

Neuroendokrina buktumörer (GEP-NET)

Nationellt vårdprogram

2024-12-17 Version: 4.0



REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1	10
Sammanfattning.....	10
 Kapitel 2	 12
Inledning.....	12
2.1 Målgrupp	12
2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	12
2.3 Förändringar jämfört med tidigare version	13
2.4 Standardiserat vårdförlopp	13
2.5 Lagstöd	13
2.6 Evidensgradering	14
2.7 Förkortningar.....	15
 Kapitel 3	 17
Mål med vårdprogrammet	17
 Kapitel 4	 18
Bakgrund och orsaker.....	18
4.1 Påverkbara faktorer för att minska risken	18
4.2 Incidens och prevalens.....	18
4.2.1 Ventrikel-NET	19
4.2.2 Endokrina pankreas-NET	19
4.2.3 Duodenum-NET.....	20
4.2.4 Tunntarm-NET	20
4.2.5 Appendix-NET	20
4.2.6 Kolon-NET	21
4.2.7 Rektum-NET	21
4.2.8 Neuroendokrin cancer (NEC)	21
 Kapitel 5	 22
Ärftlighet.....	22
5.1 Genetisk utredning vid NET.....	22
5.2 Multipel endokrin neoplasi typ 1 (MEN1).....	22
5.2.1 Tumörspektrum vid MEN1	23
5.2.2 Diagnostik av MEN1	25

5.2.3	Uppföljning vid konstaterad MEN1	26
5.2.4	Vårdnivå	27
5.3	von Hippel Lindaus syndrom (VHL)	28
5.4	Neurofibromatos typ 1 (NF1)	28
5.5	Tuberös skleros (TSC)	29
5.6	Familjär tunntarms-NET	29

Kapitel 631

Symtom och tidig utredning31

6.1	Inledning	31
6.2	Symtom och kliniska fynd	32
6.2.1	Klassiskt karcinoidsyndrom	32
6.2.2	Atypiskt karcinoidsyndrom	32
6.2.3	Diarré	33
6.2.4	Ileus och subileus	33
6.2.5	Abdominal angina	33
6.2.6	Epigastralgi, dyspepsi	34
6.2.7	Gastrointestinal blödning	34
6.2.8	Ikterus	34
6.2.9	Flush	34
6.2.10	Nekrolytiskt migrerande exantem (NME)	34
6.2.11	Blekhet	34
6.2.12	Hypoglykemi	35
6.2.13	Hyperglykemi	35
6.2.14	Takykardi	35
6.2.15	Blodtryckspåverkan	35
6.2.16	Hjärtsvikt	35
6.2.17	Obstruktiva besvär	35
6.3	Ingång till standardiserat vårdförlopp	36
6.4	Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke	36

Kapitel 738

Diagnostik38

7.1	Utredning enligt standardiserat vårdförlopp	38
7.2	Biokemisk diagnostik	38
7.2.1	Inledning	38
7.2.2	Generella markörer	39
7.2.3	Specifika markörer	40
7.3	Endoskopi	42
7.4	Radiologisk diagnostik	42
7.5	Nuklearmedicinsk diagnostik	43

7.6	Diagnosbesked	44
Kapitel 8	46	
Histopatologi.....	46	
8.1	Inledning	46
8.2	Ventrikel	49
8.2.1	Typ 1: ECL-cells-NET associerad med kronisk atrofisk gastrit	49
8.2.2	Typ 2: ECL-cells-NET associerad med MEN1 och Zollinger-Ellisons syndrom	49
8.2.3	Typ 3: Sporadisk ECL-cells-NET	50
8.2.4	Mindre vanliga former	50
8.3	Endokrina pankreas	50
8.4	Duodenum	51
8.5	Jejunum och ileum	51
8.6	Appendix	51
8.7	Kolon och rektum	52
8.8	Anus.....	53
8.9	Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN)	53
8.10	TNM-klassifikation av NET (8:e utgåvan)	54
8.10.1	Ventrikel.....	54
8.10.2	Pankreas	55
8.10.3	Duodenum, ampulla.....	55
8.10.4	Jejunum och ileum.....	55
8.10.5	Appendix.....	56
8.10.6	Kolon och rektum.....	56
8.10.7	Regionala lymfkörtlar (N): ventrikel, pankreas, duodenum, ampulla, appendix, kolon och rektum	57
8.10.8	Regionala lymfkörtlar (N): jejunum och ileum	57
8.10.9	Fjärrmetastaser (M)	57
8.10.10	Stadieindelning: ventrikel, pankreas, duodenum, ampulla och appendix	57
8.10.11	Stadieindelning: jejunum och ileum	58
8.10.12	Stadieindelning: kolon och rektum	58
Kapitel 9	59	
Multidisciplinär konferens	59	
9.1	Nationell MDK NET	60
Kapitel 10.....	61	
Behandlingsförberedande diagnostik, behandling och uppföljning...	61	
10.1	Inledning	61
10.2	Ventrikel-NET	62
10.2.1	Indelning i subgrupper	62

10.2.2	Symtom	62
10.2.3	Prognos	63
10.2.4	Diagnostik.....	63
10.2.5	Histopatologi, stadie- och gradindelning	64
10.2.6	Multidisciplinär konferens	64
10.2.7	Behandling.....	64
10.2.8	Uppföljning.....	66
10.2.9	Vårdnivå	66
10.3	Endokrina pankreas-NET	67
10.3.1	Indelning i subgrupper	67
10.3.2	Prognos	68
10.3.3	Diagnostik.....	68
10.3.4	Histopatologi, stadie- och gradindelning	69
10.3.5	Multidisciplinär konferens	69
10.3.6	Behandling.....	69
10.3.7	Uppföljning.....	72
10.3.8	Vårdnivå	72
10.3.9	Incidentalom i pankreas.....	73
10.4	MEN1	74
10.4.1	Histopatologi, stadie- och gradindelning	74
10.4.2	Multidisciplinär konferens	74
10.4.3	Behandling.....	74
10.4.4	Vårdnivå	75
10.5	Duodenal-NET	75
10.5.1	Indelning i subgrupper	75
10.5.2	Symtom	76
10.5.3	Prognos	76
10.5.4	Diagnostik.....	76
10.5.5	Histopatologi, stadie- och gradindelning	77
10.5.6	Multidisciplinär konferens	77
10.5.7	Behandling.....	77
10.5.8	Uppföljning.....	79
10.5.9	Vårdnivå	80
10.6	Tunntarms-NET	80
10.6.1	Indelning	80
10.6.2	Symtom	80
10.6.3	Prognos	81
10.6.4	Diagnostik.....	81
10.6.5	Histopatologi, stadie- och gradindelning	82
10.6.6	Multidisciplinär konferens	83
10.6.7	Behandling.....	83
10.6.8	Nutrition	86
10.6.9	Karcinoid hjärtsjukdom	86
10.6.10	Uppföljning.....	86
10.6.11	Vårdnivå	88
10.7	Appendix-NET	89
10.7.1	Indelning	89
10.7.2	Symtom	89
10.7.3	Prognos	89

10.7.4 Diagnostik.....	90
10.7.5 Histopatologi, stadie- och gradindelning	91
10.7.6 Multidisciplinär konferens	91
10.7.7 Behandling.....	91
10.7.8 Uppföljning.....	92
10.7.9 Vårdnivå	92
10.8 Kolon-NET	93
10.8.1 Symtom	93
10.8.2 Prognos	93
10.8.3 Diagnostik.....	93
10.8.4 Histopatologi, stadie- och gradindelning	94
10.8.5 Multidisciplinär konferens	94
10.8.6 Behandling.....	94
10.8.7 Uppföljning.....	95
10.8.8 Vårdnivå	95
10.9 Rektum-NET	96
10.9.1 Symtom	96
10.9.2 Prognos	96
10.9.3 Diagnostik.....	96
10.9.4 Histopatologi, stadie- och gradindelning	97
10.9.5 Multidisciplinär konferens	97
10.9.6 Behandling.....	97
10.9.7 Uppföljning.....	98
10.9.8 Vårdnivå	99
10.10 Neuroendokrin neoplasi grad 3 (NET G3/NEC).....	99
10.10.1 Indelning i subgrupper	99
10.10.2 Symtom	99
10.10.3 Prognos	99
10.10.4 Diagnostik.....	100
10.10.5 Histopatologi, stadie- och gradindelning	101
10.10.6 Multidisciplinär konferens	101
10.10.7 Behandling.....	101
10.10.8 Extern strålbehandling.....	102
10.10.9 Uppföljning.....	103
10.10.10 Vårdnivå	103
Kapitel 11.....	104
Behandlingsmetoder	104
11.1 Kirurgi	104
11.1.1 Lymfkörtelmetastaser	105
11.1.2 Levermetastaser	105
11.1.3 Peritoneal metastasering.....	106
11.1.4 Fjärrmetastaser	106
11.2 Ablativa metoder för att behandla levermetastaser.....	106
11.2.1 Ablation med mikrovågor och radiovågor (RF)	106
11.2.2 Leverartärembolisering	107
11.2.3 Levertransplantation	108
11.3 Behandling med radionuklidbehandling.....	108

11.3.1	Patientselektion	109
11.3.2	Förberedelser	110
11.3.3	Genomförande.....	111
11.3.4	Dosimetri	111
11.3.5	Biverkningar.....	112
11.3.6	Efter behandlingen	113
11.4	Onkologisk eller medicinsk behandling.....	113
11.4.1	Somatostatinanaloger.....	113
11.4.2	Cytostatika.....	115
11.4.3	mTOR-hämmare.....	116
11.4.4	Tyrosinreceptorkinashämmare	117
11.4.5	Serotoninsynteshämmare.....	117
11.4.6	Alfa-interferon	117
11.4.7	Symtomlindrande behandling	118
Kapitel 12	120
Palliativ behandling, vård och palliativa insatser	120
12.1	Palliativ behandling och vård kan pågå i decennier	120
12.2	Riktlinjer och register	121
Kapitel 13	122
Nutrition	122
13.1	Nutritionstatus	122
13.1.1	Riskbedömning för undernäring.....	122
13.2	Nutritionsbehandling	123
13.2.1	Vitamin- och mineralsupplementering.....	123
13.2.2	Kostråd vid symptom från mag-tarmkanalen	123
13.2.3	Vätskeersättning.....	124
13.2.4	Kost med anpassad konsistens vid förträngningar i mag-tarmkanalen.....	124
13.3	Nutritionell påverkan vid kirurgisk och medicinsk behandling för NET i tunntarmen	125
13.3.1	Vitamin D, kalcium, PTH och bentäthet	126
13.4	Nutritionsbehandling vid NET i pankreas efter operation enligt Whipple	126
Kapitel 14	127
Omvårdnad och rehabilitering	127
14.1	Kontaktsjuksköterska	127
14.2	Min vårdplan	127
14.3	Aktiva överlämningar	128
14.4	Löpande cancerrehabilitering	128
14.4.1	Grundläggande och specialiserad rehabilitering.....	129

14.5	Omvårdnad vid cytostatikabehandling	129
14.5.1	Informationssamtal	129
14.5.2	Att förebygga och behandla illamående och kräkningar	129
14.5.3	Mage och tarm.....	131
14.5.4	Njurfunktion och vätskeretention	131
14.5.5	Håravfall	131
14.5.6	Symtom från hud och naglar.....	131
14.5.7	Neurologiska symtom och hörselpåverkan	131
14.5.8	Reproduktion	132
14.6	Omvårdnad vid målriktad per oral behandling	132
14.6.1	Informationssamtal	132
14.6.2	Symtomlindring vid biverkningar.....	132
14.7	Omvårdnad vid radionuklidbehandling med ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	133
14.7.1	Informationssamtal	133
14.7.2	Förberedelser	134
14.7.3	Administrering.....	134
14.7.4	Eftervård	134
14.7.5	Biverkningar.....	135
14.7.6	Strålskyddsåtgärder vid radionuklidbehandling med ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	135
14.7.7	Utskrivningsplanering	135
14.8	Omvårdnad vid kirurgi	135
14.9	Psykosocialt omhändertagande	136
Kapitel 15.....	138	
Egenvård	138	
15.1	Levnadsvanor	138
15.2	Komplementär och alternativ medicin.....	138
15.3	Egenvård vid diarré	139
15.4	Egenvård vid illamående	139
15.5	Patientförening	140
Kapitel 16.....	141	
Uppföljning.....	141	
16.1	Mål med uppföljningen	141
16.2	Förnyad behovsbedömning för rehabilitering.....	142
16.3	Självrapportering av symtom	142
16.4	Kontroll av återfall	142
16.5	Förslag till uppföljningsintervall.....	142
16.6	Ansvar.....	143

16.7	Avslut av uppföljning	143
16.8	Livslång symptomkontroll efter avslutad uppföljning	143
16.9	Bakgrund och evidensläge	144
Kapitel 17	145
Nivåstrukturering	145
Kapitel 18	148
Uppföljning av cancervården	148
18.1	Kvalitetsregister och hälsoekonomi	148
18.2	Cancerregistret	149
Kapitel 19	151
Kvalitetsindikatorer	151
Kapitel 20	152
Referenser och länkar	152
20.1	Följande översikter och länkar kompletterar vårdprogrammet	157
Kapitel 21	159
Vårdprogramgruppen	159
21.1	Vårdprogramgruppens sammansättning	159
21.2	Vårdprogramgruppens medlemmar	159
21.3	Adjungerade författare	161
21.4	Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen	161
21.5	Jäv och andra bindningar	161
21.6	Vårdprogrammets förankring	161
Bilaga 1	163
Behandling av diarré	163

KAPITEL 1

Sammanfattning

Detta vårdprogram är en revision av vårdprogrammet för GEP-NET och beskriver hanteringen av neuroendokrina tumörer (NET) och neuroendokrin cancer (NEC) i mag-tarmkanalen (tillägget gastroenteropankreatisk, GEP). Patienter med NET har vanligen en lång överlevnad medan patienter med NEC oftast har en avancerad sjukdom med ett mycket snabbt förlopp. Sedan våren 2023 är viss diagnostik och behandling av patienter med NET nivåstrukturerad enligt Nationell högspecialiserad vård.

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, men man bör vara uppmärksam på diarré när vanligt förekommande orsaker har uteslutits, hypoglykemi hos icke-diabetiker samt ileusattacker eller upprepade magsår hos en adekvat behandlad patient. Patienter med NEC brukar ha mer alarmerande symtom 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 ska följa det standardiserade vårdförloppet.

Multidisciplinär konferens (MDK): Alla patienter som får diagnosen NET eller NEC ska diskuteras på en MDK för att planera behandling, både operativ och medicinsk, och uppföljning. När det gäller NEC-patienter får diskussion på MDK inte fördröja behandlingsstarten så konferensen får ibland 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 att kartlägga tumörutbredning, och somatostatinreceptor-PET-DT ingår i basaldiagnostiken av NET-patienter medan ¹⁸FDG-PET-DT bör genomföras på NEC-patienter. För en adekvat diagnostik krävs en histopatologisk undersökning av tumörvävnad inklusive immunhistokemisk färgning för kromogranin A och specifika hormoner samt Ki67-index för proliferationshastighet.

Behandling: Alla patienter med GEP-NET bör bedömas i samråd med kirurg för att ta ställning till eventuell operation av tumören. Somatostatinanaloger används för att minska de hormonrelaterade symtomen, men de har också en hämmande effekt på tumörens tillväxt. Andra behandlingar som kan komma i fråga är lokoregional ablativ behandling av levermetastaser, cytostatika, mTOR-hämmare, tyrosinkinashämmare, extern strålbehandling och ¹⁷⁷Lu-somatostatinanalog.

Omvårdnad och rehabilitering: Patienter med GEP-NET har ökad risk för undernäring till följd av sjukdomen och som resultat av malabsorption vid somatostatinanalogbehandling, så 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 bör registreras i [kvalitetsregistret för neuroendokrina baktumörer \(GEP-NET\)](#).

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Målgrupp

Vårdprogrammets huvudsakliga målgrupp är professionen, men många läsare är också patienter, närstående, politiker och andra som är berörda av svensk cancervård. Kapitlen Sammanfattning samt Bakgrund och orsaker är skrivna med denna bredare målgrupp i åtanke, medan övriga kapitel i första hand är skrivna för professionen.

2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde

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

Vårdprogrammet gäller för vuxna (> 18 år), ICD C77. För barn < 18 år gäller i princip samma rekommendationer som för vuxna, men barn bör skötas i samråd mellan vuxenvård och specialiserad barnsjukvård.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2024-12-17. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande regionalt cancercentrum är RCC 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
2021-05-04	Version 3.0 Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan

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

2.3 Förändringar jämfört med tidigare version

Detta nationella vårdprogram gäller för GEP-NET och GEP-NEC och är en revision av tidigare vårdprogram (2021). Jämfört med den tidigare versionen har förändringar införts när det gäller vårdprogrammets struktur.

Rekommendationer för behandling av appendix-NET är uppdaterade. I övrigt har endast mindre justeringar införts. I detta vårdprogram kommer ⁶⁸Ga-DOTA-TOC/TATE-PET-DT att benämnas somatostatinreceptor-PET-DT.

2.4 Standardiserat vårdförlopp

För GEP-NET och GEP-NEC finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, och det gäller från och med 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](#).

2.5 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. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla det. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Primärvården har enligt hälso- och sjukvårdslagen ett särskilt ansvar att tillhandahålla förebyggande insatser utifrån såväl befolkningens behov som patientens individuella behov och förutsättningar (13 kap.). I lagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

Enligt **vårdgarantin** (hälso- och sjukvårdslagen 2017:30 9 kap. 1 §) 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.

Annan relevant lagstiftning som berör cancervården är patientlagen och patientrörlighetsdirektivet.

Patientlagen ([2014:821](#) 3 kap.) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bland annat möjliga alternativ för vård, förväntade väntetider, risk för biverkningar och om metoder för att förbygga sjukdom eller skada. Patienten har också rätt att få information om att hen har möjlighet att själv välja mellan likvärdiga behandlingar, att få en ny medicinsk bedömning och att få en fast vårdkontakt.

Enligt det så kallade **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, till exempel hur och när ersättning betalas ut, finns på sidorna om [planerad vård utomlands hos Försäkringskassan](#).

2.6 Evidensgradering

Arbetet har utgått ifrån befintliga internationella och nationella kunskapsstöd och systematiska översikter inom området. Om GRADE:s klassificering har använts för något av underlagen har de lyfts in i vårdprogrammet. Under senare år har det tillkommit flera randomiserade studier om behandling av NET. Gruppen har inte själv genomfört en komplett GRADE-klassificering men principerna för GRADE:s klassificering har använts i diskussionerna av det vetenskapliga underlaget.

I vissa fall har originalstudier använts som underlag. När vetenskapliga underlag saknas eller vetenskapliga studier har haft låg kvalitet bygger underlaget på gruppens beprövade erfarenhet.

GRADE:s klassificering rör de sammanvägda resultatens tillförlitlighet och klassificeras i fyra nivåer:

- Det sammanvägda resultatet har hög tillförlitlighet (++++)
- Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet (+++)
- Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet (++)
- Det sammanvägda resultatet har mycket låg tillförlitlighet. (Det innebär att det inte går att bedöma om resultatet stämmer.) (+)

Läs mer om systemet i [SBU:s metodbok](#).

2.7 Förkortningar

Förkortning	Förklaring
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-celler	enterokromaffina celler
ECL-celler	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, glomerulär 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	Högförstoringsfält (high power field)
5-HT3	serotoninreceptor typ 3
INCA	informationsnätverk för cancervården
KAD	cathéter à demeure, urinkateter via urinröret
MDK	multidisciplinär konferens

MEN	multipl endokrin neoplas
MRT	magnetic resonance tomography, magnetkameraundersökning
NEC	neuroendokrin cancer
NET	neuroendokrin tumör
NME	nekrolytiskt migrerande exantem
NPY	neuropeptid Y
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-behandling	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

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Vårdprogramgruppen har samlat aktuell kunskap 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. Vidare finns ett standardiserat vårdförlopp för GEP-NET och GEP-NEC, vilket började gälla den 1 januari 2018.

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 Påverkbara faktorer för att minska risken

[Den europeiska kodexen mot cancer](#) lyfter fram tolv råd som kan minska risken att drabbas av cancer.

Hälsosamma levnadsvanor och sunda solvanor och utgör några av de viktigaste påverkbara åtgärderna för att minska insjuknandet i flera olika cancersjukdomar.

4.2 Incidens och prevalens

Låg årlig incidens av GEP-NET och lång överlevnad leder till relativt hög prevalens. Enligt internationell datainsamling från amerikanska National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results (US SEER) låg incidensen 2004 på 5,25 fall per 100 000 invånare [1]. Man noterar att incidensen och prevalensen ökar, 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 med mer än 3 år eftersom tumörerna inte ger några särskilda symtom förrän sjukdomen är spridd. Förändrade avföringsvanor, viktnedgång, 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 sjukdomen 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 såsom äggstockar, njurar och testiklar.

Inom gruppen av gastroenteropankreatiska tumörer fördelar sig ursprunget av tumören enligt följande: tunntarm (31 %), rektum (26 %), pankreas (19 %), ventrikel (10 %), appendix (7 %), och kolon (7 %).

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

4.2.1 Ventrikel-NET

De flesta NET i ventrikeln utgår från enterokromaffin-lik celler (ECL-celler) och upptäcks i samband med gastroskopi. De indelas i ECLom av tre typer varav typ 1 är vanligast. Den uppstår hos patienter med kronisk atrofisk gastrit där utebliven saltsyrasekretion leder till förhöjda gastrinnivåer och en hypertrofi av ECL-cellerna. ECLom typ 2 uppstår hos patienter med gastrinproducerande tumörer (gastrinom) medan ECLom typ 3 inte är gastrinberoende och orsaken till att den uppstår är okänd. 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 avsnitt [6.2.2 Atypiskt karcinoidsyndrom](#)). 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. De flesta ECLom är sporadiska, men cirka 5 % av ECLom typ 2 uppstår till följd av ett gastrinom som är kopplat till MEN1 (multipel endokrin neoplasi typ 1), se avsnitt [5.2 Multipel endokrin neoplasi typ 1 \(MEN1\)](#).

4.2.2 Endokrina pankreas-NET

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

Den övervägande majoriteten är sporadiska tumörer, men pankreas-NET kan också förekomma vid olika ärftliga tumörsyndrom, se avsnitt [5.2 Multipel endokrin neoplasi typ 1 \(MEN1\)](#).

Multipel endokrin neoplasi typ 1 (MEN1)). Pankreas-NET upptäcks antingen på grund av att patienten utreds för specifika hormonrelaterade symtom (se kapitel [6 Symtom och tidig utredning](#)) 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 eller buksmärtor) 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, och icke-funktionella tumörer, dvs. tumörer som inte ger hormonrelaterade symtom.

4.2.3 Duodenum-NET

Duodenala NET kan vara funktionella eller icke-funktionella. 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 (se avsnitt [5.2 Multipel endokrin neoplasi typ 1 \(MEN1\)](#)) vilket gäller för 6–10 % av alla fall med duodenala NET. Vid Zollinger-Ellisons syndrom är risken för MEN1 högre, upp till cirka 30 %.

4.2.4 Tunntarm-NET

NET i tunntarmen 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 fall per 100 000 invånare. Den övervägande majoriteten är sporadiska tumörer, men det finns en familjär variant av sjukdomen (se kapitel [5 nedan](#)). Den genetiska bakgrunden till denna är ännu inte kartlagd.

4.2.5 Appendix-NET

NET i appendix förekommer i cirka 1 av 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. De är nästan alltid sporadiska.

Bägarcellscancer (även kallad gobletcellscancer) som förekommer i appendix behandlas inte i detta vårdprogram.

