Region Stockholm

12

Yttrande över remiss – Reviderat vårdprogram för neuroendokrina buktumörer från RCC i samverkan

VKN 2020-0198

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Kunskapsstyrning och -stöd
Ameli Norling

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2021-01-07

VKN 2020-0198

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Reviderat vårdprogram för neuroendokrina buktumörer från RCC i samverkan

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum (RCC) i samverkan har publicerat en remissversion av reviderat nationellt vårdprogram för neuroendokrina tumörer i buken. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet eller vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Detta ärende utgör regionens remissvar till RCC i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Förslag på nationellt vårdprogram för neuroendokrina tumörer i buken (GEP-NET)

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till RCC i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
RCC i samverkan tar fram nationella vårdprogram inom cancervården med representation från professionen från varje region. Vårdprogrammen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. De nationella vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ger rekommendationer om utredning,

behandling, omvårdnad, rehabilitering och uppföljning av patienter. Vårdprogrammens rekommendationer baseras inte på regionernas tillgängliga resurser och tar inte hänsyn till horisontell prioritering mellan cancerpatienter, eller mellan cancerpatienter och andra patienter utifrån den etiska plattformen. Utökade resursbehov åligger varje region att prioritera och resurssätta. Vårdprogrammen revideras årligen med fyra fasta remisstider årligen med totalt 2 månaders remisstid. Neuroendokrina tumörer i buken är ovanliga med en årlig insjuknandefrekvens omkring 500 patienter årligen i Sverige och ingår som föreslaget område för nationell högspecialiserad vård (VKN 2020-0110)

Överväganden
Det reviderade vårdprogrammet har en relativt god presentation av evidensgradering. I Stockholm diagnostiseras omkring 100 pat/år varav hälften har behov av medicinsk/onkologisk behandling samt uppföljning. Omkring två tredjedelar av patienterna opereras. Att utreda alla patienter med GEP-NET positronemissionstomografi kombinerad med datortomografi (PET-DT) istället för Octreoscan innebär en kostnadsökning och konkurrens om en knapp resurs. Det är inte möjligt att avgöra utifrån konsekvensbeskrivningen att avgöra om det finns ett underlag som stödjer ett införande avseende effekt/kostnadseffektivitet. Patienter med carcinom rekommenderas även en annan specialiserad undersökning som kräver speciell radiologisk kompetens, FDG-PET. Regionen har en begränsad tillgång till den tekniska apparaturen samt en problematisk situation avseende tillgången på framtida specialister inom nuklearmedicin. Den föreslagna halverade uppföljningstiden från 10 till 5 år innebär en resursbesparing. Regionen noterar att PRRT (peptidreceptor radionukleidterapi) har fördyrats på grund av höjd prissättning. Sammantaget kan regionen inte fullt ställa sig bakom förslaget med mindre än att ett mer utvecklat underlag avseende kostnadskalkyl samt evidens för nytta inkommer.

Ekonomiska konsekvenser
De ekonomiska konsekvenserna av att införa det reviderade nationella vårdprogrammet för NET-GEP kan inte tydligt bedömas. Förändringar av läkemedelskostnader ingår i regionens regelbundna prognosarbete och ingår i ordinarie budgetprocess

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter få för miljön.

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för administration hos vårdgivarna.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan

Godkänd av Magnus Thyberg, 2021-01-07

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för *neuroendokrina buktumörer (GEP-NET)*

Den nationella vårdprogramgruppen för *neuroendokrina buktumörer (GEP-NET)* har reviderat det nationella vårdprogrammet. Vi emotser nu tacksamt synpunkter på innehållet.

Remissvar skickas **senast 2021-02-15** (förlängd svarstid efter beslut 24 november)

Skicka svaret till rccsydostnvp@regionostergotland.se.

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel.

På vårdprogramgruppens vägnar,

Eva Tiensuu Janson

Ordförande, vårdprogramgruppen för *neuroendokrina buktumörer (GEP-NET)*

Regionalt cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Landsting | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – nationellt vårdprogram neuroendokrina buktumörer (GEP-NET)

Datum: 2020-10-27

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens

Enligt data från cancerregistret var incidensen av neuroendokrina buktumörer för år 2018 enligt nedanstående tabell:

Region	Antal
Uppsala/Örebr	104
Väst	114
Syd	54
Sydöstra	64
Sthlm/Gotland	107
Norr	61
Totalt	**504**

Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning

Enligt data från kvalitetsregistret (som tyvärr har mycket varierande täckningsgrad i riket) blir ca två tredjedelar av patienterna föremål för kirurgi. Av alla patienter blir ca hälften föremål för medicinsk/onkologisk behandling och uppföljning. Mycket få patienter genomgår strålbehandling. Data är dock osäkra då två stora regioner har få inrapporterade fall.

Huvudsakliga förändringar

I det uppdaterade vårdprogrammet har Octreoscan ersatts av somatostatinreceptor-PET-DT. VP rekommenderar 18FDG-PET vid högre proliferationsindex. Den nya WHO-klassifikationen av NEN har implementerats. Uppföljningstiden för radikalt opererade patienter har minskat för flera diagnoser. Appendixavsnittet är till stor del omarbetat med nya rekommendationer rörande bl a behovet av högersidig hemikolectomi vilket nu rekommenderas för färre patienter. En bilaga för hantering av diarré har utarbetats.

Förändringar av verksamhet och organisation

Främsta förändringen är kortare uppföljningstider för vissa radikalt opererade patienter samt att färre patienter kommer att rekommenderas hemikolectomi vid appendix-NET.

Centralisering och decentralisering

Ingen förändring av centralisering/decentralisering sker genom VP. Här avvaktar vi NHV (nationell högspecialiserad vård).

Ökade kostnader

Regionalt cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Landsting | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Ökade kostnader kan ses vid byte av Octreoscan mot somatostatinreceptor-PET/DT samt tillägg av 18FDG-PET vid högre proliferationsindex. En kostnadsökning som inte beror på vårdprogrammet men som ändå har uppmärksammats är att kostnaderna för PRRT har ökat till följd av att företaget höjt priset för behandlingen. Detta kan medföra att denna rekommenderade behandling inte görs eller fördröjs till följd av den ökade kostnaden.
Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder Minskade kostnader kan ses till följd av att uppföljning kan avslutas efter 5 år istället för efter 10 år för vissa patientgrupper. Likaså kan besparingar ske då färre patienter kommer att genomgå hemikolectomi vid appendix-NET.
Etiska aspekter Förändringarna i VP bedöms inte påverka patienten ur etisk synvinkel.

Regionalt cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Landsting | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Neuroendokrina buktumörer (GEP-NET)

Nationellt vårdprogram

2020-11-16 Version: Remissversion

Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ..... **9**
Sammanfattning **9**

Kapitel 2 ..... **10**
Inledning **10**

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 10
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version 10
2.3 Standardiserat vårdförlopp 10
2.4 Lagstöd 11
2.5 Evidensgradering 11

Kapitel 3 ..... **13**
Mål med vårdprogrammet **13**

Kapitel 4 ..... **14**
Bakgrund och orsaker **14**

4.1 Incidens och prevalens 14
4.2 Ärftlighet vid NET 14
4.2.1 Syndrom med NET 15
4.3 Ventrikel 16
4.4 Endokrina pankreas 16
4.5 Duodenum 16
4.6 Tunntarm 17
4.7 Appendix 17
4.8 Kolon 17
4.9 Rektum 17
4.10 Neuroendokrin cancer (NEC) 17

Kapitel 5 ..... **18**
Primär prevention **18**

Kapitel 6 ..... **19**
Screening av friska anlagsbärare **19**

6.1 MEN1 19
6.2 Familjär tunntarms-NET 21

Kapitel 7 ..... **22**
Symtom och tidig utredning **22**

7.1 Inledning 22
7.2 Ärftlighet 22
7.3 Symtom och kliniska fynd 23
7.3.1 Klassiskt karcinoidsyndrom 23
7.3.2 Atypiskt karcinoidsyndrom 23
7.3.3 Diarré 23
7.3.4 Ileus och subileus 24

Remissversion

7.3.5 Abdominell angina ... 24
7.3.6 Epigastralgier, dyspepsi ... 24
7.3.7 Gastrointestinal blödning ... 24
7.3.8 Ikterus ... 24
7.3.9 Flush ... 24
7.3.10 Nekrolytiskt migrerande exantem (NME) ... 25
7.3.11 Blekhet ... 25
7.3.12 Hypoglykemi ... 25
7.3.13 Hyperglykemi ... 25
7.3.14 Takykardi ... 25
7.3.15 Blodtryckspåverkan ... 25
7.3.16 Hjärtsvikt ... 25
7.3.17 Obstruktiva besvär ... 25
7.4 Ingång till standardiserat vårdförlopp ... 26
7.5 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke ... 26

Kapitel 8 ... 27
Diagnostik ... 27

8.1 Biokemisk diagnostik ... 27
8.1.1 Inledning ... 27
8.1.2 Generella markörer ... 28
8.1.3 Specifika markörer ... 28
8.2 Endoskopi ... 30
8.3 Radiologisk diagnostik ... 30
8.4 Nuklearmedicinsk diagnostik ... 31

Kapitel 9 ... 32
Histopatologi ... 32

9.1 Inledning ... 32
9.2 Ventrikel ... 34
9.2.1 Typ 1: ECL-cells-NET associerad med kronisk atrofisk gastrit ... 34
9.2.2 Typ 2: ECL-cells-NET associerad med MEN1 och Zollinger-Ellisons syndrom ... 35
9.2.3 Typ 3: Sporadisk ECL-cells-NET ... 35
9.2.4 Mindre vanliga former ... 35
9.3 Endokrina pankreas ... 35
9.4 Duodenum ... 36
9.5 Jejunum och ileum ... 36
9.6 Appendix ... 36
9.7 Kolon och rektum ... 37
9.8 Anus ... 37
9.9 Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN) ... 37
9.10 TNM-klassifikation av NET (8:e utgåvan) ... 38
9.10.1 Ventrikel ... 38
9.10.2 Pankreas ... 38
9.10.3 Duodenum, ampulla ... 39
9.10.4 Jejunum och ileum ... 39
9.10.5 Appendix ... 39
9.10.6 Kolon och rektum ... 40
9.10.7 Regionala lymfkörtlar (N); Ventrikel, pankreas, duodenum, ampulla, appendix, kolon, rektum ... 40
9.10.8 Regionala lymfkörtlar (N); Jejunum, ileum ... 40
9.10.9 Fjärrmetastaser (M) ... 40
9.10.10 Stadieindelning: Ventrikel, pankreas, duodenum, ampulla, appendix ... 41
9.10.11 Stadieindelning: Jejunum, ileum ... 41
9.10.12 Stadieindelning: Kolon, rektum ... 41

Remissversion

Kapitel 10 ..... **42**
Multidisciplinär konferens **42**

Kapitel 11 ..... **43**
Behandlingsförberedande diagnostik, behandling och uppföljning **43**

11.1 Inledning 43
11.2 Ventrikel 44
11.2.1 Indelning i subgrupper 44
11.2.2 Symtom 44
11.2.3 Prognos 44
11.2.4 Diagnostik 45
11.2.5 Histopatologi, stadium- och gradindelning 45
11.2.6 Multidisciplinär konferens 46
11.2.7 Behandling 46
11.2.8 Uppföljning 46
11.2.9 Vårdnivå 47
11.3 Endokrina pankreas 47
11.3.1 Indelning i subgrupper 47
11.3.2 Prognos 48
11.3.3 Diagnostik 48
11.3.4 Histopatologi, stadium- och gradindelning 49
11.3.5 Multidisciplinär konferens 49
11.3.6 Behandling 49
11.3.7 Uppföljning 51
11.3.8 Vårdnivå 51
11.3.9 Incidentalom i pankreas 51
11.4 MEN1 52
11.4.1 Prognos 52
11.4.2 Diagnostik 52
11.4.3 Histopatologi, stadium- och gradindelning 53
11.4.4 Multidisciplinär konferens 53
11.4.5 Behandling 53
11.4.6 Uppföljning av anlagsbärare av MEN1 mutation utan behandlingskrävande manifestation 54
11.4.7 Vårdnivå 54
11.5 Duodenum 54
11.5.1 Indelning i subgrupper 54
11.5.2 Symtom 55
11.5.3 Prognos 55
11.5.4 Diagnostik 55
11.5.5 Histopatologi, stadium- och gradindelning 56
11.5.6 Multidisciplinär konferens 56
11.5.7 Behandling 56
11.5.8 Uppföljning 57
11.5.9 Vårdnivå 58
11.6 Tunntarm 58
11.6.1 Indelning 58
11.6.2 Symtom 58
11.6.3 Prognos 59
11.6.4 Diagnostik 59
11.6.5 Histopatologi, stadium- och gradindelning 60
11.6.6 Multidisciplinär konferens 60
11.6.7 Behandling 60
11.6.8 Nutrition 62
11.6.9 Karcinoid hjärtsjukdom 62
11.6.10 Uppföljning 63
11.6.11 Vårdnivå 64

Remissversion

11.7 Appendix ... 64
11.7.1 Indelning ... 64
11.7.2 Symtom ... 64
11.7.3 Prognos ... 64
11.7.4 Diagnostik ... 65
11.7.5 Histopatologi, stadium- och gradindelning ... 65
11.7.6 Multidisciplinär konferens ... 65
11.7.7 Behandling ... 66
11.7.8 Uppföljning ... 66
11.7.9 Vårdnivå ... 67
11.8 Kolon ... 67
11.8.1 Symtom ... 67
11.8.2 Prognos ... 67
11.8.3 Diagnostik ... 68
11.8.4 Histopatologi, stadium- och gradindelning ... 68
11.8.5 Multidisciplinär konferens ... 68
11.8.6 Behandling ... 68
11.8.7 Uppföljning ... 69
11.8.8 Vårdnivå ... 69
11.9 Rektum ... 70
11.9.1 Symtom ... 70
11.9.2 Prognos ... 70
11.9.3 Diagnostik ... 70
11.9.4 Histopatologi, stadium- och gradindelning ... 71
11.9.5 Multidisciplinär konferens ... 71
11.9.6 Behandling ... 71
11.9.7 Uppföljning ... 72
11.9.8 Vårdnivå ... 72
11.10 Neuroendokrin neoplasi grad 3 (NET G3/NEC) ... 72
11.10.1 Indelning i subgrupper ... 72
11.10.2 Symtom ... 73
11.10.3 Prognos ... 73
11.10.4 Diagnostik ... 73
11.10.5 Histopatologi, stadium- och gradindelning ... 74
11.10.6 Multidisciplinär konferens ... 74
11.10.7 Behandling ... 74
11.10.8 Extern strålbehandling ... 75
11.10.9 Uppföljning ... 75
11.10.10 Vårdnivå ... 75

Kapitel 12 ... 77
Behandlingsmetoder ... 77

12.1 Kirurgi ... 77
12.1.1 Lymfkörtelmetastaser ... 77
12.1.2 Levermetastaser ... 78
12.1.3 Peritoneal metastasering ... 78
12.1.4 Fjärrmetastaser ... 78
12.2 Ablativa metoder för att behandla levermetastaser ... 78
12.2.1 Ablation med mikrovågor och radiovågor (RF) ... 78
12.2.2 Leverartärembolisering ... 79
12.2.3 Levertransplantation ... 80
12.3 Behandling med radionuklidterapi ... 80
12.3.1 Patientselektion ... 80
12.3.2 Förberedelser ... 81
12.3.3 Genomförande ... 82
12.3.4 Dosimetri ... 82

Remissversion

12.3.5 Biverkningar ... 82
12.3.6 Efter behandlingen ... 83
12.4 Onkologisk/medicinsk behandling ... 83
12.4.1 Somatostatinanaloger ... 83
12.4.2 Cytostatika ... 84
12.4.3 mTOR-hämmare ... 85
12.4.4 Tyrosinreceptorkinashämmare ... 85
12.4.5 Serotoninsynteshämmare ... 85
12.4.6 Alfa-interferon ... 86
12.4.7 Symtomlindrande behandling ... 86

Kapitel 13 ... 88
Palliativ behandling, vård och palliativa insatser ... 88

13.1 Palliativ behandling och vård kan pågå i decennier ... 88
13.2 Riktlinjer och register ... 89

Kapitel 14 ... 90
Nutrition ... 90

14.1 Nutritionsstatus ... 90
14.1.1 Riskbedömning för undernäring ... 90
14.2 Nutritionsbehandling ... 91
14.2.1 Vitamin- och mineralsupplementering ... 91
14.2.2 Kostråd vid symtom från mag-tarmkanalen ... 91
14.2.3 Vätskeersättning ... 92
14.2.4 Kost med anpassad konsistens vid förträngningar i mag-tarmkanalen ... 92
14.3 Nutritionell påverkan vid kirurgisk och medicinsk behandling vid NET i tunntarmen . 92
14.3.1 Vitamin D, kalcium, PTH, bentäthet ... 93
14.4 Nutritionsbehandling vid NET i pankreas efter operation enligt Whipple ... 93

Kapitel 15 ... 94
Omvårdnad och rehabilitering ... 94

15.1 Kontaktsjuksköterska ... 94
15.2 Min vårdplan ... 94
15.3 Aktiva överlämningar ... 94
15.4 Löpande cancerrehabilitering ... 95
15.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående ... 95
15.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering ... 95
15.5 Omvårdnad vid cytostatikabehandling ... 95
15.5.1 Informationssamtal ... 95
15.5.2 Illamående och kräkningar ... 96
15.5.3 Håravfall ... 97
15.5.4 Symtom från hud och naglar ... 97
15.5.5 Neurologiska symtom och hörselpåverkan ... 97
15.5.6 Njurfunktion ... 98
15.5.7 Mage och tarm ... 98
15.5.8 Vätskeretention ... 98
15.5.9 Reproduktion ... 98
15.6 Omvårdnad vid målinriktade behandlingar ... 98
15.6.1 Informationssamtal ... 98
15.6.2 Att behandla biverkningar ... 98
15.7 Omvårdnad vid radionuklidbehandling med ^{177}Lu-DOTATATE ... 99
15.7.1 Informationssamtal ... 99
15.7.2 Förberedelser ... 99
15.7.3 Administrering ... 100

Remissversion

15.7.4 Eftervård ... 100
15.7.5 Biverkningar ... 100
15.7.6 Strålskyddsåtgärder vid radionuklidbehandling med 177Lu-DOTATATE ... 100
15.7.7 Utskrivningsplanering ... 101
15.8 Psykosocialt omhändertagande ... 101

Kapitel 16 ... 103
Egenvård ... 103

16.1 Nationella riktlinjer ... 103
16.2 Fysisk aktivitet ... 103
16.3 Rökning ... 103
16.4 Komplementär och alternativ medicin ... 103
16.5 Alkohol ... 103
16.6 Egenvård vid diarré ... 104
16.7 Egenvård vid illamående ... 104

Kapitel 17 ... 105
Uppföljning ... 105

17.1 Mål med uppföljningen ... 105
17.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering ... 105
17.3 Självrapportering av symtom ... 106
17.4 Kontroll av återfall ... 106
17.5 Förslag till uppföljningsintervall ... 106
17.6 Ansvar ... 106
17.7 Avslut av uppföljning ... 106
17.8 Livslång symtomkontroll efter avslutad uppföljning ... 107
17.9 Bakgrund och evidensläge ... 107

Kapitel 18 ... 108
Nivåstrukturering ... 108

Kapitel 19 ... 109
Kvalitetsregister och hälsoekonomi ... 109

Kapitel 20 ... 111
Kvalitetsindikatorer ... 111

Kapitel 21 ... 112
Referenser och länkar ... 112

21.1 Följande översikter och länkar kompletterar vårdprogrammet ... 115

Kapitel 22 ... 116
Vårdprogramgruppen ... 116

22.1 Vårdprogramgruppens sammansättning ... 116
22.2 Vårdprogramgruppens medlemmar ... 116
22.3 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen ... 117
22.4 Jäv och andra bindningar ... 117
22.5 Vårdprogrammets förankring ... 117

Bilaga 1 ... 119
Förkortningar ... 119

Remissversion

Bilaga 2 ..... **121**
Behandling av diarré **121**

Bilaga 3 ..... **124**
Patientföreningen Carpanet **124**
Vision 124
Mål 124

Remissversion

KAPITEL 1

Sammanfattning

Detta vårdprogram är en revision av vårdprogrammet för GEP-NET och beskriver handhavandet av neuroendokrina tumörer (NET) och cancer (NEC) i mag-tarmkanalen (gastroenteropankreatiska, GEP). Under de senaste åren har det tillkommit ett flertal nya randomiserade kontrollerade studier som är viktiga för hur vi ser på behandlingen, och nya data har tillkommit när det gäller klassificering, diagnostik och val av metoder framför allt för visualisering av somatostatinreceptorer. Patienter med NET har vanligen en lång överlevnad medan patienter med NEC oftast har en avancerad sjukdom med ett mycket snabbt förlopp.

Alarmsymtom: Patienter med GEP-NET kan uppvisa olika symtom beroende på vilket hormon som tumören överproducerar. Därmed finns det inte några specifika symtom som är relaterade till GEP-NET. Några symtom som bör föra tanken mot GEP-NET är diarré där vanligt förekommande orsaker har uteslutits, hypoglykemi hos icke-diabetiker samt ileusattacker eller upprepade magsår hos en adekvat behandlad patient. För gruppen med NEC brukar symtomen vara mer alarmerande med snabb viktnedgång, smärtor och allmän sjukdomskänsla.
Handläggning: NEC kräver mycket snabb handläggning (till specialist inom en vecka) medan NET har ett betydligt långsammare förlopp. Ledtiderna för handläggningen sker enligt standardiserat vårdförlopp.
Multidisciplinär konferens (MDK): Alla patienter som får diagnosen NET eller NEC ska diskuteras på en MDK för planering av behandling, såväl operativ som medicinsk, och uppföljning. När det gäller NEC-patienter får diskussion på MDK inte fördröja start av behandling varför MDK ibland får genomföras när behandlingen redan startat.
Utredning: Alla patienter bör genomgå biokemisk utredning med analys av relevanta biomarkörer inklusive kromogranin A. DT eller MRT bör genomföras för kartläggning av tumörutbredning, och somatostatinreceptor-PET-DT ingår i basaldiagnostiken av NET-patienter medan ^{18}FDG-PET-DT bör genomföras på NEC-patienter. För en adekvat diagnostik krävs en histopatologisk undersökning av tumörvävnad inkluderande immunhistokemisk färgning för kromogranin A, specifika hormoner samt Ki67-index för proliferationshastighet.
Behandling: Alla patienter med GEP-NET bör bedömas i samråd med kirurg för ställningstagande till operation av tumören. Somatostatinanaloger används för att minska de hormonrelaterade symtomen, men de har också effekt på tumörens tillväxt. Andra slags behandlingar som kan komma i fråga är lokoregional ablativ behandling av levermetastaser, cytostatika, mTOR-hämmare, tyrosinkinashämmare, alfa-interferon samt ^{177}Lu-somatostatinanalog.
Omvårdnad och rehabilitering: Patienter med GEP-NET har ökad risk för undernäring både till följd av sjukdomen och som resultat av malabsorption vid somatostatinanalogbehandling, varför regelbunden nutritionsbedömning är viktig. Eftersom palliativ behandling kan fortgå under årtionden bör biverkningar monitoreras och behandlas så långt det är möjligt. Psykosocialt stöd och en kontaktsjuksköterska bör erbjudas alla patienter.
Kvalitetsregistrering: Alla patienter med GEP-NET och GEP-NEC registreras i kvalitetsregistret för neuroendokrina buktumörer (GEP-NET).

Remissversion

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet beskriver neuroendokrina tumörer och karcinom i ventrikel, duodenum, endokrina pankreas, tunntarm, appendix, kolon och rektum.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan ÅÅÅÅ-MM-DD. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum sydöst.

Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2014-08-25	Version 1.0. Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2018-12-11	Version 2.0 Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
ÅÅÅÅ-MM-DD	Version 3.0

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Detta nationella vårdprogram gäller för GEP-NET och GEP-NEC och är en revision av tidigare vårdprogram (2018). Jämfört med den tidigare versionen har förändringar införts när det gäller klassificering av tumörerna i enlighet med WHO 2019. Dessutom har rekommendationer kring användning av serotoninsynteshämmare samt viss uppdatering avseende övrig medicinsk och krigurgisk behandling införts. Rekommendationer som gäller uppföljning av patienter med radikalt opererad sjukdom har också revidierats. I detta vårdprogram kommer ^{68}Ga-DOTA-TOC/TATE-PET-DT att benämnas somatostatinreceptor-PET-DT.

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För GEP-NET och NEC finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, gällande från och med år 2018.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också laddas ned i sin helhet från RCC:s webbplats.

Remissversion

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos Försäkringskassan.

Enligt **vårdgarantin** (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider. De standardiserade vårdförlopp som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap 7 §).

2.5 Evidensgradering

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har inte gjorts, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

Under senare år har det tillkommit ett flertal randomiserade studier om behandling av NET. I detta vårdprogram har vi därför använt oss av GRADE för behandlingsrekommendationer även om det för vissa rekommenderade behandlingar fortfarande saknas randomiserade kontrollerade studier.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

Starkt vetenskapligt underlag (++++)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (++)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Remissversion

Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)
När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet här:
http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUsHandbok_Kapitel10.pdf.

Remissversion

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Vårdprogramgruppen 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. I vårdprogrammet beskrivs också diagnostik och behandling av den snabbväxande varianten av neuroendokrin cancer, NEC.

Målen med vårdprogrammet är att skapa konsensus om vården av patienter med GEP-NET och GEP-NEC och därmed likvärdig vård nationellt. Till vårdprogrammet finns ett INCA-baserat kvalitetsregister kopplat för samma diagnosgrupp. Under 2017 har också ett standardiserat vårdförlopp tagits fram för GEP-NET och GEP-NEC vilket började gälla 1 januari 2018.

Remissversion

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

Sammanfattning

NET har en låg men stigande incidens. (++++)

Prevalensen är hög eftersom patienterna lever länge med sin sjukdom. (++++)

4.1 Incidens och prevalens

Neuroendokrina tumörer har låg incidens med 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 [1]. 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.

Neuroendokrina tumörer är oftast maligna men växer vanligen långsamt. Diagnosen är i många fall försenad mer än 3 år då tumörerna 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 män och kvinnor. Medianåldern vid insjuknande är cirka 60 år, trots att de kan förekomma i alla åldrar.

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 gastroenteropankreatiska tumörer fördelar sig ursprunget av tumören enligt följande: tunntarm (35 %), rektum (20 %), appendix (15 %), pankreas (10 %), ventrikel (10 %) och kolon (10 %).

Vid diagnos är cirka 50 % av tumörerna lokaliserade, 25 % av patienterna uppvisar lokoregional spridning och cirka 25 % av patienter har fjärrmetastaser.

4.2 Ärftlighet vid NET

De flesta neuroendokrina tumörer är sporadiska. De familjära former som förekommer ses vid multipel neuroendokrin neoplasi typ 1 (MEN1), von Hippel-Lindau syndrom (VHL), neurofibromatos typ 1 (Morbus Recklinghausen) och tuberös skleros (se nedan). Individer med dessa syndrom får ofta multipla tumörer i flera neuroendokrina organ samtidigt. Syndromen ärvs autosomalt dominant vilket innebär att föräldrar/syskon/barn till indexpersonen har 50 % risk att ärva samma anlag och har ökad risk för NET. Under senare år har även familjär förekomst av tunntarms-NET uppmärksammats. Den genetiska bakgrunden för detta är dock okänd.

Remissversion

4.2.1 Syndrom med NET

4.2.1.1 MEN1

Multipel endokrin neoplasi typ 1 (MEN1) har en uppskattad prevalens på 1/30 000 invånare, är en autosomalt dominant ärftlig sjukdom, och drabbar båda könen lika. I det klassiska MEN1-syndromet ingår minst två av följande: paratyreoideahyperplasi, hypofysadenom och pankreas-NET. 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 *MEN1*-genen. Vid 20 års ålder har cirka 50 % av individerna med MEN1 insjuknat, och oftast är det primär hyperparatyreoidism (pHPT) som debuterar först.

De organ som drabbas är följande:

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

Det finns ingen specifik TNM- eller stadieindelning av pankreastumörer vid MEN1. MEN1-tumörerna liknar således de sporadiska NET förutom att de ofta är mutlipla.

Se mer information om uppföljning under kapitel 6 Screening av friska anlagsbärare och kapitel 11 Behandlingsförberedande diagnostik, behandling och uppföljning.

4.2.1.2 VHL

VHL förekommer hos 1/36 000. Syndromet misstänks hos individer med minst två av följande: Minst två hemangioblastom i retina, ryggmärg, hjärna eller ett hemangioblastom samt multipla cystor i njure eller pankreas; njurcancer; feokromocytom/paragangliom; endolymfatiska säcktumörer; papillära cystadenom i epididymis eller breda ligament eller neuroendokrina tumörer i pankreas (förekommer hos 5–17 %). Orsakas av medfödda mutationer i *VHL*. Mer information finns i vårdprogram njurcancer samt i de danska kliniska riktlinjerna [2].

