

## **Underlag till den regionala cancerplanen 2019-2021 för GEP-NET (gastro-entero-pankreatiska neuroendokrina buktumörer) och gastro-entero-pankreatiska karcinom, GEP-NEC.**

### **1. Bakgrund**

#### **Incidens och prevalens**

Neuroendokrina tumörer har låg incidens, men förhållandevis hög prevalens eftersom många patienter lever länge med sin tumördiagnos. Enligt internationell datainsamling från amerikanska National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results (US SEER) låg incidensen år 2004 på 5,25 per 100 000 invånare. Man noterar ökande incidens- och prevalenssiffror, sannolikt i första hand tack vare förbättrad diagnostik och ökad kunskap inom området. I Sverige insjuknar 400-500 personer per år.

Patienter med NET har generellt lång förväntad överlevnad, men 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 kirurgi är kurativ. NEC har generellt sämre prognos. Medianöverlevnaden är 3 månader utan behandling och är 11 månader med behandling. Dessa patienter ska därför utredas avsevärt snabbare.

Neuroendokrina tumörer är oftast maligna, men växer vanligen långsamt. Diagnosen är oftast försenad mer än 3 år, då tumörerna ofta inte ger särskilda symtom förrän sjukdomen är spridd. Förändrade avföringsvanor, viktminskning, blödningar och smärtor förekommer nästan uteslutande vid avancerad sjukdom. Neuroendokrina tumörer är lika vanliga hos kvinnor och män. Medianåldern vid insjuknande är ca 60 år, kan dock förekomma i alla åldrar.

#### **Lokalisation**

Neuroendokrina tumörer kan uppstå i de flesta organ men vanliga lokaler är mag-tarmkanalen inklusive pankreas (61 %) och lungor (20 %), följt av mindre vanliga lokaler som äggstockar, njurar och testiklar. Inom gruppen av gastro-entero-pankreatiska tumörer fördelar sig ursprunget av tumören enligt följande; tunntarm (35 %), rektum (20 %), appendix (15 %), pankreas (10 %), ventrikel (10 %) och kolon (10 %).

Vid diagnos är ca 50 % av tumörerna lokaliserade, 25 % med lokoregional spridning och ca 25 % av patienterna har fjärrmetastaser. NET delas in i funktionella (producerar symptomgivande hormoner) och icke-funktionella (producerar hormoner som inte ger upphov till symtom).

#### **Neuroendokrin cancer – NEC**

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

I den senaste WHO-klassifikationen har man infört begreppet pankreas-NET grad 3, vilket innefattar högt differentierade pankreas-NET med en proliferation > 20 %, men i regel <55 %. Dessa tumörer klassificerades tidigare som pankreas-NEC, men har en bättre överlevnad än övriga NEC och ska troligen behandlas på annat sätt.

### **Etiologi**

Det finns inte några kända riskfaktorer för att utveckla GEP-NET eller NEC. De flesta neuroendokrina tumörer är sporadiska. Det finns däremot några kända ärftliga syndrom som förekommer vid multipel neuroendokrin neoplasia typ 1 och 2 (MEN 1 och 2), von Hippel Lindaus sjukdom, neurofibromatos typ 1 (Recklingshausens sjukdom) och tuberös skleros. De tumörer som är orsakade av specifik mutation är ofta multipla och kan förekomma i flera endokrina organ samtidigt. Under senare år har även familjär förekomst av tunntarms-NET uppmärksammats. Den genetiska bakgrunden för detta är dock okänd.

### **Screening**

Som tidigare nämnts är de flesta neuroendokrina tumörer sporadiska och för dessa är screening inte aktuellt. Däremot bör genetisk screening genomföras i familjer med känt ärftligt syndrom och känd mutation för tidig identifiering av familjemedlemmar med risk att utveckla NET. Hormonell screening bör genomföras från sena tonåren vid MEN 1 för tidig diagnostik av adenom/tumörer. Vid familjär tunntarms-NET kan screening med kromogranin A vara av värde. Vid stigande kromogranin A, oro eller symtom som kan tyda på utveckling av en tumör kan undersökning med somatostatinreceptor PET-DT (Ga-DOTATOC – PET-DT) göras.