4.2.6 Kolon-NET

Kolon-NET är mycket ovanliga. Ungefär hälften uppkommer i cecum (hög andel EC-celler) och ska betraktas och behandlas som NET i tunntarmen (se avsnitt [10.6 Tunntarms-NET](#)). NET i kolon distalt om cecum uppstår vanligen inte från EC-celler och bör betraktas som en egen tumörentitet. Kolon-NET är sporadiska.

4.2.7 Rektum-NET

Rektum-NET utgör cirka 20 % av alla NET.

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

4.2.8 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 gastrointestinalkanalerna, men med en övervikt inom esofagus och kolon.

I den senaste WHO-klassifikationen infördes begreppet NET G3 vilket omfattar högt differentierade NET med en proliferation på > 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.

KAPITEL 5

Ärftlighet

Rekommendationer

- Vid multipla endokrina tumörer och/eller familjehistoria med endokrina tumörer, bör ärftligt syndrom misstänkas och genetisk utredning erbjudas.
- Vid verifierad genetisk orsak, bör patienten remitteras för genetisk vägledning, kontrollprogram och familjeutredning.
- Vid stark klinisk misstanke om ärftlig NET men normal genetisk utredning (eller där ingen genetisk utredning är möjlig) kan remiss till Klinisk genetik övervägas.

5.1 Genetisk utredning vid NET

När en ärftlig predisposition för GEP-NET misstänks enligt nedan, bör man göra en genetisk utredning. Den kan med fördel göras med genpanel, men om patienten eller familjen uppfyller kliniska kriterier för specifikt syndrom kan en riktad analys av detta syndrom utföras. Det är viktigt att sammanfatta patientens symtombild och eventuell ärftlighet på provtagningsremissen för att möjliggöra en korrekt tolkning av analysresultaten på klinisk genetiskt laboratorium.

När en genetisk orsak har påvisats, bör familjen remitteras till Klinisk genetik för genetisk vägledning och familjeutredning, så att friska anlagsbärare i familjen kan identifieras och erbjudas kontrollprogram. Dessutom kan det finnas möjlighet till prenatal diagnostik inklusive pre-implantatorisk genetisk testning.

5.2 Multipel endokrin neoplasi typ 1 (MEN1)

I följande situationer bör man misstänka MEN1:

- Primär hyperparatyreoidism (pHPT) upptäcks hos en patient under 30 års ålder eller vid multiglandulär sjukdom.
- pHPT och samtidig annan tumör upptäcks i ett endokrint organ (främst pankreas eller hypofys) oavsett patientens ålder.

- pHPT upptäcks hos en patient som har en förstagradssläkting (förälder, syskon eller barn) med pHPT eller MEN1-associerad tumör.
- Gastrinom eller multipla endokrina tumörer upptäcks i pankreas, oavsett patientens ålder.
- En släkting till patienten med endokrin tumör ingående i syndromet har fått diagnosen MEN1.

Rekommendationer

- Vid misstanke om MEN1 bör fullständig biokemisk screening utföras. Överväg att komplettera med MRT hypofys.
- Vid misstänkt MEN1 bör genetisk utredning erbjudas.
- Alla anlagsbärare rekommenderas genetisk vägledning och kontroller från 10–15 års ålder.

5.2.1 Tumörspektrum vid MEN1

MEN1-syndrom kännetecknas av primär hyperparatyreoidism (pHPT), endokrina pankreastumörer och hypofystumörer. Tumörerna är ofta hormonellt aktiva och ger därmed både hormonella besvär och tumörsjukdom. Tumörer i bisköldkörtlar är benigna, men orsakar ofta hyperkalcemi.

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 och lungor. Dessutom finns en liten ökad risk för icke-endokrina tumörer såsom meningeom, lipom, angiofibrom och leiomyom. Penetransen är hög. Oftast uppträder hyperparatyreoidism först; många insjuknar redan vid 20–30 års ålder, 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. Duodenala-pankreatiska NET förekommer hos nästan 80 % av MEN1 patienter vid 80 års ålder och metastaserar i 15–30 % av fallen.

MEN1 orsakas av medfödda förändringar (patogena varianter) i *MEN1*-genen [2]. Syndromet nedärvs från en förälder till barn med 50 % sannolikhet (autosomt dominant nedärvning), men i 10 % av fallen har patienten en nymutation och saknar alltså familjehistoria för sjukdomen.

Tabell 1. Lokal för tumörer samt kontrollprogram för anlagsbärare av patogen variant i MEN-1-genen

Organ	Livstidsrisk för tumör MEN1-bärare	Kommentar	Kontrollprogram
Bisköldkörtlar	Nästan 100 %	Benigna men orsakar signifikant sjuklighet	Calcium, Parathormon årligen
Duodenum/ pankreas	80 %	15–30 % kan metastasera. Gastrinom kan orsaka svåra magsår	Pankreaspolypeptid, glukagon, gastrin årligen Vid symptom: f-insulin, B-glukos, Vasoaktiv intestinal peptid MRT buk (ventrikel/duodenum, pankreas) eller endoskopiskt ultraljud vart 2–3:e år.
Hypofys	50 %	Vanligen mikroadenom och indolenta tumörer. Uppemot hälften har prolaktinom, näst vanligast är icke-hormonproducerande tumörer.	Prolaktin, IGF-I årligen, MRT hypofys vart tredje år
Tymus	2–8 %	50 % metastaserar, vanligare hos män. Kan avlägsnas i riskreducerande syfte i samband med pHPT-operation	MRT torax eller lågdos DT (bronker, tymus) vartannat år
Binjurar	> 30 %	Många utvecklar adenom och ett fåtal binjurebarkscancer	MRT binjurar
Lunga/luftvägar	5–20 %	Vanligen indolenta	MRT torax eller lågdos DT (bronker, tymus) vartannat år
Icke-endokrina organ	Kollagenom, angiofibrom, lipom, meningiom		Klinisk undersökning vid symptom

MRT: Magnetisk resonanstomografi, IGF-1: Insulin-like growth factor-1, pHPT: Primär hyperparatyreoidism, DT: Datortomografi

5.2.2 Diagnostik av MEN1

Vid misstanke om MEN1, bör en fullständig biokemisk screening utföras med följande analyser:

- p-kalcium/p-joniserat kalcium
- p-PTH (parathormon)
- s-insulin och p-glukos
- s-proinsulin
- s-gastrin
- s-PP (pankreaspolypeptid)
- p-glukagon
- s-IGF1 (insulin growth factor)
- s-prolaktin.

Dessutom bör bilddiagnostik övervägas.

Om misstanken om MEN1 finns kvar, bör genetisk utredning erbjudas. Om diagnosen är tydlig (tre MEN1-associerade tumörer hos en person), räcker det med analys av MEN1-genen. I alla andra fall rekommenderas analys med en genpanel som även innehåller gener som orsakar differentialdiagnoserna (MEN4, *CDKN1B*; andra gener som orsakar pHPT, se nationella riktlinjer för pHPT; gener för hypofystumörer; gener för andra GEP-NET, se nedan).

Diagnosen MEN1 kan fastställas om patienten har:

- a) minst en MEN1-associerad tumör och en patogen variant i MEN1-genen
- b) tre olika MEN1-associerade tumörer
- c) minst två MEN1-associerade tumörer inklusive endokrinpankreatumör
- d) minst två MEN1-associerade tumörer och har en förstagsradsläkting med minst en MEN1-associerad tumör som har insjuknat före 40 års ålder.

Internationellt har man tidigare angett att diagnosen MEN1 även kan ställas om patienten har pHPT och hypofystumör, men enligt flera studier har dessa individer sällan en patogen MEN1-variant, de utvecklar sällan ytterligare tumörer och de saknar ofta familjehistoria. Det är därför tveksamt om de verkligen har MEN1.

Vid hög misstanke om MEN1, dvs. b och d ovan utan påvisad patogen variant i *MEN1*-genen, kan man överväga en konsultationsremiss till klinisk genetik

för att ta ställning till fördjupad utredning eftersom en liten andel av patienterna med MEN1 har en väldigt svårupptäckt genetisk orsak till sjukdomen.

5.2.3 Uppföljning vid konstaterad MEN1

När diagnosen MEN1 har verifierats genetiskt, bör patienten erbjudas remiss för att få information om ärftlighet och familjeutredning, till exempel via en mottagning för klinisk genetik/cancergenetik som finns på varje universitetssjukhus (vårdnivå C). Släktingar bör erbjudas anlagstest och de som bär på familjens patogena variant (friska anlagsbärare) kan erbjudas screening.

Personer med en patogen variant i *MEN1* ska följas hela livet (vårdnivå C) med regelbundna biokemiska och radiologiska kontroller för att upptäcka och åtgärda en utvecklad hyperparatyreoidism respektive begynnande tumörutveckling i olika organ. Kontrollerna omfattar biokemiska tester och radiologi som anpassas till patientens ålder för att undvika för höga stråldoser, särskilt till unga patienter. En lämplig metod för att följa pankreas är endoskopiskt ultraljud (som har hög känslighet för små tumörer i pankreas) eller MRT.

Startålder för kontroller är omdiskuterad, men alla anlagsbärande barn rekommenderas kontakt med barnendokrinolog från 10 års ålder för baselineundersökning, tillväxtkontroll och information om symtom på manifestationer (såsom insulinom, virilisering och gastrointestinala symtom). Utifrån den evidens som finns just nu verkar det rimligt att starta kontroller från 13–14 års ålder för att täcka in åldern då det börjar finnas en risk att pankreas-NET uppträder.

Biokemiska kontroller (årliga):

- Ca, PTH, prolaktin, IGF-I, pankreaspolyptid, glukagon och gastrin.
- Vid klinisk misstanke utifrån symtombild: f-insulin, B-glukos och VIP.

Radiologiska kontroller:

- MRT hypofys vart 3:e år (oftare vid avvikelse i tillväxt, pubertetsutveckling, IGF-I och prolaktin).
- MRT buk (ventrikel/duodenum, pankreas, binjurar) vart 2–3:e år. Endoskopiskt ultraljud kan vara ett alternativ till MRT buk, men binjurar bör kontrolleras regelbundet med MRT.

- MRT torax eller lågdos DT (bronker, tymus) vartannat år (enbart från 15 års ålder).
- Vid biokemisk avvikelse utan fynd på MRT, komplettera med endoskopiskt ultraljud (som är bättre på att upptäcka små tumörer i pankreas). Vid dyspeptiska symtom eller förhöjt gastrin, komplettera med gastroskopi (ventrikel, duodenum) [2, 3]. Eftersom de flesta gastrinom har lymfkörtelmetasaser (utan en påverkan på förväntad överlevnad), bör man även överväga tillägg av somatostatinreceptor-PET-DT för korrekt staging.

Patienter med en behandlingskrävande sjukdomsmanifestation följs var 6:e månad med biokemiska och radiologiska kontroller, eventuellt tätare vid behov. För särskilda frågeställningar behöver somatostatinreceptor-PET-DT utföras. Notera att tidig död vid MEN1 i många fall beror på pankreas-NET varför pankreastumörer bör följas upp och behandlas aktivt.

Det finns inga internationella rekommendationer för personer som har en förstagradssläkting med hög misstanke om MEN1 (dvs. enligt 5.2.2), men utan att någon genetisk orsak har påvisats i familjen efter konsultation med Klinisk genetik. En möjlighet är att erbjuda biokemisk screening till alla förstagradssläktingar från patientens insjuknandeålder (eller senast från 30 år) till 40 års ålder. Eftersom individer med MEN1 nästan alltid uppvisar hyperkalcemi vid denna ålder, kan kontrollerna då avslutas eftersom det kan ses som mycket osannolikt att personen ska få diagnosen MEN1.

5.2.4 Vårdsnivå

Alla patienter med MEN1 bör bedömas och behandlas på en universitetsklinik som är specialiserad på ärftliga endokrina tumörsjukdomar, inom organisationen för nationell högspecialiserad vård (NHV) för neuroendokrina tumörer, eftersom detta innebär genetisk rådgivning och testning och psykologiskt omhändertagande samt socialt stöd förutom den rent medicinska behandlingen. Den kirurgiska behandlingen bör ges vid en enhet med NHV-tillstånd. Eftersom dessa patienter får multipla endokrina tumörer är valet av tidpunkt för kirurgi och valet av kirurgisk metod väldigt viktiga för att få den bästa avvägningen mellan sjuklighet och malignitetsrisk från tumörerna samt risk för hormonbristsjukdom efter radikal kirurgi.

5.3 von Hippel Lindaus syndrom (VHL)

Rekommendationer

- Vid misstanke om VHL bör fullständig klinisk screening av andra manifestationer utföras.
- Vid misstänkt VHL bör genetisk utredning erbjudas.
- Alla anlagsbärare rekommenderas kontroller från födseln.

von Hippel Lindaus syndrom (VHL) förekommer hos 1 av 36 000 invånare och orsakas av medfödda mutationer i *VHL* som ärvs autosomalt dominant.

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 eller paragangliom
- endolymfatiska säcktumörer
- papillära cystadenom i epididymis eller breda ligament eller neuroendokrina tumörer i pankreas (förekommer hos 5–17 %).

Patienter med neuroendokrin tumör i pankreas bör bedömas vid NHV-enhet.

Mer information finns i [Nationellt vårdprogram njurcancer](#) och i [Socialstyrelsens kliniska riktlinjer](#).

5.4 Neurofibromatos typ 1 (NF1)

Rekommendationer

- Vid misstanke om NF1 bör fullständig klinisk screening av andra manifestationer utföras.
- Vid misstänkt NF1 kan genetisk utredning erbjudas, särskilt för att säkerställa diagnosen vid lite oklara fall.
- Alla med NF1 (klinisk eller genetisk diagnos) rekommenderas genetisk vägledning och kontroller från födseln.

Neurofibromatos typ 1 (NF1) förekommer hos 1 av 5 000 invånare och har oftast diagnostiserats 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 [4]. Patienter med neuroendokrin tumör i pankreas bör bedömas vid en NHV-enhet.

Sjukdomen orsakas av medfödda patogena varianter i *NF1*. Ofta kan diagnosen ställas kliniskt, men genetisk testning rekommenderas vid GEP-NET för att utesluta differentialdiagnoser, i oklara fall eller när prenatal diagnostik efterfrågas. Mer information om uppföljning av barn och vuxna med NF1 finns på [pediatrisk genetik](#). Vuxna rekommenderas en baselineundersökning hos en neurolog, och i okomplicerade fall uppföljning av kunnig allmänläkare med bl.a. årliga blodtryckskontroller och utredning av eventuella nyttillkomna symtom. pediatrisk genetik.

5.5 Tuberös skleros (TSC)

Rekommendationer

- Vid misstanke om TSC bör fullständig klinisk screening av andra manifestationer utföras.
- Vid misstanke om TSC bör genetisk utredning erbjudas.
- Alla anlagsbärare rekommenderas kontroller från födseln

Tuberös skleros (TSC) förekommer hos 1 av 10 000 invånare och misstänks om man har olika kombinationer av hudmanifestationer och bindvävstumörer (rhabdomyom, subependymom, kortikala tuber i hjärnan, infantil spasm och intellektuell funktionsnedsättning, angiomyolipom i njuren, lyfngioleiomyomatos i lungan och angiofibrom). TSC orsakas av mutationer i *TSC1* eller *TSC2*. En liten andel individer är somatiska mosaiker (har endast mutationen i vissa vävnader) och de har ofta mildare symtom och inte alla manifestationer, men riskerar att få barn med det fulla syndromet. Individer med TSC har ökad risk för NET. I två studier fanns pankreas-NET hos 4–9 % [5, 6] men även hypofysadenom, hyperparatyreoidism, feokromocytom och karcinoider har rapporterats. Mer information om syndromet och uppföljning finns på [Barnläkarföreningens webbplats](#). Patienter med neuroendokrin tumör i pankreas bör bedömas vid en NHV-enhet.

5.6 Familjär tunntarms-NET

I dag finns ingen känd genetisk orsak till ärftlig tunntarms-NET och därför är genetisk utredning inte möjlig. Enstaka fall utan familjehistoria behöver inte uppföljning av ärftlighet.

I ett fåtal familjer finns två eller flera förstegradssläktingar med tunntarms-NET, och då kan man misstänka en familjär form. För de som är förstegradssläktingar (föräldrar, syskon och barn) till en individ med tunntarms-NET kan man överväga provtagning för analys av kromogranin A (se avsnitt [7.2.2.1](#) för mer information om analysens begränsningar). Vid stigande värden eller symtom som kan tyda på utveckling av en tumör kan man överväga undersökning med somatostatinreceptor-PET-DT.

KAPITEL 6

Symtom och tidig utredning

Sammanfattning

- NET och NEC karakteriseras av produktion av hormoner som är peptider eller aminer. (++++)
- NET delas in i funktionella (producerar symptomgivande hormoner) och icke-funktionella (producerar hormoner som inte ger upphov till symptom). (++++)

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 (++++)
- somatostatinreceptor-PET-DT för patienter med NET (++++).

6.1 Inledning

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

6.2 Symtom och kliniska fynd

6.2.1 Klassiskt karcinoidsyndrom

Karcinoidsyndrom förorsakas vanligen av NET i tunntarmen (embryonala midgut) men kan också förekomma vid appendix- och pankreas-NET. Tunntarms-NET 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 eller ileus) som tecken på passagehinder eller cirkulationspåverkan i tarmen.

Den klassiska symtomkombinationen vid karcinoidsyndrom är

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

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

Flushen kommer attackvis, har blårodnad 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 klafffvierna är trikuspidalissvikt 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 eftersom hormoninsöndringen kan stimuleras av astmabehandling med sympatikomimetika.

6.2.2 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, utan tvärtom kan de stimulera till ökad hormonfrisättning och därmed försämra tillståndet.

6.2.3 Diarré

Diarré är en del i både det klassiska och det atypiska karcinoidsyndromet, se [6.2.1](#) och [6.2.2](#).

Vid tunntarms-NET kan genesen vara multifaktoriell; se vidare avsnitt [10.6 Tunntarms-NET](#). 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 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.

6.2.4 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 tumören i sig, men även på fibros kring primärtumören eller mesenteriella lymfkörtelmetastaser.

6.2.5 Abdominal angina

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

6.2.6 Epigastralgier, dyspepsi

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

6.2.7 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.

6.2.8 Ikterus

NET i pankreas eller duodenum kan ge förträngningar av gallvägarna eller pankreasgången 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.

6.2.9 Flush

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

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

6.2.10 Nekrolytiskt migrerande exanтем (NME)

Ett klassiskt symtom vid glukagonom är nekrolytiskt migrerande exanтем (NME): 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.

6.2.11 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).

6.2.12 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. Många patienter beskriver återkommande besvär vid fasta eller krävande fysisk aktivitet, och med tiden ses ofta en signifikant viktuppgång.

6.2.13 Hyperglykemi

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

6.2.14 Takykardi

Insulinom kan ge takykardi vid hypoglykemiattacker, se [6.2.12 Hypoglykemi](#). Takykardi kan också förekomma i samband med hypotoni vid svåra flush-attacker hos patienter med tunntarms-NET.

6.2.15 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.

6.2.16 Hjärtsvikt

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

6.2.17 Obstruktiva besvär

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

6.3 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Vid följande symtom **utan annan uppenbar orsak** ska man misstänka NET:

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

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

Vid förhöjt s-kromogranin A, remittera till mottagning med neuroendokrin kompetens ([filterfunktion](#)).

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

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

6.4 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 s-kromogranin A är förhöjt, och de flesta patienter med förhöjt värde 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 en mottagning med neuroendokrin kompetens för vidare utredning (välgrundad misstanke).

Om s-kromogranin A är normalt men misstanken om NET kvarstår kan man komplettera med mer riktad provtagning. Denna måste då grunda sig på den typ av NET som man misstänker.

- Vid misstanke om tunntarms-NET, t.ex. hos en patient med långvarig diarréproblematik och/eller flush: Ta blodprov för 5-HIAA-analys (analysen utförs nu på några universitetssjukhus), alternativt samla urin för analys av 5-HIAA.
- Vid hormonella symtom som inger misstanke om pankreas-NET: Provtagning för specifika hormoner såsom
 - 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.
- Ytterligare steg i utredningen kan vara bilddiagnostik i form av DT eller MRT alternativt somatostatinreceptor-PET-DT. Om diagnosen NET är osäker bör fallet diskuteras med en NET-specialist innan man beställer en somatostatinreceptor-PET-DT.

KAPITEL 7

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 och insulin) i blod och urin ska användas för att ställa korrekt diagnos och följa upp given behandling. (++++)
- MRT eller DT i tre faser med intravenös kontrastförstärkning samt somatostatinreceptor-PET-DT ska användas för att kartlägga tumörutbredning. (++++)
- Somatostatinreceptor-PET-DT är förstahandsmetod för att påvisa somatostatinreceptoruttryck. (++++)

7.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Se [Standardiserat vårdförlopp för neuroendokrina buktumörer](#).

7.2 Biokemisk diagnostik

7.2.1 Inledning

Patienter med NET har generellt en lång förväntad överlevnad. Diagnostiken baseras på biokemi, histopatologi (se kapitel [8 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 i vissa fall kan man mäta koncentrationen av hormoner eller deras metaboliter i dygnssamlingar av urin [7].

Hormoner kan delas in 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.

7.2.2 Generella markörer

7.2.2.1 Kromogranin A

s-kromogranin A är en av de mest använda biokemiska markörerna för NET även om den inte är helt specifik för denna tumörgrupp. Kromogranin A-stegring kan till exempel också ses vid prostatacancer och binjuretumörer. Hormonet produceras i alla neuroendokrina celler och lagras i sekretionsgranulae. Det finns många teorier om 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.

Plasmakoncentrationen för kromogranin A ger en god bild av tumörbördan hos en obehandlad patient. 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 även om tumörbördan inte påverkas.

För att kunna utvärdera kromogranin A måste man vara medveten om att det finns flera tillstånd som orsakar förhöjda värden 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 värden är nedsatt njurfunktion, leversvikt, hjärtsvikt, stress och inflammatorisk tarmsjukdom. De flesta med förhöjt kromogranin A lider alltså inte av NET.

7.2.2.2 Neuronspecifikt enolas (NSE)

Neuronspecifikt enolas (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.

7.2.3 Specifika markörer

7.2.3.1 Serotonin (5-hydroxiindolättiksyra, 5-HIAA)

5-hydroxiindolättiksyra (5-HIAA) är en metabolit av serotonin och en av hörnstenarna vid diagnostik och monitorering av NET i tunntarmen. Tidigare 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. I dag rekommenderas i stället 5-HIAA-kontroll i serum, eftersom den metoden är enklare för patienten och inte leder till felaktiga värden på grund av att patienten missat att samla all urin under ett dygn. 5-HIAA i serum påverkas av njursvikt (förhöjt kreatinin) och det är därmed en faktor som kan ge falskt förhöjda värden. En annan osäkerhetsfaktor är att värdet påverkas av t.ex. intaget av serotoninhaltig föda: valnötter, ananas, avokado, banan, choklad, fikon, pekannötter, plommon, sojasås och tomater. Patienten bör undvika dessa livsmedel samt nikotin och alkohol under dygnet för urininsamlingen för att värdena inte ska påverkas.

7.2.3.2 Gastrin

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

De flesta patienter med förhöjda nivåer av gastrin och kromogranin A har dock inte gastrinom. En mycket vanligare orsak är antingen behandling med PPI eller kronisk atrofisk gastrit, se avsnitt [10.2 Ventrikel-NET](#). Man bör därför sätta ut PPI minst två veckor före provtagningen. Vid behov kan patienten i stället behandlas med antacida som inte påverkar gastrinnivåerna.

Det kan dock vara förenat med livsfara att sätta 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, så detta bör ske under strikt medicinsk kontroll.