4.2.1.3 NF1

Neurofibromatos typ 1 förekommer hos 1/5000 och har oftast diagnosticerats kliniskt på basis av minst sex café-au-lait-fläckar, fräknar i axiller/ljumskar, minst två neurofibrom och/eller optiskt gliom hos barn. Vuxna har även en viss ökad risk för tumörer där livstidsrisken för feokromocytom har rapporterats vara cirka 1–5 % och cirka 1 % utvecklar pankreas-NET [3]. Orsakas av mutationer i *NF1*. Ofta kan diagnosen ställas kliniskt. Genetisk testning rekommenderas i oklara fall eller där prenatal diagnostik efterfrågas. Mer information om uppföljning av barn finns på http://snpf.barnlakarforeningen.se/vardprogram-2/. Vuxna rekommenderas uppföljning av kunnig allmänläkare med bl.a. årliga blodtryckskontroller och kvinnor rekommenderas särskilda bröstkontroller mellan 30–50 år.

Remissversion

4.2.1.4 TSC

Tuberös skleros förekommer hos 1/10 000 och misstänks om man har olika kombinationer av bindvävstumörer (rhabdomyom, subependymom, kortikala tuber, angiomyolipom, lymphangioleiomyomatos angiofibrom) och hudmanifestationer. TSC orsakas av mutationer i *TSC1* eller *TSC2*. En liten andel är somatiska mosaiker och har ofta lite mildare symtom. Individer med TSC har en ökad risk för NET. I två studier fanns pankreas NET hos 4–9 % [4, 5], men även hypofysadenom, hyperparathyroidism, pheochromocytom och carcinoider har rapporterats. Mer information om syndromet och uppföljning finns på http://snpf.barnlakarforeningen.se/vardprogram-2/.

4.3 Ventrikel

De flesta NET i ventrikeln upptäcks i samband med gastroskopi, och ger sällan symtom. De indelas i tre 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, mest märkbart i luftvägarna, urtikaria och astmaliknande symtom, vilket förorsakas av histaminutsöndring (se kapitel 5 Primär prevention). 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.

4.4 Endokrina pankreas

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-Lindaus sjukdom, 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 som ett bifynd vid en DT-undersökning som utförs av någon annan orsak (incidentalom i pankreas). De indelas i funktionella tumörer som har symtom relaterade till det hormon som produceras, eller icke-funktionella tumörer, dvs. tumörer som inte ger hormonrelaterade symtom.

4.5 Duodenum

Duodenala NET kan vara funktionella eller icke-funktionella. 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 %.

Remissversion

4.6 Tunntarm

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 (gastrointestinal stromatumör). 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.

4.7 Appendix

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 kromogranin A och serotonin och hittas av en slump i samband med kirurgi.

Gobletcellscancer (bägarcellscancer) som förekommer i appendix behandlas inte i detta vårdprogram.

4.8 Kolon

Kolon-NET är mycket ovanliga. Medelåldern för debut är cirka 60 år. Ungefär hälften av alla kolon-NET uppkommer i cecum (hög andel EC-celler) och ska betraktas och behandlas som NET i tunntarmen (se avsnitt 11.6 Tunntarm). Spridning till regionala lymfkörtlar ses hos upp till 45 %, och fjärrmetastaser förekommer hos cirka 40 % av alla patienter med kolon-NET. NET i kolon distalt om cecum uppstår dock vanligen inte från EC-celler och bör betraktas som en egen tumörentitet. 5-årsöverlevnaden för kolon-NET är generellt cirka 60 % men vid metastaserad sjukdom sjunker den till cirka 30 %.

4.9 Rektum

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

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.

4.10 Neuroendokrin cancer (NEC)

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

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

Remissversion

KAPITEL 5

Primär prevention

Sammanfattning

Det finns inga kända exogena riskfaktorer (+++) men det finns kända mutationer som predisponerar för utveckling av NET (++++).

Det finns inte några säkra kända riskfaktorer för att utveckla GEP-NET eller NEC. Det finns däremot några kända ärftliga syndrom där utveckling av i första hand NET i bukspottkörteln ingår som en del i sjukdomen (MEN1 och von Hippel-Lindaus sjukdom). I familjer där den genetiska förändringen är känd rekommenderas genetisk testning av personer med risk för att ha ärvt predispositionen för sjukdomen; se 4.2 Ärftlighet vid NET.

NET i tunntarmen kan också förekomma i en ärftlig variant. Här är dock den genetiska bakgrunden inte klarlagd och vi är hänvisade till biokemisk/radiologisk/nuklearmedicinsk undersökning av personer i riskzonen.

Remissversion

KAPITEL 6

Screening av friska anlagsbärare

Rekommendationer

- För tidig identifiering av familjemedlemmar med risk att utveckla NET bör prediktiv anlagsbärartestning erbjudas i familjer med känt ärftligt syndrom och känd mutation. (++++)
- Hormonell screening bör genomföras från sena tonåren vid MEN1 för tidig diagnostik av adenom/tumörer. (++++)
- Vid familjär tunntarms-NET kan screening med kromogranin A övervägas. (+)

6.1 MEN1

MEN1-syndrom är ett syndrom som beror på en genetisk förändring (mutation) i *MEN1*-genen [6]. Denna sitter i kromosom 11 och syndromet nedärvs från en förälder till barn med 50 % sannolikhet. Genen är en så kallad tumörsuppressor-gen, dvs. det protein, menin, som kodas av genen har anti-tumöregenskaper och reglerar tillväxt och utmognad av celler. Vid MEN1-syndrom är därmed proteinet förändrat så att det saknar, eller har försämrade, anti-tumöregenskaper. Mutationen ger sig till känna framför allt i paratyreoidea, hypofys och pankreas (endokrina) ö-celler. Paratyreoidea-körtlarna blir förstorade (hyperplasi) och överaktiva vilket resulterar i hyperparatyreoidism, dvs. ett rent endokrint problem. I hypofysen och pankreas bildas tumörer som ofta är hormonellt aktiva och således ger både hormonella besvär och tumörsjukdom. Hypofystumörer kan genom sitt läge ge skador på synnerverna även om tumörerna i sig är benigna. I pankreas däremot blir tumörerna oftast maligna, och kan metastasera, när de når en viss storlek. I sällsynta fall kan tumörer bildas även i andra endokrina celler i t.ex. binjurar, tymus eller luftvägar/lungor. Dessutom finns en liten ökad risk för icke-endokrina tumörer såsom meningeom och leiomyom. Penetransen är hög; oftast uppträder hyperparatyreoidism först; många insjuknar redan vid 20–30-årsålder, och nästan alla har biokemiska tecken på hyperkalcemi vid 40-års ålder, även om symtomen kan uppstå senare. Hypofystumör och pankreas-NET kan uppstå senare i livet.

Misstanke om MEN1 hos tidigare odiagnostiserad patient kan uppkomma i flera olika situationer, se 11.4.2 Diagnostik. Då utförs biokemisk screening och genetisk utredning, se 11.4.2.1 Laboratorieundersökningar, för att bekräfta diagnosen. MEN1-diagnosen anses kliniskt säkerställd om patienten i) uppvisar minst två av de tre vanligaste manifestationerna, dvs. hyperparatyreoidism, hypofystumör och pankreas-NET (eller annan GEP-NET), även utan påvisbar mutation, eller ii) patienten har en manifestation och samtidigt påvisad *MEN1*-mutation. Observera att i cirka 10 % av kliniskt säkerställd MEN1 (enligt ovan) kan man ännu inte påvisa någon mutation i *MEN1*-genen. En del av dessa personer har en *MEN1* mutation som inte kan detekteras med dagens metoder; någon procent har mutation i *CDKN1B* och en del är så kallade

Remissversion

fenokopior som inte har MEN1. Framför allt personer äldre än 50 år med hypofystumör och hyperparathyroidism (särskilt om den botas med kirurgi) och som saknar familjehistoria för endokrina tumörer har liten sannolikhet att ha MEN1 [7, 8].

När diagnosen MEN1 har verifierats genetiskt, bör patienten erbjudas remiss för information om ärftlighet och familjeutredning till exempel via mottagning för klinisk genetik som finns på varje universitetssjukhus (vårdnivå C). Släktingar rekommenderas bli erbjudna anlagstest och de som bär på familjens mutation (friska anlagsbärare) kan erbjudas screening enligt nedan.

Patienter med *MEN1*-mutation ska följas hela livet (vårdnivå C) med regelbundna biokemiska och radiologiska kontroller från 15 års ålder för att upptäcka och åtgärda en utvecklad hyperparatyreoidism respektive begynnande tumörutveckling i olika organ. Kontrollerna omfattar biokemiska tester och radiologi som anpassas till ålder för att minska stråldoserna. En lämplig metod för att följa pankreas är endoskopiskt ultraljud (som har hög känslighet för små tumörer i pankreas) eller MRT.

Kontroller enligt nedan från 15 års ålder och livslångt för alla anlagsbärare av en *MEN1* mutation:

Årlig klinisk kontroll

Årlig biokemisk screening med:
S/P:
PTH
Ca
IGF-1
Prolaktin

Fastande:
Gastrin (± pH i magsäcken)
Glukos
Insulin
PP (pankreaspolypeptid)
Glukagon
(Kan inkludera Kromogranin A och VIP).

Bilddiagnostik:
MR-hypofys vart tredje år
CT thorax och MRbuk (bronker, thymus, ventrikel, pankreas, binjurar) – minst vart tredje år
Endoskopiskt ultraljud kan utgöra ett alternativ till MR-buk.

Om biokemisk avvikelse utan fynd på MR, komplettera med endoskopiskt ultraljud (som är bättre på att upptäcka små tumörer i pankreas). Om dyspeptiska symtom komplettera med gastroskopi (ventrikel, duodenum) [6, 9].

Patienter med en behandlingskrävande sjukdomsmanifestation följs var 6:e månad med biokemi och radiologi, eventuellt tätare vid behov. För särskilda frågeställningar behöver somatostatinreceptor-PET-DT utföras.

För förstagradssläktingar till en individ med klinisk MEN1, där sjukdomsdebuten skett före 50 års ålder, utan familjehistoria och där *MEN1*-mutation inte kunde påvisas efter både DNA

Remissversion

sekvensering och deletionstest finns inga internationella riktlinjer för uppföljning. En möjlighet är att utföra biokemisk screening vartannat år från 15 år till 40 år. Eftersom individer med MEN1 nästan alltid uppvisar hyperkalcemi vid denna ålder, kan kontrollerna då avslutas och diagnosen MEN1 i familjen är att betrakta som mycket osannolik.

6.2 Familjär tunntarms-NET

Idag finns ingen känd genetisk orsak till hereditär tunntarms-NET och därför är genetisk utredning inte möjlig. Enstaka fall utan familjehistoria behöver inte uppföljning avseende ärftlighet.

I ett fåtal familjer med två förstagradssläktingar med tunntarms-NET kan man misstänka en familjär form. För de som är förstagradssläktingar (föräldrar, syskon, barn) till en individ med tunntarms-NET kan man då överväga provtagning för analys av kromogranin A, samt vid stigande värden eller symtom som kan tyda på utveckling av en tumör, undersökning med somatostatinreceptor-PET-DT.

Remissversion

KAPITEL 7

Symtom och tidig utredning

Sammanfattning

NET och NEC karakteriseras av produktion av hormoner som är peptider eller aminer. (++++)

NET delas in i funktionella (producerar symtomgivande hormoner) och icke-funktionella (producerar hormoner som inte ger upphov till symtom). (++++)

Rekommendationer

Utredningen bör bestå av

- nivåbestämning av generella (kromogranin A) och specifika (5HIAA, gastrin, insulin m.fl.) hormoner i blod eller urin (++++)
- MRT eller DT (++++)
- ultraljud med biopsi för histopatologisk diagnostik (++++).

7.1 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.

7.2 Ärftlighet

Vid misstanke om ärftlig form av NET är det viktigt att erbjuda genetisk testning till indexpatienten med syfte att kunna skräddarsy ett uppföljningsprogram för patienten själv och kunna erbjuda anlagstest och kontroller även för släktingar. Klinisk Genetik på varje universitetssjukhus hjälper till med information och familjeutredning när en sjukdomsorsakande mutation har påvisats, se 4.2 Ärftlighet vid NET.

Remissversion

7.3 Symtom och kliniska fynd

7.3.1 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, som inte dräneras via vena portae. Karcinoidsyndromet är således en sen manifestation av sjukdomen. Ett annat vanligt symtom vid tunntarms-NET är attackvisa buksmärtor (subileus/ileus) som tecken på passagehinder eller cirkulationspåverkan i tarmen.

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 blåröd 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 bronkobstruktion. Denna kan bli allvarlig då hormoninsöndringen stimuleras av astmabehandling med sympatikomimetika.

7.3.2 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, bronkobstruktion 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.

7.3.3 Diarré

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

Vid tunntarms-NET kan genesen vara multifaktoriell; se vidare 11.6 Tunntarm. NET från pankreas ö-celler 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

Remissversion

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 försämrad fettabsorption. NET i kolon och rektum har sällan symtomgivande hormonöverproduktion men kan ge diarré (ibland blodig) på grund av lokal tumörreaktion. Glukagonproducerande tumörer i pankreas har också diarré som delmanifestation.

7.3.4 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.

7.3.5 Abdominell angina

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

7.3.6 Epigastralgier, dyspepsi

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

7.3.7 Gastrointestinal blödning

Gastrointestinala NET kan i sällsynta fall 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.

7.3.8 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.

7.3.9 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.

”Väderbitet utseende” i form av telangiektasier och kronisk blåröd missfärgning av ansiktet blir ofta resultatet av långvarig exponering för vasoaktiva hormoner och ses främst vid tunntarms-NET.

Remissversion

7.3.10 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.

7.3.11 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).

7.3.12 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.

7.3.13 Hyperglykemi

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

7.3.14 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.

7.3.15 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.

7.3.16 Hjärtsvikt

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

7.3.17 Obstruktiva besvär

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

Remissversion

7.4 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Följande symtom ***utan annan uppenbar orsak*** ska föranleda misstanke om NET:

- flush
- bestående diarréer, mer än 3 månader
- återkommande Helicobacter pylori-negativa magsår
- hypoglykemi hos icke-diabetiker
- misstänkt karcinoid hjärtsjukdom (högersidig klaffsjukdom)
- bilddiagnostiskt fynd som ger misstanke om neuroendokrin buktumör.

Vid misstanke ska p-kromogranin A tas (observera att bl.a. protonpumpshämmare kan höja kromograninnivåerna och bör vara utsatt minst två veckor före provtagning).

Vid förhöjt p-kromogranin A, remittera till mottagning med neuroendokrin kompetens (filterfunktion).

Normalt p-kromogranin A utesluter inte neuroendokrin tumör. Om stark klinisk misstanke kvarstår bör patienten diskuteras med specialist med neuroendokrin kompetens.

Vid anamnes på attacksymtom med misstanke om hypoglykemi, ta även glukos. Vid patologiska värden, remittera till endokrinologmottagning.

7.5 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke

Diagnosen NET kan vara svår att ställa. Vid misstanke ska kromogranin A tas (observera att bl.a. protonpumpshämmare kan höja kromograninnivåerna och bör vara utsatt minst två veckor före provtagning). Det är inte säkert att kromogranin A är förhöjt, och de flesta patienter med förhöjt kromogranin A har inte NET. En vanlig benign orsak till förhöjt kromogranin A är kronisk atrofisk gastrit, och för att avgöra om detta är orsaken till det patologiska värdet bör gastroskopi med multipel biopsitagning genomföras. Om patienten uppvisar typiska symtom för NET och har förhöjt kromogranin A bör man skicka remiss till mottagning med neuroendokrin kompetens för vidare utredning (välgrundad misstanke).

Om kromogranin A är normalt men misstanken om NET kvarstår kan man komplettera med mer riktad provtagning. Denna måste då grunda sig på vilken slags NET man misstänker.

- Vid misstanke om tunntarms-NET, t.ex. hos en patient med långvarig diarréproblematik och/eller flush, tas blodprov för 5-HIAA-analys (analysen utförs nu på några universitetssjukhus), alternativt samlas urin för analys av 5-HIAA.
- Vid hormonella symtom som inger misstanke om pankreas-NET genomförs provtagning av specifika hormoner, t.ex. gastrin vid misstanke om gastrinom, t.ex. hos patient med upprepade magsår (observera att atrofisk gastrit även här ger kraftigt förhöjda nivåer utan tumörsjukdom), insulin/proinsulin och glukos vid misstanke om insulinom när en patient uppvisar hypoglykemier (helst i samband med attack eller vid långfasta), glukagon vid misstanke om glukagonom osv.
- Vill man driva utredningen ytterligare kan bilddiagnostik i form av DT eller MRT alternativt somatostatinreceptor-PET-DT genomföras. Innan man beställer en somatostatinreceptor-PET-DT bör dock kontakt tas med NET-specialist för diskussion om man inte känner sig övertygad om att patienten verkligen har en NET.

Remissversion

KAPITEL 8

Diagnostik

Rekommendationer

- Tumörvävnad ska färgas immunhistokemiskt för kromogranin A för att säkerställa NET-diagnos. (++++)
- Analys av generella hormoner (t.ex. kromogranin A) och specifika hormoner (t.ex. 5-HIAA, gastrin, insulin m.fl.) i blod och urin ska användas för att ställa korrekt diagnos och följa upp given behandling. (++++)
- MRT eller DT i tre faser med iv kontrastförstärkning samt somatostatinreceptor-PET-DT ska användas för att kartlägga tumörutbredning. (++++)
- Somatostatinreceptor-PET-DT är förstahandsmetod för att påvisa somatostatinreceptoruttryck. (++++)

8.1 Biokemisk diagnostik

8.1.1 Inledning

Patienter med NET har generellt en lång förväntad överlevnad. Diagnostiken baseras på biokemi, histopatologi (se kapitel 9 Histopatologi), radiologi och nuklearmedicinska undersökningar. Kromogranin A är en generell markör och används för både biokemisk och immunhistokemisk diagnostik. Den radiologiska diagnostiken baseras vanligen på en DT- eller MRT-undersökning. Den nuklearmedicinska utredningen baseras framför allt på tumörcellernas uttryck av somatostatinreceptorer.

Den biokemiska diagnostiken vid NET 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 given behandling.

Man bestämmer vanligen plasmakoncentrationen efter en natts fasta, och mäter ofta koncentrationen av hormoner eller dess metaboliter i dygnssamlingar av urin [10].

Man kan dela in hormoner i generella och specifika, där kromogranin A är en generell tumörmarkör för NET. Detta betyder att kromogranin A uttrycks i alla neuroendokrina celler med hormoninnehållande granulae 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.

Remissversion

8.1.2 Generella markörer

8.1.2.1 Kromogranin A

P-kromogranin A är en av våra mest använda biokemiska markörer för NET även om den inte är helt specifik för denna tumörgrupp. Kromogranin 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 kromogranins funktion. I cellen tror man att det har en stabiliserande funktion i granulae medan olika fragment av proteinet har vitt skilda effekter i cirkulationen.

Hos den enskilda patienten speglar plasmakoncentrationen för kromogranin A tumörbördan väl när patienten är obehandlad. Kromogranin 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 kromogranin A förändringar i tumörbördan och används därför för att utvärdera behandlingseffekten. Behandling med somatostatinanaloger leder vanligen till att kromogranin A-nivåerna sjunker utan att tumörbördan påverkas.

För att kunna utvärdera kromogranin A måste man vara medveten om att det finns flera tillstånd som orsakar förhöjda värden av kromogranin 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 kromogranin A-värdena av avsaknad av syraproduktion i ventrikeln, vilket leder till kompensatoriskt ökad gastrinproduktion. Andra icke tumörrelaterade orsaker till förhöjda kromogranin A-värden är nedsatt njurfunktion, leversvikt, hjärtsvikt, stress och inflammatorisk tarmsjukdom. Av detta följer att majoriteten av personerna med förhöjt kromogranin A inte lider av NET.

8.1.2.2 Neuronspecifikt enolas (NSE)

NSE används vid en del kliniker 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.

8.1.3 Specifika markörer

8.1.3.1 Serotonin (5-hydroxiindolättiksyra, 5-HIAA)

5-hydroxiindolättiksyra är en metabolit av serotonin och en av hörnstenarna vid diagnostik och monitorering av NET i tunntarmen. Hittills har man låtit patienten samla 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. Under senare tid har dock flera universitetssjukhus satt upp en metod för att mäta 5-HIAA i serum och denna metod rekommenderas nu då den dels är enklare för patienten, dels inte leder till felaktiga värden på grund av att patienten missat att samla all urin under ett dygn. Det finns också andra osäkerhetsfaktorer när det gäller 5-HIAA: värdet påverkas t.ex. av intaget av serotoninhaltig föda (se nedan). Patienten bör instrueras att hålla vissa kostrestriktioner under insamlingsperioden och undvika vissa livsmedel, nikotin och alkohol eftersom dessa kan påverka värdena.

Remissversion

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

8.1.3.2 Gastrin

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

Observera att majoriteten av patienter med förhöjda nivåer av gastrin och kromogranin A inte har gastrinom. En mycket vanligare orsak är antingen behandling med PPI eller kronisk atrofisk gastrit, se 11.2 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.

8.1.3.3 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 inneliggande 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.

8.1.3.4 Glukagon

Glukagon analyseras vid misstanke om glukagonom.

8.1.3.5 Vasoaktiv intestinal peptid, VIP

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

8.1.3.6 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.

8.1.3.7 Adrenokortikotropt hormon, ACTH

ACTH analyseras vid misstanke om ektopisk ACTH-producerande NET som orsak till Cushings syndrom. Hyperglykemi hos tidigare icke-diabetiker kan vara symtom på detta.

8.1.3.8 Kalcitonin

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

Remissversion

8.1.3.9 Somatostatin

Somatostatin analyseras vid misstänkt somatostatinom.

8.2 Endoskopi

Endokrina tumörer i ventrikel och duodenum diagnostiseras vanligen via gastroskopi.

Vid utredning av pankreas-NET har gastroskopi med EUS (endoskopiskt ultraljud) ofta högre känslighet än radiologi och rekommenderas därför särskilt vid svårlokaliserade tumörer.

Skopins roll vid diagnostik av tunntarms-NET är oklar. Ibland kan man diagnosticera en tunntarms-NET via koloskopi om tumören ligger nära valvula Bauhini. Skopi av tunntarmen utförs sällan. Kapselendoskopi kan ibland vara ett bra instrument för att finna en NET i tunntarmen om det finns särskilda skäl att lokalisera primärtumören preoperativt, men risken för stenos i tarmen och att kapseln därför fastnar måste beaktas.

I utredningen av kolorektala NET har kolo- och rektoskopin en viktig roll och även här kan rektalt ultraljud vara av värde. Endoskopi är ofta det enda sättet att få en biopsi av primärtumören.

8.3 Radiologisk diagnostik

DT är förstahandsmetod för att fastställa tumörens utbredning, utvärdera behandling och visualisera återfall [11].

Lever och pankreas bör undersökas före (nativt) och under intravenös kontrastförstärkning i sen artärfas (portavensinflödesfas) samt hela buken i venfas, så kallad trefasundersökning. DT av thorax inkluderas alltid initialt och även fortsättningsvis vid spridning till thorax. 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 och diffusionsviktade sekvenser erbjuder generellt bättre diagnostik än DT och väljs i första hand om det lokalt finns kapacitet för detta. Detta gäller också metastasdetektion i skelettet för vilket DT är en bristfällig metod. Vid många sjukhus saknas emellertid tillräcklig MRT-kapacitet, och användning av MRT begränsas därför till de fall där tumördetektion, avgränsning eller karakterisering är osäker med DT. Även unga patienter med förväntad lång överlevnad som man inte vill utsätta för stråldosen från upprepade DT-kontroller bör undersökas med MRT. Ett typexempel på detta är pankreasdiagnostik vid MEN1 där MRT också är att föredra på grund av metodens höga känslighet. Små lungmetastaser kan dock missas med MRT på grund av den lägre rumsupplösningen jämfört med DT av thorax som i aktuella fall därför bör väljas och utföras med låg stråldos.

I.v. kontrastförstärkt MRT är också bättre än DT för diagnostik av hjärnmetastaser.

Kontrastförstärkt ultraljud har visat sig vara mycket användbart för visualisering av levermetastaser, karakterisering av oklara DT-fynd samt vägledning av biopsier och ablation av levermetastaser.

Remissversion

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. EUS bör utföras vid ventrikel- och rektum-NET > 1cm för att bedöma invasionsdjup. Peroperativ ultraljudsundersökning används vid lever- och pankreaskirurgi (obligatoriskt vid MEN1) och för att lokalisera små duodenal-NET samt i samband med ablation av levermetastaser.

8.4 Nuklearmedicinsk diagnostik

Under de senaste åren har PET-DT med gallium-68 (^{68}Ga)-märkta somatostatinanaloger i hög grad ersatt somatostatinreceptorskintigrafi för molekylär avbildning av låggradiga NET. De vanligast använda preparationerna är ^{68}Ga-DOTA-TOC och ^{68}Ga-DOTA-TATE som tillåter PET-DT-undersökning ½–1 timme efter injektion och ger mycket hög rumsupplösning och bildkontrast. På grund av den avsevärt mycket bättre diagnostiken med PET-DT än med skintigrafi måste aktuella patienter remitteras till PET-DT vid regionsjukhus om inte metoden är tillgänglig lokalt.

Falskt positiva resultat vid somatostatinreceptor-PET-DT kan förekomma vid inflammation, sårläkning, infektion och andra maligniteter än NET. Ett högt fysiologiskt upptag i processus uncinatus kan ibland försvåra bedömningen vid frågeställningen pankreas-NET. För att dra den fulla nyttan av PET-DT bör DT i samband med PET utföras som en fullt diagnostisk undersökning inkluderande i.v. kontrastförstärkning med samma protokoll som vid en separat DT-undersökning.

En annan PET-spårsubstans för NET-diagnostik är ^{11}C-5-hydroxy-tryptofan (^{11}C-5-HTP) men den utförs bara i Uppsala. ^{11}C-5-HTP-PET-DT utgör en problemlösarmetod för den lilla andel (uppskattningsvis 5–10 %) patienter där inte somatostatinreceptor-PET-DT är tillräckligt. ^{18}F-L-DOPA är en annan tillgänglig spårsubstans för PET-DT och är närmast tillgänglig i Lund men används även i Åbo, Finland och i Århus, Danmark. ^{68}Ga-NOTA-exendin-4 är en nyutvecklad PET-spårsubstans som visat sig kunna påvisa insulinom med hög känslighet; metoden utförs för närvarande endast i Uppsala i studieform [12].

För NET G2 med Ki67-index > 15 % och NEC som i regel uttrycker betydligt färre eller inga somatostatinreceptorer är metabolisk ^{18}FDG-PET-DT ofta positiv. Det finns emellertid ett stort överlapp därvidlag, vilket innebär att vissa höggradiga NET kan ha ett tydligt somatostatinreceptoruttryck och att låggradiga tumörer kan ha ^{18}FDG-upptag. Som tumregel brukar NET med Ki67-index > 15 % lämpa sig bättre för PET-DT med ^{18}FDG. Finns det möjlighet kan man dra fördel av den komplementära diagnostiska informationen och låta alla patienter med G2-NET genomgå PET-DT med både ^{68}Ga-DOTA-TOC/TATE och ^{18}FDG. Förekomsten av ^{18}FDG-positiv NET har visat sig korrelera med sämre överlevnad jämfört med patienter med ^{18}FDG-negativa tumörer.

Remissversion

KAPITEL 9

Histopatologi

Rekommendationer

- För en korrekt histopatologisk diagnos av NET krävs biopsi eller operationsmaterial; finnålsaspirat bör inte användas. (+++)
- Tumörmaterialet ska färgas för synaptofysin och kromogranin A samt specifika hormoner eller markörer. (++++)
- Proliferationsmarkören Ki67-index är avgörande för en korrekt gradering av tumören. (++++)
- Tumören bör klassificeras enligt TNM version 8. NET graderas i mag-tarmkanalen enligt WHO 2019 (Digestive System, här benämnt GI-WHO 2019).
- Appendix-NET bör förutom enligt GI-WHO 2019 även klassificeras enligt ENETS 2016.

