

Den norske legeforening
Postboks 1152 Sentrum
0107 OSLO

Deres ref.:
Vår ref.: 10/5184-26
Saksbehandler: Ingunn Løvstad Sørensen
Dato: 13.04.2018

Høring: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for neuroendokrine svulster

Utkast til Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av neuroendokrine svulster sendes med dette på høring. Dette er et nytt handlingsprogram, og er tidligere ikke publisert.

Vi ber om at mottakerne distribuerer høringsbrev og utkast til handlingsprogram til aktuelle underliggende eller tilknyttede enheter, institusjoner og/eller organisasjoner.

Innspill bes sendt elektronisk til HelseDirektoratet, postmottak@helsedir.no – merket med referansen 10/5184.

Høringsfrist: 28.mai 2018

Vennlig hilsen

Torunn Janbu e.f.
Avdelingsdirektør

Ingunn Løvstad Sørensen
Seniorrådgiver

Dokumentet er godkjent elektronisk

Kopi:

Helse- og omsorgsdepartementet

HelseDirektoratet

Avdeling spesialisthelsetjenester

Ingunn Løvstad Sørensen, tlf.: +4724163226

Postboks 7000 St. Olavs plass, 0130 Oslo • Besøksadresse: Universitetsgata 2, Oslo • Tlf.: 810 20 050

Faks: 24 16 30 01 • Org.nr.: 983 544 622 • postmottak@helsedir.no • www.helseDirektoratet.no

Mottaker	Kontaktperson	Adresse	Post
CarciNor		Rådhusgaten 4	0101 OSLO
Den norske legeforening		Postboks 1152 Sentrum	0107 OSLO
HELSE MIDT-NORGE RHF		Postboks 464	7501 STJØRDAL
HELSE NORD RHF		Sjøgata 10	8006 BODØ
Helse Sør-Øst RHF		Postboks 404	2303 HAMAR
HELSE VEST RHF		Postboks 303	4066 STAVANGER
KREFTFORENINGEN		Postboks 4 Sentrum	0101 OSLO
Norsk Neuroendokrin Tumor Gruppe (NNTG)	Øyvind Hauso		

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av nevroendokrine svulster

Heftets tittel: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av nevroendokrine svulster

Utgitt: måned 2018

Bestillingsnummer: IS-2705

ISBN: 978-82-8081-519-4

Utgitt av: Helsedirektoratet

Kontakt: Avdeling spesialisthelsetjenester

Postadresse: Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo

Besøksadresse: Universitetsgata 2, Oslo

Tlf.: 810 20 050

Faks: 24 16 30 01

www.helsedirektoratet.no

Nettadresse: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/>

Publikasjonen finnes i PDF på: www.helsedirektoratet.no

Nettversjon av publikasjonen finnes på: www.helsebiblioteket.no

FORORD

Mange medisinske faggrupper har i en årrekke lagt ned et betydelig arbeid for å komme frem til konsensusbaserte faglige anbefalinger for diagnostikk og behandling av ulike typer kreft. Som ledd i Nasjonal strategi for kreftområdet (2006–2009), fikk Helsedirektoratet i oppdrag å videreutvikle og oppdatere faggruppene anbefalinger til nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling, i nært samarbeid med fagmiljøene, de regionale helseforetakene, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, og andre relevante myndigheter. De nasjonale handlingsprogrammene representerer en videreføring og en formalisering av faggruppene anbefalinger.

Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet. Målgrupper for retningslinjene er leger og legespesialister innen medisin, kirurgi, onkologi, radiologi, patologi og fastleger. De vil også være av interesse for andre faggrupper som er involvert i behandling av pasientgruppen og pasienter og pårørende.

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremskaffet på en systematisk, kunnskapsbasert måte. De nasjonale retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlighet og god kvalitet i tjenesten. Nasjonale retningslinjer er ikke direkte rettslig bindende for mottagerne, men bør langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra de nasjonale retningslinjene, bør en dokumentere dette og være forberedt på å begrunne sine valg. Sykehusenes eiere og ledelse bør tilrettelegge virksomheten slik at de nasjonale retningslinjene kan følges.

Innholdet i de nasjonale retningslinjene vil vurderes årlig, og om nødvendig oppdateres.

Helsedirektoratet takker arbeidsgruppen for stor innsats i utarbeidelsen av handlingsprogrammet. Vi håper handlingsprogrammet vil være et nyttig arbeidsredskap ved behandling av pasienter med neuroendokrine svulster.

Disse nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med neuroendokrine svulster er 1. utgave, og er publisert **XXXXXX**.



Bjørn Guldvog
Helsedirektør

INNHOOLD

1	SAMMENDRAG AV ANBEFALINGENE	8
2	FORKORTELSER	14
3	INNLEDNING	16
4	GENERELT OM NEUROENDOKRINE NEOPLASMER	17
4.1	Epidemiologi	17
4.2	Genetikk og arvelige syndromer	17
4.3	Forebygging	18
5	FORLØPSTIDER	19
5.1	Om Pakkeforløp for kreft	19
5.2	Forløpstider for neuroendokrine svulster	19
6	DIAGNOSTIKK OG UTREDNING	21
6.1	Symptomer	21
6.1.1	Hormonelle syndromer	21
6.2	Blodprøver og biomarkører	22
6.2.1	Kromogranin A.....	22
6.2.2	Hormoner	22
6.2.3	5-HIAA	22
6.3	Radiologiske undersøkelser.....	23
6.3.1	CT.....	24
6.3.2	MR.....	24
6.3.3	Ultralyd	24
6.4	Nukleærmedisinske undersøkelser.....	24
6.4.1	Somatostatin reseptor bildediagnostikk (SRI).....	24
6.4.2	Radiofarmaka ved SRI	25
6.4.3	18F-FDG PET/CT.....	25
6.5	Endoskopi og endoskopisk ultralyd	26
7	PATOLOGI, KLASSIFIKASJON OG STADIEINNDELING	27
7.1	Klassifikasjon	27
7.1.1	Morfologi og immunhistokjemi	28
7.1.2	Proliferasjonsindeks Ki67	28

8	GENERELT OM BEHANDLING	30
8.1	Kirurgi.....	30
8.1.1	Perioperativ behandling med somatostatin analog	31
8.1.2	Profylaktisk kolecystektomi	31
8.1.3	Adjuvant behandling etter kurativ kirurgi	31
8.2	Somatostatinanaloger	31
8.3	Peptid reseptor radionuklide terapi (PPRT)	32
8.4	Interferon	33
8.5	Kjemoterapi	34
8.6	Strålebehandling.....	34
8.7	Annen medikamentell behandling.....	34
8.7.1	Everolimus.....	34
8.7.2	Sunitinib	35
8.8	Behandling av levermetastaser fra NET	35
8.8.1	Kirurgisk behandling og ablasjon.....	35
8.8.2	Leverembolisering	35
8.8.3	Levertransplantasjon	36
9	BEHANDLING AV SPESIFIKKE SYMPTOMER.....	37
9.1	Diaré.....	37
9.2	Flushing	37
9.3	Flatulens.....	38
10	KARSINOID HJERTESYKDOM.....	39
11	NEVROENDOKRINT CARCINOM NEC (WHO G3)	40
11.1	Patologi	40
11.4.1	Adjuvant behandling.....	40
11.4.2	Behandling ved metastaserende sykdom, palliativ behandling.....	41
12	PALLIATIV BEHANDLING.....	42
13	OPPFØLGING OG KONTROLLER	43
13.1	Antatt radikalt opererte	43
13.1.1	Billeddiagnostikk.....	43
13.1.2	Biomarkører	43
13.1.3	Hypppighet av kontroller etter antatt radikal operasjon	43
13.2	Pasienter med gjenværende ikke-resektabelt tumorvev.....	44
13.2.1	Billeddiagnostikk.....	44
13.2.2	SRI	44
13.2.3	Biomarkører	44
13.3	Hypppighet av kontroller av pasienter med gjenværende tumorvev.....	44
13.4	Fastlegens rolle.....	45
13.5	Seneffekter og senbivirkninger.....	45
13.5.1	Rapport om seneffekter etter kreftbehandling.....	45

NEUROENDOKRINE SVULSTER ETTER ORGANLOKALISASJON

14	ØSOFAGUS	47
14.1	Patologi	47
14.2	Klinisk presentasjon	47
14.3	Utredning	47
14.4	Behandling.....	47
14.5	Oppfølging og prognose	47
15	VENTRIKKE	49
15.1	Patologi og klassifisering	49
15.2	Klinisk presentasjon	49
15.3	Utredning	49
15.4	Behandling.....	50
15.5	Metastatisk sykdom	50
15.6	Oppfølging og prognose	50
16	DUODENUM	52
16.1	Patologi	52
16.2	Klinisk presentasjon	52
16.3	Utredning	52
16.4	Behandling.....	52
16.5	Oppfølging og prognose	53
17	PANKREAS	54
17.1	Patologi	54
17.2	Klinisk presentasjon	54
17.3	Funksjonelle svulster.....	54
17.4	Tumor ledd i MEN1/Zollinger-Ellingson eller von Hippel-Lindau	55
17.5	Utredning	55
17.6	Behandling.....	55
	17.6.1 Observasjon ved ikke-funksjonelle svulster	55
	17.6.2 Kirurgi.....	56
	17.6.3 Medikamentell behandling	56
	17.6.4 Symptomatisk behandling.....	57
17.7	Oppfølging og prognose	57
18	TYNNTARM	59
18.1	Patologi	59
18.2	Klinisk presentasjon	59
18.3	Utredning	59
18.4	Behandling.....	60
	18.4.1 Kirurgi.....	60
	18.4.2 Medikamentell behandling	60
18.5	Oppfølging og prognose	61

19	APPENDIKS	62
19.1	Patologi	62
19.2	Klinisk presentasjon	62
19.3	Utredning	62
19.4	Behandling.....	62
19.5	Oppfølging og prognose	63
19.6	Begercellekarsinoid (Goblet cell carcinoid).....	63
	19.6.1 Behandling.....	63
20	KOLON.....	65
20.1	Patologi	65
20.2	Klinisk presentasjon	65
20.3	Utredning	65
20.4	Behandling.....	65
21	REKTUM	66
21.1	Oppfølging og prognose	66
21.2	Patologi	66
21.3	Klinisk presentasjon	66
21.4	Utredning	66
21.5	Behandling.....	67
21.6	Oppfølging og prognose	67
22	UKJENT PRIMÆRTUMOR.....	68
22.1	Patologi	68
22.2	Klinisk presentasjon	68
22.3	Utredning	68
22.4	Behandling.....	68
22.5	Oppfølging og prognose	69
23	METODE OG PROSESS FOR UTARBEIDELSE AV RETNINGSLINJENE	70
23.1	Kunnskapsbasert prosess	71
23.2	Gradering av kunnskapsgrunnlaget	71
23.3	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave.....	72
	23.3.1 Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet	73
23.4	Habilitet.....	74
23.5	Oppdatering av retningslinjene	74
24	VEDLEGG	75
25	REFERANSER.....	77

1 SAMMENDRAG AV ANBEFALINGENE

Evidensgrad

		Evidensgrad
4.2 Genetikk og arvelige syndromer		
<ul style="list-style-type: none">Arvelig årsak må mistenkes og utredes hos pasienter med pankreas-NET i ung alder, ved familiær opphopning av NET, samt ved hormonforstyrrelser som ved MEN1 hos pasienten eller i slekten. Utredning av mulig genetisk årsak til NET skjer i samarbeid med genetiker.		C
6.2 Blodprøver og biomarkører		
<ul style="list-style-type: none">Måling av S-CgA bør gjøres som ledd i primærdiagnostikk av NET og under oppfølging av pasienter som hadde forhøyede verdier ved diagnose-tidspunkt for å vurdere behandlingseffekt, påvise residiv eller progresjon.		C
<ul style="list-style-type: none">Hormonanalyser anbefales som ledd i primærdiagnostikk ved mistanke om symptomer som kan være forårsaket av hormonoverproduksjon.		C
<ul style="list-style-type: none">Måling av 5-HIAA i urin bør gjøres som ledd i primærdiagnostikk ved tynntarms NET eller ved ukjent primærtumor.		C
6.3 Radiologiske undersøkelser		
<ul style="list-style-type: none">Ved primærutredning anbefales dedikert CT (se vedlegg 1) av thorax/abdomen/bekken som førstevalg.		C
<ul style="list-style-type: none">Ved små eller tvetydige lesjoner i lever/pankreas anbefales å supplere med MR og/eller ultralyd lever med kontrast		C
<ul style="list-style-type: none">Ved oppfølging og kontroller anbefales dedikert CT abdomen, alternativt MR av pasienter som er yngre enn 50 år og/eller ved nyresvikt.		D
<ul style="list-style-type: none">Ved saktevoksende svulster må lesjonenes størrelse sammenlignes over en lengre periode.		D