7.2.3.3 Insulin, C-peptid och proinsulin vid 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 inläggande och får endast dricka vatten. Provtagning för B-glukos, C-peptid och insulin utförs var 4–6: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 symptomgivande 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.

7.2.3.4 Glukagon

Glukagon analyseras vid misstanke om glukagonom.

7.2.3.5 Vasoaktiv intestinal peptid (VIP)

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

7.2.3.6 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.

7.2.3.7 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.

7.2.3.8 Kalcitonin

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

7.3 Endoskopi

Endokrina tumörer i ventrikel och duodenum diagnostiseras vanligen via gastroskopi.

Vid utredning av pankreas-NET har gastroskopi med endoskopiskt ultraljud (EUS) ofta högre känslighet än radiologi och rekommenderas därför särskilt vid svårlokaliserade tumörer. EUS bör användas vid uppföljning av pankreas-NET vid MEN1.

Skopins roll vid diagnostik av tunntarms-NET är oklar. Ibland kan man diagnostisera 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 för att lokalisera primärtumören preoperativt, men det finns risk för stenosis i tarmen så att kapseln fastnar.

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.

7.4 Radiologisk diagnostik

DT är förstahandsmetod för att fastställa tumörens utbredning, utvärdera behandling och visualisera återfall [8].

Lever och pankreas bör undersökas före (nativt) och under intravenös kontrastförstärkning i sen artärfas (portavensinflödesfas) samt hela buken i venfas, så kallad trefasundersökning. DT torax inkluderas alltid initialt och även fortsättningsvis vid spridning till torax. NET-metastaser i levern och NET i pankreas kan visa olika kontrastuppladdningsmönster; ibland ses de bara i en fas och kan 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 och pankreas (helst med ett leverspecifikt kontrastmedel) 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 DT ger osäker detektion, avgränsning eller karakterisering av tumörer. Även unga patienter med förväntad lång överlevnad bör undersökas med MRT, eftersom man inte vill utsätta dem för stråldosen från upprepade DT-kontroller. 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 torax, som i detta fall därför bör väljas och utföras med låg stråldos.

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

Kontrastförstärkt ultraljud har visat sig vara mycket användbart för att visualisera levermetastaser, karakterisera oklara DT-fynd och få vägledning för biopsier och ablation av levermetastaser.

EUS har hög sensitivitet för att påvisa pankreastumörer och tumörer lokaliserade i esofagus, ventrikel och duodenum, och kan även påvisa metastaser i lokala lymfkörtlar. EUS bör utföras vid ventrikel- och rektum-NET >1 cm för att bedöma invasionsdjup. Peroperativ ultraljundsundersökning används vid lever- och pankreaskirurgi (obligatoriskt vid MEN1) och för att lokalisera små duodenal-NET samt i samband med ablation av levermetastaser.

7.5 Nuklearmedicinsk diagnostik

Under de senaste åren har PET-DT med gallium-68-märkta (⁶⁸Ga-märkta) somatostatinanaloger i hög grad ersatt somatostatinreceptorskintigrafi för molekyllär avbildning av lågradiga NET. De vanligast använda preparationerna är ⁶⁸Ga-DOTA-TOC och ⁶⁸Ga-DOTA-TATE som tillåter PET-DT-undersökning 0,5–1 timme efter injektion och ger mycket hög rumsupplösning och bildkontrast. Diagnostiken är avsevärt mycket bättre med PET-DT än med skintigrafi, och därför måste aktuella patienter remitteras till PET-DT vid ett regionsjukhus om inte metoden är tillgänglig lokalt.

Falskt positiva resultat av somatostatinreceptor-PET-DT kan förekomma vid inflammation, sår läkning, infektion och andra maligniteter än NET. Ett högt fysiologiskt upptag i processus uncinatus kan ibland försvåra bedömningen vid frågeställningen pankreas-NET. För att få full nytta av PET-DT bör DT

i samband med PET utföras som en fullt diagnostisk undersökning inkluderande intravenös 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 vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. ^{11}C -5-HTP-PET-DT utgör en problemlösarmetod för den lilla andel patienter (uppskattningsvis 5 %) för vilka somatostatinreceptor-PET-DT inte är tillräckligt. ^{18}F -L-DOPA är en annan tillgänglig spårsubstans för PET-DT och är närmast tillgänglig på universitetssjukhuset i Lund men används även i Åbo, Finland och i Århus, Danmark. ^{68}Ga -NOTA-exendin-4 är en nyutvecklad PET-spårsubstans som kan påvisa insulinom med hög känslighet; metoden har tidigare använts vid Akademiska sjukhuset i Uppsala i studieform [2] men är för närvarande inte tillgänglig.

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

7.6 Diagnosbesked

Rekommendationer

- Patienter bör få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan ta ställning till den behandling som erbjuds. Vid diagnosbeskedet bör ansvarig läkare samt kontaktsjuksköterska närvara.
- Patienter bör få ett eller flera uppföljande samtal för att upprepa och komplettera informationen från diagnosbeskedet.
- Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad saklig information. Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare

vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion och mindre oro [10, 11].

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får både skriftlig och muntlig information.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar.
- Ge praktisk information, t.ex. vårdavdelning och rutiner för undersökningar och behandling. Om det är aktuellt med remiss till högspecialiserad vård, berätta det för patienten och förklara varför och hur detta kommer att gå till.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om de olika högkostnadsskydd som finns.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud kontakt med kurator vid behov.
- Bekräfta känslor. Känslor som att ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” bör bekräftas under samtalet.
- Vid krisreaktion: Hjälプ patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator vid behov.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.
- Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad han eller hon vet om diagnos och planerad behandling. Komplettera därefter med ytterligare information.

KAPITEL 8

Histopatologi

Rekommendationer

- För en korrekt histopatologisk diagnos av NET krävs mellannålsbiopsi 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 klassificeras enligt både GI-WHO 2019 och ENETS 2016.

8.1 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 som regleras 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 (hematoxylin och eosin), 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 [\[12\]](#). WHO:s klassifikation har två huvudgrupper av neuroendokrina tumörer i mag-tarmkanalen:

- neuroendokrin tumör (NET) grad (G) 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.

Tabell 2. Klassificering enligt WHO

Grad	Histologisk differentieringsgrad	Ki67-index (%)	Mitosräkning (per 10 HPF)**	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 att särskilja dessa entiteter kan patologen bedöma den histologiska differentieringsgraden men även nyttja immunhistokemisk analys av 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-immunreaktivitet).

** Mitosräkning bestäms genom att räkna mitoser i rutinfärgande snitt. Antalet mitoser per 2 mm² räknas i områden av tumören med högst mitosförekomst. Räkningen görs på 10 mm² (tidigare angivet som 50 HPF) men redovisas som antalet mitoser per 2 mm².

Andelen positiva tumörceller (%) räknas i de områden av tumören som har högst nukleär inmärkning [13]. 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. Man bör överväga att använda dubbelfärgning CD45/Ki67-index för att särskilja proliferativa tumörceller från lymfocyter. Syftet är 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. Om dessa proliferationsmått ger olika värden 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 semikvantitativ 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 dess relation till resektionsytor (radikalitet)
- immunhistokemiska resultat för generella neuroendokrina markörer (kromogranin A och synaptofysin) och specifika celltypsmarkörer (aminer och peptider)
- Ki67-index och mitosräkning
- WHO-gradering
- TNM-klassning, version 8 [14], (inklusive antal positiva körtlar och totalt antal körtlar, storlek på största metastas och förekomst av periglandulär växt).

Tabell 3. Rekommenderade specifika markörer efter tumörlokalisering

Tumörlokalisering	Antikropp mot
Ventrikel	Rutinmässigt: Gastrin, vesikulär monoamintransportör typ 2 (VMAT2) Vid behov: Serotonin (5HT)
Duodenum	Rutinmässigt: Gastrin, somatostatin, serotonin (5HT) Vid behov: S-100
Tunntarm	Rutinmässigt: Serotonin (5HT)
Appendix	Rutinmässigt: Serotonin (5HT) Vid behov: Pankreaspolyptid
Kolon och rektum	Rutinmässigt: GLP1
Pankreas	Rutinmässigt: Gastrin, insulin, glukagon, somatostatin, pankreaspolyptid Vid behov: Kalcitonin, ACTH, VIP, serotonin

Ytterligare hormonspecifika markörer kan vara aktuella beroende på patientens uppvisade symtom 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. Immunhistokemisk förekomst av ett hormon behöver inte innebära att patienten har kliniska symtom som kan hänföras till det hormonet. De flesta NET har ett högt uttryck av peptidreceptorer men immunhistokemisk analys av receptor är ej

etablerat i rutindiagnostik av GI-tumörer. Organspecifika transkriptionsfaktorer såsom PDX1 (gallvägar/övre gastrointestinalkanal) och CDX2 (nedre gastrointestinalkanal) kan vara av värde för att klarlägga ursprungslokal vid metastasering utan känd primärtumör. Neuroendokrina markörer av den andra generationen (t.ex. ISL1, INSM1 och sekretagogen) har enligt flera publikationer tilläggsvärde vid bedömningen av neuroendokrina tumörer, inte minst för att bedöma ursprungslokal.

8.2 Ventrikel

NET i ventrikeln är som regel sporadiska tumörer men kan ibland ses som en del av MEN1 och Zollinger-Ellisons syndrom, se kapitel [5 Ärftlighet \[15-17\]](#). Kronisk atrofisk gastrit med hypergastrinemi är ett predisponerande tillstånd för att utveckla multipla NET i ventrikeln. De flesta NET är G1–2 består av ECL-celler vilka producerar histamin och uppvisar immunreaktivitet för VMAT2. GI-WHO 2019 indelar ventrikelns ECL-cells-NET i tre huvudsakliga grupper:

1. ECL-cells-NET som är associerad med kronisk atrofisk gastrit
2. ECL-cells-NET som är associerad med MEN 1 och Zollinger- Ellisons syndrom
3. Sporadisk ECL-cells-NET.

Det finns även några mindre vanliga former.

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

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

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

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

8.2.3 Typ 3: Sporadisk ECL-cells-NET

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

8.2.4 Mindre vanliga former

Mindre vanliga former av NET i ventrikeln är G-cells-NET (gastrincells-NET) och EC-cells-NET (serotonincells-NET), vilka ofta är av G1–2 och vanligtvis uppstår i antrumslemhinnan. NEC förekommer också i ventrikeln, men det är relativt ovanligt.

8.3 Endokrina pankreas

NET i pankreas förekommer både sporadiskt och familjärt (MEN1, von Hippel-Lindaus sjukdom, neurofibromatos-1 och tuberös skleros), se kapitel [5 Ärftlighet](#). Vid familjär sjukdom ses ofta multipla tumörer. NET i pankreas är ofta G1–2 och kan uppvisa celldifferentiering av varianterna B (insulin), A (glukagon), D- (somatostatin), PP (pankreaspolypeptid) eller G (gastrin). Många tumörer visar differentiering mot flera celltyper, ibland även mot celltyper som normalt inte finns 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 det är ovanligt.

Pankreatiska NET med Ki67-index $>20\%$ fick en ny indelning i den endokrina WHO-klassifikationen från 2017, liksom övriga NET i gastrointestinalkanalen i GI-WHO 2019. Man kan nu dela in gruppen G3 i högt differentierad NET G3 och lågt differentierad NEC:

- Väldifferentierad NET (G1-3) har ringa eller måttlig grad av cellulär atypi, har organoitt 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 immunreaktivitet för ATRX eller DAXX. NET G3 har proliferation med Ki67-index $\geq 20\%$ och någon exakt övre gräns finns inte. Vanligen är dock mitosräkning ≤ 20 per 2 mm^2 och Ki67-index $\leq 55\%$ enligt endokrina WHO 2017.
- Lågt differentierad NEC visar uttalad cellulär atypi och tumörnekros och uppvisar mitosräkning >20 per 10 HPF och/eller Ki67-index $> 20\%$. Dessa tumörer ses ofta med utbredd immunreaktivitet mot p53 och/eller avsaknad av RB-immunreaktivitet, indikerandes underliggande mutation

i endera gen. ATRX- och DAXX-immunreaktiviteten är oftast välbevarad, eftersom 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 eftersom molekylärgenetiska applikationer blir alltmer etablerade på landets universitetssjukhus och till stor del kan tänkas ersätta och/eller komplettera immunhistokemiska analyser.

8.4 Duodenum

NET i duodenum förekommer både sporadiskt och familjärt (MEN1, NF1 och VHL), se kapitel [5 Ärftlighet](#). De flesta NET i duodenum är G1–2 och kan uppvisa celldifferentiering av varianterna G (gastrin), D (somatostatin) eller EC (serotonin). En speciell typ av NET, komposit gangliocytom/neurom och neuroendokrin tumör” förkortat (”CoGNET), förekommer i ampullregionen. De flesta NET i duodenum är lokaliserade vid diagnos.

8.5 Jejunum och ileum

NET i jejunum och ileum är som regel sporadiska, men kan förekomma familjärt, se kapitel [5 Ärftlighet](#). Multicentrisk tumörväxt förekommer dock ofta. Predisponerande tillstånd är inte kända. En majoritet av NET i jejunum och ileum uppvisar EC-celldifferentiering (serotonin) och är G1–2. NET med GLP-1 och PP -produktion är sällsynta på denna lokal liksom G3-tumörer. En majoritet av NET i jejunum och ileum uppvisar metastaser vid diagnos.

8.6 Appendix

NET i appendix är som regel sporadiska och solitära tumörer. De flesta NET är G1–2 och uppvisar EC-celldifferentiering (serotonin). NET med L-celldifferentiering (enteroglukagon) förekommer men är mindre vanliga. De flesta NET i appendix är lokaliserade vid diagnos. Så kallade bågarcellskarcinom (tidigare benämnda ”gobletcellkarcinoid”) räknas inte till gruppen NET, och klassas enligt GI-WHO 2019 som adenokarcinom eller blandad exokrin-endokrin cancer.

Enligt rekommendationerna från European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) ska NET i appendix graderas enligt både TNM 8 och ENETS 2016 [\[18\]](#). En viktig aspekt är invasionsdjupet i mesoappendix, om ingen inväxt ses ska detta anges, alternativt anges inväxtdjupet i millimeter eftersom det har prognostisk betydelse. Man bör alltså upprätta två separata pTNM-

klassifikationer för NET i appendix, varpå ansvarig kliniker därefter kan följa det mest avancerade T-stadium som anges.

Tabell 4. 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 visceral peritoneum (serosan) eller andra närliggande organ.	Tumören perforerar peritoneum eller invaderar direkt andra organ eller andra strukturer (t.ex. bukvägg och muskulatur).

8.7 Kolon och rektum

NET i kolon är som regel sporadiska utan känd genetisk bakgrund. En majoritet av tumörerna är NET G1–2 och uppvisar EC-cellsdifferentiering (serotonin). I hälften av fallen påvisas metastatisk spridning. Kolon är efter esofagus den vanligaste lokalen för NEC, som i kolon är av både småcellig och 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 saknar känd genetisk bakgrund eller predisponerande tillstånd. En majoritet av rektala NET är G1–2 och uppvisar celledifferentiering av typen L (GLP-1), D (somatostatin) eller EC (serotonin).

8.8 Anus

Anal-NET är mycket ovanligt förekommande, och den vetenskapliga litteraturen om denna tumörform är begränsad till mindre fallserier och fallrapporter. De allra flesta fallen utgörs av lågt differentierade NEC med hög proliferation och dålig prognos. En andel fall är kopplade till humant papillomvirus (HPV) av högrisktyp, och immunhistokemisk analys av P16 och/eller HPV-PCR på paraffinbäddat material kan ha diagnostiskt tilläggsvärde.

8.9 Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN)

Den tidigare diagnosen “mixed adenocarcinoma-neuroendocrine cancer” (MANEC) ersätts i endokrina WHO 2017 och GI-WHO 2019 av begreppet “mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm” (MiNEN). Fortfarande gäller att varje tumörkomponent ska vara minst 30 % av tumörcellsandelen. Varje tumörkomponent ska graderas för sig. I regel är MiNEN blandformer mellan adenomkarcinom och NET/NEC, men det finns även blandformer av skivepitelcancer och NET/NEC (framför allt i esofagus och i anus). Eftersom diagnosen bygger på uppskattad tumörcellsandel är det viktigt att operationsmaterialet är tillvarataget i sin helhet till mikroskopi (så långt det är praktiskt möjligt). Av samma skäl ska 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 nomenklaturförvirring, och är inte sällan föremål för eftergranskning på endokrinpatologiskt tertiärcenter. För att begreppet ska bli mer lättbegripligt bör patologen utvärdera huruvida den aktuella lesionen kan utgöras av en kollisionstumör, en komposit MiNEN eller en amfikrin MiNEN [19]. 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 det ska 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 immunreaktivitet (> 70 %) för vardera neuroendokrina och adenomkarcinom-markörer.

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

Tabell 5. Nomenklatur för tumörer med både en neuroendokrin och icke-neuroendokrin histopatologi

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 %

* Om denna diagnos övervägs, observera att denna entitet kan sammanblandas med kollisionstumör enligt texten ovan.

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

Denna klassifikation gäller i gastrointestinalkanalen för NET G1-3. NEC (långt differentierad) i gastrointestinalkanalen och pankreas TNM-klassificeras som adenomkarcinom på respektive plats (TNM för detta anges inte här). MiNEN-diagnoser ska TNM-klassificeras utifrån den icke-neuroendokrina komponenten (adenomkarcinom eller skivepitelkarcinom) för respektive organ.

8.10.1 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 visceral peritoneum (serosan) eller andra organ eller strukturer.

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

8.10.2 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 > 4 cm eller tumör som invaderar duodenum eller gallvägar.
T4	Tumören invaderar visceral peritoneum (serosan) eller andra organ eller strukturer.

^a Invasion av adherent peripankreatisk fettvävnad accepteras men inte invasion av andra organ. För multipla tumörer, addera (m) till det T-stadium som gäller.

8.10.3 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 är ≤ 1 cm och begränsad inom sphinkter Oddi.
T2	Duodenum: Tumören invaderar muscularis propria eller är > 1 cm. Ampulla: Tumören invaderar genom sfinktern in i duodenums mukosa eller muscularis propria eller är > 1 cm.
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.

8.10.4 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.

8.10.5 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).

Primärtumör (T) appendix enligt ENETS 2016

Se avsnitt [8.6 Appendix](#).

8.10.6 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, stadiindelning och gradindelning.

8.10.7 Regionala lymfkörtlar (N): ventrikel, pankreas, duodenum, ampulla, appendix, kolon och rektum

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

8.10.8 Regionala lymfkörtlar (N): jejunum och ileum

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

8.10.9 Fjärrmetastaser (M)

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

8.10.10 Stadielinindelning: ventrikel, pankreas, duodenum, ampulla och 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

8.10.11 Stadiindelning: jejunum och ileum

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

8.10.12 Stadiindelning: kolon och 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

KAPITEL 9

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 och leder till ett multidisciplinärt beslut. Studier har visat att dessa konferenser kan effektivisera vårdkedjan och reducera 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.

Multidisciplinära videokonferenser bör involvera remittenter från andra sjukhus, och sprider på så sätt kunskapen utanför det egna sjukhuset. Det skapar en dialog om behovet av utredningar och indikationer för behandling av patienter som bör remitteras. Beslut vid MDK utgör underlag för direkt eller senare registrering i kvalitetsregister på hemortssjukhuset eller registrering via föredragande på konferensen. Vem som ansvarar för registrering i kvalitetsregister bör om möjligt beslutas vid MDK.

MDK ökar förutsättningen för att GEP-NET-patienterna får lämpliga bedömningar och behandlingsförslag. Patienternas utredning och behandling ska inte vara beroende av enbart enskilda personers bedömning.

Flera kvalitetsregister har med MDK som en viktig kvalitetsindikator som redovisas i Sveriges Kommuners och Regioners (SKR: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 eller cytolog, bild- och funktionsdiagnostiker (radiolog och/eller nuklearmedicinare), onkolog, endokrinolog och endokrinkirurg. Vissa av dessa specialiteter kan representeras av en och samma person, utifrån lokala förutsättningar. Flera kringspecialiteter ska finnas tillgängliga om behovet uppstår (gastroenterolog, kolorektalkirurg eller 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 selektivt vid MDK.

9.1 Nationell MDK NET

Sedan den 1 april 2023 utgör viss vård vid NET nationell högspecialiserad vård (NHV) (se Socialstyrelsens beslut [riktlinjer högspecialiserad vård](#)). Planen är att det ska upprättas en nationell MDK där alla NHV-enheter deltar för att diskutera komplexa fall och övergripande frågeställningar. Beslut från en nationell MDK är rådgivande, och den anmälade NHV-enheten ansvarar för fortsatt kommunikation samt utredning och behandling av patienten.

KAPITEL 10

Behandlingsförberedande diagnostik, behandling och uppföljning

Rekommendationer

- Vid välgrundad misstanke om NET beror diagnostiken på vilken primärtumör som misstänks i första hand. (+++)
- Patienter med NET har en generellt lång förväntad överlevnad och detta bör man ta hänsyn till när man planerar behandling och uppföljning, genom aktivt val av framför allt röntgenmetoder. (++)
- Behandling bör väljas med hänsyn till patientens allmäntillstånd, 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 långvarig eftersom sena återfall är relativt vanliga. (++)/(+++)

10.1 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 [20]. 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 både kirurgisk och 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 senare års studier har visat att kirurgi för utvalda patienter med lokaliserad NEC kan ge förlängd överlevnad. När det gäller systemisk behandling har det genomförts flera kontrollerade, randomiserade studier under senare år och det finns i dagsläget betydligt mer kunskap än tidigare om de olika behandlingar som finns tillgängliga för NET i tunntarm och pankreas.

10.2 Ventrikel-NET

10.2.1 Indelning i subgrupper

10.2.1.1 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 och ofta multipla, och de växer sällan djupare än mukosa och submukosa. Det är extremt sällsynt med metastaser.

10.2.1.2 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). Tumören kan vara en delmanifestation av MEN1 (se kapitel [5 Ärftlighet](#)) och man finner ofta multipla polypliknande tumörförändringar som i sällsynta fall kan växa invasivt. Metastaser från ECLomet ses hos upp till 5 % av patienterna.

10.2.1.3 Typ 3: Sporadisk NET i ventrikeln

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

10.2.1.4 NEC i ventrikeln

Ventrikel-NEC uppstår som en sporadisk, snabbväxande tumör, se avsnitt [10.10 Neuroendokrin neoplasi grad 3 \(NET G3/NEC\)](#).

10.2.2 Symtom

ECLom typ 1 är vanligen asymtomatiska, medan patienter med ECLom typ 2 har besvär som framför allt är 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 [6.2.2 Atypiskt karcinoidsyndrom](#)). Majoriteten av patienterna med typ 3 och NEC har symtom som vid ventrikeltumörer med smärta, viktnedgång och gastrointestinal blödning.

10.2.3 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), för 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-årsöverlevnad på < 5 %.

10.2.4 Diagnostik

10.2.4.1 Laboratorieundersökningar

För att identifiera neuroendokrint ursprung och typ rekommenderas följande undersökningar:

Basnivå:

- s-kromogranin A
- s-gastrin

Båda halterna är förhöjda vid pernicios anemi/atrofisk gastrit, samt ofta även vid PPI-användning.

Specialistnivå:

- pH-mätning
- saltsyrestimuleringstest (remiss till gastroenterologisk enhet)
- 5-HIAA (serum eller urin, utifrån symtom).

10.2.4.2 Endoskopisk utredning

Esofagogastroduodenoskopi med px görs för att identifiera neuroendokrint ursprung, typ, storlek och lokalisation. Px tas från både tumör och 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.