9.1 Inledning

NET består av tumörceller som har likheter med mag-tarmkanalens normala 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 kromogranin A och synaptofysin, samt specifika hormonprodukter. NET kan ofta identifieras genom ett typiskt växtmönster i rutinfärgade snitt (H&E), men diagnosen ska bekräftas med immunhistokemisk färgning för kromogranin A och synaptofysin. Vid histopatologisk diagnostik av NET i mag-tarmkanalen ska den aktuella GI-WHO-klassifikationen (2019) följas [13]. WHO:s klassifikation har två huvudgrupper av neuroendokrina tumörer i mag-tarmkanalen:

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

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

Remissversion

Grad	Histologisk differentieringsgrad	Ki67-index (%)	Mitosräkning (per 10HPF)**	Benämning
Grad 1	Väl differentierad	≤ 3	< 2	NET G1
Grad 2	Väl differentierad	3–20	2–20	NET G2
Grad 3	Väl differentierad	> 20	> 20	NET G3*
Grad 3	Lågt differentierad	>20	>20	NEC*

* För särskiljande av dessa entiteter kan patologen förutom bedömning av den histologiska differentieringsgraden även nyttja immunhistokemisk analys avseende P53 och RB, som uppvisar aberrant infärgningsmönster (dvs utbredd positivitet för P53 och/eller negativitet för RB) i NEC medan NET G3 oftare ses med motsatt immunfenotyp (dvs heterogen P53-färgning och välbevarad RB-immunoreaktivitet). ** Mitosräkning bestäms genom att räkna mitoser i rutinfärgande snitt. Antalet mitoser per 2 mm^2 räknas i områden av tumören med högst mitosförekomst. Räkningen görs på 10 mm^2 (tidigare angivet som 50 HPF) men redovisas som antalet mitoser/2 mm^2.

Andelen positiva tumörceller (%) räknas i områden av tumören som har högst nukleär inmärkning [14]. Beräkningen görs på 500–2 000 tumörceller där det högre antalet celler bör värderas vid lågt Ki67-index (t.ex. vid distinktionen mellan G1 och G2). Ki67-index anges med en decimal och avrundas enligt gängse regler till heltal. Överväg användandet av dubbelfärgning CD45/Ki67-index för särskiljandet av proliferativa tumörceller från lymfocyter för att undvika falskt förhöjda värden i tumörer med riklig inflammatorisk komponent, t.ex. appendix-NET.

2019 års GI-WHO-klassifikation 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. Beräkning av Ki67-index genom visuell inspektion (”eye-balling”) är behäftat med stor osäkerhet och rekommenderas inte.

Ett PAD för NET/NEC ska innehålla

- tumörens anatomiska lokalisation och eventuell multifokalitet
- tumörstorlek (största diameter anges i mm)
- morfologisk beskrivning av tumören, dess utbredning och relation till resektionsytor (radikalitet)
- immunhistokemiska resultat för generella neuroendokrina markörer (kromogranin A, synaptofysin) och specifika celltypsmarkörer (aminer, peptider)
- Ki67-index och mitosräkning
- WHO-gradering
- TNM-klassning, version 8 [15], (inklusive antal positiva körtlar/totalt antal körtlar, storlek på största metastas och förekomst av periglandulär växt).

Remissversion

Rekommenderade specifika markörer efter tumörlokalisation:

Tumörlokalisation	Antikropp mot
Ventrikel	**Rutinmässigt**: Gastrin, vesikulär monoamintransportör typ 2 (VMAT2) **Vid behov**: Serotonin (5HT), ghrelin
Duodenum	**Rutinmässigt**: Gastrin, somatostatin, serotonin (5HT) **Vid behov**: S-100
Tunntarm	**Rutinmässigt**: Serotonin (5HT)
Appendix	**Rutinmässigt**: Serotonin (5HT) **Vid behov**: Enteroglukagon, pankreas polypeptid (PP)
Kolon och rektum	**Rutinmässigt**: GLP1 **Vid behov**: Peptid YY
Pankreas	**Rutinmässigt**: Gastrin, insulin, glukagon, somatostatin, pankreas polypeptid (PP) **Vid behov**: Kalcitonin, ACTH, VIP, serotonin

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), kolecystokinin 1- och 2-, VIP- (VPAC1), bombesin- och NPY-receptorer. Organspecifika transkriptionsfaktorer såsom PDX1 (gallvägar/övre GI-kanalen) samt CDX2 (nedre GI-kanalen) kan vara av värde för att klarlägga ursprungslokal vid metastasering utan känd primärtumör. Neuroendokrina markörer av den andra generationen (ex. ISL1, INSM1 och secretagogin) har i flera publikationer visat sig ha tilläggsvärde vid bedömningen avseende neuroendokrina tumörer, inte minst för bedömning av ursprungslokal.

9.2 Ventrikel

NET i ventrikeln är som regel sporadiska tumörer men kan ibland ses som en del av MEN1 och Zollinger-Ellisons syndrom [16-18]. 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). GI-WHO 2019 indelar ventrikelns ECL-cells-NET i tre grupper:

9.2.1 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.

Remissversion

9.2.2 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.

9.2.3 Typ 3: Sporadisk ECL-cells-NET

Solitär NET av grad G1–3 i corpus-/fundusslemhinna, vilken som regel inte är atrofisk och saknar ECL-cellshyperplasi. En majoritet av tumörerna uppvisar lokaliserad växt.

9.2.4 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.

9.3 Endokrina pankreas

NET i pankreas förekommer såväl sporadiskt som familjärt (MEN1, von Hippel-Lindaus sjukdom, neurofibromatos-1, tuberös skleros). Vid familjär sjukdom ses ofta multipla tumörer. NET i pankreas är ofta av grad G1–2 och kan uppvisa B- (insulin-), A- (glukagon-), D- (somatostatin-), PP- (pankreaspolypeptid-) eller G (gastrin-) cellsdifferentiering. 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 ovanlig.

Pankreatiska NETs med Ki67-index > 20 % har i den endokrinaWHO-klassifikationen från 2017 fått en ny indelning, precis som övriga NETs i GI-kanalen fått i GI-WHO 2019. Man kan nu dela in gruppen G3 i högt differentierad NET G3 och lågt differentierad NEC:

- Väl differentierad NET (G1, G2, G3) har ringa eller måttlig grad av cellulär atypi, organoidt växtsätt, saknar nekros och har låg mitotisk aktivitet. Immunhistokemi visar lågt uttryck av p53 och sällan bortfall av retinoblastoma protein (RB), men ibland avsaknad av immunoreaktivitet för ATRX eller DAXX. NET G3 har proliferation med Ki67-index ≥ 20 % och någon exakt övre gräns finns inte. Vanligen är dock mitosräkning ≤ 20/2 mm^2 och Ki67-index ≤ 55 % enligt endokrina WHO 2017.
- Lågt (poorly) differentierad neuroendokrin cancer NEC visar uttalad cellulär atypi, tumörnekros och har mitosräkning > 20/10 HPF och/eller Ki67-index > 20 %. Dessa tumörer ses ofta med utbredd immunoreaktivitet mot p53 och/eller avsaknad av RB-immunoreaktivitet, indikerandes underliggande mutation i endera gen. ATRX- och DAXX-immunoreaktiviteten är oftast välbevarad, då pankreatisk NEC sällan uppvisar mutation i dessa gener. Molekylärgenetisk analys av dessa gener är inte explicit rekommenderad, men detta kan möjligen förändras i en snar framtid då molekylärgenetiska applikationer blir alltmer etablerade på landets universitetssjukhus och till stor del kan tänkas ersätta och/eller komplettera immunhistokemiska analyser.

Remissversion

9.4 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-) cellsdifferentiering. En speciell typ av NET, gangliocytiska paragangliom, förekommer i ampullregionen. Flertalet NET i duodenum är lokaliserade vid diagnos.

9.5 Jejunum och ileum

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

9.6 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 kallade bägarcellscarcinom (tidigare benämnda ”gobletcellcarcinoid”) räknas inte till gruppen NET, och klassas enligt GI-WHO 2019 som adenokarcinom eller blandad exokrin-endokrin cancer.

För att man ska kunna följa rekommendationerna från European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) behöver NET i appendix graderas förutom enligt TNM 8 även enligt ENETS 2016 [19]. En viktig aspekt är här invasionsdjupet i mesoappendix, som skall negeras alternativt anges i millimeter då detta har prognostisk betydelse. Således bör två separata pTNM-klassifikationer upprättas för NET i appendix, varpå ansvarig kliniker därefter kan följa det mest avancerade T-stadium som anges.

Skillnader i T-stadiumindelning enligt TNM 8/American Joint Committee on Cancer (AJCC) respektive ENETS 2016 (N- och M-stadium är identiska och beskrivs inte här):

T-stadium	ENETS 2016	TNM 8/AJCC
TX	Primärtumören kan inte utvärderas.	Primärtumören kan inte utvärderas.
T0	Ingen primärtumör kan återfinnas.	Ingen primärtumör kan återfinnas.
T1	Tumör är ≤ 1 cm med invasion av submukosa och muscularis propria.	Tumören är ≤ 2 cm.
T2	Tumör ≤ 2 cm med infiltration av submukosa, muscularis propria och/eller minimal (≤ 3 mm) infiltration av subserosa och/eller mesoappendix.	Tumören är > 2 cm men ≤ 4 cm.
T3	Tumör > 2 cm och/eller extensiv (> 3 mm) infiltration av subserosa och/eller mesoappendix.	Tumören är > 4 cm eller med subserosal invasion eller invasion av mesoappendix.
T4	Tumören invaderar viscerala peritoneum (serosan) eller andra närliggande organ.	Tumören perforerar peritoneum eller invaderar direkt andra organ eller andra strukturer (t.ex. bukvägg, muskulatur).

Remissversion

9.7 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-) cellsdifferentiering.

9.8 Anus

Anal NET är mycket ovanligt förekommande, och den vetenskapliga litteraturen avseende denna tumörform är begränsad till mindre fallserier och fallrapporter. De allra flesta fallen utgörs av lågt differentierade NECs med hög proliferation och dålig prognos. En andel fall är kopplade till högrisk-HPV, och härvidlag kan immunhistokemisk analys avseende P16 och/eller HPV-PCR på paraffininbäddat material vara av diagnostiskt tilläggsvärde.

9.9 Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN)

Den tidigare diagnosen mixed adenokarcinom-neuroendocrine cancer (MANEC) ersätts i endokrina WHO 2017 och GI-WHO 2019 av begreppet mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN). Fortfarande gäller att respektive tumörkomponent ska vara ≥ 30 % av tumörcellsandelen. Varje tumörkomponent skall graderas för sig. I regel är MiNEN blandformer mellan adenomkarcinom och NET/NEC, men kan även ses som blandformer av skivepitelcancer och NET/NEC (ffa i esofagus och i anus). Då diagnosen bygger på uppskattning av tumörcellsandel är det viktigt att operationsmaterialet är tillvarataget i sin helhet till mikroskopi (så långt detta är praktiskt möjligt). Av samma skäl skall diagnosen inte kategoriskt ställas på biopsimaterial – även om man kan misstänka MiNEN även på mellannålsmaterial. MiNEN har rapporterats i en rad olika organ, men ses företrädesvis i pankreas, appendix, kolon och rektum.

MiNEN skapar rent empiriskt viss nomenklatur-förvirring, och är inte sällan föremål för eftergranskning på endokrinpatologiskt tertiär-center. För att begreppet ska bli mer lättbegripligt så bör patologen utvärdera huruvida den aktuella lesionen kan utgöras av en kollisionstumör, en komposit MiNEN eller en amfikrin MiNEN [20]. Kollisionstumörer kan misstänkas när man observerar två angränsande tumörpopulationer med separat morfologi och topologi (enbart fokal tillblandning). Biologiskt motsvarar detta två separata tumörer med olika klonalt ursprung, och skall således inte betraktas som en äkta MiNEN. Komposit MiNEN är den klassiska formen av MiNEN och ses med utbredd tillblandning mellan de två tumörcellspopulationerna, medan den ytterst ovanliga amfikrina varianten är en histologiskt homogen tumörcellspopulation med utbredd immunoreaktivitet (>70%) för vardera neuroendokrina och adenomkarcinom-markörer.

Samtliga MiNENs bör undersökas grundligt med neuroendokrina markörer (exempelvis kromogranin A, synaptofysin och CD56) för att bättre uppskatta tumörcellsandelar.

Remissversion

Diagnos	Neuroendokrin komponent (% celler)	Icke-neuroendokrin komponent (% celler)
Icke-neuroendokrin neoplasi med fokal neuroendokrin differentiering	≤30%	≥70%
MiNEN*	≥30 %	≥30%
Neuroendokrin neoplasi med fokal icke-neuroendokrin differentiering	≥70%	≤30%

* Vid övervägandet av denna diagnos, observera att denna entitet kan sammanblandas med kollisionstumör enligt texten ovan.

9.10 TNM-klassifikation av NET (8:e utgåvan)

Denna klassifikation gäller i GI-kanalen för NET G1, G2 och G3. NEC (lågt differentierad) i GI-kanalen och pankreas TNM-klassificeras som adenomkarcinom på respektive plats (TNM för detta anges ej här). MiNEN-diagnoser skall TNM-klassificeras utifrån den icke-neuroendokrina komponenten (adenomkarcinom/skivepitelcarcinom) för respektive organ.

9.10.1 Ventrikel

Primärtumör (T)

TX	Primärtumören kan inte utvärderas.
T0	Ingen primärtumör kan återfinnas.
T1	Tumören invaderar lamina propria eller submukosan och är ≤ 1 cm.
T2	Tumören invaderar muscularis propria eller är > 1 cm.
T3	Tumören penetrerar subserosan.
T4	Tumören invaderar viscerala peritoneum (serosan) eller andra organ eller strukturer.

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

9.10.2 Pankreas

Primärtumör (T)

TX	Primärtumören kan inte utvärderas.
T0	Ingen primärtumör kan återfinnas.
T1	Tumören är begränsad till pankreas[a] och är ≤ 2 cm.
T2	Tumören är begränsad till pankreas[a] och är > 2 cm men ≤ 4cm.
T3	Tumören är begränsad till pankreas[a] och är större än 4 cm eller tumör som invaderar duodenum eller gallvägar.
T4	Tumören invaderar viscerala peritoneum (serosan) eller andra organ eller strukturer.

[a]Invasion av adherent peripankreatisk fettvävnad accepteras men ej invasion av andra organ.

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

Remissversion

9.10.3 Duodenum, ampulla

Primärtumör (T)

TX	Primärtumören kan inte utvärderas.
T0	Ingen primärtumör kan återfinnas.
T1	Duodenum: Tumören invaderar mukosa eller submukosan och är ≤ 1 cm.
	Ampulla: Tumör ≤ 1 cm och begränsad inom sphinkter Oddi.
T2	Duodenum: Tumören invaderar muscularis propria eller är > 1 cm. Ampulla: Tumören invaderar genom sphinktern in i duodenums mukosa eller muscularis propria eller är > 1cm.
T3	Tumören invaderar pankreas eller peripankreatisk fettvävnad.
T4	Tumören invaderar igenom serosan eller in i andra organ.

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

9.10.4 Jejunum och ileum

Primärtumör (T)

TX	Primärtumören kan inte utvärderas.
T0	Ingen primärtumör kan återfinnas.
T1	Tumören invaderar lamina propria eller submukosan och är ≤ 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.
T4	Tumören invaderar igenom serosan eller in i andra organ.

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

9.10.5 Appendix

Primärtumör (T) enligt TNM 8

TX	Primärtumören kan inte utvärderas.
T0	Ingen primärtumör kan återfinnas.
T1	Tumören är ≤ 2 cm.
T2	Tumören är > 2 cm men ≤ 4 cm.
T3	Tumören är > 4 cm eller med subserosal invasion eller invasion av mesoappendix.
T4	Tumören perforerar peritoneum eller invaderar direkt andra organ eller andra strukturer (t.ex. bukvägg, muskulatur).

Remissversion

Primärtumör (T) appendix enligt ENETS 2016

Se avsnitt 9.6 Appendix.

9.10.6 Kolon och rektum

Primärtumör (T)

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

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

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

9.10.7 Regionala lymfkörtlar (N); Ventrikel, pankreas, duodenum, ampulla, appendix, kolon, rektum

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

9.10.8 Regionala lymfkörtlar (N); Jejunum, ileum

NX	Regionala lymfkörtlar kan inte utvärderas.
N0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser.
N1	Färre än 12 regionala lymfkörtelmetastaser. Inga mesenteriella depositioner över 2 cm.
N2	12 eller fler regionala lymfkörtelmetastaser och/eller mesenteriella depositioner över 2 cm.

9.10.9 Fjärrmetastaser (M)

M0	Inga fjärrmetastaser.
M1	Förekomst av fjärrmetastaser.
	M1a Levermetastas(er) enbart.
	M1b Extrahepatiska metastas(er) enbart.
	M1c Lever och extrahepatiska metastaser.

Remissversion

9.10.10 Stadieindelning: Ventrikel, pankreas, duodenum, ampulla, appendix

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2, T3	N0	M0
Stadium III	T4 alla T	N0 N1	M0 M0
Stadium IV	alla T	N0/N1	M1

9.10.11 Stadieindelning: Jejunum, ileum

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2, T3	N0	M0
Stadium III	T4 alla T	alla N N1, N2	M0 M0
Stadium IV	alla T	alla N	M1

9.10.12 Stadieindelning: Kolon, rektum

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

Remissversion

KAPITEL 10

Multidisciplinär konferens

Rekommendation

Alla patienter med NET bör diskuteras vid en multidisciplinär NET-konferens. (++)

Den multidisciplinära konferensen (MDK) syftar till att öka kunskapsöverföringen, vilket i sin tur ökar det gemensamma lärandet mellan yrkesroller och över disciplingränser. Senare studier visar att dessa konferenser på så sätt kan effektivisera 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 skapa en dialog om behovet av utredningar och indikationer för behandling av patienter som remitteras i framtiden. De kan också vara underlag för direkt eller senare registrering i kvalitetsregister på hemsjukhuset eller av föredragande på konferensen.

MDK är en garanti för att GEP-NET-patienterna får en adekvat bedömning av kompetenta personer. Patienternas utredning och behandling ska inte vara beroende av enbart enskilda personers förslag.

Flera kvalitetsregister har med MDK som en viktig kvalitetsindikator som redovisas i SKL:s öppna jämförelser och detta gäller även för GEP-NET. Studier från dessa kvalitetsregister pågår för att klargöra om patienter som diskuterats vid konferenser har en bättre prognos.

MDK för NET ska inbegripa följande specialister med särskild kompetens: patolog/cytolog, bild- och funktionsdiagnostiker (radiolog och/eller nuklearmedicinare), onkolog, endokrinolog samt endokrinkirurg. Vissa av dessa specialiteter kan representeras av en och samma person, utifrån lokala förutsättningar. Ett flertal kringspecialiteter ska finnas tillgängliga då behov uppstår (exempelvis gastroenterolog, kolorektalkirurg/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 MDK.

Remissversion

KAPITEL 11

Behandlingsförberedande diagnostik, behandling och uppföljning

Remissversion

Rekommendationer

- Vid välgrundad misstanke om NET blir diagnostiken beroende av vilken primärtumör som misstänks i första hand. (+++)
- Patienter med NET har en generellt lång förväntad överlevnad och detta bör man ta hänsyn till både när man planerar uppföljning genom aktivt val av framför allt röntgenmetoder samt vid planering av behandling. (++)
- Val av behandling bör ske med hänsyn taget till patientens allmäntillstånd samt förväntad överlevnad och möjlighet till framtida behandling. (++)
- Vid NEC är prognosen generellt dålig och behandlingsstarten bör inte fördröjas av att man inväntar en MDK. (+++)
- Uppföljningen är i många fall livslång då sena återfall är relativt vanliga. (++/+++)

11.1 Inledning

Patienter med NET har en generellt lång förväntad överlevnad, och man måste ta hänsyn till detta när man planerar behandlingen och överväga hur den påverkar patientens livskvalitet samt möjlighet att få annan behandling i framtiden [21]. Det finns många olika behandlingsalternativ och det går inte att ge generella rekommendationer, utan varje patient bör värderas och behandlas individuellt. Detta medför att alla patienter bör bedömas vid en multidisciplinär NET-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 ofta inte ett alternativ, annat än för att undvika lokala komplikationer även om studier som kommit under senare år har påvisat möjligheten till förlängd överlevnad efter kirurgi för selekterade patienter med NEC. När det gäller systemisk behandling har det genomförts ett flertal kontrollerade, randomiserade studier under senare år och det finns i dagsläget en betydligt bättre kunskap kring de olika behandlingar som finns tillgängliga för NET i tunntarm och pankreas än vad som var fallet tidigare.

11.2 Ventrikel

11.2.1 Indelning i subgrupper

11.2.1.1 Typ 1: ECLom associerad med atrofisk gastrit

ECLom typ 1 utvecklas sekundärt till hypergastrinemi beroende på atrofisk gastrit med högt pH. 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.

11.2.1.2 Typ 2: ECLom associerad med Zollinger-Ellisons syndrom

ECLom typ 2 är sekundär till hypergastrinemi (med lågt pH) på grund av Zollinger-Ellisons syndrom (gastrinproducerande tumör). Kan vara en delmanifestation av MEN1. Multipla polypliknande förändringar som i sällsynta fall kan växa invasivt. Metastaser från ECLomet ses hos upp till 5 % av patienterna.

11.2.1.3 Typ 3: Sporadisk NET i ventrikeln

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

11.2.1.4 NEC i ventrikeln

Ventrikel-NEC uppstår som en sporadisk, snabbväxande tumör, se avsnitt 11.10.

11.2.2 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 avsnitt 7.3.2 Atypiskt karcinoidsyndrom). Majoriteten av patienterna med typ 3 och NEC har symtom som vid ventrikelcancer med smärta, viktnedgång och gastrointestinal blödning.

11.2.3 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 (gastrinom) – 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.

Remissversion

11.2.4 Diagnostik

11.2.4.1 Laboratorieundersökningar

För att identifiera neuroendokrint ursprung och typ:

Basnivå:
- P-kromogranin A
- S-gastrin

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

Specialistnivå:
- pH-mätning
- Saltsyrastimuleringstest (remiss till gastroenterologisk enhet)
- 5-HIAA (serum eller urin, utifrån symtom)

11.2.4.2 Endoskopisk utredning

Esofagogastroduodenoskopi med px görs för att identifiera neuroendokrint ursprung, typ, storlek och lokalisation. Px tas både från tumör och från omgivande ventrikelslemhinna för att undersöka förekomst av atrofisk gastrit och prekursorlesioner. Endoskopiskt ultraljud används för att bedöma tumörstorlek och grad av invasion vid tumörer ≥ 10 mm. Vid typ 2 kan man också använda tekniken för att identifiera ett eventuellt gastrinom i pankreas och duodenum.

11.2.4.3 Radiologisk utredning

- Radiologisk utredning är inte indicerad vid ECLom typ 1 om det inte finns starka skäl att misstänka metastasering.
- DT 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 NEC för att identifiera tumörutbredning och eventuella metastaser.
- MRT kan ersätta DT för att undersöka buken och rekommenderas i första hand om MRT-resurser finns och alltid när DT-diagnostiken inte är tillräckligt. Rekommenderas som förstahandsmetod för yngre patienter med förväntad lång uppföljningstid.
- Ultraljud används för att ta biopsier för PAD. Gäller för typ 3 och eventuellt NEC.

11.2.4.4 Nuklearmedicinsk utredning

- Somatostatinreceptor-PET-DT ingår i basalutredningen för att identifiera tumörutbredning samt somatostatinreceptorstatus inför ställningstagande till behandling. Gäller typ 2–3.
- ^{18}FDG-PET-DT rekommenderas vid Ki67-index > 15 %.

11.2.5 Histopatologi, stadium- och gradindelning

Se kapitel 9 Histopatologi.

Remissversion

11.2.6 Multidisciplinär konferens

Alla patienter som diagnostiseras med NET eller NEC bör diskuteras på en multidisciplinär NET-konferens.

11.2.7 Behandling

11.2.7.1 Kirurgisk behandling (se även kapitel 12)

- Typ 1 och 2
  - < 5 mm (T1, stadium I):
    Vanligen endast kontroll, se avsnitt 11.2.8 Uppföljning.
  - 0,5–1 cm (T1, stadium I):
    Polypektomi eller excision med ”sugkoppsteknik” via gastroskop.
  - 1–2 cm (T2, stadium II), utan inväxt i muscularis propria (enligt EUS):
    Polypektomi, endoskopisk mukosaresektion (EMR) eller endoskopisk submukosal dissektion (ESD).
  - Tumör med inväxt i muscularis propria (T2–T3):
    Radikal tumörexcision görs vid invasion i muscularis propria eller djupare samt vid återfall.
  - Antrumresektion kan övervägas i selekterade fall av multipla tumörer vid typ 1.
  - Vid typ 2 tar man ställning till kirurgisk behandling av gastrinom enligt rutinerna för NET i pankreas. Se avsnitt 11.3.6 Behandling.
- Typ 3
  - (vanligen T3/stadium II 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.

11.2.7.2 Systembehandling (se även kapitel 12)

- 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 perniciös anemi.
- Cytostatika
  Vid ventrikel-NET typ 3, särskilt vid hög proliferation enligt Ki67-index (> 10 %), kan cytostatika övervägas vid metastaserad sjukdom, i första hand temozolamid eventuellt i kombination med kapecitabin alternativt streptozocin + 5-FU. NEC i ventrikeln behandlas i analogi med andra NEC, se avsnitt 11.10.7.2 Systemisk behandling (se även kapitel 12).
- Radionuklidbehandling
  - ^{177}Lu-DOTATATE-behandling utförs vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D (grad 1–2).

11.2.8 Uppföljning

- Typ 1: Gastroskopi med eventuellt px görs efter 1 år. Observera att nivåerna av S-gastrin och P-kromogranin A inte har prognostiskt värde och därför kan utelämnas. Om återfall av ECLom inte ses vid den första kontrollgastroskopin bör den upprepas efter ytterligare 2 år.

Remissversion

Om återfall inte heller ses vid den andra kontrollgastroskopin kan kontrollerna i de flesta fall avslutas men hänsyn bör tas till initialt tumörstatus och sjukhistoria.

- Typ 2: Gastroskopi med eventuellt px bör göras årligen och samordnas med kontroll av patientens bakomliggande gastrinom. Om patientens gastrinom kan kontrolleras och gastrinsekretionen hålls normal kan tiden mellan kontrollgastroskopier förlängas. Om patienten botas från sitt gastrinom bör kontrollgastroskopi genomföras efter 1 och 2 år och kan därefter avslutas.
- Typ 3: Kontroller efter radikal kirurgi (R0-resektion) ska ske var 3:e månad första året. Biokemisk kontroll, där P-kromogranin A ingår, anpassas efter eventuellt preoperativt kända biokemiska markörer, och immunhistokemiskt mönster från PAD. Endoskopisk och radiologisk kontroll (DT eller MRT) bör initialt ske flera gånger årligen under de första 2–3 åren. Om återfall inte ses kan kontrollerna därefter göras årligen under 5 år varefter kontrollerna kan avslutas om inget återfall upptäcks. Vid icke-resekabel eller metastaserad sjukdom individualiseras kontrollerna utifrån sjukdomens svårighetsgrad och behandling.

11.2.9 Vårdnivå

Alla patienter med NET i ventrikeln bör bedömas vid multidisciplinär NET-konferens. (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-DT med specialtracers, bör patienten remitteras till högspecialiserade centrum (vårdnivå D). Detsamma gäller för vissa behandlingsmetoder som levertransplantation, leverartärembolisering, SIR-terapi och radionuklidbehandling.

11.3 Endokrina pankreas

11.3.1 Indelning i subgrupper

NET i pankreas kan vara med eller utan hormonsymtom och indelas kliniskt i:

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

11.3.1.1 Funktionella tumörer

- Insulinom (15 % av pankreas-NET)
  Oftast små och benigna (> 90 %).
  Symtom: Hypoglykemi (förvirring, epileptiskt anfall, medvetslöshet, hungerattack, viktuppgång). Katekolaminsymtom (kallsvettning, hjärtklappning, ångest).
- Gastrinom (15 % av pankreas-NET)
  Oftast maligna (> 60 %).
  Symtom: Hög syraproduktion i magsäcken med återkommande, multipla ulcus, trots avsaknad av Helicobacter pylori. Refluxbesvär. Ärrbildning i magsäcken med åtföljande ventrikelretention. Diarré samt gastrininducerad flush.

Remissversion

- Glukagonom
  Oftast 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 viktnedgång. Tromboser är ett vanligt paramalignt fenomen.
- Vipom (Verner-Morrisons- eller WDHA- syndrom) som producerar vasoaktiv intestinal peptid (VIP). Oftast maligna.
  Symtom: Uttalad sekretorisk diarré, acidos, vätskebalansrubbning, hypokalemi.
- Somatostatinom
  Oftast maligna.
  Symtom: Glukosintolerans/diabetes, gallsten och diarré.
- Tumörer med ektopisk hormonproduktion
  Oftast maligna.
  Symtom: Beroende av vilket hormon som produceras, till exempel ACTH (Cushingliknande bild), kalcitonin, serotonin (diarré och flush), GRF (akromegali).