6.4 Nukleærmedisinske undersøkelser	
<ul style="list-style-type: none"> SRI-SPECT skal utføres i primærutredningen ved NET og ved utredning med tanke på PRRT. 	B
<ul style="list-style-type: none"> SRI-SPECT anbefales ikke som en del av den rutinemessige oppfølgingen ved NET. 	D
<ul style="list-style-type: none"> SRI-PET foretrekkes fremfor SRI-SPECT ved NET der metoden er tilgjengelig og det har behandlingsmessige konsekvenser. 	B
<ul style="list-style-type: none"> 18F-FDG PET kan vurderes som en del av primærutredningen ved middels differensierte NET og NEC, og anbefales dersom det har behandlingsmessige konsekvenser. 	C
6.5 Endoskopi og endoskopisk ultralyd	
<ul style="list-style-type: none"> Endoskopi og EUS fra øvre- og nedre GI traktus kan være indisert der primærtumor ikke er påvist ved billeddiagnostikk og/eller for å ta nødvendige vevsprøver. 	D
8.1 Kirurgi	
<ul style="list-style-type: none"> For å hindre frigjøring av endokrine substanser i forbindelse med anestesi eller kirurgi, anbefales perioperativ behandling med somatostatinanalog til pasienter med karsinoid syndrom og til pasienter med tynntarms NET med levermetastaser selv uten karsinoid syndrom. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Perioperativ behandling med somatostatinanalog anbefales også ved kirurgi til pasienter med neuroendokrine metastaser fra ukjent origo. 	D
8.2 Somatostatinanaloger	
<ul style="list-style-type: none"> For å hindre progresjon av sykdommen anbefales somatostatinanaloger som førstelinjes behandling ved alle NET med Ki-67 <10 % der man har dokumentert gjenværende tumorvev etter kirurgisk behandling. 	A
<ul style="list-style-type: none"> Somatostatinanaloger anbefales som symptomlindrende behandling ved funksjonelle NET, uavhengig av ev. progresjon. 	B
8.3 Peptid reseptor radionuklide terapi (PRRT)	
<ul style="list-style-type: none"> PRRT kan tilbys som 2. eller 3. linjes behandling til utvalgte pasienter med NEN med høyt opptak på octreotidscintigrafi. 	B
8.4 Interferon	
<ul style="list-style-type: none"> IFN, alene eller i kombinasjon med SSA, kan vurderes som 3. linjes behandling hos pasienter med tynntarms NET med Ki67<10 % og progresjon på annen behandling. 	C

8.7 Annen medikamentell behandling	
<ul style="list-style-type: none"> • Everolimus anbefales brukt som første eller andre linjes behandling for progressiv gastroenteropankreatisk NET.. 	A
<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib anbefales brukt som første eller andre linjes behandling for progressiv NET utgående fra pankreas. 	A
8.8 Behandling av levermetastaser fra NET	
<ul style="list-style-type: none"> • Leverreseksjon bør foretrekkes framfor mikrobølgeablasjon og radiofrekvensablasjon når det er mulig. 	D
<ul style="list-style-type: none"> • Ved alvorlige endokrine symptomer bør tumorreduserende behandling av levermetastaser vurderes. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Leverarterieembolisering kan vurderes hvis det ikke foreligger portvenetrombose og kirurgi eller RF/MW-behandling er uaktuelt, og metastasene hovedsakelig er lokalisert til lever 	
<ul style="list-style-type: none"> • Radiofrekvensablasjon er ikke anbefalt ved svulster >4 cm. 	D
<ul style="list-style-type: none"> • Til noen få utvalgte pasienter med høyt differensierte svulster og sykdom begrenset til lever, kan levertransplantasjon være aktuell behandling. 	C
9.3 Flatulens	
<ul style="list-style-type: none"> • Hos pasienter med carcinoid syndrom anbefales rutinemessig ekkokardiografi ved diagnositidspunktet, og senere dersom det tilkommer kliniske tegn eller symptomer på hjertesvikt. 	D
<ul style="list-style-type: none"> • Ved påvist karsinoid hjertesykdom anbefales ekkokardiografi årlig, eller hyppigere ved klinisk mistanke om progresjon av hjertesvikt. 	D
11.1 Patologi	
<ul style="list-style-type: none"> • Radikal kirurgi bør vurderes ved lokalisert sykdom. 	D
<ul style="list-style-type: none"> • Ved lokalisert NEC i esofagus bør kjemoradioterapi vurderes framfor kirurgi 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Adjuvant kjemoterapi med Cis/karboplatin bør vurderes etter radikal kirurgi. 	D
<ul style="list-style-type: none"> • Palliativ kjemoterapi bør startes raskt. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Ved Ki67 > 55 %, anbefales platin-basert palliativ kjemoterapi. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Ved Ki67 < 55 % kan andre behandlingsregimer vurderes ut fra Ki67, mitosetall, differensieringsgrad og klinisk aggressivitet. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • 2. linjes palliativ kjemoterapi kan gis ved god allmenntilstand. 	C

14.5 Oppfølging og prognose	
• EUS med FNA anbefales for diagnose og staging av Ø-NEN.	D
• Endoskopisk reseksjon anbefales der tumor er < 1 cm uten lymfeknuter.	D
• Kirurgi vurderes som ved annen øsofagus-cancer når tumor er over >1 cm.	D
15.6 Oppfølging og prognose	
• Ved påvisning av neuroendokrine svulster i ventrikkel anbefales også biopsier av normalt utseende slimhinne for å skille undergrupper.	C
• Ved type 2 ventrikkel NET anbefales utredning for å påvise gastrinom.	D
• Ved type 3 anbefales utredning for å påvise ev. metastaser uansett størrelse av primærtumor.	D
• Ved type 1 og 2 anbefales tumor fjernet dersom de er 10 mm eller større.	C
• Ved type 3 med lokoregional sykdom uten påviste metastaser, anbefales kirurgisk reseksjon uansett størrelse av primærtumor	D
16.5 Oppfølging og prognose	
• Som primærutredning anbefales CT pankreas, EUS og SRI for staging, samt måling av gastrin og CgA i serum.	D
• Ved påvisning av gastrinom, spesielt ved multiple svulster, bør pasienten utredes med tanke på MEN1 syndrom.	C
• NET under 1–2 cm kan vanligvis fjernes endoskopisk.	C
• NET over 1–2 cm reiseres kirurgisk.	D
• Pasienter med gastrinom som ikke kan opereres radikalt, behandles med PPI.	C
17.7 Oppfølging og prognose	
• CT thorax og CT/MR abdomen med dedikerte bilder av pancreas, samt SRI, utføres ved primærdiagnose for staging og før kirurgisk behandling.	C
• Måling av spesifikke hormoner utføres ved mistanke om hormonproduserende tumor	D
• Ikke funksjonelle P-NET <1,5–2.0 cm kan observeres etter en initial vurdering av vekstpotensial ved biopsi eller bildekontroll, initialt med 3 mnd. intervall.	C
• Ved pankreas NET med ikke resektable metastaser er det aktuelt å vurdere fjerning av primærtumor dersom den er distalt lokalisert.	C
• Ved ikke resektabel metastatisk sykdom er SSA, kjemoterapi, everolimus, sunitinib og PRRT aktuelle behandlingsregimer.	B, C

18.5 Oppfølging og prognose	
<ul style="list-style-type: none"> • Kartlegging av sykdomsutbredelse gjøres primært med CT med arteriel fase, (eventuelt MR) og SRI. Endoskopiske undersøkelser gjøres etter behov. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Tumormarkørene CgA målt i serum, og 5-HIAA i urin, hører med i utredning av tynntarms NET 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Hos pasienter med carcinoid syndrom anbefales ekkokardiografi ved diagnosetidspunktet 	D
<ul style="list-style-type: none"> • Reseksjon av primærtumor med eventuelle lokale glandelmetastaser og levermetastaser anbefales dersom dette kan gjøres radikalt. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Reseksjon av primærtumor og krøsmetastaser anbefales også ved avansert sykdom, dersom det kan bedre symptomer, pasienten har lang forventet levetid og pasientens allmenne tilstand ellers tillater det. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Somatostatinanaloger anbefales som førstelinjes medikamentell behandling ved gjenværende tumorvev. 	A
<ul style="list-style-type: none"> • PRRT er anbefalt som andrelinjes behandling ved tynntarms NET med høyt opptak på octreotidscintigrafi og utbredt sykdom. 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Everolimus vurderes ved progresjon av sykdom, men da som regel etter at annen behandling er forsøkt. 	A
19.6 Begercellekarsinoid (Goblet cell carcinoid)	
<ul style="list-style-type: none"> • Appendiks-NET av typen G1 eller G2 som er under 1 cm i diameter og uten innvekst i blodkar eller mesoappendiks, ikke lokalisert til basis og fjernet med frie reseksjonsrender, regnes som radikalt operert ved appendektomi og krever ingen videre utredning eller oppfølging. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Ved alle NEC og lokalisert sykdom, er det indikasjon for hemikolektomi med glandeldisseksjon. 	D
<ul style="list-style-type: none"> • Det er indikasjon for hemikolektomi med glandeldisseksjon ved G1 og G2 svulster dersom: 	
<ul style="list-style-type: none"> • Begercellekarsinoid behandles og følges i hovedsak på samme måte som kolorektalt adenocarcinom. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Før hemikolektomi bør det gjøres CT thorax, CT/MR abdomen, samt SRI, for å utelukke fjernmetastasering. 	D

21.1 Oppfølging og prognose	
<ul style="list-style-type: none"> CT thorax og abdomen med arteriel fase, eventuelt MR, anbefales for kartlegging av sykdomsutbredelse. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Ved G3 svulster (NEC) anbefales 18FDG-PET for utredning med tanke på metastaser. 	C
<ul style="list-style-type: none"> G3 og G1/G2 svulster behandles kirurgisk som adenocarcinomer dersom de kan behandles kurativt. 	D
<ul style="list-style-type: none"> Metastastisk G1/G2 svulster behandles etter samme prinsipper som for tynntarms NET. 	D
21.6 Oppfølging og prognose	
<ul style="list-style-type: none"> CT med arteriell fase, (eventuelt MR) og SRI anbefales for kartlegging av sykdomsutbredelse. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Ved G3 svulster (NEC) anbefales 18FDG-PET for utredning med tanke på metastaser. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Endoskopisk ultralyd (EUS) anbefales for svulster mellom 8–20 mm for å vurdere om det foreligger innvekst i muscularis propria. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Rektale NET < 2 cm kan fjernes endoskopisk dersom det ikke påvises innvekst i muscularis propria. 	B
<ul style="list-style-type: none"> Rektale NET >2 cm, eller med innvekst i muscularis propria, fjernes kirurgisk. 	B
<ul style="list-style-type: none"> Radikalt fjernede rektale NET <1 cm trenger ingen ytterligere utredning eller oppfølging. 	B
22.5 Oppfølging og prognose	
<ul style="list-style-type: none"> Ved NET uten kjent origo skal primær tumor forsøkes lokalisert. 	D
<ul style="list-style-type: none"> Kirurgi skal vurderes etter retningslinjer som ved NET med kjent origo. 	D
<ul style="list-style-type: none"> Valg av medisinsk behandling av NET med ukjent origo kan baseres på Ki67 index og SRI-opptak. 	D

2 FORKORTELSER

ATCH	Adrenocorticotropic hormon
BSC	Beste symptomlindrende behandling
CgA	Kromogranin A
CT	Computer tomografi
EC	Enterokromaffin
ECL	Enterokromaffin lignende
ENETS	«European Neuroendocrine Tumor Society»
EMR	Endoskopisk mukosal reseksjon
ESD	Endoskopisk submukosal disseksjon
EUS	Endoskopisk ultralyd
FDG	Druesukkerforbindelse (fluor-18-merket deoksyglukose/18F-FDG).
FNA	Finnålsaspirasjon
G-NET	Nevroendokrin svulst/tumor i magesekk
GEP	Gastroenteropankreatisk
GFR	Glomerulo filtrasjons rate
GI	Gastrointestinal
HPF	Store synsfelt
IFN	Interferon
IHC	Immunohistokjemi
ISL2	ISL LIM homeobox 2
KI67	Proliferasjons markør
MDT	Multidisiplinært team
MEN	Multiple endokrine neoplasi
MR	Magnet resonans tomografi
mTOR	En proteinkinase essensiell for cellyklusprogresjon
MW	Mikrobølge-ablasjon
NE	Nevroendokrine
NEC	Nevroendokrint karsinom
NEN	Nevroendokrine neoplasi
NET	Nevroendokrin svulst/tumor
NET- G1	Nevroendokrin svulst grad 1
NET- G2	Nevroendokrin svulst grad 2

NET- G3	Nevroendokrin svulst grad 3
NNTG	Norsk nevroendokrin tumorgruppe
NSE	Neuron spesifikk enolase
P-NET	Nevroendokrin svulst/tumor i pankreas
PET	Positron emisjon tomografi
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PP	Pankreatisk polypeptid
PPI	Protonpumpe hemmer
PRRT	Pepid reseptor radionukleide terapi
RESCIST	«Response evaluation criteria in solid tumors»
RE	Radioembolisering
RF	Radiofrekvens ablasjon
RR	Responstrate
SI-NET	Nevroendokrin svulst i tynntarm
SPECT	«Single Photon Emission Computed Tomography»
SRI	Somatostatin reseptor bildediagnostikk
SRS	Somatostatin reseptor scintigrafi
SSA	Somatostatin analog
SSTR	Somatostatin reseptor
STZ	Streptozocin
TACE	Transarteriell kjemoembolisering
TAE	Transarteriell embolisering
TEM	Transanal endoskopisk mikrokirurgi
TNM	Klassifikasjonssystem for maligne svulster (T = svulst, N = lymfeknute, M = metastase)
UICC	«Union for International Cancer Control»
UL	Ultralyd (US)
VHL	Von Hippel Lindaus syndrom
VIP	Vasoaktivt intestinalt peptid
WHO	Verdens helse organisasjon
Z-E	Zollinger-Ellison syndrom
5-FU	5-fluorouracil
5-HIAA	5-hydroksyindoleddisyre

U = urin, S = serum, P = plasma

3 INNLEDNING

Nevroendokrine neoplasmer (NEN) inkluderer både de høyt differensierte nevroendokrine svulster (NET) og lavt differensierte nevroendokrine karsinomer (NEC), og utvikles fra stamceller eller direkte fra hormonproduserende celler. Tidligere ble NET ofte kalt «karsinoider». Dette uttrykket brukes nå lite.