10.2.4.3 Radiologisk utredning

- Radiologisk utredning är inte indicerad vid ECLom typ 1 om det inte finns starka misstankar om metastasering.
- DT buk och torax görs 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 tillräcklig. MRT rekommenderas som förstahandsmetod för yngre patienter med förväntad lång uppföljningstid.
- Ultraljud används för att ta biopsier för PAD. Det gäller för typ 3 och eventuellt NEC.

10.2.4.4 Nuklearmedicinsk utredning

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

10.2.5 Histopatologi, stadie- och gradindelning

- Se kapitel [8 Histopatologi](#).

10.2.6 Multidisciplinär konferens

- Alla patienter som diagnostiseras med NET eller NEC bör diskuteras på en multidisciplinär NET-konferens, se kapitel [9 Multidisciplinär konferens](#).

10.2.7 Behandling

10.2.7.1 Kirurgisk behandling (se även kapitel [12](#))

- Typ 1 och 2
 - < 5 mm (T1, stadium I):
Vanligen endast kontroll, se avsnitt [10.2.8 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 vid invasion i muscularis propria eller djupare samt vid återfall.
- Antrumresektion kan övervägas i utvalda 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 [10.3.6 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.

10.2.7.2 Systembehandling

- Symtomatisk behandling
Vid överproduktion av hormon eller histamin (typ 3) är somatostatinanaloger indicerade för symtomlindring. H1–H2-blockad kan vara indicerat vid histaminproduktion (atypiskt karcinoidsyndrom). Vid typ 1 ges tillägg av järnpreparat och vitamin B12 enligt rutinerna för pernicios anemi.
- Cytostatika
Vid ventrikel-NET typ 3, särskilt vid hög proliferation enligt Ki67-index (> 10 %), kan cytostatika övervägas vid metastaserad sjukdom, i första hand temozolamid, eventuellt i kombination med kapecitabin alternativt streptozocin + 5-fluorouracil. NEC i ventrikeln behandlas i analogi med andra NEC, se avsnitt [10.10.7.2 Systemisk behandling](#) samt kapitel [12 Palliativ behandling](#).
- Radionuklidbehandling
 - ¹⁷⁷Lu-DOTATATE-behandling utförs vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D (G1–2).

10.2.8 Uppföljning

- Typ 1: Gastroskopi med eventuellt px görs efter 1 år. Observera att nivåerna av s-gastrin och s-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. Om återfall inte heller ses vid den andra kontrollgastroskopin kan kontrollerna i de flesta fall avslutas, men hänsyn bör tas till initialt tumörstatus och sjukdomshistoria.
- Typ 2: Gastroskopi med eventuellt px bör göras årligen och samordnas med kontroll av patientens bakomliggande gastrinom. Om patientens gastrinom kan kontrolleras och gastrinsekretionen hållas normal kan tiden mellan kontrollgastroskopier förlängas. Om patienten botas från sitt gastrinom bör kontrollgastroskopi genomföras efter 1 och 2 år och därefter avslutas. Se kapitel [5 Ärftlighet](#) för uppföljning av övriga riskorgan hos patienter med MEN1.
- Typ 3: Kontroller efter radikal kirurgi (R0-resektion) ska ske var 3:e månad under första året. Biokemisk kontroll, där s-kromogranin A ingår, anpassas efter eventuellt preoperativt kända biokemiska markörer, och immunhistokemiskt mönster från PAD. Endoskopisk och radiologisk kontroll (DT eller MRT) bör initialt göras flera gånger årligen under de första 2–3 åren. Om återfall inte ses kan kontrollerna därefter göras årligen under 5 år och därefter avslutas om inget återfall upptäcks. Vid icke-resektabel eller metastaserad sjukdom individualiseras kontrollerna utifrån sjukdomens svårighetsgrad och behandling.

10.2.9 Vårdnivå

- Alla patienter med NET i ventrikeln bör bedömas vid multidisciplinär NET-konferens. (vårdnivå C). En del av patienterna (framför allt de med typ 1-tumör) kan därefter skötas av en kunnig organspecialist (vårdnivå A eller B) i nära samarbete med ett universitetssjukhus.
- Typ 2: Vård vid en enhet med särskild kompetens när det gäller att utreda och behandla patienter med MEN1 (vårdnivå C eller D).
- Typ 3 och NEC: I regel remiss 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 såsom levertransplantation, leverartärembolisering, SIR-behandling ("selective internal radiation") och radionuklidbehandling.

10.3 Endokrina pankreas-NET

10.3.1 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 %).

10.3.1.1 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.
- Glukagonom
Oftast maligna.
Symtom: I allvarliga fall nekrolytiskt migrerande exantem (röda, fjällande utslag på framför allt benen) där hudbiopsi visar en typisk histopatologisk bild. Glukosintolerans eller diabetes, glossit, diarré och viktnedgång. Tromboser är ett vanligt paramalignt fenomen.
- Vipom (Verner-Morrisons syndrom eller WDHA-syndrom) som producerar vasoaktiv intestinal peptid (VIP). Oftast maligna.
Symtom: Uttalad sekretorisk diarré, acidosis, vätskebalansrubbing, hypokalemi.
- Somatostatinom
Oftast maligna.
Symtom: Glukosintolerans eller diabetes, gallsten och diarré.
- Tumörer med ektopisk hormonproduktion
Oftast maligna.
Symtom: Beroende av vilket hormon som produceras, till exempel ACTH (Cushingsliknande bild), kalcitonin, serotonin (diarré och flush), GRF (akromegali).

10.3.1.2 Icke-funktionella tumörer

Icke-funktionell pankreas-NET producerar ofta pankreaspolyptid (PP), som kan användas som biokemisk tumörmarkör.

Oftast malign (om >2 cm).

Symtom: Buksmäta, palpabel resistens, ikterus, viktnedgång.

Inte sällan accidentellt fynd på datortomografi (se avsnitt [10.3.9 Incidentalom i pankreas](#)).

10.3.2 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 [21]. 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 %.

10.3.3 Diagnostik

10.3.3.1 Laboratorieundersökningar

Biokemi: p-glukos och p-kalcium.

Generella markörer: s-kromogranin A och 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 [7.2.3.3 Insulin, C-peptid och proinsulin vid långfasta](#).
- Hos alla med NET i pankreas, bör en underliggande ärftlig orsak övervägas, se kapitel [5 Ärftlighet](#) för differentialdiagnoser och rekommenderad biokemisk screening.

10.3.3.2 Genetisk utredning

För patienter med misstänkt ärftlig NET i pankreas bör man överväga genetisk diagnostik, se kapitel [5 Ärftlighet](#). För patienter med sporadisk tumör, se avsnitt [8.3 Endokrina pankreas](#).

10.3.3.3 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 [10.3.9 Incidentalom i pankreas](#).

10.3.3.4 Radiologisk utredning

- DT torax 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 när det är svårt att lokalisera tumören, eller fastställa dess hormonproduktion, speciellt vid insulinom.

10.3.3.5 Nuklearmedicinsk utredning

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

10.3.4 Histopatologi, stadie- och gradindelning

Se kapitel [8 Histopatologi](#).

10.3.5 Multidisciplinär konferens

Alla patienter som diagnostiseras med NET eller NEC bör diskuteras på en multidisciplinär NET-konferens, se kapitel [9 Multidisciplinär konferens](#)

10.3.6 Behandling

10.3.6.1 Kirurgisk behandling (se även kapitel [12](#))

- Resektion av primärtumören ska övervägas när det är möjligt, särskilt om R0 kan uppnås (oftast stadium I–IIB).
- Metastaskirurgi bör övervägas (stadium IIB–IV).

- Preoperativ behandling bör diskuteras för att underlätta kommande kirurgi.
- Levertransplantation utförs i utvalda fall vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D (G1–2, stadium IV).
- Indikation för kirurgi:
 - R0 kan uppnås
 - debulking, framför allt vid funktionella tumörer för att åstadkomma symtomlindring
 - tumörbördan kan minskas med >70 %
 - kirurgi medför betydande lindring för patienten (t.ex. stent i gallvägarna).

10.3.6.2 Lokoregional behandling av levermetastaser (se även kapitel [12](#))

- Lokal tumörablation (mikrovågsbehandling eller radiofrekvensbehandling kan övervägas om patienten har få levermetastaser (<5 stycken) med en största diameter på 5 cm (G1–2, stadium IV).
- Selektiv strålbehandling
 - SIR-behandling.
- Leverartärembolisering kan utföras med två olika metoder (G1–2, stadium IV):
 - partikelembolisering
 - kemoembolisering vid NET, har dock inte säkert bättre effekt än partikelembolisering.

10.3.6.3 Systembehandling

- Somatostatinanaloger
 - Somatostatinanaloger är indicerade som symtomlindrande behandling vid glukagonom och vipom. För diskussion om somatostatinanaloger som antitumoral behandling, se avsnitt [11.4.1 Somatostatinanaloger](#) (G1–2). Behandling med somatostatinanaloger (oktreotid och lanreotid) bör initieras med 1–3 injektioner av en kortverkande analog innan en långverkande analog ges. Om patienten 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 utvecklats inför nästa injektion. Se även bilaga 1 [Behandling av diarré](#).

- Cytostatika
 - Vid G1–2-tumör (Ki67-index < 20 %) övervägs en kombination av streptozocin och 5-fluorouracil (alternativt doxorubicin) eller temozolomid ensamt eller i kombination med kapecitabin.
 - Vid NET G3 (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 [10.10.7.2 Systemisk behandling](#).
- Everolimus (NET G1–3) bör endast ges vid specialintresserade kliniker (vårdnivå C–D)
- Sunitinib (NET G1–3) bör endast ges vid specialintresserade kliniker (vårdnivå C–D)
- Radionuklidbehandling
 - ¹⁷⁷Lu-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, före kirurgi.
 - Loperamid – mot diarrébesvär, se även bilaga 1 Behandling av diarré.
 - Pankreasenzym – för att motverka exokrin pankreassvikt vid somatostatinanalogbehandling.
 - Everolimus har 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 är placebokontrollerade och inte randomiserade mot den etablerade behandlingen. Inte heller är man klar över när i behandlingskedjan som ¹⁷⁷Lu-DOTATATE har sin plats. För patienter med främsta tumörbördan i levern kan embolisering övervägas, medan lokal tumörablation används hos patienter med få och små levermetastaser. Huruvida det senare ökar

överlevnaden eller minskar symtomen är dock oklart.

Se även Kapitel [12 Palliativ behandling](#).

10.3.7 Uppföljning

Biokemisk och radiologisk kontroll bör genomföras var 3:e–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 en årlig biokemisk kontroll i 5 år, förutsatt att preoperativa markörer identifierats. Efter 5 år görs en ny somatostatinreceptor-PET-DT. Om denna och biokemiska kontroller är normala kan uppföljningen avslutas efter beslut på MDK.

Patienter som genomgått radikal operation men där metastas påträffats bör följas med radiologisk och biokemisk kontroll var 3:e månad initialt, men de radiologiska kontrollerna kan glesas ut efter 1–2 år utan återfall. Kontrollerna bör pågå i 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.

För uppföljning av övriga riskorgan hos personer med MEN1 eller annan ärftlig orsak, se kapitel [5 Ärftlighet](#).

10.3.8 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 ett högspecialiserat centrum (vårdnivå D).

Detsamma gäller för vissa behandlingsmetoder såsom lokal tumörablation, leverkirurgi, levertransplantation, leverartärembolisering, SIR-behandling och radionuklidbehandling.

10.3.9 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 utreda och handlägga cystiska tumörer finns i Sendai Consensus riktlinjer från 2006. Majoriteten av slumpmässigt upptäckta NET är solida och <2 cm. De har en typisk kraftig kontrastuppladdning med både DT och MRT. Vid radiologisk NET-misstänke bör en hormonell screening utföras och man ska ta ställning till behovet av en MEN1-utredning.

Endoskopiskt ultraljud rekommenderas vid radiologisk misstanke om NET av flera skäl. Man kan då bedöma om det finns någon multifokalitet, få en mer exakt storleksbedömning, bedöma tumörens relation till pankreasgången och göra nålbiopsi för att säkerställa diagnosen. Genom biopsi går det även att bedöma tumörens proliferationsindex. Somatostatinreceptor-PET-DT rekommenderas för att bedöma eventuell metastasering.

För endokrint aktiva tumörer rekommenderas kirurgi (se avsnitt [10.3.3 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 någon 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 på 1–2 cm finns stort utrymme för individuell bedömning, med hänsyn tagen till patientens ålder och samsjuklighet samt tumörens lokalisering 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, eftersom det fortfarande saknas erfarenhet från stora patientmaterial.

I ovanliga fall kan det solida incidentalomet i pankreas utgöras av aberrant mjältevävnad (ofta i caudadelen). En samtidig kontrastuppladdning av mjälten och den misstänkta tumören stärker misstanken om aberrant mjältevävnad. Vid radiologiskt oklara tumörer där kontrastuppladdningen enbart är perifer, och

med negativa somatostatinreceptor-PET-DT och hormonell screening, rekommenderas kirurgi eftersom det finns risk för adenokarcinom.

10.4 MEN1

För diagnostik, prognos, genetisk utredning och uppföljning av friska anlagsbärare, se kapitel [5 Ärftlighet](#).

10.4.1 Histopatologi, stadie- och gradindelning

Se kapitel [8 Histopatologi](#).

10.4.2 Multidisciplinär konferens

Alla patienter som diagnostiseras med MEN1 bör diskuteras på en multidisciplinär NET-konferens, se kapitel [9 Multidisciplinär konferens](#).

10.4.3 Behandling

Notera att individer med MEN1 (se kapitel [5 Ärftlighet](#)) har en ökad risk för att utveckla multipla pankreastumörer, varför behandlingen alltid innebär en sorts symtomlindring samt profylax mot metastaser. Hormonella symtom uppkommer dock oftast sent i förloppet. Förtida död vid MEN1 beror i många fall på pankreas-NET varför denna bör följas upp och behandlas aktivt.

10.4.3.1 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 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. Om patienten har överproduktion av gastrin är det viktigt med samtidig duodenotomi för att identifiera och excidera eventuella duodenala gastrinom. Mer sällan krävs pankreatikoduodenektomi (Whipples operation), vilket är indicerat vid tumörer i pankreashuvudet som inte kan enukleeras, och indikationen stärks i dessa fall om patienten har 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.

10.4.3.2 Systembehandling

Se avsnitt [10.3.6.3 Systembehandling](#) om pankreas-NET samt kapitel [12 Palliativ behandling](#).

10.4.4 Vårdsnivå

Alla patienter med MEN1 bör bedömas och behandlas på en universitetsklinik som är specialiserad på ärftliga endokrina tumörsjukdomar inom NHV-organisationen för neuroendokrina tumörer, eftersom detta innebär genetisk rådgivning och testning, psykologiskt omhändertagande samt socialt stöd förutom den rent medicinska behandlingen. Den kirurgiska behandlingen bör ges på en enhet med NHV-tillstånd, medan viss medicinsk behandling kan ges på en specialintresserad universitetsklinik (vårdsnivå C).

För vissa diagnostiska undersökningar, till exempel PET-DT med specialtracers, bör patienten remitteras till ett högspecialiserat centrum (vårdsnivå D). Detsamma gäller för vissa behandlingsmetoder såsom lokal tumörablation, leverkirurgi, levertransplantation, leverartärembolisering, SIR-behandling och radionuklidbehandling.

10.5 Duodenal-NET

10.5.1 Indelning i subgrupper

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

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

10.5.1.1 Funktionella tumörer

- Gastrinom, oftast i proximala duodenum, ger Zollinger-Ellisons syndrom, och kan vara en del i MEN1 (se kapitel [5 Ärftlighet](#)).
 - 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 eller diabetes mellitus, gallsten och diarré. Ger ofta ikterus.

10.5.1.2 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. Tumörerna är ofta små och kliniskt benigna, men inte vid papillen ("duodenal karcinoid").
- Gangliocystiskt paragangliom: Oftast kliniskt benigna, stora och periampullära. Somatostatin och PP kan uttryckas.

10.5.2 Symtom

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

10.5.3 Prognos

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

10.5.4 Diagnostik

10.5.4.1 Laboratorieundersökningar

Basal provtagning för att klarlägga hormonproduktion och användbara biomarkörer:

- s-kromogranin A
- s-gastrin

Övriga biokemiska markörer kontrolleras utifrån immunhistokemiskt status. Vid misstänkt MEN1 adderas prover för att diagnostisera andra tumörmanifestationer, och vid misstanke om ärftlig orsak rekommenderas genetisk utredning. Se kapitel [5 Ärftlighet](#).

10.5.4.2 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.

10.5.4.3 Radiologisk utredning

- DT torax 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.
- Ultraljud används för att ta biopsier för PAD.

10.5.4.4 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 eller metastaser när övrig radiologisk utredning är negativ men biokemisk diagnos finns.
- ^{18}F FDG-PET-DT rekommenderas vid Ki67-index > 15 %.

10.5.5 Histopatologi, stadie- och gradindelning

Se kapitel [8 Histopatologi](#).

10.5.6 Multidisciplinär konferens

Alla patienter som diagnostiseras med NET eller NEC bör diskuteras på en multidisciplinär NET-konferens. Se kapitel [9 Multidisciplinär konferens](#).

10.5.7 Behandling

10.5.7.1 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 laparotomi, operation enligt Whipple eller pankreasbevarande duodenektomi.
- Patienter med 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 (G1–2, stadium IV).
- Vid NEC, se avsnitt [10.10.7.1 Kirurgisk behandling](#).

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.

10.5.7.2 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 (G1–2).
- Selektiv strålbehandling
 - SIR-behandling.
- Leverartärembolisering kan utföras med två olika metoder (G1–2):
 - Partikelembolisering ("bland embolization")
 - Kemoembolisering vid NET, har dock inte visats ha bättre effekt än partikelembolisering.

10.5.7.3 Systembehandling

- Somatostatinanaloger
 - Somatostatinanaloger är indicerade som symtomlindrande behandling. För diskussion om somatostatinanaloger som antitumoral behandling, se kapitel [11 Behandlingsmetoder](#) (G1–2). Behandling med somatostatinanaloger (oktreotid, lanreotid) bör initieras med 1–3 injektioner av en kortverkande analog innan en långverkande analog ges. Om patienten 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 utvecklats inför nästa injektion. Se även bilaga 1_Behandling av diarré.
- Cytostatika
 - Vid G1–2-tumör (Ki67-index < 20 %) övervägs en kombination av streptozocin och 5-fluorouracil (alternativt doxorubicin) alternativt temozolomid ensamt eller i kombination med kapecitabin (G1–3).
 - NEC i duodenum behandlas i analogi med andra NEC; se avsnitt [10.10.7.2 Systemisk behandling](#) samt [kapitel 12 Palliativ behandling](#).

- Radionuklidbehandling
 - ¹⁷⁷Lu-DOTATATE-behandling utförs vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D (G1–2).
- Symtomatisk behandling
 - Protonpumpshämmare – vid behandling av gastrinom, minskar syrasekretionen.
 - Loperamid – mot diarrébesvär, se även bilaga 1 [Behandling av diarré](#).
 - Pankreasenzym – för att motverka exokrin pankreassvikt vid somatostatinanalogbehandling.

10.5.8 Uppföljning

10.5.8.1 Radikalt opererade (oftast stadium I–IIIB)

Biokemisk och radiologisk kontroll med endoskopi, DT alternativt MRT (för att minska strålningen), s-kromogranin A och eventuell annan specifik biokemisk markör bör genomföras var 3:e–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 en årlig biokemisk kontroll i 5 år, förutsatt att preoperativa markörer identifierats. Efter 5 år görs en ny somatostatinreceptor-PET-DT. Om denna och biokemiska kontroller är normala kan uppföljningen 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. Kontrollerna bör pågå i 10 år och kan avslutas efter beslut på MDK om avslutande somatostatinreceptor-PET-DT och biokemi är normala.

10.5.8.2 Icke-radikalt opererade, ej opererade eller återfall

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

För uppföljning av övriga riskorgan hos personer med MEN1 eller annan ärftlig orsak, se kapitel [5 Ärftlighet](#).

10.5.9 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 ett högspecialiserat centrum (vårdnivå D). Detsamma gäller för vissa behandlingsmetoder såsom lokal tumörablation, leverkirurgi, levertransplantation, leverartärembolisering, SIR-behandling och radionuklidbehandling.

10.6 Tunntarms-NET

10.6.1 Indelning

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

10.6.2 Symtom

Primärtumören är vanligen liten (och preoperativt ofta svårlokaliserad), även vid metastaserad sjukdom. När tumören engagerar ileocekalvalveln kan den kliniskt misstas för cecalcancer. Ofta finns multipla tumörer i tunntarmen. Hormonell sekretion från tunntarms-NET, i första hand serotonin men även vasoaktiva substanser såsom takykinner, orsakar det så kallade klassiska karcinoidsyndromet (se avsnitt [6.2.1 Klassiskt karcinoidsyndrom](#)).

Ungefär en tredjedel av fallen 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 eller koloskopi) eller vid laparoskopi eller 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 tarmsymtom såsom diarré,

buksmärten 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 benign sjukdom, även vid leverförändringar (som visar sig vara metastaser).

Karaktäristiskt är att aminer och peptider från tumören kan ge 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 buksmärten kan alltså bero både på ren mekanisk subileus eller ileus och på abdominala anginösa besvär. Även hjärklaffar kan drabbas av fibros men i dag ses betydligt mer sällan den karcinoida hjärtsjukdom som tidigare var vanlig och efter hand drabbade ungefär hälften av patienterna med karcinoidsyndrom.

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

10.6.3 Prognos

Bara en mindre andel av patienterna med tunntarms-NET kan botas, men prognosen är mycket god jämfört med andra gastrointestinala maligniteter. De flesta tunntarms-NET är G1-tumörer, men Ki67-index på >3 % innebär en G2-tumör vilket försämrar prognosen. G3-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 icke-resektabla levermetastaser närmar sig i dag 5-årsöverlevnaden 70 % med modern behandling.

10.6.4 Diagnostik

10.6.4.1 Laboratorieundersökningar

- s-kromogranin A
- Serum-5-HIAA alternativt U-5-HIAA under 24 timmar

10.6.4.2 Genetisk utredning

En liten grupp patienter förefaller ha en ärftlig variant av sjukdomen. Den genetiska bakgrunden är dock okänd så någon genetisk screening kan inte genomföras. Se kapitel [5 Ärftlighet](#) för rekommendationer.

10.6.4.3 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.

10.6.4.4 Radiologisk utredning

- DT torax 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. MRT rekommenderas för yngre patienter med förväntad lång uppföljningstid.
- Ultraljud kan användas för att ta biopsier.

10.6.4.5 Nuklearmedicinsk utredning

- Somatostatinreceptor-PET-DT ingår i basalutredningen för att identifiera tumörutbredning samt somatostatinreceptorstatus inför behandlingsplanering.
- I sällsynta fall kan PET med ^{11}C -5-HTP eller ^{18}F -L-DOPA användas för att identifiera små tumörer eller metastaser, om övrig radiologisk utredning är negativ men det finns en biokemisk diagnos (vårdnivå D).
- ^{18}F FDG-PET rekommenderas vid Ki67-index $>15\%$.

10.6.4.6 Ekokardiografi

- Ekokardiografi ska göras initialt, och definitivt preoperativt, på alla patienter med metastaserad sjukdom och årligen för patienter med konstaterad karcinoid hjärtsjukdom, samt om man misstänker att patienten utvecklat detta. Analys av pro-BNP (pro-B type natriuretisk peptid) kan också vara av värde vid uppföljningen av karcinoid hjärtsjukdom.

10.6.5 Histopatologi, stadie- och gradindelning

Se kapitel [8 Histopatologi](#).

10.6.6 Multidisciplinär konferens

Alla patienter som diagnostiseras med NET eller NEC bör diskuteras på en multidisciplinär NET-konferens. Se kapitel [9 Multidisciplinär konferens](#).