11.3.1.2 Icke-funktionella tumörer

- Icke-funktionell pankreas-NET producerar ofta pankreaspolypeptid (PP), som kan användas som biokemisk tumörmarkör.
  Oftast malign (om > 2 cm).
  Symtom: Buksmärta, palpabel resistens, ikterus, viktnedgång.
  Inte sällan accidentellt fynd på datortomografi (pankreasincidentalom, se 11.3.9).

11.3.2 Prognos

Prognosen vid pankreas-NET beror på tumörens malignitetsgrad och stadium. Insulinom är nästan alltid kliniskt benigna medan övriga tumörer har malign potential. Tumörer över 2 cm har ökad malignitetsrisk [22]. 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 %.

11.3.3 Diagnostik

11.3.3.1 Laboratorieundersökningar

- Biokemi: P-glukos och P-kalcium. Generella markörer P-kromogranin A samt S-PP.
  Specifika markörer: S-gastrin, S-insulin, S-C-peptid, S-proinsulin, P-glukagon, P-VIP samt vid behov andra hormoner (P-ACTH, S-GH, S-kalcitonin osv.).
- Långfasta, se avsnitt 8.1.3.3.

11.3.3.2 Genetisk utredning

För patienter med misstänkt ärftlig NET i pankreas bör man överväga genetisk diagnostik. Se avsnitt 11.4.2.2 Genetisk utredning. För patienter med sporadisk tumör se avsnitt 9.3 Endokrina pankreas.

Remissversion

11.3.3.3 Endoskopisk utredning

Endoskopiskt ultraljud är en mycket känslig metod och bör ingå i den basala utredningen av misstänkta pankreas-NET, varvid man även kan ta en nålbiopsi. Se avsnitt 11.3.9 Incidentalom i pankreas.

11.3.3.4 Radiologisk utredning

- DT av thorax och buk i 3 faser (nativ, sen arteriell och venös fas) dedikerad för pankreas.
- MRT kan ersätta DT för att undersöka buken och rekommenderas i första hand om MRT-resurser finns och alltid när DT-diagnostiken inte är tillräckligt. Rekommenderas som förstahandsmetod för yngre patienter med förväntad lång uppföljningstid.
- Ultraljud kan användas för att ta biopsier för PAD.
- Angiografi med Imamura-test (SASI-test, kalciumstimulering) kan användas i sällsynta fall vid svårighet att lokalisera, eller fastställa hormonproduktion från en tumör, speciellt insulinom.

11.3.3.5 Nuklearmedicinsk utredning

- Somatostatinreceptor-PET-DT ingår i basalutredningen för att identifiera tumörutbredning samt somatostatinreceptorstatus inför ställningstagande till behandling.
- ^{68}Ga-NOTA-exendin-4 PET-DT kan vara en problemlösare vid metastaserande eller icke-lokaliserat insulinom.
- ^{18}FDG-PET-DT rekommenderas vid Ki67-index > 15 %.
- PET-DT med ^{11}C-5-HTP eller ^{18}F-L-DOPA finns tillgänglig som problemlösarmetod för de sällsynta fall där små tumörer/metastaser misstänks, men då övrig radiologisk utredning är negativ men biokemisk diagnos finns.

11.3.4 Histopatologi, stadium- och gradindelning

Se kapitel 9 Histopatologi.

11.3.5 Multidisciplinär konferens

Alla patienter som diagnostiseras med NET eller NEC bör diskuteras på en multidisciplinär NET-konferens.

11.3.6 Behandling

11.3.6.1 Kirurgisk behandling (se även kapitel 12)

- Resektion av primärtumören ska övervägas när så är möjligt, särskilt om R0 kan uppnås (oftast stadium I–IIB).
- Metastaskirurgi bör övervägas (stadium IIB–IV).
- Neoadjuvant behandling bör diskuteras för att underlätta kommande kirurgi.
- Levertransplantation utförs i utvalda fall vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D (grad 1–2, stadium IV).
- Indikation för kirurgi är
  - R0 kan uppnås
  - Debulking framför allt vid funktionella tumörer

Remissversion

- Möjlighet till reduktion av tumörbörda med >70 %
- Kirurgi medför betydande lindring för patienten (t.ex stent i gallvägarna)

11.3.6.2 Lokoregional behandling av levermetastaser (se även kapitel 12)

- Lokal tumörablation (mikrovågsbehandling eller radiofrekvensbehandling kan övervägas om patienten har få levermetastaser (< 5 st.) som har en största diameter på 5 cm (grad 1–2, stadium IV)).
- Selektiv strålbehandling
  - SIR-T (selective internal radiation therapy).
- Leverartärembolisering kan utföras med två olika metoder (grad 1–2, stadium IV):
  - Partikelembolisering.
  - Kemoembolisering vid NET har inte säkert visats ha bättre effekt än partikelembolisering.

11.3.6.3 Systembehandling (se även kapitel 12)

- Somatostatinanaloger
  - Somatostatinanaloger är indicerade som symtomlindrande behandling vid glukagonom och vipom. För diskussion kring somatostatinanaloger som antitumoral behandling, se avsnitt 12.4.1 Somatostatinanaloger (grad 1–2). Behandling med somatostatinanaloger (oktreotid, lanreotid) bör initieras med 1–3 injektioner av en kortverkande analog innan en långverkande analog ges. Om man efter testdos med kortverkande somatostatinanalog får svåra besvär av magsmärtor och/eller diarréer bör man överväga att avstå behandling alternativt pröva ytterligare några doser med kortverkande analog för att se om besvären klingar av. Vid mindre uttalade besvär kan man i samråd med patienten överväga att ge långverkande analog och sedan följa upp hur besvären utvecklat sig inför nästa injektion. Se även bilaga 2 Behandling av diarré.
- Cytostatika
  - Vid grad 1–2-tumör (Ki67-index < 20 %) övervägs en kombination av streptozocin och 5-fluorouracil (alternativt doxorubicin) eller temozolomid ensamt eller i kombination med kapecitabin.
  - Vid NET grad 3 (Ki67 > 20 % - 55 % och hög differentieringsgrad) övervägs i första hand temozolamid ensamt eller i kombination med kapecitabin.
  - NEC i pankreas behandlas i analogi med andra NEC, se avsnitt 11.10.7.2 Systemisk behandling (se även kapitel 12).
- Everolimus (NET grad 1–3) bör endast ges av specialintresserade kliniker (vårdnivå C–D)
- Sunitinib (NET grad 1–3) bör endast ges av specialintresserade kliniker (vårdnivå C–D)
- Radionuklidbehandling
  ^{177}Lu-DOTATATE-behandling utförs vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D (G1–2, högdifferentierade G3 med högt somatostatinreceptoruttryck).
- Symtomatisk behandling
  - Protonpumpshämmare – vid behandling av gastrinom, minskar syrasekretionen
  - Glukosinfusion, kortison, diazoxid, kalciumblockerare, glukagoninjektion – för att upprätthålla blodsockernivån hos patienter med insulinom, innan kirurgi.
  - Loperamid – mot diarrébesvär, se även bilaga 2 Behandling av diarré.

Remissversion

- Pankreasenzym – för att motverka exokrin pankreassvikt vid somatostatinanalogbehandling.
- Everolimus har visat sig ha mycket god effekt vid insulinom för att motverka hypoglykemier.

Somatostatinanaloger används i första hand för att lindra hormonella symtom, särskilt vid glukagonom och vipom, samt som antiproliferativ behandling vid pankreas-NET G1-2 med Ki67-index < 10 %. Cytostatika ges som första linjens behandling vid inoperabel NET i pankreas med Ki67-index > 10 %. 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}Lu-DOTATATE har sin plats. För patienter med majoriteten av sin tumörbörda i levern kan embolisering övervägas medan lokal tumörablation används hos patienter med få och små levermetastaser. Huruvida det senare ökar överlevnad eller minskar symtom är dock oklart.

11.3.7 Uppföljning

Biokemisk och radiologisk kontroll bör genomföras var 3:e till var 6:e månad om patienten står på aktiv behandling. Vid kvarstående metastaserad sjukdom är uppföljningen livslång. Efter radikal operation där ingen metastas påträffats, görs en postoperativ kontroll med biokemi och somatostatinreceptor-PET-DT efter 3–6 månader. Finns då inga tecken på persisterande sjukdom görs årlig biokemisk kontroll i 5 år, förutsatt att preoperativa markörer identifierats. Efter 5 år görs ny somatostatinreceptor-PET-DT. Om denna och biokemiska kontroller är normala kan uppföljning avslutas efter beslut på MDK. Patienter som genomgått radikal operation men där metastas påträffats bör följas med radiologi och biokemi var 3:e månad initialt, de radiologiska kontrollerna kan glesas ut efter 1–2 år utan återfall. Kontroller bör pågå 10 år och kan avslutas efter beslut på MDK om avslutande somatostatinreceptor-PET-DT och biokemi är normala. 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.

11.3.8 Vårdnivå

Alla patienter med NET i pankreas ska bedömas vid ett universitetssjukhus med en multidisciplinär NET-konferens (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 lokal tumörablation, leverkirurgi, levertransplantation, leverartärembolisering, SIR-terapi och radionuklidbehandling.

11.3.9 Incidentalom i pankreas

Radiologiskt slumpmässigt upptäckta tumörer (incidentalom) i pankreas blir allt vanligare i och med den ökande användningen av DT. Prevalensen anges till 1–2,5 %. Hälften av upptäckta incidentalom i pankreas utgörs av cystiska tumörer och hälften av solida. En algoritm för att

Remissversion

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 DT och MRT. Vid radiologisk NET-misstanke 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 nålbiopsi för att säkerställa diagnosen. Biopsi medger även bedömning av tumörens proliferationsindex. Somatostatinreceptor-PET-DT rekommenderas för bedömning av eventuell metastasering.

För endokrint aktiva tumörer rekommenderas kirurgi (se avsnitt 11.3.3 Diagnostik). 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, DT eller MRT under 5 år, förutsatt att radiologisk tillväxt inte ses vid den initiala kontrollen. Om incidentalomet tillväxer med mer än 20 % eller 5 mm mellan två radiologiska undersökningar bör kirurgi övervägas.

Vid en storlek > 2 cm ökar risken för malign NET och man bör rekommendera kirurgi om patientens tillstånd medger det. Vid NET i pankreas med en storlek 1–2 cm finns stort utrymme för individuell bedömning, med hänsyn taget till patientens ålder och komorbiditet samt tumörens lokalisation i pankreas. 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 caudadelen). 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 somatostatinreceptor-PET-DT och hormonell screening, rekommenderas kirurgi då det finns risk för adenokarcinom.

11.4 MEN1

11.4.1 Prognos

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

11.4.2 Diagnostik

11.4.2.1 Laboratorieundersökningar

Misstanke om MEN1 uppkommer i olika situationer:

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

Remissversion

Första steget är en biokemisk screening:

- P-kalcium/P-joniserat kalcium
- P-PTH (parathormon)
- S-PP (pankreaspolypeptid)
- S-insulin och P-glukos
- S-proinsulin
- S-gastrin
- P-glukagon
- P-kromogranin A
- S-IGF1 (insulin growth factor)
- S-prolaktin.

11.4.2.2 Genetisk utredning

Se avsnitt 4.2 Ärftlighet vid NET och avsnitt 6.1 MEN1.

11.4.2.3 Endoskopisk, radiologisk och nuklearmedicinsk utredning vid misstänkt NET

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 viktig då gastrinom ofta sitter i duodenum och kan vara multipla. För MEN1-patienter kommer kontrollerna att pågå livslångt och det är därför värdefullt att undvika joniserande strålning genom att så långt som möjligt utföra radiologiska undersökningar med MRT i stället för DT. Biokemiskt säkerställd pHPT utreds preoperativt med ultraljud av halsen vanligtvis följt av sestamibiscintigrafi av hals-thorax. MRT av hypofysen ingår också i basalutredningen. DT thorax bör utföras för att utesluta förekomst av tymus-NET.

11.4.3 Histopatologi, stadium- och gradindelning

Se kapitel 9 Histopatologi.

11.4.4 Multidisciplinär konferens

Alla patienter som diagnostiseras med NET eller NEC bör diskuteras på en multidisciplinär NET-konferens.

11.4.5 Behandling

Eftersom MEN1 är en ärftlig 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.

11.4.5.1 Kirurgisk behandling av pankreas

Bedömning inför kirurgisk behandling bör göras vid tumörstorlek > 10 mm (liten risk för metastaser om < 10 mm) eller hormonella symtom. Kirurgi innebär oftast en utvidgad

Remissversion

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. Notera att de flesta patienter med MEN1 får multipla pankreas-NET och kan behöva genomgå flera operationer under livet.

Levermetastaser behandlas enligt rekommendationerna för pankreas-NET.

11.4.5.2 Systembehandling (se även kapitel 12)

Se avsnitt 11.3.6.3 Systembehandling (se även kapitel 12) om pankreas-NET.

11.4.6 Uppföljning av anlagsbärare av MEN1 mutation utan behandlingskrävande manifestation

Se kapitel 6 Screening av friska anlagsbärare.

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

11.5 Duodenum

11.5.1 Indelning i subgrupper

NET i duodenum kan vara med eller utan hormonsymtom och delas kliniskt i:

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

11.5.1.1 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 neurofibromatos typ 1. Periampullärt. Symtom: Glukosintolerans/diabetes mellitus, gallsten och diarré. Ger ofta ikterus.

Remissversion

11.5.1.2 Icke-funktionella tumörer

- Duodenala NET som kan producera serotonin, kalcitonin eller PP vilket kan påvisas immunhistokemiskt, dock inte i tillräcklig mängd för att ge kliniska symtom. Ofta små och kliniskt benigna, inte vid papillen (”duodenal karcinoid”).
- Gangliocystiskt paragangliom: Oftast kliniskt benigna, stora och periampullära. Somatostatin och PP kan uttryckas.

11.5.2 Symtom

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

11.5.3 Prognos

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

11.5.4 Diagnostik

11.5.4.1 Laboratorieundersökningar

Basal provtagning för att klarlägga hormonproduktion och användbara biomarkörer:

- P-kromogranin A
- S-gastrin

Övriga biokemiska markörer kontrolleras utifrån immunhistokemiskt status. Vid misstänkt MEN1 adderas prover för att diagnostisera andra tumörmanifestationer. Se avsnitt 11.4.2 Diagnostik.

11.5.4.2 Genetisk utredning

Vid misstanke om MEN1, se kapitel 4.2 Ärftlighet vid NET och kapitel 6.1 MEN1.

Genetisk testning för neurofibromatos-1 genomförs vanligen inte, utan diagnosen är klinisk.

11.5.4.3 Endoskopisk utredning

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

11.5.4.4 Radiologisk utredning

- DT av thorax och buk i 3 faser (nativ, sen arteriell och venös fas) dedikerad för pankreas och duodenum.
- MRT kan ersätta DT för att undersöka buken och rekommenderas i första hand om MRT-resurser finns och alltid när DT-diagnostiken inte är tillräckligt. Rekommenderas som förstahandsmetod för yngre patienter med förväntad lång uppföljningstid.

Remissversion

- Ultraljud används för att ta biopsier för PAD.

11.5.4.5 Nuklearmedicinsk utredning

- Somatostatinreceptor-PET-DT ingår i basalutredningen för att identifiera tumörutbredning samt somatostatinreceptorstatus inför ställningstagande till behandling.
- PET-DT med ^{11}C-5-HTP eller ^{18}F-L-DOPA för att identifiera små tumörer/metastaser då övrig radiologisk utredning är negativ men biokemisk diagnos finns.
- ^{18}FDG-PET-DT rekommenderas vid Ki67-index > 15 %.

11.5.5 Histopatologi, stadium- och gradindelning

Se kapitel 9 Histopatologi.

11.5.6 Multidisciplinär konferens

Alla patienter som diagnostiseras med NET eller NEC bör diskuteras på en multidisciplinär NET-konferens.

11.5.7 Behandling

11.5.7.1 Kirurgisk behandling

- Tumör ≤ 1 cm (T1), stadium I (N0, M0), ska företrädesvis resekeras endoskopiskt, via polypektomi eller EMR.
- Tumör > 1 cm eller med inväxt i muscularis propria (T2–T3), stadium II (N0M0): resektion av primärtumören. Olika metoder förekommer: transduodenal excision vid laparatomi, operation enligt Whipple eller pankreasbevarande duodenektomi.
- Metastaserad tumör (stadium III–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 11.10.7.1 Kirurgisk behandling (se även kapitel 12).

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.

11.5.7.2 Lokoregional behandling av levermetastaser (se även kapitel 12)

- Lokal ablation (mikrovågor eller radiofrekvens) kan övervägas om patienten har få levermetastaser med en största diameter på 5 cm (grad 1–2).
- Selektiv strålbehandling
  - SIR-T (selective internal radiation therapy).
- Leverartärembolisering kan utföras med två olika metoder (grad 1–2):
  - Partikelembolisering (”bland embolization”).
  - Kemoembolisering vid NET har inte visats ha bättre effekt än partikelembolisering.

Remissversion

11.5.7.3 Systembehandling

- Somatostatinanaloger
  - Somatostatinanaloger är indicerade som symtomlindrande behandling. För diskussion kring somatostatinanaloger som antitumoral behandling, se kapitel 12 (grad 1–2). Behandling med somatostatinanaloger (oktreotid, lanreotid) bör initieras med 1–3 injektioner av en kortverkande analog innan en långverkande analog ges. Om man efter testdos med kortverkande somatostatinanalog får svåra besvär av magsmärtor och/eller diarréer bör man överväga att avstå behandling alternativt pröva ytterligare några doser med kortverkande analog för att se om besvären klingar av. Vid mindre uttalade besvär kan man i samråd med patienten överväga att ge långverkande analog och sedan följa upp hur besvären utvecklat sig inför nästa injektion. Se även bilaga 2 Behandling av diarré.
- Cytostatika
  - Vid grad 1–2-tumör (Ki67-index < 20 %) övervägs en kombination av streptozocin och 5-fluorouracil (alternativt doxorubicin) alternativt temozolomid ensamt eller i kombination med kapecitabin (grad 1–3).
  - NEC i duodenum behandlas i analogi med andra NEC; se 11.10.7.2 Systemisk behandling (se även kapitel 12).
- Radionuklidbehandling
  - ^{177}Lu-DOTATATE-behandling utförs vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D (grad 1–2).
- Symtomatisk behandling
  - Protonpumpshämmare – vid behandling av gastrinom, minskar syrasekretionen.
  - Loperamid – mot diarrébesvär, se även bilaga 2 Behandling av diarré.
  - Pankreasenzym – för att motverka exokrin pankreassvikt vid somatostatinanalogbehandling.

11.5.8 Uppföljning

11.5.8.1 Radikalt opererade (oftast stadium I–IIIB)

Biokemisk och radiologisk kontroll med endoskopi, DT alternativt MRT(för att minska strålningen), P-kromogranin A och eventuell annan specifik biokemisk markör bör genomföras var 3:e till var 6:e månad om patienten står på aktiv behandling. Vid kvarstående metastaserad sjukdom är uppföljningen livslång. Efter radikal operation där ingen metastas påträffats, görs en postoperativ kontroll med biokemi och somatostatinreceptor-PET-DT efter 3–6 månader. Finns då inga tecken på persisterande sjukdom görs årlig biokemisk kontroll i 5 år, förutsatt att preoperativa markörer identifierats. Efter 5 år görs ny somatostatinreceptor-PET-DT. Om denna och biokemiska kontroller är normala kan uppföljning avslutas efter beslut på MDK. Patienter som genomgått radikal operation men där metastas påträffats bör följas med radiologi och biokemi var 3:e månad initialt, de radiologiska kontrollerna kan glesas ut efter 1–2 år utan återfall. Kontroller bör pågå 10 år och kan avslutas efter beslut på MDK om avslutande somatostatinreceptor-PET-DT och biokemi är normala.

Remissversion

11.5.8.2 Icke-radikalt opererade/ej opererade/återfall

Evaluering var 3–6:e månad med DT alternativt MRT (för att minska strålningen), P-kromogranin A och eventuell annan specifik biokemisk markör. Somatostatinreceptor-PET-DT upprepas vid behov. Livslång uppföljning.

11.5.9 Vårdnivå

Alla patienter med NET i duodenum bör bedömas vid ett universitetssjukhus med en multidisciplinär NET-konferens (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 lokal tumörablation, leverkirurgi, levertransplantation, leverartärembolisering, SIR-terapi och radionuklidbehandling.

11.6 Tunntarm

11.6.1 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 avsnitt om tunntarms-NET. Tidigare sammanfördes dessa i begreppet midgut karcinoid.

11.6.2 Symtom

Primärtumören är vanligen liten (och preoperativt ofta svårlokaliserad), även vid metastaserad sjukdom. När tumören engagerar ileocekalvalveln kan den kliniskt misstas för cekalcancer. 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 avsnitt 7.3.2 Atypiskt karcinoidsyndrom).

Ungefär en tredjedel upptäcks vid akutoperation för ileus eller tarmischemi sekundärt till tunntarms-NET. En mycket liten andel patienter diagnostiseras genom sin karcinoida hjärtsjukdom medan en ökande andel upptäcks av en slump vid någon annan undersökning (radiologi, koloskopi) eller laparoskopi/laparotomi. Metastaser är vanligt förekommande redan 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 symtomens smygande debut och tumörsjukdomens långsamma progress vilket felaktigt kan ge intryck av en godartad sjukdom, även vid leverförändringar (som visar sig vara 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

Remissversion

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.

11.6.3 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 är grad 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 närmar sig i dag 5-årsöverlevnaden 70 % med modern behandling.

11.6.4 Diagnostik

11.6.4.1 Laboratorieundersökningar

- P-kromogranin A
- Serum-5-HIAA alternativt U-5-HIAA/24 timmar

11.6.4.2 Genetisk utredning

En liten grupp patienter förefaller ha en ärftlig variant av sjukdomen. Den genetiska bakgrunden är dock okänd varför någon genetisk screening inte kan genomföras.

11.6.4.3 Endoskopisk utredning

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

11.6.4.4 Radiologisk utredning

- DT av thorax och buk i 3 faser (nativ, sen arteriell och venös fas).
- MRT kan ersätta DT för att undersöka buken och rekommenderas i första hand om MRT-resurser finns och alltid när DT-diagnostiken inte är tillräcklig. Rekommenderas för yngre patienter med förväntad lång uppföljningstid.
- Ultraljud kan användas för att ta biopsier.

11.6.4.5 Nuklearmedicinsk utredning

- Somatostatinreceptor-PET-DT ingår i basalutredningen för att identifiera tumörutbredning samt somatostatinreceptorstatus inför behandlingsplanering.

Remissversion

- I sällsynta fall PET med ^{11}C-5-HTP eller ^{18}F-L-DOPA för att identifiera små tumörer/metastaser då övrig radiologisk utredning är negativ men biokemisk diagnos finns (vårdnivå D).
- ^{18}FDG-PET rekommenderas vid Ki67-index > 15 %.

11.6.4.6 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. Analys av pro-BNP kan också vara av värde vid uppföljningen av karcinoid hjärtsjukdom.

11.6.5 Histopatologi, stadium- och gradindelning

Se kapitel 9 Histopatologi.

11.6.6 Multidisciplinär konferens

Alla patienter som diagnostiseras med NET eller NEC bör diskuteras på en multidisciplinär NET-konferens.

11.6.7 Behandling

11.6.7.1 Kirurgisk behandling – allmänna rekommendationer

- Varje patient ska bedömas individuellt avseende omfattning av primär kirurgi (vårdnivå C). Om R0-resektion bedöms möjlig ska patienten erbjudas kirurgi. Om tumörutbredningen innebär risk för tarmpåverkan bör kirurgi övervägas oavsett stadium.
- Kan inte R0 uppnås bör patienter med symtom opereras, medan symtomfria patienter kan övervakas noga, och erbjudas kirurgi vid symtomuppkomst (delayed surgery).
- Metastaskirurgi ska alltid övervägas om R0 kan uppnås. I annat fall kan resektion av metastaser (debulking) övervägas för att behandla svåra hormonsymtom.
- Vid akut primäroperation ska extensiv kirurgi undvikas och endast det akuta problemet (ileus eller ischemisk tarm) åtgärdas. Behov av kompletterande kirurgi värderas efter genomförd utredning (vårdnivå C). Levertransplantation utförs i få utvalda fall och endast om Ki67-index < 10 %, vårdnivå D.

11.6.7.2 Kirurgisk behandling – specifika tumörlokaler

- Primärtumör
  Man ska alltid, vid känd eller bara misstänkt tunntarms-NET, mycket noggrant palpera igenom hela tarmen, eftersom multipla primärtumörer är vanliga. Det innebär att misstanke om tunntarms-NET vid laparoskopi bör resultera i konvertering till öppen kirurgi.
- 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 och ska balanseras mot önskan om att bevara så mycket tunntarm som möjligt. Vid mesenterialkärlsstenosering som inte kan åtgärdas kirurgiskt kan man i ett senare skede överväga endovaskulär åtgärd.

Remissversion

- Peritoneal karcinos
  Peritoneala metastaser kan resekeras vid begränsad utbredning men ofta gör omfattningen att det är praktiskt omöjligt. Biopsi ska tas för att bekräfta peritoneal metastasering. Total peritonektomi inklusive eventuell intraperitoneal cytostatika har ingen plats i behandlingen av tunntarms-NET.
- 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 mesenteriell körteldissektion. Biopsi av levermetastas bör dock göras även om ingen resektion görs. Vårdnivå C.
- Kolecystektomi
  Då långvarig behandling med somatostatinanaloger ökar risken för gallstenssjukdom och leverartärembolisering ger viss risk för gallblåseischemi bör kolecystektomi övervägas vid primär kirurgi, (se nedan).

11.6.7.3 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) [23]. 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 (negativ somatostatinreceptor-PET-DT), och kortikosteroider bör då övervägas. Tumörcellerna uttrycker adrenoceptorer, och adrenergika bör därför undvikas. Om patienten behandlas med långverkande somatostatinanalog (se nedan) bör kortverkande analog ges perioperativt. Om patienten enbart står på kortverkande höjs doserna.

11.6.7.4 Lokoregional behandling av levermetastaser (se även kapitel 12)

- Lokal ablation (mikrovågor eller radiofrekvens) kan övervägas om patienten har få levermetastaser med en största diameter på 5 cm (grad 1–2).
- Selektiv strålbehandling
  - SIR-T (selective internal radiation therapy).
- Leverartärembolisering kan utföras med två olika metoder (grad 1–2):
  - Partikelembolisering (”bland embolization”).
  - Kemoembolisering vid NET har inte visats ha bättre effekt än partikelembolisering och är inte rekommenderat vid tunntarms-NET.

Remissversion

11.6.7.5 Systembehandling (se även kapitel 12)

- Somatostatinanaloger
  Behandling med långverkande somatostatinanalog (oktreotid, lanreotid) bör erbjudas till alla patienter med kvarvarande tumör. För indikationer se avsnitt 12.4.1 Somatostatinanaloger. Behandlingen bör initieras med 1–3 injektioner av en kortverkande analog innan en långverkande analog ges. Om man efter testdos med kortverkande somatostatinanalog får svåra besvär av magsmärtor och/eller diarréer bör man överväga att avstå behandling alternativt pröva ytterligare några doser med kortverkande analog för att se om besvären klingar av. Vid mindre uttalade besvär kan man i samråd med patienten överväga att ge långverkande analog och sedan följa upp hur besvären utvecklat sig inför nästa injektion. Se även bilaga 2 Behandling av diarré.
- Radionuklidbehandling
  ^{177}Lu-DOTATATE-behandling utförs vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D (G1–2, högdifferentierade G3 med högt somatostatinreceptoruttryck).
- mTOR-hämmare (everolimus) bör endast ges av specialintresserade kliniker (vårdnivå C–D).
- Alfa-interferon
  Alfa-interferon kan i utvalda fall övervägas som tilläggsbehandling vid avancerad eller progredierande sjukdom eller svåra hormonella besvär som inte kuperas av enbart somatostatinanaloger och symtomatisk behandling. Dosen titreras individuellt. Alfa-interferon bör sättas ut 2 veckor före en operation och återinsättas 4 veckor postoperativt. Se avsnitt. Likaså bör alfa-interferon sättas ut i samabnd med strålbehandling (extern strålbehandling och 177Lu-DOTATATE-behandling) då alfa-interferon ökar vävnaders strålkänslighet och därmed ökar risken för biverkningar. Se avsnitt 12.4.6 Alfa-interferon.
- Serotoninsynteshämmare bör endast initieras av kliniker vid specialiserat centrum, vårdnivå C–D, och ges till patienter med hormonellt utlöst, svårbehandlad diarré.
- Cytostatika har ingen plats i behandlingen av tunntarms-NET utom vid grad 3-tumörer.
- Symtomatisk behandling
  - Pankreasenzym – för att motverka exokrin pankreassvikt vid behandling med somatostatinanalog.
  - Loperamid och/eller kodein – mot diarrébesvär, se även bilaga 2 Behandling av diarré.
  - Kolestyramin – efter större tunntarmsresektion mot gallsaltsmalabsorption.