Hormonproduserende celler finnes overalt i kroppen, og nevroendokrine svulster kan følgelig oppstå i de fleste organer.

Over de siste 20 år har forekomsten av NET i Norge økt ca. 30 %, mens forekomsten av NEC er ganske uendret. Årlig diagnostiseres ca. 370 NET, hyppigst utgående fra fordøyelsessystemet, oftest tynntarm, bukspyttkjertel eller blindtarmsvedheng (appendiks). Det diagnostiseres ca. 400 NEC per år hvorav ca. 90 % er små- og storcellede lungekarsinomer, resten oppstår hovedsakelig i fordøyelsessystemet (1). Dette handlingsprogrammet omhandler NEN utgått fra fordøyelsessystemet. NEN utgått fra lunge omtales i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (2).

Symptomene er som for andre kreftsvulster i fordøyelsessystemet, men de høyt differensierte svulstene kan produsere symptomgivende hormoner. De lavt differensierte svulstene produserer svært sjelden symptomgivende hormoner.

For å kunne gi riktig behandling og oppfølging er det særdeles viktig å fastslå svulstenes differensieringsgrad på diagnosedet tidspunktet. Pasienter med høyt differensierte svulster og uhelbredelig spredning kan leve med sin kreftsykdom i årevis, mens pasienter med lavt differensierte svulster har dårlig prognose og lever ofte kun i få måneder uten behandling. Dersom sykdommen er lokalisert, skal alltid kirurgi vurderes initialt med kurasjon som mål.

Utredning og behandling er prinsipielt som for andre kreftsykdommer, men enkelte undersøkelsesmetoder, som somatostatinreseptor påvisning og behandlingsmodaliteter som somatostatinanaloger, er spesielle for denne svulsttypen.

Retningslinjene er med tillatelse fra Nordic Neuroendocrine Tumour Group, utarbeidet med basis i de nordiske retningslinjene for nevroendokrine svulster i fordøyelsessystemet publisert i 2014 (3). Innhold og tekst i dette handlingsprogrammet er i prosessen omarbeidet nokså betydelig i forhold til de nordiske retningslinjene.

4 GENERELT OM NEUROENDOKRINE NEOPLASMER

4.1 Epidemiologi

Nyere epidemiologiske studier viser en økende forekomst av neuroendokrine neoplasmer (NEN), og om lag 20 % av alle NEN er lokalisert til fordøyelseskanalen (1;4–6). Likevel utgjør NEN kun 1,0–1,5 % av svulstene i fordøyelsesystemet (7;8). De neuroendokrine svulstene i fordøyelses-systemet er hyppigst lokalisert i tynntarmen (~30 %) og appendiks (24 %), men er også relativt hyppige i pankreas (16 %) (4). Data fra større registre er fortsatt noe usikre, da kodingen av NEN i de forskjellige diagnose-systemene har delvis manglet, vært uklar og heller ikke konsistent.

Ved diagnose er median alder 65 år, med unntak av pasientene med NEN i appendiks og rektum som er yngre (4). Data fra 70-tallet anga en årlig insidens på omlag 1,0/100 000, mens i tidsrommet 2003–2007 hadde det økt til 3,0/100 000. Nye tall fra Norge viser en årlig insidens av GEP-NENs på 4,1–5,8/100 000 (1;4).

Den økende forekomsten av neuroendokrine svulster kan ha flere forklaringer. Klinikere og patologer er blitt mer årvåkne for diagnosen. Diagnostiske metoder er blitt forbedret (9). Svulstene er inkludert i klassifiseringssystemer og blir rapportert mer korrekt og komplett til nasjonale eller regionale registre. Endringer i demografien med en større andel eldre i befolkningen, kan også være et bidrag til en økning av forekomsten, men en reel økning av forekomsten av GEP-NENs er ikke usannsynlig.

Prevalensen av GEP-NENs har vært angitt å være opptil 35/100 000. Av pasienter med kreft i fordøyelsestrakten er det kun kolorektalcancer som har en høyere prevalens i befolkningen. Denne høye prevalensen skyldes at pasienter med NET ofte lever lenge med sykdommen. På diagnosetidspunktet har over halvparten av NEN-pasientene lokalisert sykdom, mens de resterende har regional sykdom eller har avansert sykdom med påviste fjernmetastaser.

4.2 Genetikk og arvelige syndromer

GEP NET kan være en del av arvelige syndromer, særlig NET i pankreas og duodenum (10). De vanligste arvelige formene er multippel endokrin neoplasi type 1 (MEN1) og von Hippel Lindaus syndrom (VHL). Pasienter med neurofibromatose type 1 og Carneys complex har økt forekomst av NET. Det er registrert enkelte familier med opphopning av tynntarms-NET (11).

Ved MEN1 er det mutasjoner i tumor suppressor gen *MEN1* som koder for proteinet menin. Dette gir økt risiko for særlig primær hyperparathyreoidisme, hypofyseadenomer og pankreas-NET. NET med utgangspunkt i andre organer forekommer også ved dette syndromet.

Ved VHL er VHL-supressorgenet mutert. Dette gir opphav til en rekke tumormanifestasjoner, blant annet pankreas-NET.

Arvelig årsak må mistenkes og utredes hos pasienter med pankreas-NET i ung alder, ved familiær opphopning av NET, samt ved hormonforstyrrelser som ved MEN1 hos pasienten eller i slekten. Utredning av mulig genetisk årsak til NET skjer i samarbeid med genetiker.

Anbefalinger

- Arvelig årsak må mistenkes og utredes hos pasienter med pankreas-NET i ung alder, ved familiær opphopning av NET, samt ved hormonforstyrrelser som ved MEN1 hos pasienten eller i slekten. Utredning av mulig genetisk årsak til NET skjer i samarbeid med genetiker. (C)

4.3 Forebygging

Foruten enkelte arvelige syndromer som skyldes mutasjoner i enkeltgener, er lite kjent om hva som forårsaker nevroendokrine neoplasmer.

I epidemiologiske studier synes det å være en viss økt risiko for enkelte former for nevroendokrin kreft hos røykere (12). Utover dette er det ikke påvist disponerende faktorer som muliggjør målrettet forebygging.

5 FORLØPSTIDER

Fra 12.05.2015 ble Pakkeforløp for neuroendokrine svulster innført i helsetjenesten.
www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/pakkeforlop-for-neuroendokrine-svulster

5.1 Om Pakkeforløp for kreft

Pakkeforløp for kreft skal gi forutsigbarhet og trygghet for pasient og pårørende, og er standard pasientforløp som beskriver organisering av utredning og behandling, kommunikasjon/dialog med pasient og pårørende samt ansvars plassering og konkrete forløpstider. Pakkeforløpet starter når et helseforetak eller privat ideelt sykehus mottar en henvisning med begrunnet mistanke om kreft, eller når helseforetaket selv starter utredning med begrunnet mistanke om kreft.

Formålet med Pakkeforløp for kreft er at pasienter skal oppleve et godt organisert, helhetlig og forutsigbart forløp uten unødvendig ikke-medisinsk begrunnet forsinkelse i utredning, diagnostikk, behandling og rehabilitering.

Forløpstidene i pakkeforløpet beskriver den maksimale tiden de ulike fasene i forløpet bør ta for et flertall av pasientene. Forløpstidene angis i kalenderdager. De enkelte fasenes forløpstid legges til slutt sammen til en samlet forløpstid, som angir tiden fra henvisning er mottatt til start behandling. Med utgangspunkt i pakkeforløpet skal et individuelt forløp tilrettelegges for hver enkelt pasient.

De regionale helseforetakene har det overordnede ansvaret for å sikre at pakkeforløpene med forløpstidene blir implementert og fulgt opp. Forløpstidene er normerende og er ikke en pasientrettighet. Fortsatt er det lovmessige grunnlaget pasientrettighetsloven § 2-2 og forskrift om prioritering av helsetjenester. Av og til vil det av faglige grunner være noen pasienter som ikke kan utredes ferdig innen normert forløpstid for oppstart av første behandling.

5.2 Forløpstider for neuroendokrine svulster

I Pakkeforløp for neuroendokrine svulster er det utarbeidet følgende forløpstider ved mistanke om eller biotisk verifisert neuroendokrin svulst, høyt og middels differensiert (**G1-2**):

Fra henvisning mottatt til første fremmøte utredende avdeling		14 kalenderdager
Fra første fremmøte i utredende avdeling til avsluttet utredning (beslutning tas)		21 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Kirurgisk behandling	21 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Medikamentell behandling	21 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Strålebehandling	21 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Kirurgisk behandling	56 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Medikamentell behandling	56 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Strålebehandling	56 kalenderdager

Er neuroendokrint karcinom lavt differensiert, **G3**, verifisert ved biopsi – eller dette ikke kan utelukkes – skal forløpstidene være vesentlig kortere enn de oppsatte.

I pakkeforløpet for neuroendokrine svulster er NEC spesifisert i teksten under tabellene for forløpstidene for NET i de enkelte kapitlene om inngang, utredning og behandling.

[Pakkeforløp for neuroendokrine svulster](http://www.helsedirektoratet.no) finnes på Helsedirektoratets nettsider www.helsedirektoratet.no.

Det er utarbeidet en egen diagnoseveileder for fastleger for inngang til pakkeforløpet.

[Diagnoseveiledere](http://www.helsedirektoratet.no) finnes på www.helsedirektoratet.no.

Det er også utarbeidet pasientinformasjonsskriv, som finnes på www.helsedirektoratet.no.

6 DIAGNOSTIKK OG UTREDNING

Man kan få mistanke om neuroendokrin kreft ut fra anamnesen, spesielt ved hormonelle symptomer. Det er ikke uvanlig at mistanken om neuroendokrin svulst utløses på bakgrunn av funn i forbindelse med utredning for andre tilstander.

Ved begrunnet mistanke om neuroendokrin svulst har utredningen som mål å avklare følgende forhold:

1. Diagnose
2. Stadielinndeling
3. Operabilitet

Sykehus med spesialkompetanse, vanligvis regionsykehus, er ansvarlig for utredningsforløpet og vurdering i tverrfaglig møte. Undersøkelsene kan utføres enten på lokalsykehus eller ved regionalt senter for neuroendokrine svulster.

For alle pasienter skal det utføres detaljert anamnese, klinisk undersøkelse og blodprøvestatus. Ved symptomer på karsinoid syndrom må en være spesielt oppmerksom på kliniske tegn og symptomer på hjertesvikt og bilyd over hjertet.

6.1 Symptomer

NET har ofte ingen symptomer i tidlig fase da svulstene er små og vokser langsomt. Symptomene kommer først når tumor når en viss størrelse, vokser inn i nærliggende vev eller begynner å produsere hormoner. Symptomene kan være generelle eller relatert til hvor tumor er lokalisert.

6.1.1 Hormonelle syndromer

NET i pankreas og duodenum kan produsere ulike typer hormoner som kan gi symptomer som beskrevet i tabellen under. Ved NEC er hormonelle symptomer sjeldent og pasientene har generelle symptomer som ved annen høygradig malign sykdom.