### **Vägen in**

Den första kontakten för patienterna är ofta hälsocentral, men kan också vara specialistsjukvård. 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 individ 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.

Symtom, som utan annan uppenbar orsak, ska föranleda misstanke: flush, bestående diarréer, mer än 3 månader, återkommande HP-negativa magsår, hypoglykemi hos icke-diabetiker, oförklarliga attacker av hjärtklappning, ångest och hypertoni (misstänkt feokromocytom), misstänkt carcinoid hjärtsjukdom, bilddiagnostiskt fynd som inger misstanke om neuroendokrin buktumör eller binjurecancer. Detta dokument gäller GEP-NET.

Feokromocytom, paragangliom och binjurecancer diskuteras i regel på endokrinkirurgisk konferens och handläggs inte via MDK-NET.

En del fall upptäcks ”en passant”, t.ex. om datortomografi gjorts på annan indikation. En del opereras akut p.g.a. t.ex. ileus och diagnos erhålls på operationspreparat.

## Utredning

Beroende på vilken diagnos som misstänks:

- Biokemisk utredning, nivåbestämning av generella (kromogranin A) och specifika (5HIAA, gastrin, insulin m.fl.) hormoner i urin eller blod.
- Granskning av ev. tidigare bilddiagnostik
- Datortomografi thorax/buk
- Ga68-DOTATOC-PET-DT kan vara aktuell
- FDG-PET-DT vid misstanke om NEC kan vara aktuell
- EUS (endoskopiskt ultraljud) vid misstanke om t ex duodenal-, pankreas eller ventrikel-NET
- UL (ultraljud) med biopsi för histopatologisk diagnos
- DT-ledd punktion vid behov
- MR kan vara av värde i vissa fall
- Gastroskopi
- Hjärteko
- Ev kompletterande bilddiagnostik
- Neuroendokrina tumörer utreds vid fyra orter i norra regionen, Sunderbyn, Umeå, Sundsvall och Östersund. Ibland hittas neuroendokrina tumörer vid operation vid andra sjukhus och kontakt tas då med Nus.
- Ga-68-DOTATOC-PET-DT och FDG-PET-DT finns för närvarande endast på NUS och är väletablerade undersökningar, regionen remitterar till NUS för dessa undersökningar.

## Multidisciplinär konferens (MDK)

Sedan 2008 finns på NUS en fungerande regional organisation med Carcinoidrond 1 gång per månad. Denna MDK har nu bytt namn till MDK-NET i analogi med gällande nationellt vårdprogram, SVF och kvalitetsregister. MDK-NET är sedan en tid tillbaka förtätad från 1 gång i månaden till varannan vecka, tisdagar jämna veckor med representation från nuklearmedicin/radiologi, patologi, endokrinologi, kirurgi och onkologi. Onkologisk endokrinologi, Uppsala Akademiska sjukhus (Centre of Excellence) är uppkopplade via videolänk varannan gång, dvs var fjärde vecka, kan däremellan kontaktas per telefon vid behov. Regionen kopplar också upp via videolänk.

Förtätningen av MDK innebär ett jämnare flöde och var nödvändig, då antalet skyltningar ökar konstant, grovt räknat 2015: 107 fall, 2016: 115 fall, 2017: 140 fall, 2018:58 fall tom den 17/4. Vid brådskande ärenden handläggs detta mellan MDK och skyltning får ske i efterhand.

## Behandling

Beroende på diagnos:

- Radikal kirurgi om möjligt, pankreas-NET opereras enbart vid Nus i regionen och ibland på Akademiska sjukhuset i Uppsala efter beslut på MDK.
- Tunntarms-NET opereras akut på alla ställen i regionen, elektiv kirurgi bör diskuteras på MDK där man bestämmer var och hur kirurgin ska utföras.
- Leverartärembolisering och radiofrekvensablation sker via kirurgen, Nus.

## Bilaga 2 O Regional cancerplan för norra sjukvårdsregionen 2019–2021

- SIR-T (selective internal radiation therapy) och PRRT (lutetium) via Akademiska sjukhuset i Uppsala.
- Strålbehandling på Nus. Om protonstrålbehandling skulle vara aktuellt ges denna behandling via Skandionkliniken i Uppsala, som är den enda protonstrålbehandlingskliniken i Sverige. Förberedelser för denna behandling görs via strålbehandlingsavdelningen vid Nus.
- Palliativ strålbehandling kan ges på Nus och i Sundsvall.
- Somatostatinanaloger, interferon, cytostatika, tyrosinkinashämmare ges vid ett flertal enheter.