11.6.8 Nutrition

Vid mer avancerad sjukdom eller efter omfattande tarmkirurgi lider patienter ofta av diarré och kan bli malnutrierade. Somatostatinanalogbehandling kan ibland ge fettmalabsorption vilket kan leda till brist på fettlösliga vitaminer, och behandling med Creon rekommenderas för att ersätta bristen på pankreasenzym. Dietistkontakt är värdefull och patienten bör vid behov erbjudas substitution med vitamin B12, kalk och de fettlösliga vitaminerna A, D, E och K. Se kapitel 14 Nutrition samt bilaga 2 Behandling av diarré.

11.6.9 Karcinoid hjärtsjukdom

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

Remissversion

11.6.10 Uppföljning

1) Patient som opererats av annan orsak och där man hittat och resekerat en tunntarms-NET T1 (<1cm) grad 1 utan uppenbar spridning, ska utredas enligt ovan (11.6.4 Diagnostik). Nuklearmedicinsk undersökning ska anstå i minst 3 månader för att postoperativa inflammatoriska förändringar ska ha gått över. Fortsatt uppföljning beror på utfallet av denna utredning men om ingen kvarvarande tumör påvisas ska uppföljning avslutas, efter diskussion på MDK.
2) Motsvarande fall, men med grad 1-tumör > 1 cm (T2-T4) eller grad 2-tumör, bör följas upp enligt nedan: 3) (vårdnivå C).
3) Patient som utretts för tunntarms-NET, grad 1 eller 2, med begränsad lymfkörtelspridning, och där kirurgisk radikalitet uppnåtts (R0), ska göra en första uppföljning med biokemi (kromogranin A och 5-HIAA) och somatostatinreceptor-PET-DT efter 3–6 månader, och om negativt resultat årliga biokemiska kontroller. Detta förutsätter att biokemisk utredning preoperativt utfallit med patologiska värden. Är så inte fallet (negativ eller okänd biokemi preoperativt) bör uppföljning ske med tillägg av radiologisk kontroll (DT eller MRT) årligen. Tidsrymden för uppföljning fastslås på postoperativ MDK, och är vanligen 5 år men kan utsträckas till 10 år, beroendepå t.ex. ålder, komorbiditet och Ki67-index. Patienten ska inte ha någon antitumoral behandling. Slutkontroll görs med somatostatinreceptor-PET-DT. Om denna är negativ inkluderande biokemi kan patienten avskrivas efter beslut på MDK (vårdnivå C).
4) Patient som utretts för tunntarms-NET, grad 1 eller 2, med begränsad spridning till peritoneum och/eller lever, där kirurgisk radikalitet uppnåtts (R0) ska göra en första uppföljning med biokemi (kromogranin A och 5-HIAA) och somatostatinreceptor-PET-DT efter 3–6 månader. Därefter biokemisk (kromogranin A och 5-HIAA) och radiologisk kontroll (DT eller MRT) var 6:e månad i 2 år. Patienten ska inte ha någon antitumoral behandling. Om patienten är recidivfri kan kontrollerna då glesas till var 12:e månad. Vid tecken på återfall görs somatostatinreceptor-PET-DT och ny bedömning vid MDK (vårdnivå C) för ställningstagande till somatostatinanalog och/eller annan behandling. Om patienten efter 10 års uppföljning har normal somatostatinreceptor-PET-DT samt normal biokemi kan man, efter diskussion på MDK, avsluta uppföljningen (vårdnivå C).
5) Patient som postoperativt har begränsad kvarvarande tumörbörda ska erbjudas behandling med långverkande somatostatinanalog. Första onkologiska uppföljningen görs efter 3–6 månader och innefattar biokemi (p-kromogranin A och 5-HIAA) och radiologi (DT eller MRT). Därefter biokemisk (p-kromogranin A och 5-HIAA) och radiologisk kontroll (DT eller MRT) var 6:e månad i 2 år, därefter kan kontroller var 6–12:e månad övervägas. Vid tecken på progress görs somatostatinreceptor-PET-DT och ny bedömning vid MDK (vårdnivå C) för ställningstagande till ändrad behandling och/eller annan intervention. Uppföljningen ska betraktas som livslång.
6) För patient som postoperativt har kvarvarande omfattande tumörbörda med fjärrmetastaser läggs individuellt uppföljningsprogram fast på MDK (vårdnivå C).

Om man hos en patient som tidigare haft stabil sjukdom eller endast långsam progress plötsligt noterar påtagligt snabbare progress av metastaser i t.ex. levern, bör ny punktionsbiopsi tas inför ställningstagande till behandlingsförändring. Tumörer kan dedifferentiera och få högre proliferationsindex.

Vid återfall eller progress görs en ny bedömning vid multidisciplinär NET-konferens efter noggrann kompletterande utredning (vårdnivå C).

Patienter med diarré eller undernäring 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 kardiolog. Hos patienter med karcinoidsyndrom bör man vara uppmärksam på nytillkomna kardiella symtom och då genomföra ekokardiografi.

G3-tumörer följs enligt avsnitt om NEC (vårdnivå C), se avsnitt 11.10 Neuroendokrin neoplasi grad 3 (NET G3/NEC).

11.6.11 Vårdnivå

Alla patienter med tunntarms-NET ska bedömas vid ett universitetssjukhus med en multidisciplinär NET-konferens (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-DT med specialtracers, bör patienten remitteras till högspecialiserade centrum (vårdnivå C-D). Detsamma gäller för vissa behandlingsmetoder som lokal tumörablation, leverkirurgi, levertransplantation, leverartärembolisering, SIR-terapi och radionuklidbehandling.

11.7 Appendix

11.7.1 Indelning

Klassisk appendix-NET, inklusive tubulär, avhandlas i detta avsnitt. Tubulär appendix-NET behandlas här som klassisk appendix-NET. Gobletcellscancer (bägarcellscancer) räknas inte till NET och hanteras inte inom detta vårdprogram.

11.7.2 Symtom

De flesta appendix-NET diagnostiseras av en slump efter appendektomi och ses hos ca 0,2 % av de som opererats. Klassisk appendix-NET är sällan orsak till appendicit eftersom den oftast sitter i appendixspetsen. Karcinoidsyndrom förekommer mycket sällan och i sådana fall bör diagnosen tunntarms-NET övervägas.

11.7.3 Prognos

5-årsöverlevnaden är nästan alltid mycket god men är i de sällsynta fallen med regionala metastaser eller fjärrmetastaser cirka 85 % respektive 30 %. Dessa data är dock osäkra beroende på få fall av fjärrmetastaserad sjukdom liksom sjukdomsspecifik mortalitet.

Riskfaktorer för metastasering, lokalt recidiv eller persisterande sjukdom:

- storlek > 2 cm
- R1-resektion (växt av tumörceller i resektionsrand)
- WHO grad ≥ 2 (Ki67-index ≥ 3 %)
- inväxt i lymf- eller blodkärl
- inväxt i subserosa eller i mesoappendix > 3 mm
- växt genom peritoneum eller inväxt i andra organ

Remissversion

- ruptur erad tumör

Barn och ungdomar (<20 år) har en exceptionellt god prognos oavsett förekomst av riskfaktorer. Val av behandling/uppföljning tycks inte påverka recidivrisk eller mortalitet, såvida primärtumören är radikalt avlägsnad [24].

11.7.4 Diagnostik

- Appendix-NET diagnostiseras nästan uteslutande postoperativt via PAD, varför den diagnostik som blir aktuell sker postoperativt för att upptäcka kvarvarande tumör.
- Patienter med radikalt opererad klassisk appendix-NET, T1, grad 1, utan riskfaktorer för metastatisk sjukdom (se 11.7.3 Prognos) behöver ingen ytterligare utredning eller uppföljning. Nedanstående basalutredning gäller alltså övriga fall, d.v.s. med riskfaktorer.

11.7.4.1 Laboratorieundersökningar

I basalutredning endast P-kromogranin A. P/U-5-HIAA endast vid mycket sällsynt förekommande kliniskt karcinoidsyndrom.

11.7.4.2 Genetisk utredning

Inte aktuellt för appendix-NET.

11.7.4.3 Radiologisk utredning

- DT av thorax och buk i 3 faser (nativ, sen arteriell och venös fas).
- MRT kan ersätta DT för att undersöka buken och rekommenderas i första hand om MRT-resurser finns och alltid när DT-diagnostiken inte är tillräckligt. Rekommenderas för yngre patienter med förväntad lång uppföljningstid. Ultraljud kan användas för att ta leverbiopsier för PAD.

11.7.4.4 Nuklearmedicinsk utredning

- Somatostatinreceptor-PET-DT ingår i basalutredningen för appendix-NET, för att identifiera eventuell kvarvarande tumör.
- ^{18}FDG-PET rekommenderas vid Ki67-index > 15 % (extremt sällsynt).

11.7.5 Histopatologi, stadium- och gradindelning

Se kapitel 9 Histopatologi.

11.7.6 Multidisciplinär konferens

Alla patienter som diagnostiseras med NET eller NEC bör diskuteras på multidisciplinär NET-konferens (vårdnivå C).

Remissversion

11.7.7 Behandling

11.7.7.1 Kirurgisk behandling (se även kapitel 12)

- Appendix-NET < 1 cm med endast 1 riskfaktor som är radikalt opererad: appendektomi är tillräckligt.
- Patienter med radikalt opererad appendix-NET < 1 cm med 2 eller flera riskfaktor (se 11.7.3 Prognos) ska utredas med basalutredning (biokemi, somatostatinreceptor-PET-DT); om denna är positiv rekommenderas högersidig onkologisk hemikolektomi med körtelutrymning. Om utredningen är negativ bör patienten i stället erbjudas uppföljning i 5 till 10 år med årlig biokemisk och radiologisk (DT eller MRT) kontroll och somatostatinreceptor-PET-DT efter 5 och eventuellt 10 år.
- Appendix-NET, 1-2 cm (T1b) utan riskfaktorer (se 11.7.3 Prognos) som är radikalt opererad: appendektomi är tillräckligt.
-
- Patienter med radikalt opererad appendix-NET 1–2 cm med en eller flera riskfaktorer (se 11.7.3 Prognos) ska utredas med basalutredning (biokemi, somatostatinreceptor-PET-DT); om denna är positiv rekommenderas högersidig onkologisk hemikolektomi med körtelutrymning. Om utredningen är negativ bör patienten i stället erbjudas uppföljning i 5 till 10 år med årlig biokemisk och radiologisk (DT eller MRT) kontroll och somatostatinreceptor-PET-DT efter 5 och eventuellt 10 år.
- Appendix-NET som är > 2 cm, eller icke-radikalt eller tveksamt radikalt opererad, ska erbjudas reoperation med högersidig hemikolektomi med körtelutrymning, föregånget av basalutredning (biokemi, somatostatinreceptor-PET-DT).
- För patienter som är yngre än 20 år vid diagnos bör man överväga att avstå från kompletterande högersidig hemikolektomi, trots att indikation föreligger enligt ovan. Dock bör dessa patienter erbjudas uppföljning i 5 till 10 år med årlig biokemisk och radiologisk kontroll (undvik om möjligt kontroller med DT för att minska ackumulerad stråldos), samt somatostatinreceptor-PET-DT efter 5 och eventuellt 10 år.

11.7.7.2 Systembehandling (se även kapitel 12)

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

11.7.8 Uppföljning

11.7.8.1 Radikalt opererad

Uppföljning enligt nedan ska förankras vid multidisciplinär NET-konferens.

- Patient med radikalt opererad klassisk appendix-NET <2 cm utan riskfaktorer behöver ingen ytterligare utredning eller uppföljning efter beslut på MDK.
- Patienter med radikalt opererad appendix-NET < 1 cm med 2 eller flera riskfaktor eller med appendix-NET 1-2 cm och 1 eller flera riskfaktorer (se 11.7.3 Prognos) ska utredas med basalutredning (biokemi, somatostatinreceptor-PET-DT); om denna är positiv rekommenderas högersidig onkologisk hemikolektomi med körtelutrymning. Om utredningen är negativ bör patienten i stället erbjudas uppföljning i 5 till 10 år med årlig biokemisk och radiologisk (DT eller MRT) kontroll och somatostatinreceptor-PET-DT efter 5 och eventuellt 10 år.

Remissversion

- Efter utredning och reoperation med högersidig hemikolektomi utan tumörfynd (minst 10 lymfkörtlar utan metastaser) kan man avstå från fortsatt uppföljning efter beslut på MDK.
- Efter utredning och reoperation med högersidig hemikolektomi med fynd av metastatiska lymfkörtlar (radikalt opererade) görs en första uppföljning med kromogranin A och somatostatinreceptor-PET-DT efter 3–6 månader, och om negativt resultat görs uppföljning i 5 till 10 år med årlig biokemisk och radiologisk (DT eller MRT) kontroll och somatostatinreceptor-PET-DT efter 5 och eventuellt 10 år. Om patienten efter 5 eller 10 års uppföljning har normal somatostatinreceptor-PET-DT samt normal biokemi kan man, efter diskussion på MDK, avsluta uppföljningen (vårdnivå C).
- Patienter med ruptured appendix-NET oavsett storlek men utan övriga riskfaktorer och som genomgått basalutredning (biokemi, somatostatinreceptor-PET-DT) utan positiva fynd, bör erbjudas uppföljning i 5 till 10 år med årlig biokemisk och radiologisk (DT eller MRT) kontroll och somatostatinreceptor-PET-DT efter 5 och eventuellt 10 år.

Vid misstanke om återfall/metastaser görs MRT och somatostatinreceptor-PET-DT.

Vid återfall eller progress görs en ny bedömning vid MDK. Inför beslut om behandlingsändring rekommenderas genomgång med flera metoder (vårdnivå C).

11.7.8.2 Icke-radikalt opererade/ej opererade

Patienter som genomgått icke-radikal operation eller om tillståndet är inoperabelt, ska diskuteras på MDK. I princip följs de som patienter med tunntarms-NET; se avsnittet om tunntarms-NET (11.6 Tunntarm).

11.7.9 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-DT, bör patienterna remitteras till vårdnivå D. Detsamma gäller för vissa behandlingsmetoder.

11.8 Kolon

11.8.1 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 asymtomatisk lokaliserad sjukdom. Tumörer utgående från EC-celler i högerkolon har likartade egenskaper som tunntarms-NET och behandlas därför i avsnittet om tunntarms-NET, se avsnitt 11.6 Tunntarm.

11.8.2 Prognos

Riskfaktorer är lokal invasion, stor tumörstorlek, metastasering och högt Ki67-index. 5-årsöverlevnaden är 25–65 %, men varierar stort beroende på dessa riskfaktorer.

Remissversion

11.8.3 Diagnostik

11.8.3.1 Laboratorieundersökningar

- P-kromogranin A
- S-CEA

11.8.3.2 Genetisk utredning

Inte aktuellt för kolon-NET.

11.8.3.3 Endoskopisk utredning

Koloskopi med px från tumören ingår i den basala utredningen.

11.8.3.4 Radiologisk utredning

- DT buk i 3 faser (nativ, sen arteriell och venös fas).
- MRT kan ersätta DT för att undersöka buken och rekommenderas i första hand om MRT-resurser finns och alltid när DT-diagnostiken inte är tillräcklig. Rekommenderas för yngre patienter med förväntad lång uppföljningstid. Ultraljud används för att följa tumörutbredningen och för att ta biopsier för PAD.

11.8.3.5 Nuklearmedicinsk utredning

- Somatostatinreceptor-PET-DT ingår i basalutredningen för att identifiera tumörutbredning samt somatostatinreceptorstatus inför ställningstagande till behandling.
- PET med ^{11}C-5-HTP eller ^{18}F-L-DOPA för att identifiera små tumörer/metastaser då övrig radiologisk utredning är negativ men biokemisk diagnos finns.
- ^{18}FDG-PET rekommenderas vid Ki67-index > 15 %.

11.8.4 Histopatologi, stadium- och gradindelning

Se kapitel 9 Histopatologi. Observera att differentialdiagnosen är kolon-adenokarcinom med viss neuroendokrin differentiering.

11.8.5 Multidisciplinär konferens

Alla patienter som diagnostiseras med NET eller NEC bör diskuteras på MDK.

11.8.6 Behandling

11.8.6.1 Kirurgisk behandling (se även kapitel 12)

- Tumör ≤ 2 cm (T1), stadium I, grad 1(– 2) kan behandlas endoskopiskt med polypektomi eller EMR (endoskopisk mukosaresektion).
- Tumör > 2 cm (T2–T4), stadium II–IV (M0/M1), grad 1–2: kolonresektion (enligt rekommendationerna för kolon-adenokarcinom)
- Resektion av levermetastaser bör övervägas om R0-resektion kan uppnås.

Remissversion

- Levertransplantation utförs i utvalda fall vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D. Endast om Ki67-index < 10 %.

11.8.6.2 Lokoregional behandling av levermetastaser (se även kapitel 12)

- Lokal ablation (mikrovågor eller radiofrekvens) kan övervägas om patienten har få levermetastaser med en största diameter på 5 cm (grad 1–2).
- Selektiv strålbehandling
  - SIR-T (selective internal radiation therapy).
- Leverartärembolisering kan utföras med två olika metoder (grad 1–2):
  - Partikelembolisering (”bland embolization”).
  - Kemoembolisering vid NET utförs sällan då det inte visats ha bättre effekt än partikelembolisering.

11.8.6.3 Systembehandling (se även kapitel 12)

Patienter med kolon-NET har generellt sett sämre prognos än de med rektala NET samt tunntarms-NET. Kolon-NET i höger-kolon utgår oftast från EC-celler. Dessa tumörer liknar i alla avseenden tunntarms-NET och bör behandlas i enlighet med dessa tumörer (se avsnitt 11.6 Tunntarm). 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
  ^{177}Lu-DOTATATE-behandling utförs vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D (G1–2, högdifferentierade G3 med högt somatostatinreceptoruttryck).

11.8.7 Uppföljning

11.8.7.1 Radikalt opererade

Uppföljning med P-kromogranin A och/eller S-CEA var 6 månad, kontrollerna kan glesas om inget återfall efter 2 år. Vid misstanke om återfall: endoskopi, DT eller MRT, somatostatinreceptor-PET-DT, och/eller ^{18}FDG-PET-DT. Efter R0-resektion utan återfall och med normal somatostatinreceptor-PET-DT och normal biokemi kan, efter diskussion på MDK, kontroller avslutas efter 10 år.

11.8.7.2 Icke-radikalt opererade/ej opererade

Uppföljning med P-kromogranin A och/eller S-CEA, DT eller MRT var 3–6:e månad, endoskopi, somatostatinreceptor-PET-DT, och/eller ^{18}FDG-PET-DT. Livslång uppföljning.

11.8.8 Vårdnivå

Alla patienter med NET i kolon bör bedömas vid ett universitetssjukhus med en multidisciplinär NET-konferens (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-DT med specialtracers, bör patienten remitteras till högspecialiserade centrum (vårdnivå D). Detsamma gäller för vissa

Remissversion

behandlingsmetoder som lokal tumörablation, leverkirurgi, levertransplantation, leverartärembolisering, SIR-terapi och radionuklidbehandling.

11.9 Rektum

11.9.1 Symtom

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

11.9.2 Prognos

Prognosen är mycket god om tumören är < 1 cm i diameter. Tumörer 1–2 cm har risk för metastaser i cirka 10 %. Riskfaktorer är invasion av muscularis propria eller lymfovaskulär invasion, tumörstorlek > 2 cm och högt Ki67-index.

Vid metastaserad sjukdom är 5-årsöverlevnaden cirka 30 %.

11.9.3 Diagnostik

11.9.3.1 Laboratorieundersökning

- P-kromogranin A
- S-CEA

11.9.3.2 Genetisk utredning

Inte aktuellt för rektum-NET.

11.9.3.3 Endoskopisk utredning

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

11.9.3.4 Radiologisk utredning

- Patienter med radikalt opererad rektum-NET (T1) utan riskfaktorer för metastatisk sjukdom behöver ingen radiologisk uppföljning.
- DT av thorax och buk i 3 faser (nativ, sen arteriell och venös fas).
- MRT kan ersätta DT för att undersöka buken och rekommenderas i första hand om MRT-resurser finns och alltid när DT-diagnostiken inte är tillräcklig. Rekommenderas för yngre patienter med förväntad lång uppföljningstid. MRT är att föredra för att kartlägga invasivitet och diagnostisera regionala lymfkörtelmetastaser vid tumör i lilla bäckenet.
- Ultraljud används för att ta biopsier för PAD.

Remissversion

11.9.3.5 Nuklearmedicinsk utredning

- Somatostatinreceptor-PET-DT görs vid misstänkt icke-radikalt opererad tumör för att kartlägga tumörutbredning samt somatostatinreceptorstatus inför att ta ställning till behandling.
- PET med ^{11}C-5-HTP eller ^{18}F-L-DOPA för att identifiera små tumörer/metastaser då övrig radiologisk utredning är negativ men biokemisk diagnos finns.
- ^{18}FDG-PET rekommenderas vid Ki67-index > 15 %.

11.9.4 Histopatologi, stadium- och gradindelning

Se kapitel 9 Histopatologi.

11.9.5 Multidisciplinär konferens

Alla patienter som diagnostiseras med NET eller NEC bör diskuteras på MDK.

11.9.6 Behandling

11.9.6.1 Kirurgisk behandling (se även kapitel 12)

- Tumörer < 1 cm (T1a): endoskopisk polypektomi
- Tumörer 1–2 cm, ej muscularis propria (T1b), stadium I (N0, M0): transanal excision (TEM = transanal endoskopisk mikrokirurgi)
- Tumörer 1–2 cm, ej muscularis propria (T1b), stadium IIIb, IV (N1, M1): TME = total mesorektal excision
- Tumörer > 2 cm (T2–T4), stadium IIb, III (M0): TME (N0)/abdominoperineal resektion
- Tumörer > 2 cm (T2–T4), stadium IV (M1): TME/abdominoperineal resektion kan övervägas alternativt lokal palliation eller stomi. Tumörer grad 3, stadium III eller IV (N1, M1): lokal palliation eller stomi

11.9.6.2 Lokoregional behandling av levermetastaser (se även kapitel 12)

- Lokal ablation (mikrovågor eller radiofrekvens) kan övervägas om patienten har få levermetastaser med en största diameter på 5 cm (grad 1–2).
- Selektiv strålbehandling
  - SIR-T (selective internal radiation therapy).
- Leverartärembolisering kan utföras med två olika metoder (grad 1–2):
  - Partikelembolisering (”bland embolization”).
  - Kemoembolisering vid NET utförs sällan då det inte visats ha bättre effekt än partikelembolisering.

11.9.6.3 Systembehandling (se även kapitel 12)

Patienter med rektum-NET har generellt god prognos. Metastaserade tumörer med låg proliferation (grad 1) behandlas som tunntarms-NET (se avsnitt 11.6.7.5 Systembehandling (se även kapitel 12)) medan grad 2-tumörer behandlas som pankreas-NET (se avsnitt 11.3.6.3 Systembehandling (se även kapitel 12)). För NEC i rektum, se avsnitt 11.10.7.2 Systemisk behandling (se även kapitel 12).

Remissversion

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

11.9.7 Uppföljning

11.9.7.1 Radikalt opererade

Rektum-NET: < 1 cm (T1a) N0M0, ingen uppföljning

Rektum-NET: > 1 cm: Uppföljning med P-kromogranin A och radiologi med MRT i första hand samt rektoskopi med EUS efter 12 månader. Uppföljning bör ske årligen i 5 år, därefter vartannat år upp till 10 år. Om biokemi och radiologi alternativt somatostatinreceptor-PET-DT är normala efter 10 år kan man, efter diskussion på MDK, avsluta patienten.

Vid tecken på återfall: P-kromogranin A, rektoskopi och kompletterande utredning med MRT eller DT, somatostatinreceptor-PET-DT och/eller ^{18}FDG-PET.

11.9.7.2 Icke-radikalt eller tveksamt radikalt opererade/ej opererade

Livslång uppföljning baserad på initial tumörstatus och grad och kan inkludera: P kromogranin A, rektoskopi, MRT eller DT, somatostatinreceptor-PET-DT och/eller ^{18}FDG-PET-DT. Vid små tumörer (< 1 cm) av grad 1–2 kan uppföljning med rektalt ultraljud efter 1 och 3 år räcka.

11.9.8 Vårdnivå

Alla patienter med NET i rektum bör bedömas vid ett universitetssjukhus med en multidisciplinär NET-konferens (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-DT med specialtracers, bör patienten remitteras till högspecialiserade centrum (vårdnivå D). Detsamma gäller för vissa behandlingsmetoder som lokal tumörablation, leverkirurgi, levertransplantation, leverartäremboliserin, SIR-terapi och radionuklidbehandling.

11.10 Neuroendokrin neoplasi grad 3 (NET G3/NEC)

11.10.1 Indelning i subgrupper

- I den senaste WHO-klassifikationen har GEP-NEN med Ki67 > 20 % (grad 3) fått en ny indelning. Man kan nu dela in gruppen i högt differentierade NET G3 och lågt differentierade NEC. De senare subklassificeras vidare i små- respektive storcellig NEC. Blandformer av neuroendokrin neoplasi och adenomkarcinom eller skivepitelcancer kallas numera MiNEN (mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm), vilket ersätter det tidigare använda begreppet MANEC.

Remissversion

11.10.2 Symtom

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

11.10.3 Prognos

Den absoluta merparten av patienterna med NEN G3 har fjärrmetastaser vid diagnos. För NEC-patienter är medianöverlevnaden mindre än 3 månader utan behandling och 11 månader med behandling [25]. Patientens funktionsstatus samt tumörens differentiering och tillväxthastighet är sannolikt viktiga prognostiska faktorer. Prognosen för patienter med NET G3 är generellt bättre än för patienter med NEC.

11.10.4 Diagnostik

11.10.4.1 Laboratorieundersökningar

- Tumörmarkörer (NSE, CEA, kromogranin A) är av begränsat värde för diagnostik och handläggning av NEN G3, då det framför allt är den radiologiska och kliniska utvecklingen som styr handläggningen. Däremot är det av stor vikt att kontinuerligt evaluera organfunktion, då exempelvis levermetastasering av en NEC snabbt kan leda till akut leversvikt och benmärgsinfiltration till pancytopeni. Då dylika tillstånd påverkar både dosering och behandlingsbarhet bör kemoterapi inledas inom dagar från diagnos för att i möjligaste mån undvika, eller fördröja, denna typ av komplikationer.

11.10.4.2 Genetisk utredning

Inte aktuellt för NEC.

11.10.4.3 Endoskopisk utredning

Vid misstanke om NEN G3 i esofagus rekommenderas gastroskopi med biopsi för att bekräfta diagnosen, och på motsvarande sätt coloskopi vid misstanke om kolorektal tumör.

11.10.4.4 Radiologisk utredning

- DT av thorax och buk med peroral och intravenös kontrast är i de flesta fall fullgod extensionsutredning, och också ett bra sätt att utvärdera behandlingseffekten löpande
- MRT kan ersätta DT för att undersöka buken när DT-diagnostiken inte är tillräcklig
- Ultraljud används företrädesvis för att ta biopsier för PAD från t ex levermetastaser

11.10.4.5 Nuklearmedicinsk utredning

- ^{18}FDG-PET rekommenderas framför allt vid
  - lokoregional tumörutbredning, för att utesluta fjärrmetastasering inför kurativt syftande behandling
  - uppföljning av patienter efter kurativt syftande behandling
  - vid utredning av okänt primärtumörursprung
- Somatostatinreceptor-PET-DT är ofta negativ (positiv hos knappt 40 %) men kan vara av värde att göra, i kombination med FDG-PET, för NET G3 där radionuklidterapi övervägs.

Remissversion

11.10.5 Histopatologi, stadium- och gradindelning

Se kapitel 9 Histopatologi.

11.10.6 Multidisciplinär konferens

Alla patienter med NET eller NEC bör diskuteras på en multidisciplinär NET-konferens. För patienter med NEC med mycket hög proliferation bör denna dock inte fördröja start av behandling.

11.10.7 Behandling

11.10.7.1 Kirurgisk behandling (se även kapitel 12)

Kirurgi är sällan möjlig eftersom patienten oftast har metastaser vid diagnos. I de sällsynta fall då sjukdomen är begränsad och kirurgiskt resekabel bör operation övervägas. Inför kirurgi bör cytostatika övervägas innan operation. Kirurgi ensamt är sällan botande varför även adjuvant behandling med cytostatika eller strålbehandling bör övervägas (se nedan). Kirurgi inriktad mot debulking kan övervägas, särskilt för patienter med funktionell pankreas-NET G3. Vid NEC kan palliativt syftande kirurgi bli nödvändig (bypass eller stomi).