Tabell 1: Symptomer ved NET i pankreas og duodenum, avhengig av type hormonproduksjon

	Aktiv substans	Incidens*	Assosiert til MEN %	Symptomer
Insulinom	Insulin	1–3	4–5	Hypoglykemi
Gastrinom	Gastrin	0.5–2	20–25	Ulcus sykdom, refluks, diaré
Somatostatinom	Somatostatin	–	45	Diabetes, gallestein, diaré
VIPom	Vasoaktivt intestinal peptid	0.05–0.2	6	Diaré, hypokalemi
Glukagonom	Glukagon	0.01–0.1	1–20	Erytem, diabetes

* Nye tilfeller/10⁶ innb./år. Etter Jensen RT (13)

Det karsinoide syndrom

Det karsinoide syndrom forårsakes av frigjøring av hormoner (spesielt serotonin), i hovedsak fra svulster utgått fra tynntarm, og karakteriseres av diaré, «flushing», og sjeldnere astma. Syndromet ses hos <30 % av pasienter på diagnosetidspunktet. Syndromet ses oftest når det foreligger levermetastaser eller når det foreligger metastaser som omgår leverens metabolisme og frigjør hormoner direkte til den systemiske sirkulasjon (For eksempel ved metastaser til ovarier, mediastinum eller retroperitonealt). Det karsinoide syndrom kan også skyldes hormonfrigjøring fra primære lunge-NET. Når det gjelder karsinoid hjertesykdom, se kap. 10.

6.2 Blodprøver og biomarkører

Blodprøver ved begrunnet mistanke om nevroendokrin svulst omfatter hematologisk status, samt nyre- og leverprøver: Hb, leukocytter, trombocytter, kreatinin, elektrolytter, INR, ALAT, ASAT, ALP, GT, bilirubin.

Nyrefunksjon er av betydning for gjennomføring av radiologiske undersøkelser med i.v. kontrast og eventuell senere behandling med kjemoterapi eller radionuklidterapi (PRRT). Kartlegging av leverfunksjon er spesielt viktig dersom det foreligger levermetastaser.

6.2.1 Kromogranin A

Mellom 60 og 80 % av NET-pasientene har økte S-CgA-verdier (14). Høye nivåer gjenspeiler tumorbyrde og er forbundet med dårligere prognose (15). Måling av CgA kan være nyttig i diagnostisering, vurdering av behandlingseffekt og for påvisning av progresjon eller residiv (16). Forhøyet CgA-verdi er imidlertid ikke spesifikt for NET. Kronisk atrofisk gastritt, behandling med protonpumpehemmer, nyre-, lever- og hjertesvikt, samt andre krefttyper, kan gi forhøyede verdier (17). Man får mer stabile resultater dersom blodprøven tas fastende (18). Det finnes flere analysemetoder for CgA og de kan ha ulik sensitivitet og spesifisitet (19).

Ved NEC finnes det ingen etablerte biomarkører.

6.2.2 Hormoner

Ved mistanke om hormonelle symptomer måles det hormon som ved overproduksjon kan forårsake de konkrete symptom. Aktuelle hormoner er gastrin, insulin, c-peptid, pro-insulin, glukagon, VIP, pankreatisk polypeptid (PP), somatostatin, ACTH og kalsitonin.

6.2.3 5-HIAA

5-hydroksyindoleddisyre (5-HIAA) er et nedbrytningsprodukt av serotonin. Forhøyede verdier finnes hos 70–75 % av pasienter med NET i tynntarm. Tradisjonelt er 5-HIAA målt i 24 timers samleurin. Måling i morgenurin synes imidlertid å gi sammenlignbare resultater (20). Måling av 5-HIAA i urin krever diettrestriksjoner (unngå serotoninrik kost).

En ny metode for måling av 5-HIAA i blodet er nå utviklet og er under validering (21;22). Måling av 5-HIAA anbefales ved påvisning av tynntarms NET eller ved ukjent primærtumor.

Anbefalinger

- Måling av S-CgA bør gjøres som ledd i primærdiagnostikk av NET og under oppfølging av pasienter som hadde forhøyede verdier ved diagnosetidspunkt for å vurdere behandlingseffekt, påvise residiv eller progresjon. (C)
- Hormonanalyser anbefales som ledd i primærdiagnostikk ved mistanke om symptomer som kan være forårsaket av hormonoverproduksjon. (C)
- Måling av 5-HIAA i urin bør gjøres som ledd i primærdiagnostikk ved tynntarms NET eller ved ukjent primærtumor. (C)

6.3 Radiologiske undersøkelser

Detaljert informasjon om lesjonenes størrelse i henhold til de formelle responsevurderingskriterier for solide svulster (RECIST 1.1), bør være inkludert i den radiologiske rapporten for objektivt å kunne måle endringer i sykdomsutviklingen. Siden høyt og middels differensierte svulster (NET) vokser sakte, er det viktig å sammenligne lesjonenes størrelse over en lengre periode.

Tabell 2. RECIST-kriterier for responsvurdering av mål-lesjoner

(Med mållesjoner menes at man velger maks 5 lesjoner totalt (maks 2 per organ) som man følger fra gang til gang)

Respons-kategori	RECIST 1.1
Komplett respons (CR)	Alle mål-lesjoner er forsvunnet, samt reduksjon av patologiske lymfeknuters kort-akse til <10 mm
Partiell respons (PR)	≥30 % reduksjon av summen av lengste diametere av mål-lesjoner
Stabil sykdom (SD)	Verken partiell respons eller progredierende sykdom
Progredierende sykdom (PD)	≥20 % økning (≥5 mm absolutt økning) i summen av lengste diametere, sammenlignet med minste sum av lengste målsatte diametere siden start av behandling

Tabell 3. RECIST-kriterier for responsvurdering av non-mållesjoner

(Lesjoner man ser er der, men som ikke er valgt ut som mållesjoner primært)

Respons-kategori	RECIST 1.1
Komplett respons (CR)	Alle non-mållesjoner er forsvunnet, samt normalisering av tumor-markører, samt reduksjon av alle lymfeknuters kort-akse til <10 mm
Non-komplett respons eller non-progredierende sykdom	Tilstedeværelse av en eller flere non-mållesjoner og/eller tumormarkør-nivå fortsatt over normalnivå
Progredierende sykdom (PD)	Tilkomst av en eller flere nye lesjoner, og/eller økning i størrelse av en eller flere non-mållesjoner som gir en økning av total sykdomsbyrde

Tabell 2 og 3: adaptert fra «Revised recist guideline version 1.1» (23)

6.3.1 CT

Computer tomografi er standard ved primærdiagnostikk og oppfølging av NEN. En dedikert protokoll for CT med arteriell og portovenøs fase er avgjørende for å visualisere og karakterisere NEN. Det anbefales på diagnosetidspunktet å skanne thoraks, abdomen og bekken for primærtumor og/eller metastaser (24).

6.3.2 MR

Magnetisk resonans tomografi (MR) gir ofte en bedre visualisering og karakterisering av små lever- og pankreaslesjoner. Bruk av MR i oppfølging og kontroller kan være en fordel for å redusere stråledosen, særlig hos unge pasienter med en forventet lang oppfølgingstid. I tillegg kan MR fremstille lesjonene også uten bruk av intravenøst kontrastmiddel og kan derfor brukes hos pasienter med nyresvikt.

6.3.3 Ultralyd

Ultralyd lever med kontrast er nyttig for karakterisering av solitære lesjoner og for avklaring av enkelte tvetydige lesjoner (25).

Anbefalinger

- Ved primærutredning anbefales dedikert CT (se vedlegg 1) av thorax/abdomen/bekken som førstevalg. (C)
- Ved små eller tvetydige lesjoner i lever/pankreas anbefales å supplere med MR og/eller ultralyd lever med kontrast (C)
- Ved oppfølging og kontroller anbefales dedikert CT abdomen, alternativt MR av pasienter som er yngre enn 50 år og/eller ved nyresvikt. (D)
- Ved saktevoksende svulster må lesjonenes størrelse sammenlignes over en lengre periode. (D)

6.4 Nukleærmedisinske undersøkelser

6.4.1 Somatostatin reseptor bildediagnostikk (SRI)

Metoden anvender en radioaktivt merket somatostatinanalog til å påvise somatostatinreseptor positivt vev. Svulster med ingen eller lav tetthet av somatostatinreseptorer (SSTRs) lar seg ikke påvise med SRI. SRI utføres som en helkroppundersøkelse, enten som Single Photon Emission Computed Tomography (SRI-SPECT) eller som Positron Emission Tomography (SRI-PET). SPECT og PET utføres sammen med CT.

SRI-SPECT (ofte kalt Octreotidsintigrafi eller Octreoscan) utføres rutinemessig som en del av primærutredningen av NET, eller som utredning av pasienter som kan egne seg for peptid reseptor radionuklide terapi (PRRT) (se punkt 8.3). SRI har ingen rutinemessig plass i oppfølgingen av NET.

Selv ved reseptor positivt vev, kan det være vanskelig å påvise opptak i lesjoner som er mindre enn 10 mm ved SPECT. Sensitiviteten synes å være bedre ved SRI-PET, men også ved denne metoden er det vanskelig å påvise svulster som er mindre enn 5 mm. SSTRs uttrykkes også i andre vev, og differensialdiagnoser må vurderes for å unngå «falske positive» resultater, slik som inflammasjon eller andre krefttyper.

Det er ikke nødvendig å seponere somatostatinanalog behandling (SSA) før SRI.

6.4.2 Radiofarmaka ved SRI

SRI tracere har affinitet hovedsakelig til SSTR type 2. De forskjellige tracere har også affinitet i varierende grad til SSTR type 3 og 5.

Octreoscan med 111-Indium er etablert som standard SPECT-tracer. Technetium baserte tracere er nå tilgjengelig som et alternativ ved SPECT/CT undersøkelser.

Flere PET tracere er i den seinere tid blitt tilgjengelig for SRI. De vanligst brukte PET-tracere består av en somatostatin analog merket med 68-Gallium. 64-Cu (kopper) kan også anvendes.

SRI-PET/CT er mer sensitiv enn SPECT/CT grunnet høyere affinitet til reseptorer og bedre romlig oppløsning, og foretrekkes der den er tilgjengelig (26).

68-Gallium PET er nylig blitt tilgjengelig i Norge (Haukeland sykehus) og kommer fremover sannsynligvis til å ta over for octreotidscintigrafi som ledd i primærdiagnostikken når metoden blir mer utbredt.

18F-DOPA, 11C-HED er eksempler på andre tilgjengelige PET-tracere. Disse er egnet ved tumorer fra det sympatiske nervesystemet, som f.eks. feokromocytom, paragangliom og neuroblastom.

6.4.3 18F-FDG PET/CT

18F-FDG PET er lite egnet ved NET og utføres ikke rutinemessig ved G1 tumorer. 18F-FDG PET kan imidlertid gi verdifull informasjon om stadieinndeling og prognose ved G3 tumorer (NEC) (27), og også for G2 tumorer, samt i noen tilfeller for G1-tumores med uventet tumorprogresjon/aggressiv sykdom.

Anbefalinger

- SRI-SPECT skal utføres i primærutredningen ved NET og ved utredning med tanke på PRRT. **(B)**
- SRI-SPECT anbefales ikke som en del av den rutinemessige oppfølgingen ved NET. **(D)**
- SRI-PET foretrekkes fremfor SRI-SPECT ved NET der metoden er tilgjengelig og det har behandlingsmessige konsekvenser. **(B)**
- 18F-FDG PET kan vurderes som en del av primærutredningen ved middels differensierte NET og NEC, og anbefales dersom det har behandlingsmessige konsekvenser. **(C)**

6.5 Endoskopi og endoskopisk ultralyd

Endoskopiske prosedyrer kan være aktuelt for å finne primærtumor, ta biopsier og for kartlegging av lesjoner før valg av behandlingsstrategi. Enkelte NET blir funnet tilfeldig ved endoskopi utført på annen indikasjon.

Gastroskopi gjøres for å avklare om det foreligger eller kartlegge utbredelse av NET i ventrikel eller duodenum.

Ileokoloskopi brukes for å lete etter primærtumor i terminale ileum (tynntarms NET).

Kapselendoskopi brukes for å lete etter primærtumor i tynntarm. Tarmobstruksjon må da være utelukket på forhånd med CT eller prøve kapsel.

Øvre og nedre enteroskopi brukes når man på forhånd har en idé om lokalisasjonen til tumor på bakgrunn av annen diagnostikk. Det er kun tilgjengelig ved enkelte universitetssykehus.

Endoskopisk ultralyd (EUS) brukes primært til staging av lesjoner i øsofagus, ventrikel, duodenum, pankreas og rektum. EUS kan også brukes til å ta vevsprøver av lesjoner som ligger tett opptil tarmkanalen. Finnålsaspirasjon (FNA) til cytologi kan være nyttig i diagnostikken når det ikke er mulig å få tatt ordinære biopsier.