10.6.7 Behandling

10.6.7.1 Kirurgisk behandling – allmänna rekommendationer

- Varje patient ska bedömas individuellt när det gäller omfattning av primär kirurgi (vårdnivå C). Om R0-resektion bedöms vara 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 symptomfria patienter kan följas noga, och erbjudas kirurgi vid symptomuppkomst (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).

10.6.7.2 Kirurgisk behandling – specifika tumörlokaler

- Primärtumör
Vid känd eller bara misstänkt tunntarms-NET ska man alltid mycket noggrant palpera igenom hela tarmen, eftersom multipla primärtumörer är vanliga. Det innebär att misstanke om tunntarms-NET vid laparoskopi bör resultera i att någon metod för att kunna palpera tunntarmen utförs, tex handportsassisterad laparoskopi, minilaparotomi eller traditionell öppen kirurg.
- Lymfkörtelmetastaser
Man bör göra en så noggrann dissektion av mesenteriella körtelmetastaser som 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 mesenterialkärletsstenosering som inte kan åtgärdas kirurgiskt kan man i ett senare skede överväga endovaskulär åtgärd.

- **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 om 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**
Långvarig behandling med somatostatinanaloger ökar risken för gallstenssjukdom, och leverartärembolisering ger viss risk för gallblåseischemi. Därför bör kolecystektomi övervägas vid primär kirurgi.

10.6.7.3 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) [22]. Extrajektioner (subkutant eller intravenöst) ges vid behov under operationen, och behandlingen trappas ned under 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.

10.6.7.4 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 (G1–2).
- Selektiv strålbehandling
 - SIR-behandling.
- Leverartärembolisering kan utföras med två olika metoder (G1–2):
 - partikelembolisering ("bland embolization")
 - kemoembolisering vid NET, har dock inte visats ha bättre effekt än partikelembolisering och är inte rekommenderat vid tunntarms-NET.

10.6.7.5 Systembehandling (se även kapitel 12)

- Somatostatinanaloger
 Behandling med långverkande somatostatinanalog (oktreotid, lanreotid) bör erbjudas till alla patienter med resttumör. För indikationer, se avsnitt 11.4.1 Somatostatinanaloger. Behandlingen bör initieras med 1–3 injektioner av en kortverkande analog innan en långverkande analog ges. Om patienten 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 utvecklats inför nästa injektion. Se även bilaga 1 Behandling av diarré.
- Radionuklidbehandling
¹⁷⁷Lu-DOTATATE-behandling utförs vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D (G1–2, samt G3 med högt somatostatinreceptoruttryck).
- mTOR-hämmare (everolimus) bör endast ges vid 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. Likaså bör alfa-interferon sättas ut i samband med strålbehandling (extern strålbehandling och ¹⁷⁷Lu-DOTATATE-behandling) eftersom alfa-interferon ökar vävnaders strålkänslighet och därmed ökar risken för biverkningar. Se avsnitt [11.4.6 Alfa-interferon](#).

- Serotoninsynteshämmare bör endast initieras av kliniker vid ett specialiserat centrum, vårdnivå C–D, och ges till patienter med hormonellt utlöst (serotonin), svårbehandlad diarré.
- Cytostatika har ingen plats i behandlingen av tunntarms-NET utom vid G3-tumörer.
- Symtomatisk behandling
 - Pankreasenzym – för att motverka exokrin pankreassvikt vid behandling med somatostatinanalog.
 - Loperamid och/eller kodein – mot diarrébesvär, se även bilaga 1 [Behandling av diarré](#).
 - Kolestyramin – efter större tunntarmsresektion mot gallsaltsmalabsorption.

10.6.8 Nutrition

Många patienter med mer avancerad sjukdom eller som genomgått omfattande tarmkirurgi lider 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 motverka 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 [13 Nutrition](#) och bilaga 1 [Behandling av diarré](#).

10.6.9 Karcinoid hjärtsjukdom

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

10.6.10 Uppföljning

1. Om patienten opererats av annan orsak, och man hittat och resekerat en tunntarms-NET T1 (< 1 cm) G1 utan uppenbar spridning, ska utredningen följa anvisningarna i avsnitt [10.6.4 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 resttumör påvisas ska uppföljningen avslutas, efter diskussion på MDK.
2. Motsvarande fall, men med G1-tumör > 1 cm (T2–T4) eller G2-tumör, bör följas upp enligt 3) nedan (vårdnivå C).

3. Patient som utretts för tunntarms-NET, G1-2, med begränsad lymfkörtelspridning, och där kirurgisk radikalitet uppnåtts (R0), ska få en första uppföljning med biokemi (kromogranin A och 5-HIAA) och somatostatinreceptor-PET-DT efter 3–6 månader. Om resultatet är negativt gör man årliga biokemiska kontroller. Detta förutsätter att en biokemisk utredning preoperativt utfallit med patologiska värden. Är så inte fallet (negativ eller okänd biokemi preoperativt) bör patienten följas upp med tillägg av radiologisk kontroll (DT eller MRT) årligen. Uppföljningens längd fastslås på postoperativ MDK: vanligen 5 år men kan utsträckas till 10 år, beroende på t.ex. ålder, samsjuklighet och Ki67-index. Patienten ska inte ha någon postoperativ antitumoral behandling. Slutkontroll görs med somatostatinreceptor-PET-DT. Om både PET-DT och biokemi är normala, kan patienten avskrivas efter beslut på MDK (vårdnivå C).
4. Patient som utretts för tunntarms-NET, G1-2, med begränsad spridning till peritoneum och/eller lever, där kirurgisk radikalitet uppnåtts (R0) ska få en första uppföljning med biokemi (kromogranin A och 5-HIAA) och somatostatinreceptor-PET-DT efter 3–6 månader. Därefter görs 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 återfallsfri kan kontrollerna då glesas ut till var 12:e månad. Vid tecken på återfall görs somatostatinreceptor-PET-DT och ny bedömning vid MDK (vårdnivå C) för att ta ställning 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 resttumör ska erbjudas behandling med långverkande somatostatinanalog. Första onkologiska uppföljningen görs efter 3–6 månader och innefattar biokemi (s-kromogranin A och 5-HIAA) och radiologi (DT eller MRT). Därefter biokemisk (s-kromogranin A och 5-HIAA) och radiologisk kontroll (DT eller MRT) var 6:e månad i 2 år. Efter det kan kontroller var 6:e–12:e månad övervägas. Vid tecken på progress görs somatostatinreceptor-PET-DT och ny bedömning vid MDK (vårdnivå C) för att ta ställning till ändrad behandling och/eller annan intervention. Uppföljningen ska betraktas som livslång.
6. För patient som postoperativt har omfattande resttumörbörda med fjärrmetastaser läggs ett individuellt uppföljningsprogram fast på MDK (vårdnivå C).
7. Vid karcinoidsyndrom (diarré och/eller flush vid förhöjda 5-HIAA-nivåer) bör ekokardiografi och NT-pro-BNP genomföras vid diagnos och därefter regelbundet årligen, eller oftare om symtomen blir värre.

8. Vid refraktärt karcinoidsyndrom, dvs. fortsatta symtom och kvarstående höga eller ökande 5-HIAA-nivåer trots somatostatinanalog i rekommenderad dos (30 mg Sandostatin LAR eller 120 mg Somatuline), rekommenderas intensifierad NET-behandling. Patienten bör även diskuteras på MDK vid en NHV-enhet, där man bör överväga ökad dos av somatostatinanaloger, telotristatetyl, lokoregional behandling, peptidreceptor-radionuklidbehandling (PRRT), everolimus och alfa-interferon [23].

Om en patient som tidigare haft stabil sjukdom eller endast långsam progress plötsligt får påtagligt snabbare progress av metastaser i t.ex. levern, bör ny mellannålsbiopsi tas inför ställningstagande till behandlingsförändring. Tumörer kan ha dedifferentierat och fått 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 den symtomatiska behandlingen kan behöva utvärderas ofta. Patienter med känd karcinoid hjärtsjukdom ska följas med ekokardiografi och regelbundet bedömas av kardiolog vid en enhet med NHV-tillstånd. Hos patienter med karcinoidsyndrom bör man vara uppmärksam på nytillkomna kardiella symtom och då genomföra ekokardiografi.

G3-tumörer följs enligt anvisningarna om NEC (vårdnivå C), se avsnitt [10.10 Neuroendokrin neoplasi grad 3 \(NET G3/NEC\)](#).

10.6.11 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 ett högspecialiserat centrum (vårdnivå C–D). Detsamma gäller för vissa behandlingsmetoder såsom lokal tumörablation, leverkirurgi, levertransplantation, leverartärembolisering, SIR-behandling och radionuklidbehandling.

10.7 Appendix-NET

10.7.1 Indelning

Klassisk appendix-NET, inklusive tubulär, avhandlas i detta avsnitt. Bägarcells cancer räknas inte till NET och hanteras inte inom detta vårdprogram.

10.7.2 Symtom

De flesta appendix-NET diagnostiseras av en slump efter appendektomi och ses hos cirka 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.

10.7.3 Prognos

5-årsöverlevnaden är nästan alltid mycket god, men i de sällsynta fallen med regionala metastaser eller fjärrmetastaser är den cirka 85 % respektive 30 %. Dessa data är dock osäkra beroende på få fall av fjärrmetastaserad sjukdom och av sjukdomsspecifik dödlighet. Dessutom är retrospektiva data svårtolkade eftersom andra former av appendix-tumörer och vissa tunntarms-NET kan finnas upptagna i kohorterna.

Riskfaktorer för metastasering, lokalt återfall eller persisterande sjukdom:

- Storlek > 2 cm.
- R1-resektion (växt av tumörceller i resektionsrand).
- WHO hög grad 2 (Ki67-index > 10 %).
- Rupturerad tumör
- Andra riskfaktorer som kan förekomma i PAD-svar men där prognosen förefaller påverkas marginellt omfattar:
 - Inväxt i lymf- eller blodkärl
 - Inväxt i subserosa eller i mesoappendix > 3 mm
 - Växt genom peritoneum eller inväxt i andra organ

Regionala lymfkörtelmetastaser tycks inte påverka långtidsprognos eller sjukdomsspecifik överlevnad. Vidare måste riskfaktorerna vägas olika, och storlek > 2 cm, rupturerad tumör (inte ruptur på grund av appendicit) och höggradig G2-tumör enligt ovan tycks väga tyngst. WHO-grad ≥ 2 har visats

korrelera med risk för lymfkörtelmetastasering, men eftersom det finns få patienter med denna typ av tumörer har det inte gått att säkerställa en exakt gräns för Ki67 i riskvärderingen. G2 med Ki-67 > 10 % har föreslagits som gräns för prognostisk bedömning [18].

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

10.7.4 Diagnostik

- Appendix-NET diagnostiseras nästan uteslutande postoperativt via PAD, så den diagnostik som blir aktuell sker postoperativt för att upptäcka resttumör.
- Patienter med radikalt opererad klassisk appendix-NET, T1, G1, utan riskfaktorer för metastatisk sjukdom (se avsnitt [10.7.3 Prognos](#)) behöver ingen ytterligare utredning eller uppföljning. Nedanstående basaltutredning gäller alltså övriga fall, dvs. patienter med vissa riskfaktorer.

10.7.4.1 Laboratorieundersökningar

I basaltutredningen ingår endast s-kromogranin A. S/U-5-HIAA analyseras endast vid de mycket sällsynt förekommande fallen med kliniskt karcinoidsyndrom.

10.7.4.2 Radiologisk utredning

DT torax 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. MRT rekommenderas för yngre patienter med förväntad lång uppföljningstid. Ultraljud kan användas för att ta leverbiopsier för PAD.

10.7.4.3 Nuklearmedicinsk utredning

Somatostatinreceptor-PET-DT bör utföras vid radiologiska tecken på resttumör.

¹⁸FDG-PET rekommenderas vid Ki67-index >15 % (extremt sällsynt).

10.7.5 Histopatologi, stadie- och gradindelning

Se kapitel [8 Histopatologi](#).

10.7.6 Multidisciplinär konferens

Alla patienter som diagnostiseras med NET eller NEC bör diskuteras på multidisciplinär NET-konferens (vårdnivå C), se kapitel [9 Multidisciplinär konferens](#). Appendix-NET < 2 cm utan riskfaktorer, och där preparatet bedömts av patolog med endokrin kunskap, behöver oftast inte diskuteras vid MDK för avskrivning.

10.7.7 Behandling

10.7.7.1 Kirurgisk behandling (se även kapitel 11)

- Appendix-NET <1 cm, radikalt opererad: appendektomi är tillräckligt. Vid de mycket sällsynta situationer då resektionen är icke-radikal (R1-resektion) eller vid tumörruptur bör patienter ≥ 20 år erbjudas högersidig hemikolektomi efter basal utredning med biokemi och DT eller MRT. Ileocekalresektion kan övervägas vid negativ preoperativ utredning.
- Appendix-NET 1–2 cm utan riskfaktorer, radikalt opererad: appendektomi är tillräckligt. Om resektionen är icke-radikal (R1-resektion), vid tumörruptur eller vid höggradig G2-tumör bör patienter > 20 år erbjudas högersidig hemikolektomi efter basal utredning med biokemi och DT eller MRT. Ileocekalresektion kan övervägas vid negativ preoperativ utredning.
- Patienter med appendix-NET som är > 2 cm bör erbjudas reoperation med högersidig hemikolektomi med körtelutrymning, efter basalutredning (biokemi samt DT eller MRT). För patienter <20 år vid diagnos bör man överväga att avstå från kompletterande operation, trots att det finns indikation enligt ovan. Dock bör dessa patienter erbjudas uppföljning i 5–10 år med årlig biokemisk och radiologisk kontroll (undvik om möjligt kontroller med DT för att minska ackumulerad stråldos), eventuellt kompletterat med somatostatinreceptor-PET-DT innan man beslutar att avsluta uppföljningen.

10.7.7.2 Systembehandling (se även kapitel 12)

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

10.7.8 Uppföljning

10.7.8.1 Radikalt opererad

Uppföljning enligt nedan ska förankras vid en multidisciplinär NET-konferens (undantaget tumörstorlek < 2 cm utan riskfaktorer, där PAD är granskat av endokringkunnig patolog).

- Patient med radikalt opererad klassisk appendix-NET < 2 cm behöver ingen ytterligare utredning eller uppföljning efter beslut på MDK.
- Efter utredning och reoperation med högersidig hemikolektomi eller ileocekalresektion utan tumörfynd 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 s-kromogranin A och DT eller MRT, och om resultatet är negativt följs patienten upp i 5–10 år med årlig biokemisk och radiologisk (DT eller MRT) kontroll, eventuellt kompletterat med somatostatinreceptor-PET-DT. Efter det tas beslut om att avsluta uppföljningen (vårdnivå C).

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

10.7.8.2 Icke operabla

Patienter med avancerad sjukdom som bedöms vara inoperabel, ska diskuteras på MDK. I princip följs de upp på samma sätt som patienter med tunntarms-NET; se avsnitt [10.6 Tunntarms-NET](#).

10.7.9 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.

10.8 Kolon-NET

10.8.1 Symtom

Debutsymtomen brukar vara något ospecifika (magbesvär, viktnedgång och 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 det avsnittet, se avsnitt [10.6 Tunntarms-NET](#).

10.8.2 Prognos

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

10.8.3 Diagnostik

10.8.3.1 Laboratorieundersökningar

- s-kromogranin A
- s-CEA

10.8.3.2 Endoskopisk utredning

Koloskopi med px från tumören ingår i den basala utredningen.

10.8.3.3 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. MRT rekommenderas för yngre patienter med förväntad lång uppföljningstid. Ultraljud används för att följa tumörutbredningen och för att ta biopsier för PAD.

10.8.3.4 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 används för att identifiera små tumörer eller metastaser om övrig radiologisk utredning är negativ men biokemisk diagnos finns.
- ^{18}F FDG-PET rekommenderas vid Ki67-index $> 15\%$.

10.8.4 Histopatologi, stadie- och gradindelning

Se kapitel [8 Histopatologi](#). Observera att differentialdiagnosen är kolon-adenokarcinom med viss neuroendokrin differentiering.

10.8.5 Multidisciplinär konferens

Alla patienter som diagnostiseras med NET eller NEC bör diskuteras på MDK, se kapitel [9 Multidisciplinär konferens](#).

10.8.6 Behandling

10.8.6.1 Kirurgisk behandling (se även kapitel 11)

- Tumör ≤ 2 cm (T1), stadium I, G1-2 kan behandlas endoskopiskt med polypektomi eller EMR.
- Tumör > 2 cm (T2–T4), stadium II–IV (M0/M1), G1-2: kolonresektion (enligt rekommendationerna för kolon-adenokarcinom).
- Resektion av levermetastaser bör övervägas om R0-resektion kan uppnås.
- Levertransplantation utförs i utvalda fall vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D. Endast om Ki67-index $< 10\%$.

10.8.6.2 Lokoregional behandling av levermetastaser (se även kapitel 11)

- Lokal ablation (mikrovågor eller radiofrekvens) kan övervägas om patienten har få levermetastaser med en största diameter på 5 cm (G1–2).
- Selektiv strålbehandling
 - SIR-behandling.
- Leverartärembolisering kan utföras med två olika metoder (G1–2):
 - partikelembolisering ("bland embolization")
 - kemoembolisering vid NET, vilket sällan utförs eftersom det inte visats ha bättre effekt än partikelembolisering.

10.8.6.3 Systembehandling (se även kapitel 11)

Patienter med kolon-NET har generellt sett sämre prognos än de med rektala NET eller tunntarms-NET. Kolon-NET i högerkolon utgår oftast från EC-

celler. Dessa tumörer liknar i alla avseenden tunntarms-NET och bör behandlas likadant, se avsnitt [10.6 Tunntarms-NET](#). För patienter med G2-tumörer som inte kan opereras radikalt kan cytostatika övervägas, av samma typ som vid antingen pankreas-NET eller adenokarcinom i kolon.

- Radionuklidbehandling
¹⁷⁷Lu-DOTATATE-behandling utförs vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D (G1–2, samt G3 med högt somatostatinreceptoruttryck).

10.8.7 Uppföljning

10.8.7.1 Radikalt opererade

Uppföljning med Skromogranin A och/eller s-CEA var 6:e månad, men kontrollerna kan glesas om inget återfall inträffat efter 2 år. Vid misstanke om återfall: endoskopi, DT eller MRT, somatostatinreceptor-PET-DT, och/eller ¹⁸FDG-PET-DT. Efter R0-resektion utan återfall, och med normal somatostatinreceptor-PET-DT och normal biokemi vid kontroll efter 10 år, kan patienten diskuteras på MDK och kontrollerna avslutas.

10.8.7.2 Icke-radikalt opererade eller ej opererade

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

10.8.8 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 behandlingsmetoder såsom lokal tumörablation, leverkirurgi, levertransplantation, leverartärembolisering, SIR-behandling och radionuklidbehandling.

10.9 Rektum-NET

10.9.1 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 och obstruktion, eller ospecifika symtom (förändrade tarmvanor, viktninskning, blödningar, smärtor och obstruktion). Karcinoidsyndrom förekommer nästan aldrig.

10.9.2 Prognos

Prognosen är mycket god om tumören är < 1 cm i diameter. Patienter med tumör som är 1–2 cm har 10 % risk att utveckla metastaser. Riskfaktorer för metastatisk sjukdom är invasion av muscularis propria eller lymfovaskulär invasion, tumörstorlek > 2 cm och högt Ki67-index.

Vid metastaserad sjukdom är 5-årsöverlevnaden cirka 30 %.

10.9.3 Diagnostik

10.9.3.1 Laboratorieundersökning

- s-kromogranin A
- s-CEA

10.9.3.2 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.

10.9.3.3 Radiologisk utredning

- Patienter med radikalt opererad rektum-NET (T1) utan riskfaktorer för metastatisk sjukdom behöver ingen radiologisk uppföljning.
- DT torax 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. MRT 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.

10.9.3.4 Nuklearmedicinsk utredning

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

10.9.4 Histopatologi, stadie- och gradindelning

Se kapitel [8 Histopatologi](#).

10.9.5 Multidisciplinär konferens

Alla patienter som diagnostiseras med NET eller NEC bör diskuteras på MDK, se kapitel [9 Multidisciplinär konferens](#).

10.9.6 Behandling

10.9.6.1 Kirurgisk behandling (se även kapitel 11)

- 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) eller abdominoperineal resektion
- Tumörer > 2 cm (T2–T4), stadium IV (M1): TME eller abdominoperineal resektion kan övervägas, alternativt lokal palliation eller stomi. Tumörer G3, stadium III eller IV (N1, M1): lokal palliation eller stomi

10.9.6.2 Lokoregional behandling av levermetastaser (se även kapitel 11)

- Lokal ablation (mikrovågor eller radiofrekvens) kan övervägas om patienten har få levermetastaser med en största diameter på 5 cm (G1–2).
- Selektiv strålbehandling
 - SIR-behandling.

- Leverartärembolisering kan utföras med två olika metoder (G1–2):
 - partikelembolisering ("bland embolization")
 - kemoembolisering vid NET, utförs dock sällan eftersom det inte visats ha bättre effekt än partikelembolisering.

10.9.6.3 Systembehandling (se även kapitel 11)

Patienter med rektum-NET har generellt god prognos. Metastaserade tumörer med låg proliferation (G1) behandlas som tunntarms-NET (se avsnitt [10.6.7.5 Systembehandling](#)) medan G2-tumörer behandlas som pankreas-NET (se avsnitt [10.3.6.3 Systembehandling](#)). För NEC i rektum, se avsnitt [10.10.7.2 Systemisk behandling](#).

- Radionuklidbehandling
¹⁷⁷Lu-DOTATATE-behandling utförs vid enstaka specialiserade centrum, vårdnivå D (G1–2 samt G3 med högt somatostatinreceptoruttryck).

10.9.7 Uppföljning

10.9.7.1 Radikalt opererade

Rektum-NET: <1 cm (T1a) N0M0: Ingen uppföljning.

Rektum-NET: >1 cm: Uppföljning med s-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 i upp till 10 år. Om biokemi och radiologi alternativt somatostatinreceptor-PET-DT ger normala resultat efter 10 år kan man, efter diskussion på MDK, avsluta patientens uppföljning.

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

10.9.7.2 Icke-radikalt eller tveksamt radikalt opererade alternativt ej opererade

Livslång uppföljning, baserad på initial tumörstatus och grad, som kan inkludera: s-kromogranin A, rektoskopi, MRT eller DT, somatostatinreceptor-PET-DT och/eller ¹⁸FDG-PET-DT. Vid små tumörer (<1 cm) av G1–2 kan uppföljning med rektalt ultraljud efter 1 och 3 år räcka.

10.9.8 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 vid en NHV-enhet.

För vissa diagnostiska undersökningar, till exempel PET-DT med specialtracers, bör patienten remitteras till högspecialiserade centrum (vårdnivå D). Detsamma gäller för vissa behandlingsmetoder såsom lokal tumörablation, leverkirurgi, levertransplantation, leverartärembolisering, SIR-behandling och radionuklidbehandling.

10.10 Neuroendokrin neoplasi grad 3 (NET G3/NEC)

10.10.1 Indelning i subgrupper

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

10.10.2 Symtom

Patienter med NEC har sällan hormonrelaterade symtom. Det vanligaste är ospecifika symtom såsom viktnedgång, smärta, ascites och palpabel tumör i buken.

10.10.3 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.

10.10.4 Diagnostik

10.10.4.1 Laboratorieundersökningar

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

10.10.4.2 Endoskopisk utredning

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

10.10.4.3 Radiologisk utredning

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

10.10.4.4 Nuklearmedicinsk utredning

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

10.10.5 Histopatologi, stadie- och gradindelning

Se kapitel [8 Histopatologi](#).