11.10.7.2 Systemisk behandling (se även kapitel 12)

- NET G3 lokoregional, initialt icke-resekabel sjukdom
  Här bör möjligheten till tumörreduktion genom systemisk behandling och efterföljande, kurativt syftande kirurgi beaktas. Temozolomid ± kapecitabin är i så fall förstahandsalternativ. Patienter med högt SSTR-uttryck på PET, och inga diskordanta FDG-positiva lesioner, kan vara kandidater för radionuklidterapi. Everolimus leder sällan till betydande tumörregress och kan därför inte rekommenderas som neoadjuvant behandling.

- NET G3, fjärrmetastaserad/icke-resekabel sjukdom
  Som första linjens behandling rekommenderas temozolomid ± kapecitabin. Vid progress/toxicitet under behandling med temozolomid ± kapecitabin är everolimus ett alternativ. Patienter med högt SSTR-uttryck på PET, och inga diskordanta FDG-postiva lesioner, kan vara kandidater för radionuklidterapi. Vid tecken till snabb radiologisk progress, initialt eller under pågående behandling, då dedifferentiering kan misstänkas, bör behandling som vid NEC övervägas. Immunoterapi har än så länge inte visat sig framgångsrik vid NEN av någon grad och kan därför inte rekommenderas.

- NEC, lokoregional sjukdom
  I de sällsynta fall då sjukdomen är begränsad och kirurgiskt resekabel, bör kurativt syftande behandling med en kombination av systemisk och lokal terapi erbjudas. Den systemiska komponenten består av neo-adjuvant och/eller adjuvant behandling med cis-/karboplatin + etoposid 4-6 cykler. Med anledning av den höga risken för tidig fjärrmetastasering är det teoretiskt fördelaktigt att ge merparten av kemoterapin innan lokal behandling ges. Den lokala terapin utgörs av kirurgi alternativt extern strålbehandling. Strålbehandling används i första hand för esofagus- och rektal-NEC. Kurativt syftande strålbehandling kan ges samtidigt med kemoterapin, men ökar då risken för biverkningar, och ges därför företrädesvis sekventiellt – för detaljer se avsnitt 11.10.8 Extern strålbehandling. Patienter

Remissversion

som erhållit radiokemoterapi men fortsatt har makroskopisk kvarvarande tumör bör diskuteras för kompletterande kirurgi.

- NEC, fjärrmetastaserad sjukdom
  Första linjens behandling är cisplatin/karboplatin i kombination med etoposid. Regimer som används vid adenomkarcinom i GEP-området, såsom FOLFOX, FOLFIRI och (dosreducerad) FOLFIRINOX, är också verksamma vid NEC och används vid progress eller intolerans för karboplatin-etoposid. Vid progress under ett behandlingsuppehåll som varat minst 3 månader efter platinum-etoposid, kan förnyad behandling med samma regim vara effektiv, om än ofta begränsad av kumulativ toxicitet. Temozolomid ± kapecitabin är också ett alternativ. Immunoterapi har än så länge inte visat sig framgångsrik vid NEN av någon grad och kan därför inte rekommenderas. Kirurgi och/eller strålbehandling kan behövas för symtomkontroll vid t ex smärta, blödning, obstruktion/kompression.

11.10.8 Extern strålbehandling

Extern strålbehandling används framför allt vid NEC (se ovan), som är en mycket strålkänslig tumörform, men kan även vara aktuellt vid behov av symtomkontroll (t ex smärta, blödning, obstruktion/kompression) vid NET-G3. Det finns inga publicerade studier som specifikt undersöker strålbehandling vid NEC eller NET, utan rekommendationerna bygger på erfarenhet från småcellig lungcancer och merkelcellscancer.

- Kurativt syftande strålbehandling av NEC kan ges antingen samtidigt med, eller sekventiellt efter, kemoterapi. Vid samtidig behandling ges 45 Gy/30 fraktioner med två fraktioner/dag till tumörbädden och regionala lymfkörtlar, förslagsvis från och med cykel två av kemoterapin. Vid sekventiell behandling rekommenderas 60 Gy/33 fraktioner till makroskopisk tumör, och 45 Gy/25 fraktioner till områden som uppvisar komplett respons efter kemoterapin. Profylaktisk strålbehandling mot CNS rekommenderas inte.

11.10.9 Uppföljning

Den höga proliferationshastigheten vid G3-tumörer gör det nödvändigt med tät uppföljning under hela sjukdomsförloppet för att hålla jämna steg med tumörutvecklingen vid metastatisk sjukdom. Svåra komplikationer såsom tarmobstruktion, blödningar, gallgångsobstuktion och leversvikt kan utvecklas mycket snabbt och det är därför av vikt att ligga steget före i planeringen av åtgärder för att avhjälpa dem. Det är vid NEC vanligt med god initial tumörkrympning under kemoterapi, men resistensutveckling kommer också tidigt. Allt sammantaget rekommenderas klinisk, biokemisk och radiologisk uppföljning med 8–12 veckors mellanrum vid metastatisk sjukdom.

Patienter som behandlats med kurativ intention och inte har några tecken till kvarvarande sjukdom efter avslutad behandling, har ändå en hög risk för recidiv särskilt under de första åren. En rimlig frekvens på uppföljning för denna patientgrupp kan vara var tredje månad under det första året, därefter med 3–6 månaders intervall år 2–3 och en årlig kontroll år 4 och 5 varefter uppföljning avslutas. Någon evidens för detta uppföljningsschema finns dock inte.

11.10.10 Vårdnivå

Patienterna bör bedömas, och behandlingsupplägg planeras, vid ett universitetssjukhus med en multidisciplinär NET-konferens (vårdnivå C). Behandlingen genomförs företrädesvis vid

Remissversion

onkologisk klinik, antingen vid universitetssjukhuset eller vid det för patienten närmast liggande sjukhuset med onkologisk kompetens. Det senare kan särskilt vara att föredra för palliativa behandlingar samt i sent skede av sjukdomen när ytterligare tumörspecifik behandling inte bedöms lämplig. Vården blir då rent symtominriktad och bör ske nära hemorten med tanke på att den förväntade överlevnaden är kort.

Remissversion

KAPITEL 12

Behandlingsmetoder

Rekommendationer

- Kirurgi ska alltid övervägas både som botande behandling och för symtomlindring. (+++)
- Symtomlindrande (++++) och antitumoral behandling (+++) med somatostatinanaloger är indicerad vid tunntarms-NET och pankreas-NET.
- Behandlingsalternativ för levermetastaser är kirurgi eller lokal ablation (resekabel sjukdom) eller lokal ablation, lokoregional ablativ behandling (embolisering, SIR-T), radioaktiv peptidbehandling (^{177}Lu-DOTATATE). eller levertransplantation vid icke-resekabel sjukdom. (++/+++). Val av metod ska diskuteras vid MDK för att varje patient ska föreslås optimal behandling.
- Onkologisk systemisk behandling med cytostatika eller signalvägshämmare kan ges vid spridd sjukdom. (++/+++)
- Grad 3-tumörer ska i första hand behandlas med cytostatika. (+++)

12.1 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 gastrointestinalt adenokarcinom är aktiv kirurgi meningsfull även vid vissa varianter av spridd NET [26]. Vid symtom bör man överväga tumörreducerande kirurgi som ofta ger en god symtomlindring. Det är tveksamt huruvida aktiv kirurgi av primärtumören vid spridd och avancerad sjukdom förlänger överlevnaden. Denna fråga bör studeras närmare.

Grad 3-tumörer behandlas i regel med cytostatika och opereras sällan, men operation kan övervägas om man bedömer att man kan genomföra radikal kirurgi, och om tumören är högt differentierad (dvs. NET G3) [27]. Ofta föregås då operationen av cytostatikabehandling (down-staging). Det kan också vara nödvändigt med palliativ operation för att till exempel förhindra ileus, eller minska hypoglykemitendens.

Metastasförekomst och metastasernas lokalisation 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, och i olika kombinationer.

12.1.1 Lymfkörtelmetastaser

Radikal excision av lokoregionala lymfkörtelmetastaser rekommenderas där så är möjligt. Övriga abdominella lymfkörtelmetastaser, t.ex. paraaortala, kan man överväga att excidera. Även vid levermetastaser bör man försöka resekera lymfkörtelmetastaser, då behandlingsmöjligheterna för dessa är begränsade, medan det finns flera lokoregionala behandlingsmetoder för levermetastaser; se nedan.

Remissversion

12.1.2 Levermetastaser

Levermetastaser är vanliga vid ett flertal typer av NET och det är inte ovanligt att dessa diagnostiseras före primärtumören. Den största tumörbördan finns ofta i levern, som därmed står för den huvudsakliga hormonutsöndringen. I många fall är därför levermetastaseringen avgörande för symtombild och prognos. Levermetastaser vid NET är vanligen bilobära och multipla. En begränsad kvarvarande extrahepatisk metastasering är ingen kontraindikation för leverkirurgi. Leverkirurgi bör inte göras på neuroendokrin cancer (NEC) annat än i särskilt utvalda fall.

Kurativt syftande leverkirurgi är sällan möjlig, speciellt inte vid tunntarms-NET, medan tumörreducerande kirurgi kan göras i de fall där merparten av tumörvolymen kan avlägsnas utan alltför stora risker. Indikationen i dessa fall blir symtomlindring, t.ex resektion av större eller tillväxande levermetastaser som bedöms stå för huvudparten av symtomen. Förutom patientens ålder och allmäntillstånd måste man väga in leverfunktion och till exempel grad av steatos. Större leveringrepp, såsom hemihepatektomi eller utvidgad lobektomi (eventuellt föregånget av portaembolisering), bör göras som en separat operation och inte i samband med primäroperationen. Kirurgi kan kombineras med peroperativ lokal ablation med mikrovågor eller radiofrekvens; se nedan. Levertransplantation kan i enstaka fall övervägas.

12.1.3 Peritoneal metastasering

Peritoneal metastasering är bara i undantagsfall så begränsad att radikal excision kan utföras, och är i sådana fall indicerat, medan i övriga fall blir systembehandling i stället aktuellt. Peritonektomi (med eventuell intraoperativ cytostatika) har inte blivit etablerat vid NET. Ovariella metastaser hänger ofta ihop med peritoneal metastasering och bör resekeras.

12.1.4 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 skelettmetastasering bör övervägas.

12.2 Ablativa metoder för att behandla levermetastaser

12.2.1 Ablation med mikrovågor och radiovågor (RF)

Mikrovågsbehandling har flera fördelar och har på de flesta ställen ersatt RF. Med ledning av ultraljud sticks en elektrod in i tumören (perkutant eller direkt peroperativt) som koaguleras med hjälp av mikrovågor/RF.

Flera faktorer påverkar metodens användbarhet, till exempel tumörernas storlek, antal, läge och detekterbarhet med ultraljud. Vid tumörer större än 3 cm, vid flera metastaser eller vid återfall är upprepad behandling möjlig vid samma tillfälle eller senare [28]. Tumörernas läge kan vara kritiskt; en del tumörer väl synliga på DT 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. Andra metoder är

Remissversion

ablation med laser, kryobehandling, etanolinjektion eller irreversibel elektroporering, men dessa används mycket sällan.

12.2.2 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.

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 [29].

12.2.2.1 Partikelembolisering

Via en angiografi-kateter i ljumsken emboliseras kärlbädden i levern med polyvinylalkohol-partiklar, 45–150 µm. 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 ha säkerställts. 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; hos 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 för ungefär hälften av patienterna med levermetastaserad tunntarms-NET reduceras biokemiska tumörmarkörer med 50 %.

12.2.2.2 Kemoembolisering

Kemoembolisering går ungefär till som partikelembolisering men man tillsätter cytostatika i emboliseringsmaterialet. Utöver risk för ischemiska biverkningar tillkommer därmed även risk för hematologiska biverkningar. Emellertid har det inte visats någon större fördel med kemoembolisering jämfört med vanlig leverartärembolisering, och metoden används inte i Sverige för NET.

12.2.2.3 Radioembolisering

Selective Internal Radiation Therapy (SIR-T) innebär embolisering med mikrosfärer märkta med radioaktivt yttrium-90 (^{90}Y) [30]. Behandlingseffekten är till största delen en effekt av strålbehandlingen och endast till en mindre del av embolisering. Partiklarna är 20–60 µm i diameter och fastnar mekaniskt i tumörarteriolen. Genom att behandlingen är selektiv åstadkommer man endast liten normalvävnadsnekros (= liten toxicitet) och minimal hypoxi.

Kärlanatomin måste kartläggas inför behandlingen för att utesluta shuntning lungor och ventrikel. Yttrium-90 klingar av med beta-sönderfall, som är en partikelstrålning med en räckvidd på några mm uppemot drygt 1 cm i vävnad, vilket innebär att huvuddelen av strålningen absorberas i levern. I patientens omedelbara närhet kan bromsstrålning/röntgenstrålning uppmätas, vilket innebär att man bör beakta strålskyddsföreskrifter. Utskrivning bör alltid ske i samråd med sjukhusfysiker.

Remissversion

Biverkningarna är vanligen begränsade till lättare buksmärtor, feber och illamående. Patienten kan vanligen skrivas ut dagen efter behandlingen. Samtidig behandling med substanser som ökar strålkänsligheten (”radiosensitizer”) kan öka biverkningarna avsevärt och leda till leversvikt, varför det måste ske under kontrollerade former. Till gruppen radiosensitizer hör alfa-interferon, vissa antibiotika (tetracykliner) och vissa cytostatika (kapecitabin) [31-33].

12.2.3 Levertransplantation

NET är en av mycket få cancerdiagnoser där levertransplantation kan vara ett behandlingsalternativ vid levermetastaser. För ett fåtal noggrant selekterade patienter kan man påvisa en behandlingsnytta som kan överstiga riskerna [34]. Behandlingsindikation och exklusionskriterier diskuteras fortfarande, men för unga (< 50 år) patienter som inte har någon annan metastaslokal än levern och där annan behandling har sviktat kan det övervägas. 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 ablativa metoder eller systembehandling.

12.3 Behandling med radionuklidterapi

Radioaktivt märkta somatostatinanaloger (SSA) är ett etablerat behandlingsalternativ för patienter med icke-resekabla eller metastaserade NET med högt uttryck av somatostatinreceptorer. Det är en målsökande, systemisk strålbehandling som leder till sjukdomskontroll i ca 80 % av de behandlade patienterna [35].

Behandling med ^{177}Lu-DOTATATE erhöll 2017 regulatoriskt godkännande, under produktnamnet Lutathera®, baserat på resultat från fas III-studien NETTER-1 [36]. I denna studie inkluderandes patienter med tunntarms-NET som progredierat på standarddos oktreotid (30 mg). Patienterna randomiserades mellan två olika behandlingar: fyra cykler av ^{177}Lu-DOTATATE-behandling i kombination med långverkande oktreotid 30 mg var 4:e vecka jämfört med långverkande oktreotid 60 mg var 4:e vecka. Man påvisade förlängd progressionsfri överlevnad för ^{177}Lu-DOTATATE-armen, 65 % vid 20 månader jämfört med 11 % i enbart oktreotid-armen. Dessa resultat, i kombination med resultat från en tidigare genomförd studie i pankreas-NET, ledde till godkännande för behandling av metastaserad GEP-NET G1/2, med högt somatostatinreceptor-uttryck.

12.3.1 Patientselektion

Patienter med progredierande GEP-NET G1/G2 med ett högt eller mycket högt uttryck av somatostatinreceptorer kan övervägas för behandling enligt gällande indikation. Det finns publicerade data på god behandlingseffekt även vid NET av annat primärtumörursprung, och även på selekterade fall av G3 tumörer, men dessa har inte testats under randomiserade former.

Graden av somatostatinreceptor-uttryck bedömdes i fas III-studien med somatostatinreceptor-skintigrafi, men görs numera i praktiken med somatostatinreceptor-PET-DT tack vare dess överlägsna bildupplösning. Upptagsintensiteten i tumörerna jämförs med det basala upptaget i normal levervävnad. Detta är alltså en kvalitativ bedömning; någon kvantitativ gräns för selektion baserat på somatostatinreceptor-PET-DT har inte definierats. Det bör noteras att pga skillnaderna i avbildningsmetoderna innebär ett urval baserat på PET-DT en viss risk för att man

Remissversion

selekterar patienter som inte hade varit aktuella baserat på skintigrafi, t ex pga små tumörlesioner och/eller relativt lågt upptag. Har man detta i åtanke så antas ändå selektion baserat på PET-DT vara att föredra. Den undersökning som ligger till grund för behandling bör inte vara äldre än 6 månader.

Det finns publicerade data på god effekt även hos patienter med NET G3 [37], men är utanför gällande indikation. Om detta ändå aktualiseras, då andra behandlingsalternativ uttömts, är det viktigt att försäkra sig om att det inte finns några icke-somatostatinreceptor-uttryckande tumörmanifestationer, då de inte har förutsättningar för att svara på behandlingen. Detta görs bäst genom att låta patienten genomgå både FDG-PET-DT och somatostatinreceptor-PET-DT och utesluta patienter med diskordanta fynd.

^{177}Lu-DOTATATEs plats i behandlingsalgoritmen bör för tunntarms-NET vara efter progress på SSA i enlighet med resultaten från NETTER-1. För pankreas och andra primärtumörursprung är det inte lika klart i vilken ordning tillgängliga behandlingar bör ges utan detta blir ofta ett beslut baserat på patientens specifika omständigheter och önskemål. Hos patienter med ett Ki67 >10%, där evidens för SSAs effekt är begränsad, kan behandling med ^{177}Lu-DOTATATE ske utan föregående behandlingsförsök med SSA.

Några specifika rekommendationer kring re-behandling vid förnyad progress finns inte, men det finns rikligt med publicerad erfarenhet med att ge betydligt fler behandlingar än fyra. I denna situation är tillgång till dosimetriska data från tidigare behandlingar till hjälp för beslut.

12.3.1.1 Organfunktionskriterier

Performance status WHO ≤ 2.
Benmärgsfunktion: Hb ≥ 100 g/l; LPK ≥ 2,0 x 10^9/l; TPK ≥ 75 x 10^9/l.
Njurfunktion: GFR ≥ 50 ml/min/1,73 m^2. Ett snabbt sjunkande GFR är korrelerat till en ökad risk för att utveckla njursvikt.
Leverfunktion:

- En tumörbörda i levern >50% utgör en ökad risk för strålningsinducerad hepatit, men risken beror också på hur tumörerna är distribuerade i levern, liksom hur friskt det icke-tumörpåverkade leverparenkymet är.
- Tecken till sviktande leverfunktion i form av kraftigt förhöjda levervärden, sänkt albumin och spontant förhöjt PK utgör kontraindikationer.

Ur strålskyddssynpunkt är det viktigt att patienten kan sköta sin hygien själv. Vid urininkontinens eller tendens till urinretention ska KAD övervägas (urinen innehåller höga mängder radioaktivitet de första dygnen och spill bör undvikas).

12.3.2 Förberedelser

Somatostatinanaloger: Enligt internationella riktlinjer har rekommendationen länge varit att sätta ut långverkande SSA minst 4 veckor innan varje behandling med ^{177}Lu-DOTATATE. Det finns dock alltmer data som tyder på att SSA-behandling inte minskar upptaget av ^{177}Lu-DOTATATE i tumören i någon nämnvärd utsträckning, men kan minska bakgrundsaktiviteten, varför denna rekommendation behöver omvärderas [38]. I denna studie ökade tumörupptaget och minskade normalvävnadsupptaget av 68Ga-DOTATATE vid PET/CT utförd dagen efter lanreotid-injektion jämfört med PET/CT dagen innan. Resultatet är inte helt jämförbart med terapisituationen då betydligt störrre peptidmängder ges vid PRRT än vid PET/CT.

Remissversion

Övriga antitumorala läkemedel: Behandling med ^{177}Lu-DOTATATE ges utan annan samtidig antitumoral behandling, med undantag av SSA enligt ovan.

12.3.3 Genomförande

Behandlingen med ^{177}Lu-DOTATATE ges vanligen vid 4 tillfällen á 7.4 GBq, i enlighet med gällande indikation. Det ges som en intravenös infusion under 30 minuter, under samtidig infusion av aminosyror som minskar det aktiva upptaget av radiofarmakat i njurarna, och därmed minskar stråldosen till dem. Det är aminosyrorna lysin och arginin som är avgörande, och det finns kommersiellt tillgängliga lösningar för detta ändamål. Premedicinering med antiemetika rekommenderas också, exempelvis ondansetron 8 mg i.v. eller p.o.

All radionuklidterapi sker under övervakning av sjukhusfysiker, som också fattar beslut om lämpliga lokaler för behandling, strålskyddsföreskrifter under och efter behandling, samt åtgärder vid oförutsedda incidenter i samband med behandling.

12.3.4 Dosimetri

Enligt Strålsäkerhetsmyndighetens författningar bör all radionuklidterapi ”föregås av en individuell anpassning av stråldosen till målvolymen med hänsyn tagen till annan exponerad vävnad”. Vilken absorberad dos som behöver uppnås i tumörvävnad för optimal effekt är inte känt i dagsläget. De exakta dosgränserna (absorberad stråldos) för riskorgan (njurar och benmärg) är heller inte fastställda. Ifrån hittills genomförda, dosimetribaserade studier vet vi dock att patienter som under okomplicerade former erhåller fyra behandlingar ytterst sällan är i riskzonen för sena biverkningar. Det är trots det av vikt att genomföra post-terapeutisk bildtagning efter varje behandling för att kunna göra individualiserade, dosimetriska beräkningar då dessa kan ligga till grund för beslut inför ev re-behandling med ^{177}Lu-DOTATATE, och för patienter som ska erhålla extern strålbehandling mot ett område som tidigare behandlats med radionuklidterapi. Det är också av värde för att i framtiden kunna avgöra vilka dosgränser som bör vägleda behandlingen, i enlighet med Strålsäkerhetsmyndighetens författningar.

Den post-terapeutiska bildtagning bör helst genomföras med SPECT/CT, och då vid minst ett tillfälle efter varje behandling. Det finns belägg för att det optimala tillfället för denna bildtagning infaller 96 timmar efter behandling, men av praktiska skäl förläggs den ofta till 24 timmar eftersom patienten då fortfarande är kvar på sjukhuset [39]. Det avbildade området bör omfatta merparten av tumörbördan samt njurarna. Om möjlighet finns att ta ytterligare bilder (planara eller SPECT) under den första veckan efter behandling, bidrar detta till en ökad säkerhet i dosberäkningarna. Planar helkroppsundersökning efter behandling ger dessutom en lättillgänglig möjlighet att monitorera förloppet av tumörupptag och eventuell nytillkomna somatostatinreceptorpositiva metastaser.

12.3.5 Biverkningar

Illamående, kräkningar, buksmärta och temporärt lätt håravfall. Illamående och kräkningar är ofta relaterat till aminosyreinfusionen, som ges för att skydda njurarna.

Någon grad av benmärgstoxicitet är vanlig. Den uppträder 4–6 veckor efter behandling, och återhämtar sig normalt sätt innan nästa behandlingstillfälle. Den är oftast mild och inte behandlingsbegränsande, men enstaka patienter kan få djup och långvarig hematologisk toxicitet som då utesluter vidare behandling. Genesen till denna typ av reaktion är inte känd.

Remissversion

Njurtoxicitet är ovanlig, och uppträder ffa hos patienter som erhållit en hög stråldos till njurarna och då som sen biverkan (>12 månader efter avslutad behandling). Sannolikt är risken större hos patienter med förlångsammad urinutsöndring, t ex p.g.a. tumörväxt i anslutning till uretärer eller interkurrent njursten, eller suboptimalt kontrollerad arteriell hypertension +/- diabetes.

Levertoxicitet ses framför allt hos patienter med utbredd tumörväxt i hela levern, vilket också är en relativ kontraindikation till behandling (se ovan under ”Organfunktionskriterier”).

12.3.6 Efter behandlingen

Kontroll av blod-, elektrolyt- och leverstatus rekommenderas inför varje ny behandlingscykel. För att fånga upp eventuella komplikationer i tid kan det vara lämpligt att även kontrollera dessa prover ca 4 veckor efter varje cykel, oftare vid behov. Radiologisk utvärdering sker lämpligen efter 2 och 4 cykler, för att fånga upp de patienter som progredierar trots behandling. Därefter är radiologisk kontroll med 6-månaders intervall rimligt för patienter med god behandlingseffekt och NET G1/G2.

12.4 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.

12.4.1 Somatostatinanaloger

Somatostatinanalogbehandling används både för kontroll av hormonellt utlösta symtom, och för sin proliferationshämmande effekt på tumörcellerna. Det finns i dag två olika preparat tillgängliga på marknaden, Sandostatin LAR (oktreotid 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. Det rekommenderas att man ger testdoser med kortverkande oktreotid 1–3 gånger (under 1 dygn). Detta eftersom enstaka patienter drabbas av svåra biverkningar i form av buksmärtor och diarréer, se även bilaga 2 Behandling av diarré.

I en randomiserad, placebokontrollerad studie påvisades en förlängd progressionsfri överlevnad hos patienter med metastaserad tunntarms-NET som behandlades med oktreotid LAR (Sandostatin LAR)[40]. Resultatet för tunntarms-NET har också 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, med Ki67 ≤ 10 % [41]. Baserat på dessa studier är den rekommenderade dosen för att uppnå en antiproliferativ effekt för Sandostatin LAR 30 mg var 4:e vecka och för Somatuline Autogel 120 mg var 4:e vecka. Dosintervallen kan minskas till var 3:e eller i vissa fall varannan vecka vid otillräcklig effekt.

För hormonell kontroll kan dosen i princip anpassas till den lägsta dosen som ger god symtomkontroll. Eftersom man oftast också eftersträvar en antiproliferativ effekt blir det i praktiken de dosnivåerna som blir aktuella även för hämning av den hormonella produktionen. Ibland kan patienter med grad 3-tumörer också ha endokrina symtom som kräver behandling

Remissversion

med somatostatinanalog, men då i kombination med annan antitumoral behandling. För enstaka patienter är extradoser av kortverkande oktreotid, i tillägg till den långverkande somatostatinanalogen, nödvändiga för att hålla symtomen borta.

Vi rekommenderar följande strategi för **asymtomatiska** patienter med tunntarms-NET (G1–2):

1. Patienter med tunntarms-NET som är radikalt opererade (och som har normala biokemiska tumörmarkörer och normal somatostatinreceptor-PET-DT): ingen behandling med somatostatinanalog (detta gäller vid såväl lokoregional som fjärrmetastaserad sjukdom, som är radikalt opererad).
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. Patienter där man inte uppnått fullständigt radikal kirurgi utan har kvarvarande metastatisk sjukdom eller patienter med utbredd sjukdom som inte lämpar sig för kirurgi bör behandlas med somatostatinanalog om inte kontraindikation föreligger. När det gäller äldre, asymtomatiska patienter (> 80 år) med liten tumörbörda kan man efter diskussion med patienten överväga att avstå från behandling.

Många patienter behöver behandling med pankreasenzymer eftersom somatostatinanalogen hämmar utsöndringen av pankreassaft. Utan syntetiskt pankreasenzym drabbas vissa patienter av fettmalabsorption med åtföljande diarrébesvär. Hos vissa patienter uppstår med tiden ett behov av behandling och det är viktigt att skilja ut denna brist på pankreasenzym som orsak till diarré från den diarré som orsakas av sjukdomen i sig. Se även bilaga 2 Behandling av diarré

12.4.2 Cytostatika

Cytostatika används framför allt för att behandla pankreas-NET och NEC. NET i tunntarmen svarar generellt sämre på cytostatikabehandling. Alla cytostatikaregimer finns tillgängliga i Nationella regimbiblioteket inklusive dosering, rekommenderade toxicitetskontroller, samt dosreduktionsrekommendationer.

Vid behandling av pankreas-NET var en kombination av streptozocin (Zanosar) och 5-fluorouracil (5-FU) länge förstahandsalternativet, men har alltmer kommit att ersättas av temozolomid (Temodal) ensamt eller i kombination med kapecitabin (Xeloda). Nyligen publicerade data över denna regims effekt även på NEN av annat ursprung än pankreas, samt mer högproliferativa tumörer, ger anledning att överväga detta alternativ på lite bredare front [42]. Streptozotocin-5FU kan dock fortsatt vara ett värdefullt alternativ för de patienter som t ex behöver få intravenös behandling. Dessa regimer kan också användas för patienter med högt differentierad pankreas-NET G3 och övriga NEC-patienter med intermediär proliferation (Ki67-index 10–55 %). Vid högre Ki67-index (> 55 %) är förstahandsvalet cisplatin eller karboplatin i kombination med etoposid (Vepesid).