Anbefalinger

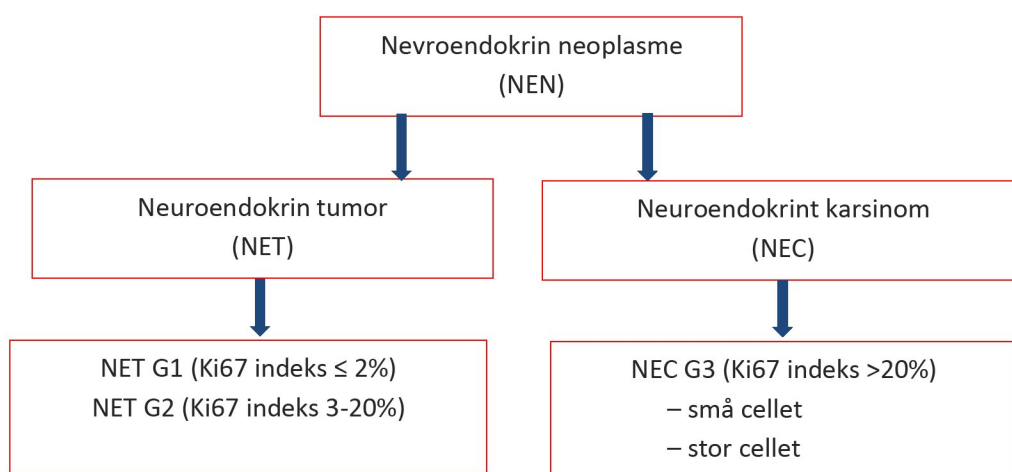
- Endoskopi og EUS fra øvre- og nedre GI traktus kan være indisert der primærtumor ikke er påvist ved billeddiagnostikk og/eller for å ta nødvendige vevsprøver. (D)

7 PATOLOGI, KLASSIFIKASJON OG STADIEINNDELING

Diagnosen stilles etter en samlet vurdering av tumors vekstmønster, cellemorfologi og immunhistokjemi. Et minstekrav til et patologisvar er en morfologisk beskrivelse med tanke på differensieringsgrad (høyt eller lavt differensiert) og fargning med immunhistokjemiske markører for kromogranin A (CgA), synaptofysin og Ki67 (28). Ved Ki67 > 20 % skal det også angis cellemorfologi (små-cellet eller stor-cellet). Biopsi eller resektat anbefales for vurdering av proliferasjonsindeks med Ki67. Ki67 indeks er vanskelig å estimere basert på et finnålsaspirat. Neuron spesifikk enolase (NSE) og N-CAM (CD56) regnes som lite spesifikke markører og bør ikke brukes alene i diagnostikken (29).

7.1 Klassifikasjon

Gastroenteropankreatiske neuroendokrine neoplasmer (GEP-NEN) klassifiseres i henhold til gjeldende WHO-klassifikasjonen fra 2010 og er skjematisk fremstilt i figur 1 (30). I henhold til WHO-klassifikasjonen deles NEN inn i neuroendokrine tumores grad 1 og 2 (NET G1 og G2) og neuroendokrine karsinomer (NEC). NET er høyt differensierte NEN, og NEC er lavt differensierte NEN. GEP-NEN kan stadieinndeles i henhold til gjeldende UICCs TNM-klassifikasjon (31;32) og ESMO-guidelines (33) (basert på ENETS TNM-klassifikasjon). Med tanke på kvalitet i fremtidig forskning og registrering, er det anbefalt å bruke TNM-stadieinndeling også for NET/NEC pasienter.



Figur 1. Skjematisk fremstilling av WHO-klassifikasjon av 2010 (30) for gradering av NEN

For pankreas NENs har det nylig (2017) kommet en revidert klassifisering der man har tatt inn en ny gruppe definert som høyt differensierte svulster med Ki 67 >20 %, NET G3, siden denne gruppen skal behandles annerledes enn de lavt differensierte (NEC) (34).

7.1.1 Morfologi og immunhistokjemi

Nevroendokrine svulster (NET) G1-2

Ved NET er tumor bygget opp av ensartede celler med morfologi som likner normale neuroendokrine (NE) celler i gastrointestinal (GI) traktus. Tumorcellene danner gjerne organoide reder og trabekler.

Neuroendokrint karsinom (NEC)

Ved NEC G3 er tumor bygget opp av små, mellomstore eller store celler med udifferensiert vekstmønster eller med vekstmønster som kan minne om NET (30).

For pankreas NENs er de høy differenserte med Ki 67 > 20 % nå klassifisert som NET G3.

MANEC («*mixed adenoneuroendocrine carcinoma*») består av to ulike tumorkomponenter som morfologisk likner adenokarsinom og NEC. Hver tumorkomponent utgjør 30–70 % av tumor. I tilfeller der mindre enn 30 % av tumor har NE-differensiering klassifiseres de som adenokarsinom med neuroendokrin differensiering, og i tilfeller der mer enn 70 % av tumor har neuroendokrin differensiering, klassifiseres de som NEC med adenocarcinom differensiering.

Små-cellet GEP NEC likner morfologisk på småcellet karsinom i lunge, og har gjerne negativ immunreaksjon for antistoff mot CgA. Disse svulstene kan i tillegg ha kun fokal positiv eller negativ reaksjon for synaptofysin. I tilfeller hvor både CgA og synaptofysin er negativ, er diagnosen småcellet NEC en eksklusjonsdiagnose.

Stor-cellet NEC er gjerne bygget opp av celler med store og pleomorfe kjerner som danner øyer/flak med eller uten nekroser, men kjertler kan også forekomme. I tilfeller hvor det foreligger lite differensierte GEP karsinomer bør patologene vurdere immunhistokjemiske (IHC) undersøkelser med synaptofysin og CgA for å se etter neuroendokrin differensiering i tumor. NEC viser gjerne sterk positiv reaksjon for synaptofysin og svak positiv eller negativ reaksjon for CgA.

I henhold til WHO-klassifikasjonen fra 2010 er NEC G3 definert som lite differensierte NEN med proliferasjonsindeks > 20 %. Nyere forskning viser imidlertid at denne gruppen er mer heterogen enn tidligere antatt. NORDIC NEC-studien viste at NEN med proliferasjonsindeks > 55 % responderte bedre på platinum basert kjemoterapi sammenliknet med svulstene med proliferasjonsindeks mellom 20–55 %. Denne gruppen hadde likevel kortere median overlevelse sammenliknet med NEN med proliferasjonsindeks mellom 20–55 % (35). Andre studier har vist at svulstene med proliferasjonsindeks > 20 %, men med høyt differensiert morfologi, har bedre overlevelse sammenliknet med svulster med proliferasjonsindeks > 20 % og lite differensiert morfologi (36–38). Sub-gruppen med Ki67 > 20 %, men med høyt differensiert morfologi, utgjør ca. 10 % av tilfellene og forekommer spesielt i pankreas. Slike svulster i pankreas er derfor nylig (2017) omklassifisert til NET G3 (34).

7.1.2 Proliferasjonsindeks Ki67

Vurdering av proliferasjonsindeks ved hjelp av Ki67 er obligatorisk for vurdering av tumor grad (30;39). Ki67 indeks skal vurderes i områder med flest positive kjerner, såkalte «hot-spots». Antall positive celler vurdert i et område med 500–2000 celler angis i prosent. Det er flere måter

å regne ut proliferasjonsindeksen på (40). Proliferasjonsindeksen skal angis med et mest mulig nøyaktig tallestimat (41;42). Dette kan gjøres digitalt, ved hjelp av gitter, eller ved at en printer ut et Ki67 farget snitt fra et «hot-spot» område og teller på papiret (40). I de tilfeller hvor proliferasjonsindeksen er mellom 2 og 3 %, kan en avrunde til nærmeste hele tall og gradere deretter (39). Ki67 viser flere celler i deling sammenliknet med proliferasjonsindeks målt ved mitosetelling per 10 HPF, og det er dessuten vanskelig å identifisere «hot-spots» i tumor uten Ki67. I de tilfeller der Ki67 indeks og antall mitoser per 10 HPF angir ulik grad, er det anbefalt å velge høyeste grad.

Anbefalinger

1. Ved mistanke om NEN er det følgende minimumskriterier til et patologisvar:
 - a) Differenseringsgrad må angis (høyt eller lavt differensiert)
 - b) Immunhistokjemi med CgA, Synaptofysin
 - c) Immunhistokjemisk undersøkelse med Ki67 for vurdering av proliferasjonsindeks «hotspots» med mest mulig nøyaktig tallangivelse
 - d) Ved NEC skal småcellet eller storcellet morfologi angis. **(C)**
2. NEN klassifiseres i henhold til gjeldende WHO-klassifikasjon. **(D)**

8 GENERELT OM BEHANDLING

Utredningen bør konkludere med histologisk undertype/grad (Ki67), stadieinndeling og resektabilitet. Med bakgrunn i utredningen, som også inkluderer en vurdering av pasientens andre sykdommer og aktuelle fysiske tilstand, konkluderes det om pasienten har:

1. Resektabel sykdom
2. Potensielt resektabel sykdom
3. Ikke resektabel sykdom

Etter endt utredning tas klinisk beslutning om anbefalt behandling og om behandlingen har kurativt eller palliativt siktemål. Kirurgi er eneste behandling som kan kurere pasienten. Anatomisk utgangspunkt, utbredelse av sykdommen, differensieringsgrad (Grad 1–3) og symptomer, sammen med pasientens alder, funksjonsnivå og andre sykdommer, danner grunnlaget for behandlingsvalg.

Beslutning tas primært i tverrfaglig møte, men der diagnostikken er klar og videre behandlingsløp er gitt i foreliggende faglige anbefalinger, kan beslutning tas uten et slikt tverrfaglig møte. Endelig beslutning om behandling tas i samråd med pasienten.

Kliniske studier av de ulike behandlingsmodaliteter ved GEP-NET er ofte vanskelige å tolke da populasjonene kan være heterogene både med hensyn til lokalisasjon av primærsvulst og proliferasjonsindeks (Ki67). Sistnevnte er dessuten ikke alltid oppgitt. Det forskningsbaserte dokumentasjonsgrunnlaget for flere av de behandlingsmodaliteter som er aktuelle vil derfor være begrenset.

NEC omtales nærmere i kap.11.

8.1 Kirurgi

Alle pasienter med NEN skal vurderes med tanke på operativ behandling (43;44). Selv om de fleste som opereres for et insulinom i pankreas, NET i appendiks eller i rectum kan helbredes med kirurgi, er det generelt mindre enn 30 % av GEP-NEN pasientene som kan opereres med kurativ intensjon. Sykdomsresidiv er vanlig også etter antatt kurativ kirurgi. Om kirurgi med kurativ intensjon ikke er mulig, kan likevel kirurgi eller annen tumor-reduserende behandling være nyttig for pasienten ved at symptomer relatert til lokoregional tumorvekst eller hormon utskillelse reduseres (43;44). Hvorvidt tumorreduserende kirurgi påvirker overlevelse er usikkert.

8.1.1 Perioperativ behandling med somatostatin analog

For å hindre frigjøring av endokrine substanser i forbindelse med anestesi eller kirurgi, anbefales perioperativ behandling med somatostatin analog til pasienter med karsinoid syndrom (45;46). Dette vil fortrinnsvis gjelde pasienter med metastatisk tyntarms NET. Pasienter uten symptomer eller pasienter med tumor lokalisasjon i f.eks. pankreas, er lite utsatt for karsinoid krise og profylakse synes ikke påkrevd (45;46). Unntak er pasienter med levermetastaser uten karsinoid syndrom. Disse er rapportert å ha forhøyet risiko og bør få infusjon med somatostatinanalog ved kirurgi eller leverarterieembolisering (47). Karsinoid krise kan oppstå til tross for infusjon og også hos asymptomatiske pasienter som ikke får infusjon (47).

Anbefalt administrasjon og doser varierer. Britiske retningslinjer anbefaler infusjon med Octreotid 50µg/t, oppstart 12 timer før kirurgi og varighet 24 til 48 timer etter kirurgi (45).

8.1.2 Profylaktisk kolecystektomi

Langtidsbehandling med somatostatinanaloger (SSA) øker dannelse av galleblærekonkrementer. Disse er vanligvis asymptomatiske. Profylaktisk kolecystektomi er ikke påkrevd, heller ikke ved planlagt leverarterieembolisering. Dersom det er påvist galleblærekonkrementer hos en GEP-NEN pasient som planlegges for abdominal kirurgi, kan samtidig kolecystektomi vurderes (48).

8.1.3 Adjuvant behandling etter kurativ kirurgi

Det er ikke holdepunkter for å gi adjuvant behandling etter kirurgi der det ikke er gjenværende tumorsykdom.