10.10.6 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, se kapitel [9 Multidisciplinär konferens](#).

10.10.7 Behandling

10.10.7.1 Kirurgisk behandling (se även kapitel [12](#))

Kirurgi är sällan möjlig eftersom de flesta patienter har metastaser vid diagnos. I de sällsynta fall då sjukdomen är begränsad och kirurgiskt resektabel bör operation övervägas. Inför kirurgi bör cytostatika övervägas. Kirurgi ensamt är sällan botande, så man bör även överväga postoperativ behandling med cytostatika eller strålbehandling. 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).

10.10.7.2 Systemisk behandling (se även kapitel [12](#))

- NET G3 lokoregional, initialt icke-resektabel sjukdom
Här bör man överväga möjligheten till tumörreduktion genom systemisk behandling och efterföljande, kurativt syftande kirurgi. Temozolomid ± kapecitabin är i så fall förstahandsalternativ. Patienter med högt somatostatinreceptor-uttryck på PET, och inga diskordanta FDG-positiva lesioner, kan vara kandidater för radionuklidbehandling. Everolimus leder sällan till betydande tumörkrympning och kan därför inte rekommenderas som preoperativ behandling.
- NET G3, fjärrmetastaserad eller icke-resektabel sjukdom
Som första linjens behandling rekommenderas temozolomid ± kapecitabin. Vid progress eller toxicitet under behandling med temozolomid ± kapecitabin är everolimus ett alternativ. Patienter med högt somatostatinreceptor-uttryck på PET, och inga diskordanta FDG-positiva lesioner, kan vara kandidater för radionuklidbehandling. Vid tecken på snabb radiologisk progress, initialt eller under pågående behandling, så att dedifferentiering kan misstänkas, bör man överväga behandling som vid NEC. Immunterapi har än så länge inte visat sig vara framgångsrik vid NEN av någon grad och kan därför inte rekommenderas.

- NEC, lokoregional sjukdom

I de sällsynta fall då sjukdomen är begränsad och kirurgiskt resektabel, bör man erbjuda kurativt syftande behandling med en kombination av systemisk och lokal behandling. Den systemiska komponenten består av preoperativ och/eller postoperativ behandling med cisplatin eller karboplatin + etoposid 4–6 cykler. På grund av hög risk för tidig fjärrmetastasering är det teoretiskt fördelaktigt att ge merparten av cytostatikabehandlingen före lokal behandling. Den lokala behandlingen utgörs av kirurgi alternativt extern strålbehandling. Strålbehandling används i första hand för esofagus- och rektal-NEC. Kurativt syftande strålbehandling kan ges samtidigt med cytostatikabehandlingen, men ökar då risken för biverkningar, och ges därför företrädesvis sekventiellt – för detaljer se avsnitt 10.10.8 Extern strålbehandling. Patienter som fått kombinerad cytostatika- och strålbehandling men fortfarande har makroskopisk resttumör bör diskuteras för kompletterande kirurgi.

- NEC, fjärrmetastaserad sjukdom

Första linjens behandling är cisplatin eller karboplatin i kombination med etoposid. Regimer som används vid adenokarcinom vid motsvarande lokalisation inom GEP-området, såsom gemcitabin, FOLFOX, FOLFIRI och (dosreducerad) FOLFIRINOX, är också verksamma vid NEC och används vid progress eller intolerans för karboplatin-etoposid. Vid progress under ett behandlingsuppehåll på minst 3 månader efter platinum-etoposid, kan förnyad behandling med samma regim vara effektiv, men den blir ofta begränsad av kumulativ toxicitet. Temozolomid ± kapecitabin är också ett alternativ. Immunterapi 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 och obstruktion eller kompression.

10.10.8 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 och obstruktion eller 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, cytostatikabehandling. Vid samtidig behandling ges 45 Gy/30 fraktioner med 2 fraktioner/dag till tumörbädden och regionala

lymfkörtlar, förslagsvis från och med cykel två av cytostatikabehandlingen. Vid sekventiell behandling rekommenderas 60 Gy/33 fraktioner till makroskopisk tumör, och 45 Gy/25 fraktioner till områden som uppvisar komplett respons efter cytostatikabehandlingen. Profylaktisk strålbehandling mot centrala nervsystemet rekommenderas inte.

10.10.9 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, gallgångsobstruktion och leversvikt kan utvecklas mycket snabbt och det är därför viktigt att ligga steget före i planeringen av åtgärder för att avhjälpa dem. Det är vid NEC vanligt med god initial tumörkrympning under cytostatikabehandling, men resistensutveckling kommer också tidigt. Allt sammantaget rekommenderas klinisk, biokemisk och radiologisk uppföljning med 8–12 veckors mellanrum vid metastatisk sjukdom. Viktigt att palliativa vårdbehov uppmärksammas under uppföljningstiden och handläggs. Nära samarbete med enhet med god/specialiserad palliativ kompetens rekommenderas.

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

10.10.10 Vårdnivå

Patienterna bör bedömas, och behandlingsupplägg planeras, vid ett universitetssjukhus med en multidisciplinär NET-konferens (vårdnivå C). För att inte fördröja start av cytostatikabehandling rekommenderas tidig (inom 1 vecka) telefonkontakt med läkare inom vårdnivå C. Behandlingen genomförs företrädesvis vid en onkologisk klinik, antingen vid ett universitetssjukhus eller det sjukhus med onkologisk kompetens som är närmast för patienten. Det senare kan särskilt vara att föredra för palliativa behandlingar samt i sent skede av sjukdomen när ytterligare tumorspecifik behandling inte bedöms vara lämplig. Vården blir då rent symtominriktad och bör ges nära hemorten eftersom den förväntade överlevnaden är kort.

KAPITEL 11

Behandlingsmetoder

Rekommendationer

- Kirurgi ska alltid övervägas, 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 vid resektabel sjukdom (++)
 - lokal ablation, lokoregional ablativ behandling (embolisering, SIR-behandling), radioaktiv peptidbehandling (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) eller levertransplantation vid icke-resektabel sjukdom (+++).

Valet av metod ska diskuteras vid MDK för att varje patient ska föreslås optimal behandling.

- Vid spridd sjukdom kan man ge onkologisk systemisk behandling med cytostatika (+++) eller signalvägshämmare (+++).
- G3-tumörer ska i första hand behandlas med cytostatika. (+++)

11.1 Kirurgi

Kirurgi är den primära antitumoral behandling för G1–2-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.

G3-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 (tumörkrämpning).

Det kan också vara nödvändigt med palliativ operation för att till exempel förhindra ileus eller minska hypoglykemitendens.

Metastasförekomsten och metastasernas lokalisation varierar med de olika NET-typerna, och är låg för tumörer i ventrikel, duodenum, appendix och rektum, medan den är hög för tumörer i pankreas, tunntarm och kolon. Metastaser kan finnas i peritoneum, lymfkörtlar och lever samt mer sällsynt i exempelvis skelett, hjärna och lunga, och i olika kombinationer.

11.1.1 Lymfkörtelmetastaser

Radikal excision av lokoregionala lymfkörtelmetastaser rekommenderas när det är möjligt. Övriga abdominala lymfkörtelmetastaser, t.ex. paraaortala, kan man överväga att excidera. Även vid levermetastaser bör man försöka att reseker lymfkörtelmetastaser, eftersom behandlingsmöjligheterna för dessa är begränsade, medan det finns flera lokoregionala behandlingsmetoder för levermetastaser; se nästa avsnitt.

11.1.2 Levermetastaser

Levermetastaser är vanliga vid flera 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 levermetastaser 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 NEC annat än i särskilt utvalda fall.

Kurativt syftande leverkirurgi är sällan möjlig, speciellt inte vid tunntarms-NET, medan tumörreducerande kirurgi kan göras om 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 11.2. Levertransplantation kan i enstaka fall övervägas.

11.1.3 Peritoneal metastasering

Peritoneal metastasering är bara i undantagsfall så begränsad att radikal excision kan utföras, och är i sådana fall indicerad, men 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 resektas.

11.1.4 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 strålbehandling. Benresorptionshämmare vid skelettmetastasering bör övervägas.

11.2 Ablativa metoder för att behandla levermetastaser

11.2.1 Ablation med mikrovågor och radiovågor (RF)

Mikrovågsbehandling har flera fördelar och har på de flesta ställen ersatt radiovågor (RF). Med ledning av ultraljud sticks en elektrod in i tumören (perkutant eller direkt peroperativt) som koaguleras med hjälp av mikrovågor eller 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, antingen vid samma tillfälle eller senare [28]. Tumörernas läge kan vara kritiskt; en del tumörer som är väl synliga på DT kommer man inte åt med ultraljud och då är DT-ledd ablation att föredra, medan 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 ablation med laser, kryobehandling, etanolinjektion eller irreversibel elektroporering, men dessa används mycket sällan.

11.2.2 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, eftersom sjukligheten och även dödligheten blir större om hela levern behandlas vid samma tillfälle. Behandlingen kan upprepas, om tidigare behandlingar har haft god effekt [29].

11.2.2.1 Partikelembolisering

Via en angiografi-kateter i lumsken 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 så att patienten ligger inne i 3–7 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 andra får en begränsad effekt. Majoriteten av patienterna upplever symtomlindring, och för ungefär hälften av patienterna med levermetastaserad tunntarms-NET reduceras biokemiska tumörmarkörer med 50 %.

11.2.2.2 Kemoembolisering

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

11.2.2.3 Radioembolisering

SIR-behandling (selective internal radiation therapy) innebär embolisering med mikrosfärer som är märkta med radioaktivt yttrium-90 (⁹⁰Y) [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, och därmed liten toxicitet, samt minimal hypoxi.

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

Biverkningarna är vanligen begränsade till lättare buksmärtor, feber och illamående. Patienten kan vanligen skrivas ut 2–4 dagar efter behandlingen. Samtidig behandling med substanser som ökar strålkänsligheten ("radiosensitizer") kan öka biverkningarna avsevärt och leda till leversvikt, så det måste ske under kontrollerade former. Till radiosensitizer-gruppen hör alfa-interferon, vissa antibiotika (tetracykliner) och vissa cytostatika (kapecitabin) [31-33].

11.2.3 Levertransplantation

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

11.3 Behandling med radionuklidbehandling

Radioaktivt märkta somatostatinanaloger är ett etablerat behandlingsalternativ för patienter med icke-resektabla eller metastaserade NET med högt uttryck av somatostatinreceptorer [35, 36]. Det är en målriktad, systemisk strålbehandling som leder till sjukdomskontroll hos cirka 80 % av de behandlade patienterna [37].

Behandling med ^{177}Lu -DOTATATE fick 2017 regulatoriskt godkännande, under produktnamnet Lutathera, baserat på resultat från fas III-studien NETTER-1 [38]. I denna studie inkluderades patienter med tunntarms-NET som progredierat på standarddos oktreotid (30 mg). Patienterna randomiserades till två olika behandlingar: antingen fyra cykler av ^{177}Lu -DOTATATE-behandling i kombination med långverkande oktreotid 30 mg var 4:e vecka, eller 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 att behandla metastaserad GEP-NET G1-2, med högt somatostatinreceptor-uttryck.

11.3.1 Patientselektion

Patienter med progredierande GEP-NET G1-2, med ett högt eller mycket högt uttryck av somatostatinreceptorer, kan övervägas för behandling enligt gällande indikation. Det finns publicerade data som visar god behandlingseffekt även vid NET av annat primärtumörsursprung, och även på utvalda 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. Uptagsintensiteten 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. På grund av skillnaderna mellan avbildningsmetoderna innebär ett urval som bygger på PET-DT en viss risk för att man väljer patienter som inte hade varit aktuella baserat på skintigrafi, t.ex. pga. små tumörlesioner och/eller relativt lågt upptag. Har man detta i åtanke antas ändå selektion utifrån PET-DT vara att föredra. Den undersökning som ligger till grund för behandling bör inte vara äldre än 6 månader.

Det finns publicerade data som visar god effekt även hos patienter med NET G3 [39], men det är utanför gällande indikation. Om behandlingen ändå blir aktuell, för att andra behandlingsalternativ uttömts, får det inte finnas några icke-somatostatinreceptor-uttryckande tumörmanifestationer, eftersom 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.

¹⁷⁷Lu-DOTATATE:s plats i behandlingsalgoritmen bör för tunntarms-NET vara efter progress på somatostatinanaloger, 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 det beslutet bygger ofta på patientens specifika omständigheter och önskemål. Hos patienter med ett Ki67 > 10 %, då evidens för somatostatinanalogers effekt är begränsad, kan man behandla med ¹⁷⁷Lu-DOTATATE utan föregående behandlingsförsök med somatostatinanaloger.

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

11.3.1.1 Organfunktionskriterier

Funktionsstatus WHO ≤ 2.

Benmärgsfunktion: Hb ≥ 100 g/l; LPK ≥ 2,0 x 10⁹/l; TPK ≥ 75 x 10⁹/l.

Njurfunktion: GFR ≥ 50 ml/min/1,73 m². Ett snabbt sjunkande GFR är korrelerat till en ökad risk för att utveckla njursvikt.

Leverfunktion:

- Tumörbörda i levern på > 50 % innebär ökad risk för strålningssinducerad hepatit, men risken beror också på hur tumörerna är distribuerade i levern, liksom på hur friskt det icke-tumörpåverkade leverparenkymet är.
- Kontraindikationer är tecken på sviktande leverfunktion i form av kraftigt förhöjda levervärden, sänkt albumin och spontant förhöjt PK-värde.

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 under de första dygnet och spill bör undvikas).

11.3.2 Förberedelser

Somatostatinanaloger: I internationella riktlinjer har rekommendationen länge varit att sätta ut långverkande somatostatinanaloger i minst 4 veckor före varje behandling med ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Det finns dock alltmer data som tyder på att behandling med somatostatinanaloger inte minskar upptaget av ¹⁷⁷Lu-DOTATATE i tumören i någon nämnvärd utsträckning, men att det kan

minska bakgrundsaktiviteten, så denna rekommendation behöver omvärderas [40]. I en studie ökade tumörupptaget och minskade normalvävnadsupptaget av ^{68}Ga -DOTATATE vid PET-DT som utfördes dagen efter lanreotid-injektion, jämfört med PET-DT dagen innan. Resultatet är inte helt jämförbart med behandlingssituationen eftersom betydligt större peptidmängder ges vid PRRT än vid PET-DT.

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

11.3.3 Genomförande

Behandlingen med ^{177}Lu -DOTATATE ges vanligen vid 4 tillfällen à 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 intravenöst eller peroralt.

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

11.3.4 Dosimetri

Enligt Strålsäkerhetsmyndighetens författningar bör all radionuklidbehandling ”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. De dosimetribaserade studier som finns tyder dock på att patienter som får fyra behandlingar under okomplicerade former ytterst sällan är i riskzonen för seneffekter. Ändå är det viktigt med bildtagning efter varje behandling för att kunna göra individualiserade, dosimetriska beräkningar, som kan ligga till grund för beslut inför eventuell återbehandling med ^{177}Lu -DOTATATE, och för patienter som ska få extern strålbehandling mot ett område som tidigare fått radionuklidbehandling. Sådana beräkningar är också av värde för att man i framtiden ska kunna avgöra vilka dosgränser som

bör vägleda behandlingen, i enlighet med Strålsäkerhetsmyndighetens författningar och internationella [41].

Bildtagningen efter varje behandling bör helst genomföras med SPECT-DT, och då vid minst ett tillfälle efter varje behandling. Det optimala tillfället för denna bildtagning tycks infalla 96 timmar efter behandling, men av praktiska skäl görs den ofta efter 24 timmar eftersom patienten då fortfarande är kvar på sjukhuset [42]. Det avbildade området bör omfatta merparten av tumörbördan samt njurarna. Om möjlighet finns bör man ta ytterligare bilder (planara eller SPECT) under den första veckan efter behandling, eftersom dosberäkningarna då blir säkrare. Planar helkroppsundersökning efter behandling ger dessutom en lättillgänglig möjlighet att monitorera förloppet av tumörupptag och eventuell nytillkomna somatostatinreceptorpositiva metastaser.

Prospektiva studiedata från patienter som behandlats med ^{177}Lu -DOTATATE med vägledning av dosimetri tyder på att det går att öka aktiviteten, men hittills saknas randomiserade studier som jämför det med 4 standardbehandlingar [43].

11.3.5 Biverkningar

Vanliga biverkningar är 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 patienten återhämtar sig normalt före nästa behandlingstillfälle. Toxiciteten 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.

Njurtoxicitet är ovanlig och uppträder framför allt hos patienter som fått 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. pga. tumörväxt i anslutning till uretärer eller samtidig njursten, eller suboptimalt kontrollerad arteriell hypertension med eller utan diabetes.

Levertoxicitet ses framför allt hos patienter med utbredd tumörväxt i hela levern, vilket också är en relativ kontraindikation till behandling (se avsnitt [11.3.1.1 Organfunktionskriterier](#)).

Hos 1–3 % av patienterna som genomgår behandling med ^{177}Lu -DOTATATE har man sett utveckling av leukemi eller myelodysplastiskt syndrom [44].

11.3.6 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 göra dessa kontroller cirka 4 veckor efter varje cykel, eller 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 G1-2.

11.4 Onkologisk eller medicinsk behandling

Vilken onkologisk eller medicinsk behandling som blir aktuell beror på tumörtyp, tumörutbredning och tumörbiologiska faktorer. Behandlingen som rekommenderas vid specifika tumörer framgår av de enskilda avsnitten i vårdprogrammet i kapitel 10. Här ges en översikt över de tillgängliga alternativen.

11.4.1 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 (oktreotid) och Somatuline (lanreotid). Det finns ingen dokumenterad skillnad i effekt mellan de två preparaten. Det som skiljer dem åt är att Somatuline ges djupt subkutant vilket gör att vissa patienter kan administrera det själva. Sandostatin ges som intramuskulär injektion och måste därmed administreras av sjukvårdsutbildad personal. Rekommendationen är att ge testdoser med kortverkande oktreotid 1–3 gånger (under 1 dygn) eftersom enstaka patienter drabbas av svåra biverkningar i form av buksmärtor och diarréer, se även bilaga 1 [Behandling av diarré](#).

I en randomiserad, placebokontrollerad studie påvisades förlängd progressionsfri överlevnad hos patienter med metastaserad tunntarms-NET som behandlades med oktreotid (Sandostatin) [45]. Resultatet för tunntarms-NET har också bekräftats i en randomiserad, placebokontrollerad studie med Somatuline (Lanreotide) med förlängd progressionsfri överlevnad i behandlingsarmen för både tunntarms-NET och icke-funktionella pankreas-NET, med $\text{Ki67} \leq 10\%$ [46]. Baserat på dessa studier är den rekommenderade

dosen för att uppnå en antiproliferativ effekt av Sandostatin 30 mg var 4:e vecka och för Somatuline 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 man i princip välja den lägsta dosen som ger god symtomkontroll. Eftersom man oftast också eftersträvar en antiproliferativ effekt blir de dosnivåerna i praktiken aktuella även för att hämma den hormonella produktionen. Ibland kan patienter med G3-tumörer också ha endokrina symtom som kräver behandling med somatostatinanalog, men då i kombination med annan antitumoral behandling. Enstaka patienter behöver extradoser av kortverkande oktreotid, i tillägg till den långverkande somatostatinanalogen, 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 både lokoregional och 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, och patienter med utbredd sjukdom som inte lämpar sig för kirurgi, bör behandlas med somatostatinanalog, om det inte finns någon kontraindikation. 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. En del patienter behöver så småningom 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 1 [Behandling av diarré](#).

11.4.2 Cytostatika

Cytostatika används framför allt för att behandla pankreas-NET och NEC oavsett primärtumör. NET i tunntarmen svarar generellt sämre på cytostatikabehandling. Alla cytostatikaregimer finns tillgängliga i [Nationella regimbiblioteket](#) inklusive dosering, rekommenderade toxicitetskontroller och dosreduktionsrekommendationer. Flera av de cytostatika och cytostatikakombinationer som används vid NET och NEC har inte denna diagnos som indikation i Fass. Behandlingsrekommendationerna här bygger på klinisk erfarenhet och publicerade studier.

Vid behandling av pankreas-NET var en kombination av streptozocin (Zanosar) och 5-fluorouracil länge förstahandsalternativet, men har alltmer kommit att ersättas av temozolomid (Temodal) ensamt eller i kombination med kapecitabin (Xeloda). Nyligen publicerade data omfattar denna regims effekt även på NEN av annat ursprung än pankreas, samt mer högproliferativa tumörer, och de ger anledning att överväga detta alternativ på lite bredare front [47]. Streptozotocin-5-fluorouracil 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 pankreas-NET G3 och NEC-patienter med intermediär proliferation (Ki67-index 10–55 %). Vid högre Ki67-index (> 55 %) är förstahandsvalet cisplatin eller karboplatin i kombination med etoposid (Vepesid).

11.4.2.1 Streptozocin + 5-fluorouracil

Denna behandling inleds med en induktionscykel med streptozocin 1 000 mg per dag i 5 dagar och 5-fluorouracil 400 mg/m² dag 1–3. Cyklerna upprepas sedan som endagsbehandling var 3:e vecka med streptozocin 2 000 mg och 5-fluorouracil 400 mg/m². 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- 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/m² 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 [48].

11.4.2.2 Temozolomid +/- kapecitabin

Temozolomid doseras 200 mg/m² per dag i 5 dagar var 4:e vecka om det ges som singelbehandling, medan 150 mg/m² per dag i 5 dagar var 4:e vecka rekommenderas vid kombinationsbehandling. Den lägre dosen kan övervägas vid första kuren även när temozolomid ges som singelbehandling, och om inga svåra biverkningar uppstår kan den höge dosen ges vid kur 2. Kapecitabin ges i dosen 750 mg/m² 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, så benmärgsfunktionen bör kontrolleras inför varje ny behandlingscykel. Man bör också vara uppmärksam på myelodysplastiskt syndrom och akut leukemi som är en ovanlig men allvarlig sen biverkan på benmärgen [49].

11.4.2.3 Cisplatin eller karboplatin + etoposid

För patienter med lågt differentierade, högprolifererande tumörer (NEC) är behandling med platinumbaserade cytostatika förstahandsmedel [25]. Regimen används framför allt i palliativ situation, och cisplatin innebär sämre subjektiv tolerans än karboplatin, så det är karboplatin som används mest. Karboplatin doseras baserat på GFR: 5 x (GFR+25) mg. Man bör om möjligt utföra njurfunktionsundersökningen med Iohexol-clearance eller krom-EDTA för att värdera absolut GFR. Undersökningen får dock inte fördröja behandlingsstart av NEC utan kan utföras inför kur 2 om så skulle bli fallet. Etoposid ges intravenöst dag 1, tillsammans med karboplatin, och peroralt dag 2 och 3. Cyklerna upprepas med tre veckors intervall och ger framför allt hematologisk toxicitet.

11.4.3 mTOR-hämmare

För patienter med avancerad pankreas-NET (G1–2) kan everolimus (Afinitor) användas vid progress [50]. För patienter med insulinom kan everolimus användas som första linjens behandling eftersom effekten på hypoglykemin är påtaglig [51]. För gruppen med gastrointestinala NET G1–2 kan everolimus användas när patienten progredierar på andra behandlingsalternativ (somatostatinanaloger, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE och andra tumörreducerande ingrepp) [52]. 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 och detta kan prövas när annan terapi är uttömd.

11.4.4 Tyrosinreceptorkinashämmare

Sunitinib (Sutent) är registrerat på indikationen progredierande pankreas-NET (G1–2), och rekommenderas när patienten progredierar på andra behandlingsalternativ (somatostatinanaloger, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE och andra tumörreducerande ingrepp). Startdos är 37,5 mg dagligen som kontinuerlig behandling [53].