12.4.2.1 Streptozocin och 5-fluorouracil

Denna behandling inleds med en induktionscykel med streptozocin 1 000 mg per dag i 5 dagar och 5-fluorouracil 400 mg/m^2 dag 1–3. Cyklerna upprepas sedan som endagsbehandling var 3:e vecka med streptozocin 2 000 mg och 5-fluorouracil 400 mg/m^2. Patienten ska vara väl hydrerad och vi rekommenderar att man ger en infusion med 1 000 ml NaCl inför varje cykel. Som antiemetika rekommenderas 5HT3-receptorblockerare. Inför start av varje cykel bör benmärgs-

Remissversion

och njurfunktion kontrolleras, och vid betydande hematologisk toxicitet och/eller GFR < 50 bör man överväga dosreduktion eller annan behandling.

Ibland ges doxorubicin (Adriamycin) 40 mg/m^2 i stället för 5-fluorouracil, särskilt om tumören har en något högre proliferation. Inför behandlingen med doxorubicin bör man kontrollera patientens hjärtfunktion med UKG alternativt isotopangiografi/ (ERNA). Doxorubicin kan inducera en kardiomyopati och om patienten får symtom bör en ny ekokardiografi eller isotopangiografi utföras. Med tanke på kardiotoxiciteten ska man vara medveten om att det finns en ackumulerad maxdos för doxorubicin [43].

12.4.2.2 Temozolomid +/- kapecitabin

Temozolomid doseras 200 mg/m^2 per dag i 5 dagar var 4:e vecka om det ges som singelbehandling, medan 150 mg/m^2 per dag i 5 dagar var 4:e vecka rekommenderas vid kombinationsbehandling. Kapecitabin ges i dosen 750 mg/m^2 x 2 dagligen i 14 dagar i 28-dagarscykler. Peroral antiemetika med 5HT3-receptorblockerare rekommenderas de dagar som temozolomid tas. En vanlig biverkan vid denna behandling är benmärgsdepression med ibland långdragna trombocytopenier, varför benmärgsfunktionen bör kontrolleras inför varje ny behandlingscykel. Uppmärksamhet är också befogad vad gäller en ovanlig men allvarlig sen biverkan på benmärgen i form av myelodysplastiskt syndrom och akut leukemi [44].

12.4.2.3 Cisplatin/karboplatin + etoposid

För patienter med lågt differentierade, högproliferande tumörer (NEC) är behandling med platinumbaserade cytostatika förstahandsmedel [25]. Då regimen används framför allt i palliativ situation, och cisplatin har sämre subjektiv tolerans än karboplatin, är det den senare som används mest. Karboplatin doseras baserat på GFR (5 x (GFR+25) mg). Etoposid ges intravenöst dag 1, tillsammans med karboplatin, och peroralt dag 2 och 3. Cyklerna upprepas med tre veckors intervall och ger ffa hematologisk toxicitet.

12.4.3 mTOR-hämmare

För patienter med avancerad pankreas-NET (grad 1–2) kan everolimus (Afinitor) användas vid progress [45]. För patienter med insulinom kan everolimus användas som första linjens behandling eftersom effekten på hypoglykemin är påtaglig [46]. För gruppen med gastrointestinala NET grad 1–2 kan everolimus användas när patienten progredierar på andra behandlingsalternativ (somatostatinanaloger, ^{177}Lu-DOTATATE samt andra tumörreducerande ingrepp) [47]. Startdosen bör vara 10 mg, men den kan sänkas till 5 mg om patienten får svåra biverkningar. Patienter med pankreas-NET G3 kan ha effekt av behandling med everolimus.

12.4.4 Tyrosinreceptorkinashämmare

Sunitinib (Sutent) är registrerat på indikationen progredierande pankreas-NET (grad 1–2), men preparatets plats i behandlingsarsenalen är fortfarande oklar. Startdos är 37,5 mg dagligen som kontinuerlig behandling [48].

12.4.5 Serotoninsynteshämmare

Telotristat ethyl (Xermelo) hämmar serotoninsyntesen (genom att hämma enzymet tryptofanhydroxylas – TPH) i EC-cellerna [49]. Preparatet är godkänt för behandling av

Remissversion

terapiresistent hormonellt utlöst diarré hos patienter med tunntarms-NET där somatostatinanalogbehandling i högdos samt annan adekvat medicinsk behandling inte gett önskad effekt. Preparatet ger en kraftig minskning av serotonin vilket ofta minskar hormonellt utlöst diarré påtagligt. Enstaka patienter kan utveckla subileus/ileus i samband med att konsistensen på tarminnehållet normaliseras. Leverenzymer stiger ofta varför man bör bevaka dessa vid insättning och vid dosupptitrering. Vid stor levertumörbörda kan det vara lämpligt att trappa upp dosen succesivt. Patienter med icke-hormonellt utlöst diarré ska inte behandlas med telotristat ethyl. Se även bilaga 2 Behandling av diarré.

12.4.6 Alfa-interferon

Alfa-interferon används framför allt för att behandla lågproliferativa tumörer (grad 1–2) och vanligen för att behandla NET i tunntarmen [50] när alla andra alternativ till behandling har prövats.

Dosen bör titreras individuellt och man bör eftersträva att LPK sjunker till < 3 x 10^9/l. Man kan med fördel använda pegylerat alfa-interferon som ges en gång per vecka. En vanlig startdos är 50 µg/vecka.

Syntetiskt alfa-interferon, t.ex. IntronA, kan också användas. En normal dos brukar hamna på 3–5 miljoner IE 3–5 gånger per vecka. Behandlingen bör initieras med dosering 3 dagar i rad varefter man övergår till ett schema med injektioner 3–5 gånger per vecka.

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 alfa-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. Alfa-interferon är en så kallad radiosensitizer och bör inte ges samtidigt som strålbehandling (vare sig extern eller intern) eftersom effekten kan intensifieras med svåra biverkningar som följd.

12.4.7 Symtomlindrande behandling

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

12.4.7.1 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 pankreasenzymer (Creon), ofta i hög dos (t.ex. 2–3 stycken 25000E kapslar till måltider och 1–2

Remissversion

till mellanmål.). Om serotoninnivåerna är höga är telotristat ethyl indicerat (se 12.4.5 Serotoninsynteshämmare). 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. Vid distala ileumresektioner med misstänkt gallsyremalabsorption kan kolestyramin (Questran) prövas. I svåra fall kan opiumdroppar 0,5–2 ml upp till 6 gånger dagligen lindra. Även bulkmedel kan prövas vid behov. Se även bilaga 2 Behandling av diarré.

12.4.7.2 Behandling av ökad saltsyraproduktion

Patienter med gastrinproducerande tumörer besväras framför allt av syrarelaterade 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.

12.4.7.3 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. Det mest effektiva sättet att få dessa hormonella symtom under kontroll är genom att ge en framgångsrik antitumoral behandling, då tumörens hormonella produktion minskar vid minskad tumörvolym/-aktivitet. Andra komplementära behandlingsalternativ är kortison där man utnyttjar den glukokortikoida effekten, och diazoxid (Proglicem) 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 visats ha god symtomatisk effekt på hypoglykemier; se 12.4.3 mTOR-hämmare. Även somatostatinanaloger kan ges på försök, men hos vissa patienter har det motsatt effekt och ökar då risken för hypoglykemier.

12.4.7.4 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 eller vid somatostatinreceptor-PET-DT. 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 eller denosumab.

Remissversion

KAPITEL 13

Palliativ behandling, vård och palliativa insatser

Sammanfattning

Palliativ vård, dvs. behandling som inte syftar till att bota, kan pågå under mycket lång tid. (+++)

Rekommendation

Varje patient ska erbjudas en kontaktsjuksköterska. (++)

13.1 Palliativ behandling och vård kan pågå i decennier

Trots att de flesta patienter har spridd sjukdom vid diagnos kan de leva åtskilliga år med bibehållen livskvalitet, åtminstone vad gäller NET G1-G2. Därför bör tumörreducerande behandling såsom kirurgi, somatostatinanaloger, lokal behandling av levermetastaser, cytostatika och radionuklidbehandling alltid övervägas trots att sjukdomen inte går att bota. Dessa terapeutiska åtgärder tjänar också till att minska den hormonella produktionen, som i sig ofta ger upphov till betydande symtom. Denna aktiva inställning trots den palliativa intentionen kan leda till en bra sjukdomskontroll och effektiv symtomlindring under lång tid.

Utmaningen är att uppmärksamma symtom och behov hos patienterna och inte överbehandla i ett sent skede med regimer som både kan vara verkningslösa och ge biverkningar, och därmed inte är 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. På samma sätt som sjukdomsförloppet i ett tidigare skede kan vara utdraget, så kan även perioden av palliativ vård i livets slutskede bli mer utdragen än vad som är fallet vid andra typer av cancer. Detta är viktigt att veta för de som är inblandade, såväl anhöriga som vårdpersonal och patient.

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.

Remissversion

Det finns en mindre andel patienter som drabbas av tumörer med högt Ki67-index och som uppvisar ett mycket aggressivt sjukdomsförlopp. För denna grupp är det ytterst viktigt att koppla in avancerade palliativa insatser i tid och inte överbehandla patienten.

Vid den terminalt palliativa situationen får tätt samarbete mellan ansvarig läkare och kontaktsjuksköterska en speciell betydelse då den säkerställer patientens eget inflytande över sin behandling och erbjuder bästa psykosocialt stöd i den svåra situationen.

13.2 Riktlinjer och register

Generella riktlinjer för palliativ vård finns i Nationellt vårdprogram för palliativ vård och Nationellt kunskapsstöd för god palliativ vård i livets slutskede.

Svenska palliativregistret är ett nationellt kvalitetsregister finansierat via Sveriges Kommuner och Regioner (SKR). 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, trycksårsförekomst och närståendestöd.

Remissversion

KAPITEL 14

Nutrition

Rekommendationer

- Riskbedömning för undernäring bör göras vid varje ny vårdkontakt. (++)
- Vid riskidentifiering för undernäring bör dietist kopplas in vid behov för vidare utredning. (++)
- Undernäring bör behandlas för att minska risken för peri- och postoperativa komplikationer. (+++)
- Patienter som behandlas med somatostatinanalog bör ges tillägg med pankreasenzymer. (++++)
- Patienter med uttalad steatorré bör ges tillskott med fettlösliga vitaminer. (++)
- Patienter med distala tunntarmsresektioner och ventrikelresektioner bör ges vitamin B12-tillskott. (++)

14.1 Nutritionsstatus

Bedömning av nutritionsstatus ska alltid göras vid varje ny vårdkontakt för att tidigt fånga nutritionsbesvär och ofrivillig viktnedgång [51]. Inför planerad kirurgi är det av extra stor vikt att bedöma nutritionsstatus då undernäring i samband med kirurgi är en oberoende riskfaktor för komplikationer, försämrat immunförsvar, lång vårdtid och ökad dödlighet [52].

Med hjälp av blodprov kan man spåra specifika näringsbrister, exempelvis vitaminbrister. För att bedöma mineral- och elektrolytstatus, vid exempelvis frekventa och vattniga diarréer, är det däremot oftast bättre via urinprov.

Blodprov för diagnostik av generell undernäring är sällan till hjälp eftersom de påverkas av inflammation. Albumin uppfattas ofta som markör för just undernäring, men är mer en inflammationsmarkör.

14.1.1 Riskbedömning för undernäring

- **Ofrivillig viktförlust**, oavsett tidsförlopp och omfattning.
- **Ätsvårigheter**, t.ex. aptitlöshet, illamående, diarré, steatorré, subileus.
- **Undervikt**, motsvarar ett body mass index (BMI) < 20 om < 70 år eller BMI < 22 om ≥ 70 år. BMI = vikt (kg)/längd^2

Risk för undernäring föreligger om patienten har en eller flera av ovanstående riskfaktorer [53]. I riskbedömning för NET-patienter, framför allt hos tunntarms-NET och pankreas-NET, bör även frågor angående mag-tarmsymtom ingå då diarré/steatorré är ett vanligt symtom. Vid riskidentifiering kan dietist hjälpa till med vidare utredning genom att bedöma näringsintag och näringsbehov. Observera att ett högt BMI kan dölja undernäring vid ofrivillig viktnedgång med

Remissversion

negativ energibalans. Likaså behöver inte ett stabilt lågt BMI utan ätsvårigheter innebära svår undernäring.

För utredning, diagnostik och behandling av nutritionsrelaterade problem, se ”Näring för god vård och omsorg”, www.socialstyrelsen.se 2011 och Vårdhandboken, www.vardhandboken.se.nutrition.

14.2 Nutritionsbehandling

14.2.1 Vitamin- och mineralsupplementering

Patienter med NET i tunntarmen som genomgått distala tunntarmsresektioner och patienter med NET i ventrikel med ventrikelresektion bör ha peroral supplementering med vitamin B12, 1 mg/dag.

För att förhindra D-vitaminbrist vid malabsorption av fett rekommenderas supplementering med D-vitamin och kalcium som standardbehandling och uppföljning av behandlingen genom kontroll av D-vitaminstatus (S-25-OH vitamin D). Vid uttalad steatorré rekommenderas även monitorering av övriga fettlösliga vitaminer: A, E och K. I förebyggande syfte rekommenderas även patienter med diarré eller steatorré att komplettera med multivitamineraltablett innehållande järn.

14.2.2 Kostråd vid symtom från mag-tarmkanalen

Mag-tarmsymtom är mycket vanligt vid NET i tunntarmen men kan även förekomma vid NET i pankreas. Frekventa diarréer och urgency kan försämra livskvaliteten varför symtomlindring är en viktig del av behandlingen. Följande kostråd kan ges vid symtom från mag-tarmkanalen (diarré, steatorré, gaser):

- Ät långsamt och tugga maten väl.
- Fördela måltiderna jämnt över dagen och undvik stora energirika måltider.
- Undvik gasbildande livsmedel (lök, kålsorter, baljväxter, fiberrikt bröd med hela korn eller kärnor).
- Komplettera med pankreasenzym (Creon) i samband med måltid vid somatostatinanalogbehandling.
- Prova fettreducerad kost vid fettmalabsorption med steatorré, under handledning av dietist.
- Drick rikligt, jämnt fördelat över dagen och salta extra på maten (vid rikliga diarréer).
- Läkemedelsbehandling mot diarré, se avsnitt 12.4.7.1 Behandling av diarré.

Beroende på patientens symtom och dess orsak 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. Se även bilaga 2 Behandling av diarré.

Remissversion

14.2.3 Vätskeersättning

Trots behandling kan diarréerna vara svåra att bemästra och vid volymmässigt stora och ihållande förluster kan vätske- och elektrolytbalansen rubbas. För att upprätthålla salt- och vätskebalansen kan patienten behöva perorala rehydreringslösningar.

14.2.4 Kost med anpassad konsistens vid förträngningar i mag-tarmkanalen

Mat med mjuk konsistens utan trådiga och svårsmälta livsmedel kan vara aktuellt vid förträngningar i mag-tarmkanalen. Livsmedel med hård konsistens kan göras mer lättsmält/mjukare genom tillagning, finfördelning eller att man mixar maten. Kostråden bör dock omprövas regelbundet för att undvika onödiga begränsningar.

Undvik	**Välj i stället**
Helt kött, skaldjur	Färsrätter, korv, fisk- och äggrätter
Fullkornsprodukter av ris, pasta, bulgur, matvete etc.	Potatis, potatisrätter Välkokt pasta och ris
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 Avokado, mixad svamp
Citrusfrukter (frukthinnor), ananas Skal av t.ex. äpple, päron, vindruvor Ananas, mango (trådiga) Torkad frukt	Banan, melon, kiwi, bär Konserverad frukt (inte ananas) Kräm
Bröd/müsli med hela korn, frön	Mjukt bröd (finmalet mjöl) Hårt bröd, skorpor, smörgåsrån Rostat bröd Cornflakes
Nötter, mandlar, kokos, popcorn	Chips, salta pinnar

14.3 Nutritionell påverkan vid kirurgisk och medicinsk behandling vid NET i tunntarmen

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 och vitamin B12 som har sitt specifika upptag i ileum. Malabsorption av gallsalter och vitamin B12 kan leda till gallsaltsdiarré och vitamin B12-brist. Brist på gallsalter försämrar fettupptaget och kan leda till steatorré och steatorré-relaterad mineral- och vitaminbrist. Resektion av ileocekalvalvet och därmed avsaknad av den naturliga bromsen (ileal brake) kan ge ökad passage och sekretorisk diarré samt bakteriell överväxt.

Revision

Läkemedelsbehandling med somatostatinanaloger minskar sekretionen av pankreasenzymer och påverkar utsöndringen av galla vilket kan försämra fettupptaget [54].

14.3.1 Vitamin D, kalcium, PTH, bentäthet

Parallellt med fettmalabsorption kan malabsorption av fettlösliga vitaminer (A, D, E, K) ske. Brist på vitamin D är vanligt hos patienter med tunntarmsresektioner [55]. D-vitamin reglerar tillsammans med paratyreoideahormon (PTH) kalcium- och fosfathalten i blodet genom ökat upptag från tarmen och frisättning från skelettet som är nödvändigt för normal benmineralisering. Vitamin D-brist är den vanligaste orsaken till minskat kalciumupptag. Kalciumupptaget kan även hämmas av icke-absorberade fria fettsyror som bildar svårlösliga kalciumtvålar vilka förloras med avföringen.

Låga kalciumvärden vid D-vitaminbrist stimulerar PTH-insöndring och kan leda till sekundär hyperparatyreoidism vilket i sin tur leder till ökad benomsättning och förlust av benmineraler. Obalans i benvävnaden kan leda till osteopeni och ge osteoporos. D-vitamin behövs även för normal utveckling och tillväxt av muskelfiber och brist kan påverka muskelstyrkan negativt.

14.4 Nutritionsbehandling vid NET i pankreas efter operation enligt Whipple

Se Nationellt vårdprogram för bukspottkörtelcancer.

Remissversion

KAPITEL 15

Omvårdnad och rehabilitering

Rekommendationer

- Illamående och kräkningar är vanliga biverkningar till cytostatikabehandling, som kan och bör förebyggas och lindras. (++++)
- Patienten bör erbjudas informationssamtal inför varje insatt behandling. (+++)
- En kontaktsjuksköterska bör tilldelas alla patienter. (++)

15.1 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen (2014:821).

Staten och Sveriges Kommuner och Regioner har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/.

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

Patienter med NET bör ha tillgång till en kontaktsjuksköterska då de oftast lever länge med sin sjukdom. Kontakten etableras lämpligen vid det första besöket eller diagnostillfället. 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. Patienterna vårdas dessutom ofta på olika kliniker, till exempel kirurgisk och onkologisk klinik. Optimalt är då att en kontaktsjuksköterska fungerar som en fast punkt för patienten oavsett klinik. Kontaktsjuksköterskan ska vara tydligt namngiven, och vara tillgänglig på telefon alla vardagar.

15.2 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-vardplan/.

15.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Remissversion

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

15.4 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se det Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

15.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, till exempel lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården enligt Hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) 5 kap 7 § har skyldighet att ge dem information, råd och stöd.

15.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

15.5 Omvårdnad vid cytostatikabehandling

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

15.5.1 Informationssamtal

Informationssamtalet ska ta upp

- hur cytostatikabehandlingen kommer att ges och hur lång tid den kommer att ta
- biverkningar och behandlingsmöjligheter av dessa
- hur ofta behandlingen kommer att ges och när och hur den ska utvärderas
- vart patienten vänder sig om han/hon insjuknar akut hemma.

Remissversion

15.5.2 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.

15.5.2.1 Att förebygga och lindra illamående och kräkningar

I anslutning till att cytostatikabehandlingen startar ordineras 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 ”lågt emetogena” 10–30 % och för ”minimalt emetogena” mindre än 10 %.

En cytostatikakombinations 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 streptozocin som högemetogena preparat. Antracykliner (doxorubicin, epirubicin), cyklofosfamid, irinotekan och temozolomid är måttligt emetogena. Till den lågemetogena gruppen hör kapecitabin, taxaner (paklitaxel, docetaxel), etoposid, 5-fluorouracil och topotekan.

15.5.2.2 Behandlingsrekommendationer vid akut illamående

15.5.2.2.1 Högt och måttligt emetogena regimer

Ondansetron (eller annan 5-HT3-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-HT3-receptorantagonister med längre halveringstid men till en högre kostnad.

15.5.2.2.2 Lågemetogena regimer

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

Minimalt emetogena regimer kräver ingen profylax.

15.5.2.3 Behandlingsrekommendationer vid fördröjt illamående

15.5.2.3.1 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.

Remissversion

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

Om inte illamående kan kuperas med ondansetron rekommenderas 5-HT3-receptorantagonister med längre halveringstid men till en högre kostnad.

15.5.2.3.2 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. filmjölk, 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 näringsdryck vid nedsatt aptit och viktnedgång, och kontakta dietist vid behov.

15.5.3 Håravfall

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.

15.5.4 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 oparfymerade hudvårdsprodukter. Att använda nagellack kan stärka naglarna.

15.5.5 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

Remissversion

muskelsvaghet. Dessa biverkningar kan minska några månader efter avslutad behandling, men ofta är de irreversibla.

15.5.6 Njurfunktion

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

15.5.7 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. Se även bilaga 2 Behandling av diarré.

15.5.8 Vätskeretention

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

15.5.9 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 signalvägshämmare och radioisotopbehandlingar.

15.6 Omvårdnad vid målinriktade behandlingar

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

15.6.1 Informationssamtal

Informationssamtalet ska ta upp

- administrering och behandlingsintervall
- verkan och vanliga biverkningar
- symtomatisk behandling och egenvård av biverkningar
- uppföljning av behandling med telefonsamtal varje vecka i början och sedan i samråd med patienten.

15.6.2 Att behandla biverkningar

De vanligaste biverkningarna och behandlingen av dessa redovisas nedan. Det är viktigt att poängtera att alla patienter inte får alla biverkningar. Biverkningar kan ibland gå över spontant

Remissversion

men måste ibland behandlas för att upphöra. Dosreducering eller utsättning av läkemedel under en viss period kan krävas för att patienten ska återhämta sig.

- Trötthet: Fysisk aktivitet kan hjälpa mot trötthet. Anpassa träningen efter dagsformen under pågående behandling. Vila rekommenderas vid infektionskänslighet eller pågående infektion.
- Högt blodtryck: Hypertonikontroller bör göras varje vecka i början och glesas ut om blodtrycket är stabilt.
- Stomatit: Inflammation med blåsor eller sår i munslemhinnan ger ömhet eller smärta i munnen. Tips för att minska besvären: God munhygien, borsta regelbundet med en mjuk tandborste, skölj med alkoholfritt munvatten och undvik att skada tandköttet. Munnen ska hållas fuktig till exempel med Oralbalance, sköljas med salvia- eller kamomillte eller svalkas med frysta ananasbitar. För att lindra smärta: Undvik kryddstark mat och citrusfrukter, undvik het och kyld dryck, undvik alkohol och tobak. Lokal smärtlindring, till exempel viskös lidokain eller Episil, skyddar slemhinnan, ger smärtlindring inom 5 minuter och hjälper mot smärta i munnen.
- Hudreaktioner: Utslag, klåda, torr hud, acneliknande utslag på armarna, benen och bålen lindras med återfettande krämer och salvor som innehåller karbamid eller skonsamma hudvårdsprodukter. Undvik stark sol och åtsittande kläder och använd 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, vattnig eller blodig avföring eller ihållande diarré trots aktiv behandling.

15.7 Omvårdnad vid radionuklidbehandling med ^{177}Lu-DOTATATE

15.7.1 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
- hur många behandlingar patienten planeras att få, intervall mellan behandlingarna (8 till 10 veckor om allmäntillstånd och blodprover tillåter detta)
- biverkningar och hur dessa kan behandlas
- isolering och strålskyddsåtgärder efter behandlingen.

15.7.2 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 behandlingen får patienten premedicinering mot illamående. Under behandlingen kommer patienten att få en infusion med blandade aminosyror som minskar upptaget av radioaktivitet i njurarna men som också kan

Remissversion

orsaka illamående. Infusionen startas 30 minuter innan lutetiumbehandlingen och det är viktigt att patienten har fått premedicineringen i god tid innan infusionen startas.

15.7.3 Administrering

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

15.7.4 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. Under denna tid ska hen tömma blåsan ofta och spola 2 gånger med rikligt vatten efter varje toalettbesök, händerna ska också sköljas av med rikliga mängder vatten. Radioaktiviteten som inte fastnar i kroppen lämnar den under första dygnet via urinen, och i mindre utsträckning även avföringen. Patienten ska även undvika nära kontakt med barn och gravida 7–14 dagar efter behandlingen.

Denna information, och eventuella restriktioner som behöver ges utöver detta, ges av ansvarig sjukhusfysiker, som även mäter på patienten inför planerad hemgång. Utskrivning sker i enlighet med nationella och internationella strålskyddsförordningar, som fysikern informerar om. Fysikern är även ansvarig för att inför resor tillhandahålla behövlig dokumentation. Den ska innehålla information om radionuklid, sönderfall, aktivitet och förväntade stråldoser till omgivningen, samt telefonnummer till ansvarig enhet.

15.7.5 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.

15.7.6 Strålskyddsåtgärder vid radionuklidbehandling med 177Lu-DOTATATE

Personalen vistas bara korta stunder i rummet, eftersom tid och avstånd är de viktigaste faktorerna för att skydda sig mot strålning. Det får dock inte förhindra att utföra nödvändiga kontroller och åtgärder hos patienten. All personal som kommer i kontakt med patienten inkluderande städpersonalen ska få strålskyddsinformation innan.

Skyddsutrustning:

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

Den ansvarige sjukhusfysikern är ytterst ansvarig för att strålskyddsåtgärder upprätthålls på ett meningsfullt sätt och att all berörd personal, patienter och närstående får ta del av relevant

Remissversion

strålskyddsinformation. På vårdavdelningar som utför radionuklidbehandlingar ska alltid finnas information om vem som kan kontaktas vid strålskyddsfrågor.

15.7.7 Utskrivningsplanering

Patienten uppmanas att dricka rikligt, minst 2 liter om dagen under de första veckorna efter behandlingen. Vid akuta besvär som diarréer, kräkningar eller oförmåga att dricka 2 liter/dag bör patienten kontakta läkare eller söka akuten.

Informera patienten om hur många behandlingar patienten kommer att få och intervallet mellan behandlingarna (8 till 10 veckor om allmäntillstånd och blodprover tillåter detta). Nya blodprover veckan innan patienten ska läggas in för nästa behandling.

Patienten ska få ett telefonsamtal med sjuksköterskan för att följa upp biverkningar, erbjuda kontakt med läkare vid behov och ev. upprepa tidigare information. Tid bokas i samråd med patienten.

15.8 Psykosocialt omhändertagande

Rekommendationer

- Patienter med ärftlig NET bör erbjudas särskilt stöd. (++)
- Lång överlevnad leder till att patienterna bör erbjudas 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 ändå gå att arbeta deltid och gärna då 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 trots detta 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 eller NEC bör ha tillgång till en kontaktsjuksköterska som kan svara på frågor alternativt förmedla kontakt med andra professioner vid behov.

Remissversion

Eftersom många patienter med NET lever länge och kan drabbas av andra sjukdomar är det viktigt att ha en fast kontakt på vårdcentralen.

Remissversion

KAPITEL 16

Egenvård

Rekommendationer

Patienten bör rekommenderas att avstå från rökning och vara uppmärksam på sina alkoholvanor. (++++)

16.1 Nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning.

16.2 Fysisk aktivitet

Att vara fysiskt aktiv ökar välbefinnandet även hos patienter med en cancerdiagnos. Konditionsinriktad fysisk aktivitet, till exempel cykling, simning/vattengympa, jogging, dans eller gruppträningspass ger ökad puls och andning.

Man kan få stöd av fysioterapeut och få ett recept på fysisk aktivitet, ett så kallat FaR.

Anpassa träningen efter dagsformen under pågående behandling. Vid pågående infektion ska man vila.

Rekommendationerna kommer från FYSS 2017, Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling. Hälso- och sjukvården har FYSS som kunskapsbas.

16.3 Rökning

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterskan informera om rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling, och hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp. Patienterna kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00 (http://slutarokalinjen.org).

16.4 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel.

16.5 Alkohol

Kontaktsjuksköterskan bör rekommendera patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar.

Remissversion

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 (www.alkohollinjen.se).

16.6 Egenvård vid diarré

Patienter med GEP-NET kan besväras av diarré och detta kan bero antingen på hormonutsöndring som till exempel serotonin, VIP och kalcitonin eller de olika behandlingar som patienten kan få, såsom somatostatinanaloger eller Afinitor. Patienter kan behöva hjälpmedel eller råd för att minska besvären lokalt kring ändtarmsöppningen.