Anbefalinger

- For å hindre frigjøring av endokrine substanser i forbindelse med anestesi eller kirurgi, anbefales perioperativ behandling med somatostatinanalog til pasienter med karsinoid syndrom og til pasienter med tyntarms NET med levermetastaser selv uten karsinoid syndrom. (C)
- Perioperativ behandling med somatostatinanalog anbefales også ved kirurgi til pasienter med neuroendokrine metastaser fra ukjent origo. (D)

8.2 Somatostatinanaloger

De fleste neuroendokrine svulster har somatostatinreseptorer. Somatostatinanaloger brukes både som symptomatisk og veksthemmende behandling. Det er uklart om grad av opptak ved somatostatinreseptor bildediagnostikk (SRI) kan si noe om behandlingsrespons eller ikke, men det er vist at somatostatinanaloger kan ha effekt selv om det ikke er opptak (49). Det foreligger to placebo-kontrollerte randomiserte kliniske studier på pasienter med ikke-resektabel NET som viser at somatostatin analoger har veksthemmende effekt (49;50). I PROMID-studien fant man hos pasienter med NET fra tyntarm at median tid til progresjon var signifikant lengre i gruppen som fikk octerotide LAR (14,3 mnd.) sammenlignet med placebo (6 mnd.). I CLARINET-studien

fant man hos pasienter med ikke-funksjonelle neuroendokrine svulster med forskjellig utgangspunkt at median progresjonsfri overlevelse var signifikant lengre i gruppen som fikk lanreotide autogel (>24 mnd.) sammenlignet med placebo (18 mnd.).

Vanlig dosering av somatostatinanaloger er:

Octreotide LAR 30 mg hver 4. uke eller Lanreotide autogel 120 mg hver 4. uke Ved progresjon av sykdom eller økende symptomer på behandling, er det aktuelt å forkorte intervallene (2–3 uker).

Det er ikke vist noen forskjell mellom de to somatostatinanalogene som er på markedet når det gjelder symptomatisk eller biokjemisk respons (51).

Vanlige bivirkninger av somatostatinanaloger er magesmerter, diaré, kvalme, subcutane knuter på injeksjonssted og dannelse av gallesteiner. Diaré kan være forårsaket av redusert eksokrin funksjon av pankreas som kan motvirkes ved å gi tilskudd av pankreasenzymer. Man må også være oppmerksom på at glukosenivåer og insulinbehov kan endres hos diabetikere ved bruk av somatostatinanalog. Det har vært vanlig å gi prøvedoser med hurtigvirkende somatostatinanalog før oppstart med langtidsvirkende somatostatinanalog, men det synes ikke å være nødvendig.

Anbefalinger

- For å hindre progresjon av sykdommen anbefales somatostatinanaloger som førstelinjes behandling ved alle NET med Ki-67 <10 % der man har dokumentert gjenværende tumorvev etter kirurgisk behandling. (A)
- Somatostatinanaloger anbefales som symptomlindrende behandling ved funksjonelle NET, uavhengig av ev. progresjon. (B)

8.3 Peptid reseptor radionuklide terapi (PRRT)

Pasienter som har påvist svulster med høyt opptak på octreotidscintigrafi kan behandles med radioaktive isotoper (radionuklider). Disse kobles på en somatostatinanalog, som så injiseres intravenøst og binder seg til reseptorer på svulstene slik at radionukliden avgir lokal stråling. Forskjellige radionuklider kan brukes. Mest brukt i dag er ¹⁷⁷Lutetium (52), mens ⁹⁰Yttrium brukes i mindre grad. Vanligvis gis behandlingen som 2. eller 3. linjes behandling. Av behandlede pasienter har ca. 80 % effekt ved at sykdomsveksten stopper eller at svulstene blir mindre. Median tid til progresjon er 40 måneder (53).

Behandlingen kan vurderes dersom:

- Progressiv sykdom eller betydelige symptomer
- Svulsten/svulstene ikke kan fjernes ved operasjon
- Svulstene viser kraftig opptak på octreotidscintigrafi, (Krenning grad 3 eller høyere)
- Ki 67 % under 40–50 %
- God nyrefunksjon (GFR over 40–50)
- God benmargsfunksjon og leverfunksjon
- Pasienten er selvhjulpel (isoleret i 1 døgn i hver behandlingssyklus)

Behandling gis vanligvis 4 ganger, med ca. 8 uker mellom hver behandling. Vanlige bivirkninger er kvalme som oppstår under infusjon. Andre bivirkninger er redusert nyrefunksjon og benmargsdepresjon som vanligvis er reversibel. En sjelden gang sees myelodysplastisk syndrom, leukemi, lever og nyresvikt (54).

Behandlingen kan per i dag ikke gis i Norge, men aktuelle pasienter kan henvises via sitt regionale helseforetak til Akademiska sjukhuset i Uppsala, Sverige, eller Rigshospitalet i København, Danmark.

Anbefalinger

- PRRT kan tilbys som 2. eller 3. linjes behandling til utvalgte pasienter med NEN med høyt opptak på octreotidscintigrafi. (B)

8.4 Interferon

Interferon (IFN) alfa2b kan redusere NET-vekst og hormoninduserte symptomer. Vanligvis gis doser på 3–5 millioner enheter 3–5 ganger per uke som subkutane injeksjoner. Pegylert interferon (peginterferon alfa2b) synes å ha noe mindre bivirkninger og gis som subkutane injeksjoner, 50–150 µg/kg, én gang per uke.

Det finnes ingen placebokontrollerte studier med IFN ved GEP-NET, men brukt ved tynntarms-NET er det registrert bedring av symptomer hos opptil 60 %, tumor reduksjon hos 10 % og tumorstabiliserende effekt hos opptil 65 %. Av og til varer effekten i lengre perioder (>36 mnd.) (55–57).

Det finnes 3 randomiserte kontrollerte studier ved GEP-NET med kombinasjon av IFN og SSA. Kombinasjonsbehandlingen viste lengre tid til progresjon, dog ikke på statistisk signifikant nivå (55–57). Interferon syntes å ha en additiv effekt til SSA for å redusere hormonsymptomer ved funksjonelle svulster.

Bivirkninger er vanlig, oftest influensaliknede symptomer, utmattelse, redusert matlyst, psykiske symptomer og benmargspåvirkning. Erfaringsmessig tåler 1/3 behandlingen greit, 1/3 må slutte grunnet bivirkninger og 1/3 kan fortsette med akseptable bivirkninger.

Interferon har i klinisk praksis blitt mest brukt ved tynntarms-NET med Ki 67 < 10 %, oftest som 2. linjes behandling ved progresjon på SSA, og da som monoterapi eller i kombinasjon med SSA. PRRT-behandling er dog sannsynlig mer effektivt ved tynntarms-NET og bedre tolerert, slik at interferon nå blir 3. linjes behandling.

Anbefalinger

- IFN, alene eller i kombinasjon med SSA, kan vurderes som 3. linjes behandling hos pasienter med tynntarms NET med Ki67<10 % og progresjon på annen behandling. (C)

8.5 Kjemoterapi

Mange kjemoterapistudier ved NETs er vanskelig å tolke da populasjonene er heterogene med en blanding av primærsvulster med ulike lokalisasjoner, samt at proliferasjonsindeks ofte ikke er oppgitt. Mange studier skiller f.eks. ikke mellom SI-NET med Ki-67 på mindre enn 2 % og P-NET med Ki-67 på 5–10 %. Siden kjemoterapi rammer celler i deling vil man forvente kun en moderat klinisk effekt når proliferasjonsindeksen er lav. Noen har derfor foreslått å selektere NEN pasienter til kjemoterapi på bakgrunn av proliferasjonsindeks og ikke primærtumors utgangspunkt.

Hos noen pasienter med primært lav Ki-67, men uventet aggressivt forløp, kan det være aktuelt med ny biopsi for måling av Ki-67.

Selv om gode kliniske studier mangler for effekt av kjemoterapi hos pasienter med neuroendokrine svulster, er det etablert en klinisk praksis der kjemoterapi tilbys på to indikasjoner:

- metastatisk og lokalavansert G1-G2 pankreatisk NET (Se kap.17)
- GEP-NEC (se kap.11).

8.6 Strålebehandling

Strålebehandling er aktuelt som palliativ behandling ved symptomgivende svulster og metastaser, særlig ved smertefulle skjelettmetastaser. Stereotaktisk strålebehandling kan også være aktuelt.

Strålebehandling, eventuelt i kombinasjon med kjemoterapi, kan vurderes som potensielt kurativ behandling ved NEC med lokalisert sykdom, spesielt ved primærtumor i øsofagus (58;59). Se kap. 14.

8.7 Annen medikamentell behandling

8.7.1 Everolimus

mTOR-signalveien er ofte opp-regulert i NEN. Everolimus, en selektiv inhibitor av mTOR signalveien, har vist seg effektiv i NET-behandling i tre store fase III studier. Radiant 3-studien (60) inkluderte 410 pasienter med metastatisk pankreas NET, og viste en betydelig forbedret PFS for everolimus med 11,4 måneder vs. 5,4 måneder for placebo. Data fra Radiant 4-studien på 302 pasienter med metastatisk, progressiv ikke-funksjonell NET fra mage-tarm og lunge er nylig publisert (61). Studien sammenliknet everolimus mot «best supportive care» (BSC), og everolimus gruppen hadde signifikant bedre PFS 11 måneder vs. 3,9 måneder.

De vanligste bivirkninger av everolimus er stomatitt, utslett, diaré, hyperglykemi, tretthet og infeksjoner. Dosereduksjon eller midlertidige avbrudd er ofte nødvendig. En alvorlig og ikke rent sjelden bivirkning (ca. 15 %) er non-infeksiøs pneumonitt (62). Symptomer på dette er dyspnoe og hoste.

8.7.2 Sunitinib

Sunitinib er en multi-tyrosin kinase hemmer. I en fase III studie med 173 pasienter med P-NET, resulterte sunitinib-behandlingen i en betydelig forbedring i PFS til 11,4 måneder vs. 5,5 måneder for placebo (63).

De vanligste bivirkninger av sunitinib er utslett, diaré, kvalme, oppkast, asteni og tretthet. Dosereduksjon eller midlertidige avbrudd er ofte nødvendig.

Anbefalinger

- Everolimus anbefales brukt som første eller andre linjes behandling for progressiv gastroenteropankreatisk NET. (A).
- Sunitinib anbefales brukt som første eller andre linjes behandling for progressiv NET utgående fra pankreas. (A)

8.8 Behandling av levermetastaser fra NET

8.8.1 Kirurgisk behandling og ablasjon

De fleste GEP-NET levermetastaser er multiple, og kun halvparten påvises med dedikert CT og MR av lever (64). Mindre enn 10 % av pasientene har metastaser som kan være teknisk resektable. Palliativ, tumorreduserende behandling, enten med kirurgi eller radiofrekvens- (RF)/mikrobølge- (MW) ablasjon, kan være indisert for å redusere alvorlige endokrine symptomer. Denne behandlingen har imidlertid ingen dokumentert betydning for overlevelse (65;66). RF-ablasjon er vanskelig på svulster over 4 cm. I en nylig publisert systematisk oversikt om RF-ablasjon ved NET hadde de fleste pasienter multiple svulster med median diameter 3,8 cm (range 1–8 cm) (65;66). Symptombedring ble rapportert hos 90 % med en varighet på mellom 14–27 måneder. RF/MW-ablasjon bør ikke utføres om leverreseksjon er indisert og teknisk mulig.

Hvis kirurgi eller RF/MW-behandling er uaktuelt, og metastasene hovedsakelig er lokalisert til lever, eller det er progresjon av levermetastasene og ikke de ekstrahepatiske svulstene, kan leverarterieembolisering vurderes.

8.8.2 Leverembolisering

Neuroendokrine levermetastaser har sin blodforsyning i all hovedsak fra *arteria hepatica*, i motsetning til levervevet som i stor grad forsynes fra *vena portae*. Dette gjør at neuroendokrine levermetastaser som ikke er tilgjengelig for behandling med reseksjon eller radiofrekvens ablasjon, kan behandles med arteriell leverembolisering (TAE). Dersom metastasene er lokalisert

både i høyre og venstre lever, gjøres emboliseringen sekvensielt med et tidsrom på 4–12 uker mellom hver embolisering, mye avhengig av pasientens kliniske tilstand. Effekt på hormonelle symptomer og redusert tumorstørrelse ses hos ca. 50 %, men tallene varierer mellom forskjellige studier (67). Det er ikke dokumentert at kjemoembolisering (TACE) har bedre effekt enn ren partikkelembolisering (68). Behandlingen er ressurskrevende, og pasientene kan bli svært medtatte med behov for hospitalisering, gjerne opptil flere uker.