11.4.5 Serotoninsynteshämmare

Telotristatetyl (Xermelo) hämmar serotoninsyntesen (genom att hämma enzymet tryptofanhydroxylas, TPH) i EC-cellerna [54]. Preparatet är godkänt för behandlingsresistent hormonellt utlöst diarré hos patienter med tunntarms-NET där somatostatinanalogbehandling i högdos och 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 eller ileus i samband med att konsistensen på tarminnehållet normaliseras. Leverenzymen stiger ofta varför man bör bevaka dessa vid insättning och vid dosupptitrering. Vid stor levertumörbörda kan det vara lämpligt att trappa upp dosen successivt. Patienter med icke-hormonellt utlöst diarré ska inte behandlas med telotristatetyl. Se även bilaga 1 Behandling av diarré.

11.4.6 Alfa-interferon

Alfa-interferon används framför allt för att behandla lågproliferativa tumörer (G1–2) och vanligen för att behandla NET i tunntarmen [55] när alla andra alternativ till behandling har prövats. De nedan angivna interferonpreparaten är numera endast tillgängliga via licensförfarande.

Dosen bör titreras individuellt och man bör eftersträva att LPK sjunker till $< 3 \times 10^9/l$. 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 är 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, muskelsmärk och trötthet. Detta kan motverkas med paracetamol som tas samtidigt som alfa-interferoninjektionen och genom att 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 eller psykos är därför kontraindikationer till alfa-interferonbehandling. Den trötthet som uppstår i samband med behandlingen kan i vissa fall hänföras till benmärgsdepression, och vissa patienter får uttalad anemi. Man ser också leukopeni och trombocytopeni, men det är extremt ovanligt med infektioner eller blödningar som är relaterade till alfa-interferonbehandlingen. 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.

11.4.7 Symtomlindrande behandling

Förutom den antitumoral behandling behöver många 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.

11.4.7.1 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 till mellanmål). Om serotoninnivåerna är höga är telotristatetyl indicerat (se [11.4.5 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 1 [Behandling av diarré](#).

11.4.7.2 Behandling av ökad saltsyraproduktion

Patienter med gastrinproducerande tumörer besväras framför allt av syrelaterade symtom (gastrit, magsår och sura uppstötningar) som vanligen behandlas 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.

11.4.7.3 Behandling av hypoglykemi

Många patienter med insulin- eller 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 med antitumoral behandling, eftersom tumörens hormonella produktion minskar när dess volym och aktivitet går ner. Everolimus har god symptomatisk effekt på hypoglykemier; se avsnitt [11.4.3 mTOR-hämmare](#). Även somatostatinanaloger kan ges på försök, men hos vissa patienter har det motsatt effekt och ökar då risken för hypoglykemier. Andra komplementära behandlingsalternativ är kortison där man utnyttjar den glukokortikoida effekten, men denna behandling sätter de normala kontraregulatoriska mekanismerna ur spel och den bör därför användas restriktivt och under noggrann uppföljning. Diazoxid (Proglidem) hämmar utsöndringen av insulin från pankreas men är vidhäftad med flera svåra biverkningar och bör endast användas av läkare med erfarenhet av denna typ av behandling.

11.4.7.4 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 lämplig smärtlindrande behandling. För vissa patienter kan lokal strålbehandling ge god symptomlindring. 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.

KAPITEL 12

Palliativ behandling, vård och palliativa insatser

Sammanfattning

Palliativ vård är behandling som inte syftar till att bota utan till att minska symtom av både tumörtillväxt och av de hormoner som tumören producerar. Sådan vård kan pågå under mycket lång tid. (+++)

Rekommendation

Varje patient ska erbjudas en kontaktsjuksköterska. (++)

12.1 Palliativ behandling och vård kan pågå i decennier

Trots att de flesta patienter har spridd sjukdom vid diagnos kan de leva i åtskilliga år med bibehållen livskvalitet, åtminstone vad gäller NET G1-2. Därför bör tumörreducerande behandling såsom kirurgi, somatostatinanaloger, lokal behandling av levermetastaser, cytostatika och radionuklidbehandling alltid övervägas trots att sjukdomen inte går att bota. Dessa åtgärder tjänar också till att minska den hormonella produktionen, som i sig ofta ger upphov till betydande symtom. Denna aktiva inställning, med palliativ intention, kan ge bra sjukdomskontroll och effektiv symtomlindring under lång tid. Det är viktigt att genomföra ett samtal om sjukdomens allvarlighetsgrad och prognos tidigt i förloppet, ett så kallat samtal vid allvarlig sjukdom.

Utmaningen är att uppmärksamma symtom och behov hos patienterna och inte överbehandla i ett sent skede med regimer som kan vara verkningslösa och ge biverkningar, och därmed inte är till nytta för den enskilda patienten.

Det är viktigt att patienten och de närstående får ett brytpunktssamtal med den ansvariga läkaren, med individuellt anpassad information om palliativ vård i livets slutskede och en diskussion om den fortsatta vården. Övergången till

palliativ vård i livets slutskede försvåras om patienten fortfarande får aktiv behandling. Det kan vara svårt att avgöra vilka medicinska åtgärder och vilka omvårdnadsåtgärder som bäst gagnar patienten. 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 optimal för individen. När svaren på de båda frågorna skiljer sig åt befinner sig patienten troligen i livets slutskede. Perioden med palliativ vård i livets slutskede kan bli mer utdragen än vid andra typer av cancer. Detta är viktigt att veta för de som är inblandade, såväl närstående som vårdpersonal och patient. Tät kontakt med specialiserade palliativa team kan i det senare skedet av sjukdomen vara till nytta för behandling av svårhanterliga symtom och komplexa tillstånd.

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.

En mindre andel patienter har tumörer med högt Ki67-index och får 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 blir tätt samarbete mellan ansvarig läkare och kontaktsjuksköterska särskilt viktigt eftersom det säkerställer patientens eget inflytande över sin behandling och erbjuder bästa psykosocialt stöd i den svåra situationen.

12.2 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 som finansieras via SKR. Det ska vara ett hjälpmedel i arbetet med att förbättra den palliativa vården i livets slutskede oavsett diagnos, typ av vårdenhet och plats i landet. Fokus för registrets webbenkät är bland annat läkarinformation, symtomlindring, fritt val av vårdplats, smärtskattning, munvård, trycksårsförekomst och närståendestöd.

KAPITEL 13

Nutrition

Rekommendationer

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

13.1 Nutritionsstatus

Patientens nutritionsstatus ska alltid bedömas vid varje ny vårdkontakt för att tidigt fånga nutritionsbesvär och ofrivillig viktnedgång [56]. Inför planerad kirurgi är det extra viktigt eftersom undernäring i samband med kirurgi är en oberoende riskfaktor för komplikationer, försämrat immunförsvar, lång vårdtid och ökad dödlighet [57].

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

13.1.1 Riskbedömning för undernäring

- **Ofrivillig viktförlust**, oavsett tidsförlopp och omfattning.
- **Ätsvårigheter**, t.ex. aptitlöshet, illamående, diarré, steatorré och subileus.

- **Undervikt**, motsvarar body mass index (BMI) < 20 om patienten är < 70 år eller BMI < 22 om patienten är ≥ 70 år. BMI = vikt (kg)/längd² (m)

En eller flera av ovanstående riskfaktorer innebär risk för undernäring [58].

I riskbedömningen för NET-patienter, framför allt vid tunntarms-NET och pankreas-NET, bör man även fråga om mag-tarmsymtom eftersom diarré eller steatorré är ett vanligt symtom. En dietist kan hjälpa till med riskidentifiering och föreslå vidare utredning genom att bedöma näringsintag och näringsbehov. Observera att ett högt BMI kan dölja undernäring vid ofrivillig viktnedgång med negativ energibalans. Likaså behöver inte ett stabilt lågt BMI utan ätsvårigheter innebära svår undernäring.

För utredning, diagnostik och behandling av nutritionsrelaterade problem, se [Nationellt kunskapsstöd Undernäring](#) och [Vårdhandboken](#).

13.2 Nutritionsbehandling

13.2.1 Vitamin- och mineralsupplementering

Patienter med tunntarms-NET som genomgått distala tunntarmsresektioner, och patienter med ventrikel-NET 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 behandlingen följs upp genom att kontrollera 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 multivitaminertablett innehållande järn.

13.2.2 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 (svårighet att hålla tillbaka avföring) kan försämra livskvaliteten, så symtomlindring är en viktig del av behandlingen. Följande kostråd kan ges vid symtom från mag-tarmkanalen (diarré, steatorré och gaser):

- Patienten bör rekommenderas att
 - äta långsamt och tugga maten väl
 - fördela måltiderna jämnt över dagen och undvika stora energirika måltider
 - undvika gasbildande livsmedel (lök, kålsorter, baljväxter och fiberrikt bröd med hela korn eller kärnor).
- Vid somatostatinanalogbehandling bör man komplettera med pankreasenzym (Creon) i samband med måltid. Vid fortsatt steatorré, öka dosen.
- Vid otillräcklig effekt av Creon, med fortsatt fettmalabsorption och steatorré samt ett högt peroralt intag av fett, kan mängden fett i kosten behöva minskas eller omfördelas under handledning av dietist. I vissa fall kan man prova fettreducerad kost, men det är inte lämpligt vid undernäring eller risk för undernäring.
- För information om läkemedelsbehandling mot diarré, se avsnitt [11.4.7.1 Behandling av diarré](#).

Beroende på patientens symtom och dess orsak anpassas kostråden individuellt efter att man kartlagt patientens matvanor, livsmedelsval, ätbeteende och motivation, och med hänsyn till hens aktuella sjukdomstillstånd och sociala situation. Effekten av kostråden är individuell och bör följas upp och utvärderas. Se även bilaga 1 [Behandling av diarré](#).

13.2.3 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.

13.2.4 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 mjukare eller mer lättsmält genom att man tillagar, finfördelar eller 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 Välkockt 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

13.3 Nutritionell påverkan vid kirurgisk och medicinsk behandling för 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.

Läkemedelsbehandling med somatostatinanaloger minskar sekretionen av pankreasenzymer och utsöndringen av galla vilket kan försämra fettupptaget [59].

13.3.1 Vitamin D, kalcium, PTH och bentäthet

Parallellt med fettmalabsorption kan patienten få malabsorption av fettlösliga vitaminer (A, D, E, K). Brist på vitamin D är vanligt hos patienter med tunntarmsresektioner [60]. 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.

13.4 Nutritionsbehandling vid NET i pankreas efter operation enligt Whipple

Se [Nationellt vårdprogram för bukspottkörtelcancer](#).

KAPITEL 14

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. (++)

14.1 Kontaktsjuksköterska

Rekommendation

- Varje patient bör erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska. Detta bör dokumenteras i patientens journal.

Syftet med kontaktsjuksköterskas funktion är att förbättra informationen och kommunikationen mellan patient och vårdenhet, att skapa tillgänglighet, kontinuitet och trygghet samt att stärka patientens möjligheter till att vara delaktig i den egna vården (SoU 2009:11).

En nationell uppdragsbeskrivning finns för uppdraget. Läs mer om kontaktsjuksköterskans uppdrag och den nationella uppdragsbeskrivningen på sidan [Kontaktsjuksköterska på cancercentrum.se](https://cancercentrum.se/kontaktsjukskoeterska).

14.2 Min vårdplan

Alla personer som får en cancerdiagnos har rätt till en individuell vårdplan. Genom att arbeta med Min vårdplan kan vårdpersonalen se till att patienten får kvalitetssäkrad information och möjlighet till stöd genom hela vårdprocessen. De nationellt framtagna texterna innehåller information om sjukdomen, behandling, rehabilitering och egenvård. Läs mer på sidan [Min vårdplan på cancercentrum.se](https://cancercentrum.se/min-vardplan).

Min vårdplan för NET och Binjurecancer riktar sig till patienter med neuroendokrina tumörer. Den är under framtagande.

Innehållet behöver uppdateras vid ändrade förhållanden för att möta individens aktuella behov av information och stöd. Det rekommenderas att använda formulären ”Hälsokattning” och ”Vad är viktigt för mig?” som underlag för dialog med patienten kring vad Min vårdplan ska innehålla. Läs mer på sidan [Arbeta med Min vårdplan på cancercentrum.se](https://cancercentrum.se/arbete-med-min-vardplan).

14.3 Aktiva överlämningar

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

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.

14.4 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och reducera 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.

Behovet av rehabilitering ska bedömas återkommande och på ett strukturerat sätt av teamet som ansvarar för patientens cancervård. Utifrån identifierade behov ska grundläggande insatser sättas in och följas upp. Patienten ska återkommande få information om och stöd i grundläggande rehabilitering och egenvård. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, ska information om cancerrehabilitering ingå, liksom egenvårdsråd motsvarande grundläggande nivå.

Om patienten behöver insatser på särskild eller avancerad nivå ska en rehabiliteringsplan upprättas och dokumenteras i patientens journal. Patienten bör erbjudas insatser från professioner med kompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist.

Fördjupad information om cancerrehabilitering inklusive bedömning och insatser finns i det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

14.4.1 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.

14.5 Omvårdnad vid cytostatikabehandling

Cytostatika ska hanteras i enlighet med Arbetsmiljöverkets författningssamling AFS 2005:5.

Se även det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

14.5.1 Informationssamtal

Informationssamtalet ska ta upp

- hur cytostatikabehandlingen kommer att ges och hur lång tid den kommer att ta
- vilka biverkningar som kan väntas och hur de kan behandlas
- hur ofta behandlingen kommer att ges, och när och hur den ska utvärderas
- vart patienten vänder sig om han eller hon insjuknar akut hemma.

14.5.2 Att förebygga och behandla 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 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 startar. Denna typ av illamående är

svår att behandla eftersom patienten kan associera illamåendet med sjukhusmiljön, lukten av viss mat, sprutor och annat som förknippas med minnet av behandlingen.

För att minska risken för akut illamående är profylax viktig. Inför varje cytostatikabehandling ordinerar den behandlande läkaren antiemetika. Sjuksköterskan ansvarar för att patienten informeras om vilka preparat som hen ska ta samt när och på vilket sätt. Olika typer av antiemetika väljs beroende på cytostatikans olika emetogena potential och patientens tidigare erfarenheter av illamående och kräkningar.

Råd att ge till patienten finns i avsnitt [15.4 Egenvård vid illamående](#).

14.5.2.1 Att förebygga och lindra illamående och kräkningar

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

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

14.5.2.2 Behandlingsrekommendationer vid akut illamående

Vid behandling med högt och måttligt emetogena regimer bör man ge 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 eller intravenöst 30–60 minuter före behandling. Om inte illamående kan kuperas med ondansetron rekommenderas 5-HT₃-receptorantagonister med längre halveringstid och kombinationspreparat, t.ex. Aloxi och Akynzeo.

Vid behandling med lågemetogena kurer rekommenderas att patienten får råd om egenvård för att minska illamåendet, se avsnitt [15.4 Egenvård vid illamående](#).

14.5.3 Mage och tarm

Vissa cytostatika kan orsaka svår diarré och patienten ska då behandlas med antidiarretikum och vätska. Vid invalidiserande diarré kan patienten prova behandling med opiumdroppar. Andra cytostatika kan tvärtom orsaka förstoppning. Patienten rekommenderas då fiberhaltig föda och kan behandlas med tarmreglerande medel eller lavemang. Se även bilaga 1 [Behandling av diarré](#).

14.5.4 Njurfunktion och vätskeretention

Njurfunktionen följs med hjälp av kreatininclearance/GFR, och det är särskilt viktigt vid behandling med streptozocin och cisplatin. Cytostatika kan ibland orsaka symtomgivande vätskeretention med övergående svullnad så patienten ska vägas dagligen. Vid uttalad viktuppgång bör man ge vätskedrivande (furosemid).

14.5.5 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.

Inför cytostatikabehandling med förväntat håravfall får patienten en remiss för att prova ut en peruk.

14.5.6 Symtom från hud och naglar

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

14.5.7 Neurologiska symtom och hörselpåverkan

Patienten kan få försämrad hörsel under behandling med cisplatin, varvid man måste överväga att bryta behandlingen efter dokumentation med ett förnyat audiogram (man kan ofta överväga att gå över till karboplatin).

Vissa cytostatika kan ge neurologiska biverkningar som kan yttra sig som krypningar och nedsatt känsel i extremiteterna. Ibland kan patienten utveckla motoriska symtom med muskelsvaghet. Dessa biverkningar kan minska några månader efter avslutad behandling, men ofta är de irreversibla.

14.5.8 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.

14.6 Omvårdnad vid målriktad per oral behandling

14.6.1 Informationssamtal

Informationssamtalet ska ta upp

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

14.6.2 Symtomlindring vid biverkningar

I detta avsnitt redovisas de vanligaste biverkningarna och behandlingen av dessa. Alla patienter får dock inte alla biverkningar. Biverkningar kan också gå över spontant 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, men träningen bör anpassas 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. För att minska besvären bör patienten ha god munhygien, borsta tänderna regelbundet med en mjuk tandborste, skölja munnen med alkoholfritt munvatten och undvika 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 bör patienten undvika kryddstark mat och citrusfrukter, het och kyld dryck samt 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 bålarna lindras med återfettande krämer och salvor som innehåller karbamid eller skonsamma hudvårdsprodukter. Patienten bör undvika stark sol och åtsittande kläder samt använda bekväma skor.
- Magbesvär: Patienter som drabbas av illamående och kräkningar eller diarré bör dricka rikligt med mild och klar vätska, äta små måltider ofta och äta mellanmål, undvika stark och söt mat och mat med högt fettinnehåll, skapa en lugn måltidsmiljö och kontrollera vikten regelbundet. Patienten bör kontakta läkare eller sjuksköterska vid feber, kramper, yrsel, hjärklappning och vattnig eller blodig avföring eller ihållande diarré trots aktiv behandling.

14.7 Omvårdnad vid radionuklidbehandling med ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

14.7.1 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
- antal behandlingar patienten planeras att få och intervall mellan behandlingarna (ofta 8–10 veckor om allmäntillstånd och blodprover tillåter det)
- biverkningar och behandling av dem
- isolering och strålskyddsåtgärder efter behandlingen.

14.7.2 Förberedelser

På behandlingsdagen kan patienten äta och dricka som vanligt. Om patienten är tablettbehandlad diabetiker sätts Metformin eller Glucophage ut inför behandlingen, och eventuellt ordinerar korttidsverkande insulin att ge vid behov. Det är viktigt med välfungerande intravenösa infarter för att undvika extravasering. Om patienten inte har tillräckligt bra perifera kärl bör man lägga en centralvenös infart, subkutan venport, perifert insatt central kateter eller central venkateter. En timme före behandlingen får patienten premedicinering mot illamående. Under behandlingen kommer patienten att få en infusion med blandade aminosyror för att minska upptaget av radioaktivitet i njurarna. En vanlig biverkan är illamående, så det är viktigt att patienten får premedicinering innan start av infusionen med aminosyror, cirka 30 minuter innan Lutetiumbehandlingen startar.

14.7.3 Administrering

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

14.7.4 Eftervård

Omvårdnaden planeras utifrån att personalen vistas så lite som möjligt hos den strålade patienten. Patienten isoleras ofta till behandlingsdagens sena eftermiddag eller kväll, eller till nästkommande dag, ensam eller med en patient som genomgår samma behandling. Första natten efter given behandling ska hen sova med minst två meters avstånd till andra. Patienten får äta och dricka som vanligt och uppmanas att dricka minst 2 liter under första dygnet för att skydda njurarna. Under denna tid ska hen tömma blåsan ofta och spola 2 gånger med rikligt med vatten efter varje toalettbesök, händerna ska också sköljas av med rikliga mängder vatten. Radionuklider som inte binds till tumörceller (eller andra celler med peptidreceptorer, t.ex. i njurarna) lämnar kroppen under första dygnet via urinen.

Patienten ska undvika nära kontakt med barn och gravida i några dagar efter behandlingen. Denna information, och eventuella andra restriktioner, ges med fördel av behandlande sjukhusfysiker, som även kan mäta strålning på patienten inför planerad hemgång. Patienten skrivs ut i enlighet med nationella och internationella strålskyddsförordningar, som fysikern informerar om. Om patienten behöver resa ska fysikern även ge den dokumentation som behövs, med skriftlig information om radionuklid, sönderfall, aktivitet och förväntade stråldoser till omgivningen, samt telefonnummer till ansvarig enhet.

14.7.5 Biverkningar

Den vanligaste omedelbara biverkningen är illamående, och 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 hormonutsöndring leda till förvärrade hormonrelaterade symtom.

14.7.6 Strålskyddsåtgärder vid radionuklidbehandling med ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

Personalen ska bara vistas korta stunder i rummet med patienten, eftersom tid och avstånd är de viktigaste faktorerna för att skydda sig mot strålning. Man måste dock utföra nödvändiga kontroller och åtgärder hos patienten. All personal som kommer i kontakt med patienten, inklusive städpersonalen, ska först få strålskyddsinformation. Verksamhetschef och radiologisk ledningsfunktion är ansvariga för att strålskyddet upprätthålls.

14.7.7 Utskrivningsplanering

Rekommendationer efter behandlingen:

- Patienten uppmanas att dricka rikligt, 1,5–2 liter om dagen, under hela behandlingsperioden. Hen bör kontakta läkare eller söka akut vård vid akuta besvär såsom diarréer eller kräkningar, eller om hen inte klarar att dricka 1,5–2 liter per dag.
- Patienten ska ha fått information om hur många behandlingar hen kommer att få och planerat intervall mellan behandlingarna, vilket bedöms individuellt. Blodprover lämnas veckan före nästa behandling samt 1, 3 och 5 veckor efter given behandling. Patienten ska kunna ringa till en sjuksköterska om hen får biverkningar eller har några frågor. Vid behov bokas telefonkontakt med eller återbesök till en läkare.

14.8 Omvårdnad vid kirurgi

För omvårdnad vid kirurgi, se [Nationellt vårdprogram bukspottkörtelcancer](#), [Nationellt vårdprogram tjock- och ändtarmscancer](#) och [Nationellt vårdprogram buksarkom](#).

14.9 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. (++)

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. Svår sjukdom kan även få förödande sociala och ekonomiska konsekvenser, både för patienten och för de närstående. ”Jag ser ju så frisk ut så ingen tror att jag är sjuk”, är en förhållandevis vanlig kommentar, och många patienter med NET behöver stödsamtal för att kunna bearbeta sin livssituation.

För gruppen patienter med ärftlig NET behövs särskilt stöd. Att diagnosticeras med en ärftlig tumörsjukdom innebär en extra belastning eftersom det finns risk för att närstående släktingar så som barn och syskon också kan komma att drabbas av sjukdomen. Genetisk rådgivning och kuratorskontakt är av avgörande betydelse för ett gott omhändertagande.

En sjukdom innefattar ofta att någon kroppsfunction förändras. Människor upplever sådana symtom på olika sätt, utifrån fysiologiska, psykologiska och sociokulturella beteendemönster. Man kan också uppleva att vårdens förklaring av symtombilden inte stämmer med det lidande som symtomen orsakar. Vidare kan symtom uppträda i kluster och trigga varandra, och det kan förstärka personens upplevelse av sin sjukdom.

En sjukdomsresa kan innehålla många steg i det fysiska och psykiska måendet eftersom det är ur detta hänseende som man främst upplever sin sjukdoms växlingar. Känslan av att stå ensam i sin sjukdom och förlora kontrollen över sin kropp kan vara svår. Patienter med neuroendokrin sjukdom har ibland tydliga fysiska symtom såsom diarréer och flusher som påverkar livskvaliteten. Besvären kan också förändras under tiden man lever med sin tumörsjukdom. Eftersom många patienter med NET lever länge kan behovet av psykosocialt stöd variera och man bör därför erbjudas stöd under hela sjukdomsperioden som kan uppgå till 10-tals år. Det är viktigt att personal som arbetar med patienter med NET är införstådda med den särskilda problematik som kan drabba denna patientgrupp. Patientens upplevelse är subjektiv, så vården ska stå för objektiviteten och förklara hur de olika symtomen kan uppkomma.

