tillägg av tidig artärfas (BT + 5 sek) om det krävs preoperativt.

*Venös fas/leverparenkymfas (buk fas 2):*

Undersökningsområdet bestäms av grundsjukdomen: enbart övre buk eller hela buken.

Denna fas definieras som "injektionstid + 15 sekunder (portavensinflödesfas)" efter BT.

Med föreslagen 25–30 sekunders injektionstid blir fördröjningen således

40–35 sekunder från det att kontrastmedlet nått tröskelvärdet (t.ex. 100–150 HU) i "ROI-cirkeln".

## B/ Thorax och buk begärd

Thorax + buk i kranio-kaudal riktning i sen leverartärfas:

BT med ROI i aorta descendens, 15 sekunders fördröjning minus skanningstid i thorax (t.ex. 10 sekunders fördröjning om 5 sekunders skanningstid i thorax).

Buk i leverparenkymfas: Samma fördröjning som under buk fas 2.

\* Observera att vissa fabrikat, t.ex. Siemens, arbetar med fördröjning mellan olika faser som relateras till slutet av föregående fas, medan t.ex. Philips alltid relaterar fördröjningen till bolus-triggningen.



Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan **ÅÅÅÅ-MM-DD**.