Radioembolisering (RE) med intrahepatisk infusjon av 90Y dekkede partikler har vist lovende resultater. Det er så langt ingen sammenligning mot konvensjonell embolisering (TAE) eller kjemoembolisering (TACE) (69;70). RE har flere fordeler sammenlignet med TAE og TACE, først og fremst at behandlingen tåles bedre og kan gis til svakere pasienter. Det er også mulig å gi denne behandlingen til pasienter når portvenen er okkludert. Basert på retningslinjer fra ENETS anbefales bruk av RE fremfor TAE eller TACE hos pasienter med metastaser begrenset til lever, eller hvor det er minimal ekstrahepatisk sykdom (71). Absolutt kontraindikasjon mot leverembolisering er sentral portvenetrombose (ikke ved RE), mens lite gjenværende normalt levervev og nedsatt almenntilstand, er relative kontraindikasjoner. Leverarterieembolisering anbefales kun utført i sykehus som har erfaring med denne behandlingen.

8.8.3 Levertransplantasjon

Levertransplantasjon med kurativ hensikt kan vurderes i helt spesielle tilfeller. Metastasene må være begrenset til lever, tumor må være høyt/middels differensiert (G1/G2) med Ki67 < 10 %, og det må ikke foreligge ekstra-hepatisk sykdom (72). Basert på disse forutsetningene er det rapportert en 5-års overlevelse på over 90 %, og at over 80 % av de transplanterte pasientene er residivfrie etter fem år (72).

Anbefalinger

- Leverreseksjon bør foretrekkes framfor mikrobølgeablasjon og radiofrekvensablasjon når det er mulig (D).
- Ved alvorlige endokrine symptomer bør tumorreduserende behandling av levermetastaser vurderes (C).
- Leverarterieembolisering kan vurderes hvis det ikke foreligger portvenetrombose og kirurgi eller RF/MW-behandling er uaktuelt, og metastasene hovedsakelig er lokalisert til lever
- Radiofrekvensablasjon er ikke anbefalt ved svulster >4 cm (D).
- Til noen få utvalgte pasienter med høyt differensierte svulster og sykdom begrenset til lever, kan levertransplantasjon være aktuell behandling (C).

9 BEHANDLING AV SPESIFIKKE SYMPTOMER

Noen symptomer ved NEN kan være spesielt plagsomme for pasientene.

9.1 Diaré

Diaré er hyppig både på diagnosetidspunktet og senere i forløpet. Det kan være flere årsaker til diaré, vanligst er hormonproduksjon fra pasientens svulster, følger etter tarmreseksjoner, samt bivirkning av medikamentell behandling.

Somatostatin analog (SSA) kan dempe hormonindusert diaré. Om ikke langtidsvirkende SSA er nok kan en supplere med hurtigvirkende SSA. Bruk av SSA kan imidlertid også gi diaré som bivirkning.

Fordøyelsesenzym (Creon[®], Pankrease[®]) tabl. kan prøves ved mistanke om SSA induert pankreasinsuffisiens, start med 25 000 IE til måltider, og kan så trappes opp. Om pasienten ikke har effekt etter noen dager kan en seponere fordøyelsesenzymene.

Loperamid (Imodium[®]) tabl/mikstur 2–4 mg x 2–4 etter effekt kan forsøkes ved diaré.

Colestyramin (Questran[®]) 4 g, ½ pose x 1, så evt. opptrapping til 1x4 ved måltider, kan prøves hos pasienter som har fjernet terminale ileum da det gir effekt ved gallesyremalabsorpsjon.

Opiumsdråper kan i mangel av effekt ved annen behandling forsøkes; 10–20 dr. inntil x4 (magistrell forskrivning Tinctura opii 9 g).

Telotristat (tryptofan hydroxylase hemmer med anti-serotonerg aktivitet) er et medikament som har effekt på diaréplager hos pasienter med metastatisk tynntarms NET. Det er ikke tilgjengelig enda i Norge, (er godkjent av FDA), og er til vurdering i NyeMetoder.

9.2 Flushing

Den typiske flushingen opptrer ofte anfallsvis som en mørkerød til lilla hudrødme (erythem) på øvre delen av kroppen, først og fremst i ansiktet og på halsen. Flushing kan være av varierende lengde og intensitet, fra 2–5 minutter til flere timer. Flushingepisodene følges sjelden av varmfølelse/svette.

Enkelte pasienter har konstant flushing. Flushing kan utløses blant annet av fysiske- og psykiske anstrengelser, måltider og alkohol. SSA har ofte god effekt på flushing. Av og til må dosen økes og noen pasienter trenger tillegg av hurtigvirkende SSA.

9.3 Flatulens

Dette kan være et plagsomt symptom og for noen pasienter være invalidiserende. Årsaker til flatulens kan være bakteriell overvekst i tarm, bivirkning av SSA, kostrelatert, ettervirkninger av kirurgi osv. Noen pasienter kan ha hjelp av å unngå kost som en vet gir en del luftplager.

10 KARSINOID HJERTESYKDOM

Karsinoid hjertesykdom ved GEP-NEN kan oppstå hos pasienter med tynntarms NET med levermetastaser og karsinoid syndrom (73). Tidligere var karsinoid hjertesykdom en hyppig årsak til at pasienter med tynntarms NET døde. Man mener at høye serotonin nivåer i blod er en viktig faktor for utvikling av karsinoid hjertesykdom, med dannelse av fibrøse plakk som affiserer klaffene. Klaffesykdommen gir hovedsakelig høyresidig affeksjon med tricuspidal insuffisiens og pulmonal stenose, og pasienten får symptomer på høyresidig hjertesvikt med ødemer, nedsatt fysisk kapasitet og dyspne.

I tillegg til vanlig klinisk undersøkelse, inkludert auskultasjon og blodprøver med NT-pro BNP (74), bør alle pasienter med tynntarms NET og levermetastaser undersøkes med ekkokardiografi, da selv nokså uttalt karsinoid hjertesykdom kan gi relativt lite symptomer. Dette er spesielt viktig før kirurgiske inngrep. Pasienter med NET i tynntarm kan leve lenge med sin sykdom til tross for utbredte metastaser, og alle pasienter med karsinoid hjertesykdom bør vurderes for klaffekirurgi og eventuelt opereres for sin klaffesykdom før man eventuelt velger å operere selve kreftsykdommen (75). Dersom man ser tegn til karsinoid hjertesykdom ved ekkokardiografi, uten at det foreligger operasjonsindikasjon, bør pasienten følges relativt tett med ekkokardiografiundersøkelser. Årlige kontroller med NT-proBNP hos pasienter i risikogruppen kan være nyttig, men dokumentasjonen for dette er begrenset.

Anbefalinger

- Hos pasienter med carcinoid syndrom anbefales rutinemessig ekkokardiografi ved diagnosetidspunktet, og senere dersom det tilkommer kliniske tegn eller symptomer på hjertesvikt. (D)
- Ved påvist karsinoid hjertesykdom anbefales ekkokardiografi årlig, eller hyppigere ved klinisk mistanke om progresjon av hjertesvikt. (D)

11 NEUROENDOKRINT CARCINOM NEC (WHO G3)

11.1 Patologi

NEC har Ki67 >20 %, rikelig med mitoser og positiv immunhistokjemi for synaptophysin, mens mindre hyppig for CgA (35). NEC er per definisjon lavt differensiert, men i ca. 10–15 % av tilfellene ved G3-svulstene klassifiseres tumor som høyt differensiert med Ki67 > 20 % (NET G3). Disse svulstene har bedre prognose og mindre nytte av platin-basert kjemoterapi (37;76).

For pankreas NENs er det derfor nylig kommet en revidert klassifikasjon der man nå klassifiserer høyt differensierte svulster med Ki67 > 20 % som NET G3 (34).

Differensierungsgrad og mest mulig nøyaktig tallangivelse for Ki67, skal alltid angis av patolog. Se også kap.7, Patologi, klassifikasjon og stadieinndeling.

11.2 Klinisk presentasjon

NEC utgjør ca. 10–20 % av GEP NEN. Primærtumor forekommer vanligvis i øsofagus, ventrikkel, pankreas eller kolon (35). Metastatisk sykdom er ofte til stede allerede ved diagnosetidspunktet (77). Symptomene er som regel knyttet til lokalisasjonen av primærtumor eller metastaser. Vekttap er hyppig, mens hormon-indusert endokrine symptomer er sjeldne. Sykdommen har ofte et aggressivt forløp med hurtig vekst.

11.3 Utredning

CT thorax/abdomen, ev. MR, skal utføres som initial staging. FDG-PET er vanligvis positiv og bør utføres før kurativ kirurgisk behandling av lokalisert sykdom (78). Nytteten av somatostatin reseptorundersøkelse for NEC er usikker (35;78). CT/MR av hjernen skal utføres hvis det er kliniske symptomer på hjernemetastaser.

11.4 Behandling

Behandling av lokalisert sykdom er lite dokumentert. Om radikal reseksjon av primærtumor er mulig, bør kirurgi vurderes (79–81). Kirurgi alene er imidlertid sjeldent kurativt ved lokalisert sykdom (82).

Ved NEC i esofagus anbefales kjemoradioterapi alene uten kirurgi (58;59;83;84).

Kirurgi for fjernmetastaser, eller debulking kirurgi, er generelt ikke anbefalt.

11.4.1 Adjuvant behandling

Selv om studiedata mangler, har det aggressive forløpet og hyppigheten av metastaser etter kirurgi ført til at internasjonale guidelines anbefaler adjuvant kjemoterapi etter antatt radikal

kirurgi i form av 4–6 sykluser av cis/carboplatin og etoposide (58;82). Profylaktisk hjernebestråling anbefales ikke.

11.4.2 Behandling ved metastaserende sykdom, palliativ behandling

Pasienter med metastatisk NEC som er aktuelle for palliativ kjemoterapi må henvises hurtig for vurdering før allmenntilstanden faller. Median overlevelse var i en nordisk studie kun 1 måned for pasienter som ikke fikk palliativ kjemoterapi (35). I den samme nordiske studien gav behandling med cis/carboplatin og etoposide en responsrate på 31 %, PFS var 4 måneder og median overlevelse 11 måneder (35). Det var ingen forskjell på effekt av cisplatin sammenliknet med carboplatin. Svulster med Ki67 < 55 % responderte dårligere på platin-basert kjemoterapi, men pasientene hadde likevel en lengre overlevelse. Re-behandling med platin-basert kjemoterapi etter en behandlingspause gir ny respons hos ca. 50 % (35).

Standard palliativ behandling er platin-basert kjemoterapi med etoposid. Pasienter hvor tumor har en Ki-67 mellom 20–55 % eller er høyt differensiert, ser ut til å ha en dårlig respons på platin-basert kjemoterapi, og annen kjemoterapi kan vurderes (83).

Det foreligger kun små studier med 2. linjes behandling etter platin-basert kjemoterapi. Aktuelle regimer er temozolomide-basert kjemoterapi, FOLFIRI eller FOLFOX (83;85;86). Kombinasjonen temozolomide/capecitabine er det vanligste regimet brukt som 2. linjes behandling (85).

11.5 Oppfølging og prognose

Radikalt opererte pasienter bør kontrolleres med CT hver 3. måned initialt da mange pasienter får hurtig residiv. Kontroller kan avsluttes etter 5 år. En analyse av over 2500 pasienter med GI-NEC diagnostisert i perioden 1973–2012 viste median overlevelse på 34 måneder for pasienter med lokalisert sykdom, 14 måneder ved regionale sykdom og 5 måneder ved metastatisk sykdom (83). Gunstige prognostiske parametere er god allmenntilstand, primær tumor i pankreas, normal serum LDH, normalt antall blodplater, immunhistokjemisk positivitet for CgA og Ki67 indeks < 55 % (35;42;77;85).

Anbefalinger

- Radikal kirurgi bør vurderes ved lokalisert sykdom. (D)
- Ved lokalisert NEC i esofagus bør kjemoradioterapi vurderes framfor kirurgi (C)
- Adjuvant kjemoterapi med Cis/karboplatin bør vurderes etter radikal kirurgi. (D)
- Palliativ kjemoterapi bør startes raskt. (C)
- Ved Ki67 > 55 %, anbefales platin-basert palliativ kjemoterapi. (C)
- Ved Ki67 < 55 % kan andre behandlingsregimer vurderes ut fra Ki67, mitosetall, differensieringsgrad og klinisk aggressivitet. (C)
- 2. linjes palliativ kjemoterapi kan gis ved god allmenntilstand. (C)

12 PALLIATIV BEHANDLING

De fleste NET-pasienter med metastaser har lang forventet levetid, selv om de ikke kan bli kurert for sin sykdom. flere er i arbeid selv med avansert sykdom. Det kan by på psykososiale utfordringer å leve med en slik kreftsykdom og her kan pasientforeningen for nevroendokrine svulster, CarciNor, være til hjelp (<http://www.carcinor.no/>).