Människor drivs av bland annat fysiska, psykiska, sociala och emotionella behov. Vid sjukdom kan dessa behov inte längre uppfyllas på samma självklara sätt, och saker händer som man inte har kontroll över. Detta skapar omvårdnadsbehov som är viktiga att identifiera, för om de lämnas ouppfyllda kan patienten få sämre livskvalitet.

KAPITEL 15

Egenvård

Rekommendationer

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

15.1 Levnadsvanor

Patientens levnadsvanor (tobaksbruk, alkoholbruk, fysisk aktivitet och matvanor) samt nutritionsstatus bör identifieras och bedömas regelbundet från diagnosbeskedet till uppföljning.

I bedömningen bör ingå om patientens ohälsosamma levnadsvanor har betydelse för behandlingen, exempelvis negativ effekt eller interaktion med medicinsk eller kirurgisk behandling. I bedömningen bör också ingå om stöd att förändra levnadsvanorna bör utgöra en del av behandling och rehabilitering samt om levnadsvanorna innebär en risk för återinsjuknande eller insjuknande i andra sjukdomar.

Patientens levnadsvanor och åtgärder vid ohälsosamma levnadsvanor bör dokumenteras i patientens journal enligt gällande rutin för dokumentation av levnadsvanor i respektive region.

Se även det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) och [information om levnadsvanor i 1177 för vårdpersonal](#).

15.2 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel. För mer information, se cancercentrum.se.

15.3 Egenvård vid diarré

Patienter med GEP-NET kan besväras av diarré, på grund av hormonutsöndring såsom serotonin, VIP och calcitonin, eller på grund av behandling med exempelvis somatostatinanaloger eller everolimus. Patienten kan behöva råd och stöd i att använda ordinerade läkemedel mot diarré eller för att minska besvären lokalt kring ändtarmsöppningen, där huden kan bli irriterad. Råden kan gälla att använda mjukt toalettpapper, våtservetter eller vatten och mild tvål samt att smörja huden med fet salva, t.ex. Inotyol eller Xylocaingel.

Kostråd kan ges av dietist (eller sjuksköterska). Om patienten har upprepade kraftiga diarréer kan vitaminbrist uppstå, främst vitamin K och vitamin B12, för vilket patienten kan behöva kompensera med läkemedel och/eller kosttillskott. Vid upprepade kraftiga diarréer är det därför viktigt att regelbundet kontrollera patientens elektrolytstatus och vid behov förskriva kaliumtillskott och eventuella vitamintillskott.

15.4 Egenvård vid illamående

Följande råd till patienten kan minska besvären vid illamående:

- Vid morgonillamående, ät eller drick något innan du stiger upp, till exempel kex och saft.
- Ät och drick små mängder, men ofta.
- Välj mat som är lätt att äta, t.ex. kräm med mjölk, fil eller yoghurt med flingor och små smörgåsar med rostat bröd.
- Det är viktigt att dricka tillräckligt med vätska, speciellt om du skulle kräkas. Klara drycker såsom vatten, mineralvatten, te, örtte, buljong och juice kan vara lättare att dricka. Kall mat är också lättare att äta än varm mat, och kokt mat kan vara lättare att äta än stekt.
- Mat som innehåller salt kan dämpa illamåendet, t.ex. kaviar, oliver, buljong och ansjovis.
- Undvik stora måltider alldeles före och direkt efter behandlingar. Fet mat kan stanna längre i magsäcken och detta kan bidra till illamående.
- Testa att få hjälp med matlagning och att vädra innan du äter.
- Undvik din favoritmat under de dagar då illamåendet är som värst för att inte associera maten med illamåendet.
- Prova att använda näringsdryck om du får nedsatt aptit och går ner i vikt, och kontakta dietist du trots detta fortsätter gå ner i vikt.

15.5 Patientförening

Patientföreningar arbetar ideellt och erbjuder information, stöd och aktiviteter. Du behöver inte vara medlem för att kontakta dem. Patientföreningarna kan även erbjuda stöd till närstående.

Carpanet Patientförening vänder sig till patienter med neuroendokrina (hormonproducerande) tumörsjukdomar (NET) och deras närstående. Läs mer på [Carpanet](#).

KAPITEL 16

Uppföljning

16.1 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 åt mellan olika NET-diagnoser och är beroende av behandlingen. I detta vårdprogram har vi därför valt att redovisa uppföljning i kapitel [10 Behandlingsförberedande diagnostik, behandling och uppföljning](#). Där finns rekommendationer om på vilket sätt och hur ofta man bör kontrollera patienten, beroende på tumörens utbredning och behandling.

Uppföljningens syfte är att tidigt upptäcka återfall, metastasering eller ny primärtumör och att följa behovet 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 patientens behandling.

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. Denna plan ska dokumenteras i Min vårdplan och består av flera delar:

- en uppdaterad behovsbedömning för rehabilitering
- tydlig information om vem som ansvarar för t.ex. sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och symtomlindrande behandling samt om patientens eget ansvar
- en uppdaterad behovsbedömning för stöd vid ohälsosamma levnadsvanor.

16.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering

En ny behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från en behandlingsform till en annan. Bedömningen ska göras enligt [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#), vilket bland annat innebär att använda validerade bedömningsinstrument.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- vad som är målet med rehabiliteringen
- vilket ansvar patienten själv har för rehabiliteringen, inklusive egenvårdsråd
- vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- när nästa avstämning blir.

Följande behov bör särskilt uppmärksammas för patientgruppen:

- behov av nutritionsstöd.

16.3 Självrapportering av symtom

Patienten bör uppmanas att vara uppmärksam på hormonella symtom och höra av sig till kontaktsjuksköterskan om de uppstår. Vilka dessa symtom 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 andra symtom.

16.4 Kontroll av återfall

För de flesta patienter med radikalt opererad NET gäller aktiv uppföljning i minst 5 och ibland upp till 10 år. Undantag är små ventrikel-NET av typ 1 och små appendix- och rektal-NET. Se kapitel [10 Behandlingsförberedande diagnostik, behandling och uppföljning](#) för varje enskild tumörform.

16.5 Förslag till uppföljningsintervall

För uppföljningsintervall, se avsnittet om uppföljning under respektive diagnos:

- Ventrikel, avsnitt [10.2.8 Uppföljning](#).
- Endokrina pankreas, avsnitt [10.3.7 Uppföljning](#).
- MEN1, avsnitt [5.2 Multipel endokrin neoplasi typ 1 \(MEN1\)](#).

- Duodenum, avsnitt [10.5.8 Uppföljning](#).
- Tunntarm, avsnitt [10.6.10 Uppföljning](#).
- Appendix, avsnitt [10.7.8 Uppföljning](#).
- Kolon, avsnitt [10.8.7 Uppföljning](#).
- Rektum, avsnitt [10.9.7 Uppföljning](#).
- Neuroendokrin neoplasi grad 3 (NET G3/NEC), avsnitt [10.10.9 Uppföljning](#).

16.6 Ansvar

Behandlande läkare på den klinik som patienten följs upp på ansvarar för sjukskrivning och receptförnyelse för patienter med metastaserad sjukdom och aktiv behandling. Se i övrigt avsnitt [6.3 Ingång till standardiserat vårdförlopp](#) och avsnitt [6.4 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke](#).

16.7 Avslut av uppföljning

När uppföljningen avslutas ska den behandlande enheten ha ett avslutande samtal med patienten. Patienten bör också få en skriftlig sammanfattning av sin diagnos och behandling inklusive livslånga behov eller risker samt information om vart patienten ska vänta sig med nya behov. I denna sammanfattning bör även eventuella råd till primärvården framgå.

I samtalet bör följande särskilt uppmärksammas:

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

16.8 Livslång symptomkontroll efter avslutad uppföljning

En grupp diagnoser som ingår i vårdprogrammet är till sin natur vanligen benigna och de behöver därmed inte någon särskild överlämning till primärvården. Patienter med kvarvarande sjukdom bör följas livslångt av en läkare med särskild kunskap om NET vid en specialistmottagning. För patienter med en potentiellt malign sjukdom rekommenderar vårdprogrammet minst 10 års uppföljning efter att tumörfrihet uppnåtts via operation eller medicinering. Därför förväntas inga återfall efter avslutad uppföljning vid specialistmottagning.

16.9 Bakgrund och evidensläge

Det finns inga säkra evidens för uppföljning eller intervall mellan uppföljningar. Det som beskrivs i detta vårdprogram är författarnas sammanfattande bedömningar.

KAPITEL 17

Nivåstrukturer

Nivåstrukturer 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 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 de flesta fall och möjlighet att kontakta multidisciplinär konferens.
- C. Universitetssjukhus. Multidisciplinär konferens inom sjukhuset med väl subspecialiserad specialistsjukvård.
- D. Enheter för nationell högspecialiserad vård (NHV).

Många patienter med NET söker sig först till primärvården (nivå A) på grund av mer eller mindre diffusa bukbesvär (exempelvis diarréer, knipsmärtor och perioder med uppkördhetskänsla). Om besvären kvarstår i mer än 3 månader trots adekvat utredning och behandling bör man utreda ifall det rör sig om NET enligt riktlinjerna under respektive diagnos i kapitel [11 Behandlingsmetoder](#). Symtom som ska leda till ingång i Standardiserade vårdförlopp (SVF) framgår av avsnitt [6.3 Ingång till standardiserat vårdförlopp](#).

Patienten remitteras 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.

Vissa kategorier av patienter med NET bör dock definitivt handläggas på nivå C–D, bland annat de med avancerad NET av olika slag, liksom ovanligare tillstånd. En detaljerad beskrivning av nivåstrukturer av NET finns i diagnoskapitel samt i slutet av detta kapitel.

De flesta patienter med NEC söker vård på grund av ospecifika symtom såsom trötthet, smärta och viktnedgång. Alla NEC-patienter bör diskuteras på en multidisciplinär NET-konferens (vårdsnivå C). Det är dock viktigt att inte fördröja tiden till behandlingsstart när diagnosen är fastställd. En specialist bör konsulteras för val av behandling, och diskussion på MDK får för dessa patienter ske i efterhand.

De flesta patienter med NEC söker vård på grund av ospecifika symtom såsom trötthet, smärta och viktnedgång. Alla NEC-patienter bör diskuteras på en multidisciplinär NET-konferens (vårdsnivå C). Det är dock viktigt att inte fördröja tiden till behandlingsstart när diagnosen är fastställd. En specialist bör konsulteras för val av behandling, och diskussion på MDK får för dessa patienter ske i efterhand.

Enligt beslut från Socialstyrelsen utgör viss vård vid GEP-NET NHV. Fyra enheter har tillstånd att fr.o.m. 1 april 2023 bedriva denna typ av vård.

Tillstånden innehas av

- Region Skåne genom Skånes universitetssjukhus
- Region Stockholm genom Karolinska Universitetssjukhuset
- Region Uppsala genom Akademiska sjukhuset
- Västra Götalandsregionen genom Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Den vård som är inkluderad i nationell högspecialiserad vård vid GEP-NET är bedömning och behandling av:

1. Metastaserad tunntarms-NET och minst ett av följande tilläggs-kriterier:
 - a. karcinoid hjärtsjukdom
 - b. hotande tarmischemi på grund av avancerad metastasering
 - c. uteblivet svar på somatostatinanalogbehandling trots adekvat dosering, t.ex. > 4 hormonrelaterade diarréer per dag, > 4 flusher per dag, mycket hög nivå av 5-hydroxyindolacetat (5-HIAA) i serum/urin som inte sjunker adekvat, och/eller patienter med svår peritoneal karcinomas, samt patienter med snabbt progredierande sjukdom.
2. Inoperabel rektal-NET.
3. Samtliga pankreas-, duodenum- och höga jejunum-NET inklusive spridd sjukdom och MEN-1-associerad pankreas-NET.
4. Nydiagnostiserad MEN-1 samt NET som är associerad med von Hippel-Lindaus syndrom.

Initial bedömning och behandling (såsom somatostatinanalog) av GEP-NET innefattas inte av NHV. Detta gäller även vård vid levermetastaser av GEP-NET.

Klaffkirurgi vid karcinoid hjärtsjukdom utgör NHV. Denna vård ska endast bedrivas vid en NHV-enhet och detta tillstånd innehas av Region Uppsala genom Akademiska sjukhuset.

KAPITEL 18

Uppföljning av cancervården

18.1 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 eller 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 och 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 så att man kan se hur det går för specifika patienter och följa deras vårdprocess. Dessutom finns data tillgängliga direkt när formuläret är ifyllt, vilket ger sjukhus och kliniker snabbare återkoppling och möjlighet att förbättra sin verksamhet.

Kvalitetsregistret för GEP-NET kan komma att få mycket stor betydelse för hälsoekonomiska analyser och därmed leda till bättre resursanvändning och högre kostnadseffektivitet för vården av patienter med dessa sjukdomar, vars befintliga och kommande behandlingar är mycket kostsamma. Förhoppningen är även att framtida registerstudier 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 underlätta fortsatt utveckling och lokalt förbättringsarbete.

Detta vårdprogram tar upp många olika undersökningar och behandlingsmetoder. Flera av behandlingarna leder sällan till bot men kan förlänga överlevnaden, lindra patienternas besvär och förbättra livskvaliteten så att personer i arbetsför ålder kan arbeta, hel- eller deltid. Med anledning av den stora arsenalen av behandlingar är det viktigt att patienterna diskuteras på multidisciplinära konferenser.

Trots låg årlig incidens av GEP-NET är överlevnaden lång, vilket leder till relativt hög prevalens. Eftersom de enskilda behandlingarna och diagnostiska procedurerna är ofta relativt kostsamma, leder detta sammantaget till höga kostnader för huvudmannen.

Följsamhet till vårdprogrammet kan innebära kostnadseffektivitet genom att man

- gör lämpliga provtagningar, röntgenundersökningar och nuklearmedicinska utredningar inför beslut om 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 GEP-NET i ventrikel, appendix och rektum att avsluta sina kontroller när de väl behandlats enligt vårdprogrammet.

18.2 Cancerregistret

Det svenska cancerregistret startade redan 1958. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård som forskning. Cancerregistret är inrättat enligt lag och samtliga vårdgivare är skyldiga att rapportera till cancerregistret (se Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd HSLF-FS 2016:7 och HSLF-FS 2023:36). I föreskrifterna beskrivs vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattar det även förstadiet till

cancer, misstänkta cancerfall och vissa godartade tumörformer. Canceranmälan ska skickas till Regionalt cancercentrum (RCC) i respektive sjukvårdsregion så snart diagnosen är ställd och uppgifterna för en anmälan finns tillgängliga. RCC kodar och vidarebefordrar uppgifterna till Socialstyrelsen. Om anmälan görs till kvalitetsregistret behövs ingen separat anmälan till cancerregistret.

För ytterligare information, se [RCC:s webbplats](#).

Alla diagnoser som beskrivs i detta vårdprogram inkluderas i kvalitetsregistret, och någon separat canceranmälan till RCC behövs alltså inte.

KAPITEL 19

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).

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 behandling.	> 80 % inom 14 dagar
Tillgång till kontaktsjuksköterska	100 %

KAPITEL 20

Referenser

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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Pattison DA, Hicks RJ. Molecular imaging in the investigation of hypoglycaemic syndromes and their management. *Endocrine-related cancer*. 2017;24(6):R203-R21.
10. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. *World J Surg*. 2008;32(6):964-70.
11. Lithner M, Zilling T. Ökar preoperativ information patientens välbefinnande postoperativt?: En litteraturstudie. *Vård i Norden*. 1998;18(1):31-3.
12. WHO. Digestive System Tumours. WHO Classification of Tumours. 5th Edition ed: WHO; 2019.
13. Svensk förening för patologi. KVASt-dokument [Cited 2020-10 21]. Available from: <http://www.svfp.se/kvastdokument%5E3>.

14. Brierley J, Gospodarowicz, MK., Wittekind, C. TNM Classification of malignant Tumours. 8th Edition ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2017.
15. Bosman F, Carneiro, F., Hruban, RH., Theise, Nd. World Health Organization classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC; 2010.
16. 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.
17. Rindi G, Solcia, E. Neuroendocrine tumors and non neoplastic neuroendocrine ell changes. *Advances in surgical pathology Gastric Cancer*, 2011: Wolters Kluwer and Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hofland J, Dobson R, Prasad V, Pascher A, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. *J Neuroendocrinol*. 2022;34(7):e13146.
24. Njere I, Smith LL, Thurairasa D, Malik R, Jeffrey I, Okoye B, Sinha C. 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, Vestermarck 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, Pandya A. 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, Lam MG. 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-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, Frilling A. Liver transplantation for neuroendocrine tumour liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2015;17(1):23-8.
35. Practical Guidance on Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRNT) for Neuroendocrine Tumours. Vienna: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY; 2013.
36. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Hörsch D, O'Dorisio MS, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;40(5):800-16.
37. 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.
38. 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.
39. 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.

40. Aalbersberg EA, de Wit-van der Veen BJ, Versleijen MWJ, Saveur LJ, Valk GD, Tesselaar MET, Stokkel MPM. 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.
41. Sjögreen Gleisner K, Chouin N, Gabina PM, Cicone F, Gnesin S, Stokke C, et al. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of ¹⁷⁷Lu-labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2022;49(6):1778-809.
42. 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.
43. Garske-Román U, Sandström M, Fröss Baron K, Lundin L, Hellman P, Welin S, et al. Prospective observational study of (¹⁷⁷)Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45(6):970-88.
44. Fröss-Baron K, Garske-Roman U, Welin S, Granberg D, Eriksson B, Khan T, et al. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE Therapy of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors Heavily Pretreated with Chemotherapy: Analysis of Outcome, Safety, and Their Determinants. *Neuroendocrinology*. 2021;111(4):330-43.
45. 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.
46. 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.
47. Lu Y, Zhao Z, Wang J, Lv W, Lu L, Fu W, Li W. Safety and efficacy of combining capecitabine and temozolomide (CAPTEM) to treat advanced neuroendocrine neoplasms: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12784.
48. 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.
49. 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.
50. 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.

51. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Engl J Med*. 2009;360(2):195-7.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.

KAPITEL 21

Översikter och länkar som 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

Carpanet Patientförening

www.carpanet.se

Kunskapsbanken

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/>

Nutrition

Att förebygga och behandla undernäring, Nationellt kunskapsstöd i hälso- och sjukvård och socialtjänst, Socialstyrelsen

<https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/kunskapsstod/2023-3-8440.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

[Bilaga Trombos och blödning i Nationellt vårdprogram akut onkologi](#)

KAPITEL 22

Vårdprogramgruppen

22.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen 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 och Sektionen för onkologisk endokrinologi, VO Blod- och tumörsjukdomar, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Dalborg Gunnar, patient- och närståendeföreträdare, ordförande Carpanet

Dalborg Lotta, patient- och närståendeföreträdare

Da Silva Monika, dietist, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

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

Garske-Román Ulrike, med.dr.
Överläkare, kliniken för onkologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

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

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

Höög Anders, docent

Överläkare, Avdelningen för klinisk patologi och cytologi, Karolinska
Universitetssjukhuset, Solna, RCC Patolog

Ingner Görel, specialistsjuksköterska, Neuroendokrina tumörsjukdomar,
Isotoperapiavdelningen, Skånes universitetssjukhus, Lund,
omvårdnadsrepresentant

Juhlin Christofer, docent

Specialistläkare, Avdelningen för klinisk patologi och cytologi, Karolinska
universitetssjukhuset, Solna

Kjellman Christina

Överläkare onkologi, Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus,
RCC Norr

Linder Ekberg Kristina, med.dr.

Överläkare, Patientflöde endokrinologi, Tema cancer, Karolinska
Universitetssjukhuset, Solna, RCC Stockholm-Gotland

Orrsveden Karin, specialistsjuksköterska inom onkologi, kontaktsjuksköterska
neuroendokrina tumörer, Medicinsk enhet bröst, endokrina tumörer och
sarkom, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Papantoniou Dimitrios

Specialistläkare, Onkologiska kliniken, Jönköping

Sundin Anders, professor

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

Tham Emma

Överläkare, Klinisk genetik, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Wallin Göran, professor

Överläkare, Kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset i Örebro, RCC Uppsala-
Örebro

Zedenius Jan, professor

Överläkare, Medicinsk enhet bröst-, endokrina tumörer och sarkom,
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

22.3 Adjungerade författare

Nordenström Erik

överläkare kirurgi, Skånes universitetssjukhus

Stålberg Peter, professor

överläkare kirurgi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Warfvinge Carl Fredrik

specialistläkare onkologi, Skånes universitetssjukhus

Welin Staffan,

överläkare onkologisk endokrinologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

22.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat till tidigare versioner av vårdprogrammet:

Agneta Lind, Anna Sundlov, Bo Wängberg, Camilla Andersson, Riselda Granberg, Thomas Edekling, Maja Zemmler, Viktor Johansson och Ola Nilsson Wassén.

22.5 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.

22.6 Vårdprogrammets förankring

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

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Den har också 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.

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.

BILAGA 1

Behandling av diarré

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

Faktorer som bör efterfrågas:

- frekvens
- dygnsfördelning
- relation till matintag
- förekomst av urgency
- konsistens/tecken till steatorré¹
- gasbesvär
- smärtor.

Efter insatt behandling behöver patienten följas upp och behandlingen utvärderas eller omprövas (av läkare eller kontaktsjuksköterska) vid upprepade tillfällen. Dietist bör kontaktas vid långvariga besvär.

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

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: somatostatinanaloger Hämma tarmmotorik och transittid: vid behovsmedicinering med loperamid, kodein och ev. opiumdroppar Dropizol	Oktreotid 30 mg eller lanreotid 120 mg var 4:e vecka. Loperamid 2 mg, max 8 per dygn. Kodein 25 mg, max 3 per dygn Dropizol 6–8 droppar vid behov, max 3 ggr per dygn
Hormonöverproduktion (vid SI-NET)	Serotonin ger sekretorisk diarré	Biokemisk utredning med tumörmarkörer	Vid otillräcklig effekt av somatostatinanaloger och kvarstående högt 5-HIAA kan man hämma serotonin syntes med telotristatetyl.	Telotristatetyl 250 mg x 1–3.
Retroperitoneal och mesenterieell 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?	Kirurgi? Analgetika mot smärta	

		Anamnes: tillståndet är ofta förknippat med smärtor efter matintag		
Medicinsk behandling: Somatostatinanaloger	Hämmar utsöndring av pankreassaft och galla, vilket ger försämrad digestion och absorption av fett och protein. Förekomst av steatorré ¹		Behandling med pankreasenzym bör alltid övervägas vid insättning av fulldos somatostatinanalog.	Creon. Individuell dosering, tex. 25 000 lipasenheter x 2–5 per huvudmål samt 1–3 till mellanmål. Vid fortsatt steatorré, öka dosen.
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 4 g x 1, kan trappas upp till 4 g x 3. Alternativ: kolestipol
Resektion av ileocekalvalven	Snabbare tarmpassage ger minskad absorptionsförmåga, 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	Hämna 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 tarmsviktsmottagning 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 eller 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 och albumin.

Om patienten fortfarande har uttalade besvär trots behandling enligt ovanstående tabell:

- Har dietisten varit inkopplad? Kostråd kan göra stor skillnad, se kapitel [13 Nutrition](#).
- Remiss till gastroenterolog: Finns alternativa förklaringar till diarrén?



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