### Sammanfattning

- Finns en RCC arbetsgrupp för NET med ansvariga från alla enheter i regionen samt patientrepresentant för återkommande möten, kvalitetssäkring och utveckling av NET-vården inom norra regionen. Stor del av utredning kan ske relativt nära patienten. Ga-PET-DT och FDG-PET-DT finns enbart på Nus. Vissa behandlingar/operationer sker enbart vid Nus eller Akademiska sjukhuset i Uppsala, vilket är rimligt då det rör sig om ovanliga sjukdomar. Strukturerad rehabilitering saknas i hela regionen. Kontaktssjuksköterskor finns dock vid samtliga enheter och kan förmedla kontakt med övriga discipliner som t.ex. dietist, sjukgymnast, arbetsterapeut, kurator etc. vid behov. Palliativa enheter finns på alla enheter, men då norra regionen är stor geografiskt kan det röra sig om stora avstånd för många patienter. Strålbehandling sker i Sundsvall och Umeå, vilket ger lång resväg för många patienter.
- SVF är infört för neuroendokrina bukstumörer, får utvärderas framgent.
- Problematik – saknas specifik ICD-klassificering, vilket innebär att data angående incidens och prevalens blir svårvärderade, antalet kommer nu att kunna följas genom det nya kvalitetsregistret.
- Kvalitetsregister är startat, målsättning att minst 90 % av patienterna ska registreras som diagnostiserats from 1 januari 2017.
- Task-shifting: registrering ska genomföras med hjälp av administrativ personal för att avlasta vårdpersonal.
- Uppgradering av nationellt vårdprogram för tydligare riktlinjer pågår, ute på remissrunda 1.
- Övergång till provtagning av 5HIAA i serum i stället för i urin, som kan vara besvärligt för patienten och kan ge ett osäkert värde då det kan vara svårt med insamling, planeras när det finns tillgängligt.
- Viktigt att arbeta för personalkontinuitet och fortsatt utbildning/ rekrytering av specialister och övrig vårdpersonal.
- Onkologkliniker finns i dagsläget på NUS och i Sundsvall vilket är otillräckligt med tanke på patientperspektivet. Uppbyggande av onkologisk kompetens pågår i RJH och RN.
- MDK-NET kan framöver behöva förtätas ytterligare till varje vecka om fortsatt trend med ökande antal fall som skyltas.

**Kortsiktiga mål och målnivåer för neuroendokrina tumörer, GEP-NET och GEP-NEC**

Sammanfattning av kortsiktiga mål och målnivåer för 2019-2021.

<b>Neuroendokrina tumörer</b>				
<b>Mål</b>	<b>Nuläge</b>	<b>Målnivåer</b>	<b>Måluppfyllelse</b>	<b>Uppföljning</b>
Kontaktsjuk-sköterska på varje enhet	Finns kontaktsjuk-sköterska på de flesta enheter, men säkra uppgifter saknas	80 % av alla patienter ska ha namngiven kontaktsjuksköterska	2021	Uppföljning via kvalitetsregistret, som startar 2019
MDK-NET genomförd samtliga regioner	Hög andel patienter diskuteras på MDK, men säkra uppgifter saknas	80 % av alla behandlingsbeslut på MDK#	2021	Uppföljning via kvalitetsregistret, som startar 2019
God täckning i kvalitetsregistret (KR)	Kvalitetsregistret ännu inte i gång (2018)	80 % av alla patienter ska registreras i KR	2021	Uppföljning via kvalitetsregistret, som startar 2019
Alla enheter med patienter kopplar upp sig till MDK via videolänk	Saknas bland annat medicinsk kompetens på vissa orter	Alla enheter uppkopplade och tar del av MDK	2021	Egen uppföljning

# Med reservation för att en del patienter får diagnos i samband med akut operation respektive att aggressiva NEC inte medger att behandling försenas av att MDK beslut avvaktas.

2018-05-14

Christina Kjellman, onkolog, NUS, processledare NET RCC norr