Surhetsgraden för huden skall vara mellan 4,5-5 (ph-värde) och det håller bakterier, virus och andra mikroorganismer som inte trivs i sur miljö borta. Har patienten flera diarréer varje dag kan huden runt ändtarmen bli irriterad. För att minska irritationen rekommenderas att klapptorka istället för att gnida och att använda mjukt toalettpapper. Att använda våtservetter eller att tvätta sig med vatten och mild tvål kan också vara ett alternativ. Smörj med fet salva runt ändtarmsöppningen för att lindra eller minska risken för sprickor. Fet salva har lindrande, täckande och skyddande effekt på huden. Det finns receptfria salvor som bidrar att huden hålls hel, till exempel Inotyolsalva. Andra salvor som kan vara bra att använda är de som innehåller zink. Xylocainsalva kan används som lokalbedövning om det gör ont. Vid avföringsinkontinens kan distriktssjuksköterska föreskriva recept för hjälpmedel.

Nutrition, vätskeintag eller vitaminbrist bör diskuteras med läkare eller dietist.

16.7 Egenvård vid illamående

Råd som kan underlätta illamående.

- Morgonillamående kan förbättras om du äter eller dricker något innan du stiger upp, till exempel kex, saft.
- Dela upp vätskan och maten under hela dygnet, d.v.s ät och drick små mängder ofta.
- Ät mat som är lättare att äta som t ex kräm med mjölk, fil/ yoghurt med flingor, små smörgåsar med rostat bröd.
- Det är viktigt att dricka tillräckligt med vätska speciellt om du skulle kräkas. Klara drycker som vatten, mineralvatten, te, örtteer, buljonger, juicer kan vara lättare att dricka.
- Kall mat är lättare att äta än varm mat och kokt mat kan vara lättare att äta än stekt.
- Mat som innehåller salt, t.ex. kaviar, oliver, buljong, ansjovis, kan dämpa illamående.
- Undvik stora måltider alldeles före, och direkt efter behandlingar. Fet mat kan stanna längre i magsäcken och detta kan bidra till illamående.
- Att få hjälp med matlagning och att vädra innan du äter kan minska illamående.

Näringsdrycker är ett komplement som i samråd med dietisten kan förskrivas.

Remissversion

KAPITEL 17

Uppföljning

17.1 Mål med uppföljningen

Patienter med NET har vanligen en mycket lång förväntad överlevnad. Tumören växer ofta långsamt och sena återfall efter radikal kirurgi är snarare regel än undantag. Hur ofta en patient bör följas upp och på vilket sätt skiljer sig mellan olika NET-diagnoser och är beroende av vilken behandling patienter får. I detta vårdprogram har vi därför valt att redovisa hur patienten bör följas upp i det tumörspecifika kapitlet, kapitel 11. Där finns rekommendationer om på vilket sätt och hur ofta man bör kontrollera patienten beroende på tumörens utbredning och behandling.

Uppföljningen har flera syften: Att tidigt upptäcka återfall, metastasering eller ny primärtumör samt att följa patientens behov av rehabilitering för de patienter som opererats radikalt. Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete. Majoriteten av patienter med neuroendokrin tumör har dock aktiv behandling eftersom kirurgisk radikalitet inte kan uppnås och uppföljningen blir beroende av primärtumörens lokalisation och proliferationshastighet samt vilken behandling patienten står på.

Övergången från aktiv behandling till palliativ vård ska vara väl definierad och markeras med ett eller flera samtal där patienten får en individuellt anpassad uppföljningsplan. Uppföljningsplanen ska dokumenteras i Min vårdplan och består av flera delar:

- en uppdaterad behovsbedömning för rehabilitering
- en tydlig ansvarsfördelning som tydliggör vem som ansvarar för t.ex. sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och symtomlindrande behandling och där även patientens eget ansvar framgår.

17.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering

En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från en behandlingsform till en annan typ av behandling. Bedömningen ska göras enligt Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering, vilket bland annat innebär användning av validerade bedömningsinstrument.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Målet med rehabiliteringen
- Patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd
- Vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- Nästa avstämning

Följande behov bör särskilt uppmärksammas för patientgruppen:

- Behov av nutritionsstöd

Remissversion

17.3 Självrapportering av symtom

Patienten bör uppmanas att vara uppmärksam på hormonella symtom och höra av sig till kontaktsjuksköterskan om de inträffar. Vilka dessa är beror på primärtumörens lokalisation och initiala hormonutsöndring. För vissa patientgrupper, särskilt de med primärtumören i pankreas, kan ett återfall medföra en förändrad hormonprofil och därmed en förändring av de symtom patienten upplever.

17.4 Kontroll av återfall

För de flesta patienter med radikalt opererad NET gäller aktiv uppföljning under minst 5 och ibland upp till 10 år. Undantag är små ventrikel-NET av typ 1, små appendix- och rektal- NET, se kapitel 11 för varje enskild tumörform.

17.5 Förslag till uppföljningsintervall

För uppföljningsintervall, se avsnitt uppföljning under respektive diagnos:

- Ventrikel, avsnitt 11.2.8 Uppföljning.
- Endokrina pankreas, avsnitt 11.3.7 Uppföljning.
- MEN1, kapitel 6 Screening av friska anlagsbärare.
- Duodenum, avsnitt 11.5.8 Uppföljning.
- Tunntarm, avsnitt 11.6.10 Uppföljning.
- Appendix, avsnitt 11.7.8 Uppföljning.
- Kolon, avsnitt 11.8.7 Uppföljning.
- Rektum, avsnitt 11.9.7 Uppföljning.
- Neuroendokrin neoplasi grad 3 (NET G3/NEC), avsnitt 11.10.9 Uppföljning.

17.6 Ansvar

Det är behandlade läkare på den klinik som patienten följs upp på som ansvarar för sjukskrivning och receptförnyelse för patienter med metastaserad sjukdom där aktiv behandling pågår. För patienter utan känd kvarvarande tumör som endast följs upp bör eventuell sjukskrivning hanteras inom primärvården.

17.7 Avslut av uppföljning

När uppföljningen avslutas ska den behandlande enheten ha ett avslutande samtal med patienten. Samtalet bör följa det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering och dokumenteras i Min vårdplan. Patienten bör också få en skriftlig sammanfattning av sin diagnos och behandling inkl. livslånga behov eller risker. I denna sammanfattning bör eventuella råd till primärvården framgå. Det bör framgå vart patienten ska vända sig med nya behov.

I samtalet bör följande särskilt uppmärksammas:

- Patienten bör ta kontakt med vården om hormonella symtom som kan hänföras till tumören uppstår

Remissversion

17.8 Livslång symtomkontroll efter avslutad uppföljning

Överlämning till primärvården bör vara aktiv, vilket innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att kontakt tagits med patienten.

17.9 Bakgrund och evidensläge

Det finns inte några säkra evidens som man kan luta sig mot när det gäller uppföljning och intervall mellan uppföljningar. Det som beskrivs i detta vårdprogram är en sammanfattande bedömning gjord av författarna till vårdprogrammet.

Remissversion

KAPITEL 18

Nivåstrukturering

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 befinna sig 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 NET-konferens (C). 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.

För patienter med NEC gäller att de vanligen söker vård på grund av ospecifika symtom som trötthet, smärta och viktnedgång. Alla NEC patienter bör diskuteras på multidisciplinär NET-konferens (vårdnivå C). Det är dock viktigt att inte fördröja tiden till behandlingsstart när diagnosen är fastställd. Specialist bör konsulteras för val av behandling och diskussion på MDK får för dessa patienter ske i efterhand.

Remissversion

KAPITEL 19

Kvalitetsregister och hälsoekonomi

Ett kvalitetsregister för GEP-NET öppnades i maj 2017 och inkluderar alla patienter som ingår i vårdprogrammet. Registret är INCA-baserat och sköts av RCC Sydöst.

Registret innehåller ett anmälningsformulär med basdata och data från MDK och ett formulär för behandling och uppföljning.

Registret omfattar

- datum, patientdata
- sjukhus/klinik som ställt diagnosen och om patienten remitterats till annan vårdgivare
- tid från utfärdande av remiss till första besök hos specialist
- diagnosgrund (PAD inklusive Ki67-index, röntgen, biokemi, kliniska symtom)
- TNM-klassifikation
- tillgång till kontaktsjuksköterska
- multidisciplinär konferens
- kirurgi
- lokoregional leverbehandling
- systembehandling.

Formuläret för behandling och uppföljning är tänkt att användas för all behandling, men det ska också användas för långsiktig 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 kan komma att få mycket stor betydelse för hälsoekonomiska analyser och därmed skapa möjligheter för bättre resursanvändning och kostnadseffektivitet för vården av patienter med dessa sjukdomar, där befintliga och kommande behandlingar är mycket dyrbara. 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 lång vilket leder till relativt hög prevalens. Då de enskilda

Remissversion

behandlingarna och diagnostiska procedurerna ofta är relativt kostsamma leder detta sammantaget till höga kostnader för huvudmannen. Samordnad utredningsgång kan även innefatta nationell konsensus med centralisering av dyrbara undersökningar.

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.

Remissversion

KAPITEL 20

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 Regionala cancercentrums nationella IT-plattform INCA (informationsnätverk för cancervården).

Socialstyrelsen har definierat riktlinjer för val av indikatorer.

Indikator	Målvärde
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 kirurgi.	> 80 % inom 6 veckor
Tid från behandlingsbeslut till start av onkologisk behanling.	> % 80 inom 14 dagar
Tillgång till kontaktsjuksköterska	100 %

Remissversion

KAPITEL 21

Referenser och länkar

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, 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. 2008;26(18):3063-72.
2. Binderup ML, Bisgaard ML, Harbud V, Moller HU, Gimsing S, Friis-Hansen L, et al. Von Hippel-Lindau disease (vHL). National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark. 3rd edition. Danish medical journal. 2013;60(12):B4763.
3. Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2010;24(3):439-49.
4. Sasse-Dwight S, Gralla JD. Role of eukaryotic-type functional domains found in the prokaryotic enhancer receptor factor sigma 54. Cell. 1990;62(5):945-54.
5. Koc G, Sugimoto S, Kuperman R, Kammen BF, Karakas SP. Pancreatic tumors in children and young adults with tuberous sclerosis complex. Pediatric radiology. 2017;47(1):39-45.
6. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(9):2990-3011.
7. Tham E, Grandell U, Lindgren E, Toss G, Skogseid B, Nordenskjold M. Clinical testing for mutations in the MEN1 gene in Sweden: a report on 200 unrelated cases. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(9):3389-95.
8. de Laat JM, Tham E, Pieterman CR, Vriens MR, Dorresteijn JA, Bots ML, et al. Predicting the risk of multiple endocrine neoplasia type 1 for patients with commonly occurring endocrine tumors. European journal of endocrinology. 2012;167(2):181-7.
9. Manoharan J, Albers MB, Bartsch DK. The future: diagnostic and imaging advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies. Endocrine-related cancer. 2017;24(10):T209-t25.
10. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. Neuroendocrinology. 2017;105(3):201-11.
11. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. Neuroendocrinology. 2017;105(3):212-44.
12. Pattison DA, Hicks RJ. Molecular imaging in the investigation of hypoglycaemic syndromes and their management. Endocrine-related cancer. 2017;24(6):R203-R21.
13. WHO. Digestive System Tumours. WHO Classification of Tumours. 5th Edition ed: WHO; 2019.
14. Svensk förening för patologi. KVAST-dokument [Cited 2020-10 21]. Available from: http://www.svfp.se/kvastdokument%5E3.
15. Brierley J, Gospodarowicz, MK., Wittekind, C. TNM Classification of malignant Tumours. 8th Edition ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2017.
16. Bosman F, Carneiro, F., Hruban, RH., Theise, Nd. World Health Organization classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC; 2010.

Remissversion

17. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology. 2016;103(2):119-24.
18. Rindi G, Solcia, E. Neuroendocrine tumors and non noeoplastic neuroendocrine ell changes. Advances in surgical pathology Gastric Cancer, 2011: Wolters Kluwer and Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
19. Pape UF, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). Neuroendocrinology. 2016;103(2):144-52.
20. de Mestier L, Cros J, Neuzillet C, Hentic O, Egal A, Muller N, et al. Digestive System Mixed Neuroendocrine-Non-Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology. 2017;105(4):412-25.
21. Janson ET, Sorbye H, Welin S, Federspiel B, Gronbaek H, Hellman P, et al. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Acta Oncol. 2014;53(10):1284-97.
22. Fitzgerald TL, Mosquera C, Vora HS, Vohra NA, Zervos EE. Indications for Surgical Resection in Low-Grade Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Am Surg. 2016;82(8):737-42.
23. Kaltsas G, Caplin M, Davies P, Ferone D, Garcia-Carbonero R, Grozinsky-Glasberg S, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology. 2017;105(3):245-54.
24. Njere I, Smith LL, Thurairasa D, Malik R, Jeffrey I, Okoye B, et al. Systematic review and meta-analysis of appendiceal carcinoid tumors in children. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(8):e27069.
25. Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. Ann Oncol. 2013;24(1):152-60.
26. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, Chen J, Knigge U, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. Neuroendocrinology. 2017;105(3):255-65.
27. Haugvik SP, Janson ET, Osterlund P, Langer SW, Falk RS, Labori KJ, et al. Surgical Treatment as a Principle for Patients with High-Grade Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma: A Nordic Multicenter Comparative Study. Ann Surg Oncol. 2016;23(5):1721-8.
28. Ryan MJ, Willatt J, Majdalany BS, Kielar AZ, Chong S, Ruma JA, et al. Ablation techniques for primary and metastatic liver tumors. World J Hepatol. 2016;8(3):191-9.
29. Kvols LK, Turaga KK, Strosberg J, Choi J. Role of interventional radiology in the treatment of patients with neuroendocrine metastases in the liver. J Natl Compr Canc Netw. 2009;7(7):765-72.
30. Devcic Z, Rosenberg J, Braat AJ, Techasith T, Banerjee A, Sze DY, et al. The efficacy of hepatic 90Y resin radioembolization for metastatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis. J Nucl Med. 2014;55(9):1404-10.
31. Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM, Mulcahy MF, Takahashi G, Hansen PD, et al. 90Y Radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: preliminary results from a multi-institutional experience. Annals of surgery. 2008;247(6):1029-35.
32. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, Coldwell D, Nutting C, Carter D, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-

Remiss version

microspheres: early results in 148 patients. American journal of clinical oncology. 2008;31(3):271-9.
33. Barbier CE, Garske-Roman U, Sandstrom M, Nyman R, Granberg D. Selective internal radiation therapy in patients with progressive neuroendocrine liver metastases. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2016;43(8):1425-31.
34. Fan ST, Le Treut YP, Mazzaferro V, Burroughs AK, Olausson M, Breitenstein S, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumour liver metastases. HPB (Oxford). 2015;17(1):23-8.
35. Kim SJ, Pak K, Koo PJ, Kwak JJ, Chang S. The efficacy of (177)Lu-labelled peptide receptor radionuclide therapy in patients with neuroendocrine tumours: a meta-analysis. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2015;42(13):1964-70.
36. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017;376(2):125-35.
37. Carlsen EA, Fazio N, Granberg D, Grozinsky-Glasberg S, Ahmadzadehfar H, Grana CM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic NEN G3: a multicenter cohort study. Endocrine-related cancer. 2019;26(2):227-39.
38. Aalbersberg EA, de Wit-van der Veen BJ, Versleijen MWJ, Saveur LJ, Valk GD, Tesselaar MET, et al. Influence of lanreotide on uptake of (68)Ga-DOTATATE in patients with neuroendocrine tumours: a prospective intra-patient evaluation. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2019;46(3):696-703.
39. Sundlöv A, Gustafsson J, Brolin G, Mortensen N, Hermann R, Bernhardt P, et al. Feasibility of simplifying renal dosimetry in (177)Lu peptide receptor radionuclide therapy. EJNMMI Phys. 2018;5(1):12.
40. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, 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(28):4656-63.
41. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedlackova E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2014;371(3):224-33.
42. Lu Y, Zhao Z, Wang J, Lv W, Lu L, Fu W, et al. Safety and efficacy of combining capecitabine and temozolomide (CAPTEM) to treat advanced neuroendocrine neoplasms: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018;97(41):e12784.
43. Clewemar Antonodimitrakis P, Sundin A, Wassberg C, Granberg D, Skogseid B, Eriksson B. Streptozocin and 5-Fluorouracil for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Efficacy, Prognostic Factors and Toxicity. Neuroendocrinology. 2016;103(3-4):345-53.
44. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. Cancer. 2011;117(2):268-75.
45. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011;364(6):514-23.
46. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. N Engl J Med. 2009;360(2):195-7.
47. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2016;387(10022):968-77.
48. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011;364(6):501-13.

Remissversion

49. Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Oberg K, et al. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. J Clin Oncol. 2017;35(1):14-23.
50. Oberg K, Funa K, Alm G. Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with mid-gut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. N Engl J Med. 1983;309(3):129-33.
51. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017;36(1):11-48.
52. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hubner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr. 2017;36(3):623-50.
53. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. Clin Nutr. 2015;34(3):335-40.
54. Fiebrich HB, Van Den Berg G, Kema IP, Links TP, Kleibeuker JH, Van Beek AP, et al. Deficiencies in fat-soluble vitamins in long-term users of somatostatin analogue. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32(11-12):1398-404.
55. Lind A, Wangberg B, Ellegard L. Vitamin D and vitamin B12 deficiencies are common in patients with midgut carcinoid (SI-NET). Eur J Clin Nutr. 2016;70(9):990-4.

21.1 Följande översikter och länkar kompletterar vårdprogrammet

Konsensusrapporter om diagnostik och behandling
European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)
www.enets.org/

North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS)
https://nanets.net/

Patientorganisationer
Patientföreningen Carpa NET
www.carpanet.se

Nutrition
Näring för god vård och omsorg, en vägledning för att förebygga och behandla undernäring, Socialstyrelsen
https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/foreskrifter-och-allmanna-rad/2014-10-12.pdf

Vårdhandboken, Nutrition, Nutrition enteral, Nutrition parenteral
www.vardhandboken.se

ESPEN guidelines
www.espen.org/guidelines

Övriga
Landstingens och regionernas gemensamma webbplats för råd om vård
www.1177.se/Tema/Cancer/

Cancerfonden
www.cancerfonden.se

Remissversion

KAPITEL 22

Vårdprogramgruppen

22.1 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. Den nationella arbetsgruppen för vårdprogrammet består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

22.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Tiensuu Janson Eva, professor, ordförande i vårdprogramgruppen
Överläkare, Institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet, Uppsala
Sektionen för onkologisk endokrinologi, VO Blod- och tumörsjukdomar,
Akademiska sjukhuset, Uppsala

Andersson Camilla, patientrepresentant
Ordförande i patientföreningen Carpanet

Edekling Thomas
Överläkare, Kirurgiska kliniken, Blekingesjukhuset Karlskrona, RCC Syd

Elf Anna-Karin, med.dr
Överläkare, Sektionen för endokrinkirurgi, Verksamhetsområde kirurgi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, RCC Väst

Garske-Román Ulrike, med.dr
Överläkare, Sektionen för klinisk fysiologi och nuklearmedicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Gimm Oliver, professor
Överläkare, Kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Granberg Riselda, omvårdnadsrepresentant i vårdprogramgruppen
Sjuksköterska, Mottagningen för onkologisk endokrinologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Hellman Per, professor
Överläkare, Institutionen för kirurgiska vetenskaper, Uppsala universitet, Uppsala
Sektionen för endokrinkirurgi, Kirurgkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Höög Anders, docent
Överläkare, Avdelningen för klinisk patologi och cytologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, RCC Patolog

Juhlin Christofer, docent
Specialistläkare, Avdelningen för klinisk patologi och cytologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Remissversion

Kjellman Christina
Specialistläkare onkologi, Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, RCC Norr

Lind Agneta
Leg. dietist, Enheten för klinisk nutrition, Sektionen för gastroenterologi och hepatologi, Verksamheten för medicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Linder Ekberg Kristina, med.dr
Överläkare, Patientflöde endokrinologi, Tema cancer, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, RCC Stockholm-Gotland

Papantoniou Dimitrios
Specialistläkare, Onkologiska kliniken, Jönköping

Sundin Anders, professor
Överläkare, Radiologi och molekylär avbildning, Institutionen för kirurgiska vetenskaper, Uppsala universitet, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Sundlöv Anna, med.dr
Bitr. överläkare, Onkologiska kliniken, Enheten för endokrina tumörer och isotopterapi, Skånes universitetssjukhus, Lund

Tham Emma
Överläkare, Klinisk genetik, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Wallin Göran, professor
Överläkare, Kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset i Örebro, RCC Uppsala-Örebro

Wängberg Bo, adjungerad professor
Överläkare, Sektionen för endokrinkirurgi, Verksamhetsområde kirurgi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Zedenius Jan, professor
Överläkare, Medicinsk enhet bröst-, endokrina tumörer och sarkom, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

22.3 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat till tidigare versioner av vårdprogrammet: Maja Zemmler, Viktor Johansson och Ola Nilsson Wassén.

22.4 Jäv och andra bindningar

Inga medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har några pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum Sydöst.

22.5 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Eva Tiensuu Janson till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversion

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från RCC:s arbetsgrupper, enskilda kliniker och företrädare för patienter och profession.

< Lista>

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

Remissversion

BILAGA 1

Förkortningar

ACTH	adrenocorticotropic hormone, kortikotropin
BMI	body mass index
CDX2	caudal type homebox 2
CEA	karcinoembryonalt antigen (carcinoembryonic antigen)
CT/DT	computed tomography, datortomografi, skiktröntgen
CVK	central venkateter
EC	enterokromaffina celler
ECL	enterokromaffinliknande celler
EDA	epidural analgesi
EMR	endoskopisk mukosaresektion
EN	enteral nutrition, födointag via exempelvis sond
EUS	endoskopiskt ultraljud
FDG	fluorodeoxyglukos
GEP-NET	gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer
GIST	gastrointestinal stromacellstumör
GFR	glomerular filtration rate, glomulär filtrationshastighet, den vätskemängd som per tidsenhet filtreras ut ur blodet i njurens kapillärnystan
GLP-1	glukagon like peptide -1
GRF	growth hormone-releasing factor, somatocrinin, stimulerar adenohypofysen att insöndra tillväxthormon
H&E	hematoxylin-eosin
5-HIAA	5-hydroxiindolättiksyra
HPF	high power field
5-HT3	serotoninreceptor typ 3
INCA	informationsnätverk för cancervården
KAD	cathéter à demeure, urinkateter via urinröret
MDK	multidisciplinär konferens
MEN	multipel endokrin neoplasi
MRT	magnetic resonance tomography, magnetkameraundersökning
NEC	neuroendokrin cancer
NET	neuroendokrin tumör
NME	nekrolytiskt migrerande exantem
NPY	neuropeptid Y

Remiss version

NSE	neuronspecifikt enolas
PAD	patologisk- anatomisk diagnos
PCA	patient controlled analgesi, patientstyrd smärtlindring
PDX1	insulin promoter factor 1
PET	positronemissionstomografi
pHPT	primär hyperparatyreoidism
PN	parenteral nutrition, näring tillförs som dropp via en PVK eller CVK
PP	pankreaspolypeptid
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	somatostatinreceptorskintigrafi
TEM	transanal endoskopisk mikrokirurgi
TME	total mesorektal excision
TNM	tumour node metastases, ett stadieindelningssystem för tumörer
VIP	vasoaktiv intestinal peptid
VMAT	vesicular monoamine transporter
WHO	world health organization

Remissversion

BILAGA 2

Behandling av diarré

Ett framträdande symtom vid NET är diarré, vilket kan leda till stora besvär för patienten. Långvarig diarré kan ge viktnedgång/malnutrition, samt vara socialt problematiskt, vilket kan bidra till nedsatt livskvalitet. SI-NET och funktionella pancreas-NET producerar hormoner som ofta är associerade med diarré: serotonin, gastrin, glucagon, VIP, somatostatin. Diarrén kan ha flera orsaker, särskilt vid SI-NET, där både sjukdomen och behandlingarna kan ge diarréproblematik. Man bör därför utreda patienterna med riktad anamnes och ibland undersökningar innan insättning av behandling.

Faktorer som bör efterfrågas:

- Frekvens
- Dygnsfördelning
- Relation till matintag
- Förekomst av urgency
- Konsistens/tecken till steatorré[1]
- Gasbesvär
- Smärtor

Efter insatt behandling behöver man följa upp och utvärdera/ompröva behandlingen vid upprepade tillfällen. Dietist bör kontaktas vid långvariga besvär.

[1]Steatorré innebär att faeces blir fettrik, ibland gråaktig och är ofta svår att spola ned. Steatorré beror på fettmalabsorption, exempelvis till följd av pancreasinsufficiens och gallsaltsmalabsorption.

Remissversion

Orsak till diarré	Fysiologiska effekter	Utredning	Behandlingsrekommendation	Dosering
Hormonöverproduktion (generellt vid funktionell NET)	Sekretorisk diarré, vilket innebär snabb tarmpassage, ledande till minskat vätskeupptag och ökade Na^+-förluster	Biokemisk utredning med tumörmarkörer	Hämma hormonutsöndring: SSA Hämma tarmmotorik och transittid: Vid behovsmedicinering med Loperamid, Kodein, ev opiumdroppar Dropizol	Oktreotid LAR 30 mg eller Lanreotid 120 mg var 4:e vecka. Loperamid 2 mg, max 8/dygn. Kodein 25 mg, max 3/dygn Dropizol 6-8 drp vb, max 3 ggr per dygn
Hormonöverproduktion (vid SI-NET)	Serotonin ger sekretorisk diarré	Biokemisk utredning med tumörmarkörer	Vid otillräcklig effekt av SSA och kvarstående högt 5-HIAA kan man hämma serotoninsyntes med telotristatetyl.	Telotristatetyl 250 mg x 1-3.
Retroperitoneal och mesenteriell fibros/tumörväxt vid SI-NET	Patienterna får venös stas och ischemi i tarmar, vilket ger diarré kombinerat med smärta efter måltid	Radiologisk utredning: lymfkörtelmetastaser vid mesenterialroten? Anamnes: tillståndet är ofta förknippat med smärtor efter matintag	Kirurgi? Analgetika mot smärtor	
Medicinsk behandling: **Somatostatinanaloger**	Hämmar utsöndring av pankreassaft och galla, vilket ger försämrad digestion och absorption av fett. Förekomst av steatorré[1]		Behandling med pankreasenzym bör alltid övervägas vid insättning av fulldos SSA.	Creon 25000: 2-5/måltid samt 1 till mellanmål
Kirurgisk behandling: **Lång resektion av distala ileum**	Gallsaltsmalabsorption, vilket kan leda till gallsaltsdiarré med försämrat upptag av fett. Detta kan resultera i steatorré[1]	Ev utredning med S-7-OH-kolestenon eller ^{75}SeHCAT	Behandlingsförsök med gallsyrebindare (resiner) kan göras utan föregående utredning. OBS! Långvarig behandling med resiner kan ge försämrat upptag av fett och kalcium (motsatt effekt). Remittera till gastroenterolog/tarmsviktsmottagning	Kolestyramin 4g x 1, kan trappas upp till 4g x3. Alternativ: Kolestipol

Resektion av ileocaekalvalveln	Snabbare tarmpassage ger minskad absorptions-förmåga, med förlust av vätska och elektrolyter som följd (sekretorisk diarré). Ev bakteriell överväxt	Laktulos-H2-utandningstest användbart för att ställa diagnos bakteriell överväxt i tveksamma fall	Hämma tarmmotorik (Loperamid och Kodein). Kompensera vätske- och elektrolytförluster, i första hand enteralt. I samråd med gastroenterolog: antibiotika vid misstanke om bakteriell överväxt (Metronidazol, Rifaximin)	Loperamid 2 mg, max 8/dygn. Kodein 25 mg, max 3/dygn
Omfattande tarmsresektion	Kan leda till tarmsvikt		Remiss till tarmsvikts-mottagning eller specialintresserad gastroenterolog	Loperamid kan ökas till 6 mg x 4, Kodein kan ökas till 50 mg x 3

Låga serumnivåer av vitamin D och B12 är vanligt vid SI-NET med diarré/steatorré och efter resektion av distala ileum. Supplementering med kalk, vitamin D och B12 bör övervägas. För monitorering mät i första hand 25-OH-vitamin D, PK (förhöjt vid K-vitaminbrist eller leversvikt) för uppskattning av de fettlösliga vitaminerna och kobalamin (B12).

Överväg även monitorering av kalcium, magnesium, PTH, albumin.

Om patienten fortfarande har uttalade besvär trots ovanstående tabell:

- Har dietisten varit inkopplad? Kostråd kan göra stor skillnad, se kapitel 14 om nutrition
- Remiss till gastroenterolog – finns alternativa förklaringar till diarrén?

Remissversion

BILAGA 3

Patientföreningen Carpanet

Patientföreningen Carpanet vänder sig till patienter med neuroendokrina (hormonproducerande) tumörsjukdomar, NET, och deras närstående. Carpanet har funnits sedan 1991 och föreningen har alltid stöttats av engagerade läkare och annan vårdpersonal 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

Carpanet 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 och annan vårdpersonal 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 Carpanet? Läs mer på www.carpanet.se.

Remissversion

Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se