Målet med ev. tumorrettet palliativ behandling er å oppnå forlenget levetid samtidig med best mulig symptomlindring og livskvalitet, og er beskrevet andre steder i handlingsprogrammet.

Pasienter med metastatisk NEN vil i den siste fasen av sykdommen kunne ha de samme plager og behov for symptomlindring som andre kreftpasienter (87), og man må vurdere om palliative team skal kobles inn som et supplement til oppfølging fra fastlege og hjemmetjenesten.

For mer informasjon om symptomrettet palliativ behandling, vises det til Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen, www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-palliasjon-i-kreftomsorgen

13 OPPFØLGING OG KONTROLLER

Oppfølgingslengde og kontrollhyppighet justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose og behandlingsalternativer ved residiv eller progresjon.

Ved utskrivningssamtale med pasient og eventuelt pårørende, forberedes pasienten på hva han/hun kan forvente seg etter utskrivelsen, og det informeres om hvor pasienten kan henvende seg med problemer. Pasient og pårørende orienteres om kontrollopplegget.

13.1 Antatt radikalt opererte

13.1.1 Billeddiagnostikk

Ved kontroller bør det gjøres billeddiagnostikk. Hos pasienter under 50 år anbefales MR, der MR kan brukes for å redusere strålebelastningen. Ellers anbefales enten MR eller CT, avhengig av lokale preferanser, kompetanse og kapasitet. MR er generelt bedre på å visualisere leverpatologi, og CT kan være bedre på patologi ekstrahepatisk. Med mindre det er kontraindikasjoner mot kontrast, er det helt vesentlig at CT-undersøkelser av abdomen gjøres i både arteriell og portovenøs fase. Det er ikke indikasjon for å gjøre octreotidscintigrafi rutinemessig.

13.1.2 Biomarkører

CgA i serum kan følges hos pasienter med NET som har fått påvist forhøyet CgA preoperativt. CgA kan erstatte billedkontroller til en viss grad hos pasienter med NET som hadde forhøyet CgA før operasjon og normal etter. Dersom CgA var normal før operasjon, er det neppe grunn til å måle CgA rutinemessig.

Det er ikke indikasjon for å gjøre U-5HIAA målinger rutinemessig.

13.1.3 Hyppighet av kontroller etter antatt radikal operasjon

NET: Bør følges opp i 15 år fra tidspunkt for antatt radikaloperasjon. Dette gjelder også neuroendokrine appendikssvulster, der det etter gjeldene retningslinjer er indikasjon for hemikolektomi, og hos pasienter med neuroendokrine rektumsvulster større enn 1 cm. (D)

NEC: Bør følge opp i 5 år. (D)

Tabell 4: Anbefalte intervaller for kontroller for radikalt opererte NET G1 og G2

	3 mnd	6 mnd	1 år	1,5 år	2 år	2,5 år	3 år	4 år	5 år	7 år	9 år	12 år	15 år
NET G1-G2		x	x		x		x	x	x	x	x	x	x
NEC	x	x	x	x	x	x	x	x	x				

13.2 Pasienter med gjenværende ikke-resektabelt tumorvev

Dette gjelder pasienter der reseksjon ikke er teknisk mulig, og hos pasienter med gjenværende tumorvev som er resektabelt, men der man av en eller annen grunn – som komorbiditet eller høy alder – ikke ønsker å tilby kirurgi.

13.2.1 Billeddiagnostikk

Ved kontroller bør det gjøres billeddiagnostikk etter de samme overveielser som er nevnt ovenfor under «*Antatt radikalt opererte*». Hos noen pasienter synes svulstene bedre på en modalitet enn en annen. Hvilken modalitet som er best egnet for den enkelte pasient må vurderes individuelt.

13.2.2 SRI

Det er ikke indikasjon for å gjøre octreotidscintigrafi rutinemessig.

13.2.3 Biomarkører

CgA i serum kan følges hos pasienter med NET som har fått påvist forhøyet CgA preoperativt. CgA bør ikke gjøres utenom billedkontroller, men kan til en viss grad erstatte billedkontroller hos pasienter som hadde forhøyet CgA før operasjon og som er normalisert etter.

Det er ikke indikasjon for å gjøre U-5HIAA målinger rutinemessig, men målinger kan gi nyttig informasjon dersom økende symptomer (diaré og flushing) tross uendret størrelse på svulstene vurdert fra bildemodaliteter, samt hos pasienter med karsinoid hjertesykdom hvor det trolig er viktig å senke hormonproduksjonen så lavt som mulig.

13.3 Hyppighet av kontroller av pasienter med gjenværende tumorvev

NET: Kontroller hver 3.–6. mnd. under behandling med kjemoterapi eller molekylært rettet behandling (everolimus/ sunitinib). Ved stabil sykdom kan intervallene økes til 6 mnd. Pasienter som er under behandling med somatostatinanalog/interferon kontrolleres hver 6 mnd., økende til hver 9.–18. mnd. ved stabil sykdom.

NEC: hver 3.–6. mnd., etter individuell vurdering.

13.4 Fastlegens rolle

Utredning, behandling og oppfølging av pasienter med NET er en spesialistoppgave, men fastlegen har en sentral plass i initial diagnostikk og henvisning. Underveis i behandlingen bidrar fastlegen med injeksjoner av somatostatinanaloger. Samarbeidet fortsetter også etter at pasienten har fått kontaktlege i spesialisthelsetjenesten, blant annet med håndtering av bivirkninger, lindring av symptomer, sykmelding og kontakt med NAV.

13.5 Seneffekter og senbivirkninger

Det er i hovedsak lite problemer med seneffekter av behandling ved NET-svulster, da stråling og tradisjonell cytostatikabehandling er lite brukt.

Enkelte pasienter får vedvarende diaréplager etter tarmreseksjon ved tynntarms NET (høyresidig hemikolektomi), og må bruke gallesyrebindere fast for å unngå dette problemet. Omfattende pankreaskirurgi kan medføre eksokrin pankreasinsuffisiens, som gir symptomer i form av ubehag i magen, vekttap og diaré grunnet fettmalabsorpsjon. Disse plagene behandles effektivt med tilskudd av pankreasenzymer.

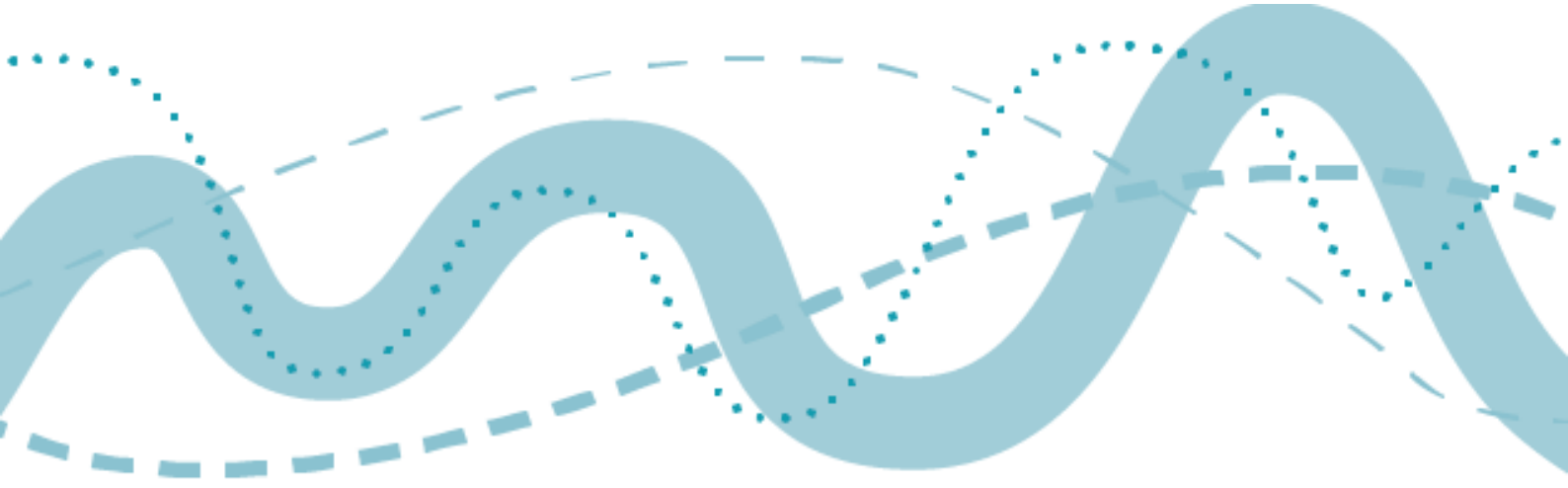
Behandling av NEC er, i motsetning til NET, basert på cytostatika. Pasienter som får platinumbaserte kurer og blir langtidsoverlevende, kan oppleve fatigue, nevropatier og nedsatt hørsel, men ofte går disse plagene over på langt sikt.

13.5.1 Rapport om seneffekter etter kreftbehandling

Helsedirektoratet ga ut rapporten [Seneffekter etter kreftbehandling. Faglige råd](#) i 2017. Målgruppen for rapporten er klinikere og annet helsepersonell som er i kontakt med kreftpasienter, og pasienter som har vært gjennom kreftbehandling. Rapporten har kapitler om sekundær kreft, kardiovaskulære seneffekter, pulmonale seneffekter, hormonforstyrrelser etter kreftbehandling, seksualitet etter kreftbehandling, kognitive problemer, fatigue, langtidsbivirkninger etter behandling av hjernesvulst, psykososiale forhold, tann- og munnhuleproblemer, og spesielle forhold etter kreftbehandling hos barn.

Det planlegges en utvidet rapport med flere nye temaer utgitt i 2018.

Det er særlig viktig at fastleger, som skal følge opp pasienter som er skrevet ut fra spesialisthelsetjenesten, er oppmerksomme på risikoen for seneffekter etter kreftbehandling, og at disse kan debutere lenge etter avsluttet behandling.



NEVROENDOKRINE SVULSTER ETTER ORGANLOKALISASJON

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

14 ØSOFAGUS

14.1 Patologi

Det henvises til eget patologikapittel, kap.7.

14.2 Klinisk presentasjon

NEN i øsofagus er meget sjeldent, < 0,5 % av alle GEP-NET, og halvparten er NEC (1). Ved endoskopi finnes de aller fleste i nedre del av øsofagus, enten som en enkel lesjon (>90 %) eller diffuse mukosale lesjoner/ulcerasjon, eller sjeldnere som et tilfeldig funn i biopsier ved Barrets øsofagus eller i adeno-/plateepitelcarcinom. Mer enn 50 % har metastaser til regionale lymfeknuter ved diagnose.

14.3 Utredning

Øsofagoskopi med endoskopisk ultralyd (EUS) med mulighet for biopsier og staging er standard diagnostikk. Metastaseutredning gjøres med CT eller MR, med tillegg av SRI-SPECT, eventuelt SRI-PET ved NET og FDG-PET ved NEC. S-CgA og U-5-HIAA er oftest normale ved både NET og NEC.

14.4 Behandling

Det foreligger lite dokumentasjon og internasjonale retningslinjer for behandling av NET i øsofagus. Det foreslås endoskopisk reseksjon ved NET i øsofagus der tumor er < 1 cm og uten lymfeknutespredning. Der tumor er > 1 cm og det ikke er mistanke om lymfeknutespredning, foreslås kirurgi som for annen øsofagus cancer. Ved øsofagus NEC er kjemoradioterapi det best dokumenterte kurative behandlingsalternativet (59;88) (Se kap.11).

For metastatisk sykdom finnes det lite dokumentasjon, og det anbefales behandling etter samme prinsipper som for andre NEN med samme grad av Ki67.

14.5 Oppfølging og prognose

Kontrollhyppighet justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose, behandlingsalternativer og -muligheter ved eventuelt residiv eller progresjon. (Se kap. 13).

Anbefalinger

- EUS med FNA anbefales for diagnose og staging av Ø-NEN. (D)
- Endoskopisk reseksjon anbefales der tumor er < 1 cm uten lymfeknuter. (D)
- Kirurgi vurderes som ved annen øsofagus cancer når tumor er over >1 cm. (D)

15 VENTRIKKEL

15.1 Patologi og klassifisering

Neuroendokrine ventrikkelsvulster er oftest høyt differensierte og utgjør ca. 5 % av alle NET (1;4). Svulstene deles inn i tre grupper, type 1, 2 og 3 (89). De to første gruppene er høyt differensierte og utvikles fra enterokromaffin-liknende celler (ECL- celler) ved høye serum gastrinnivåer. Svulstene av type 1 og 2 er ofte små og multiple, vokser svært langsomt og sprer seg normalt ikke før de blir 1 cm eller større. **Type 1** svulster sees ved høye gastrinnivåer sekundært til nedbryting av parietalceller ved atrofisk gastritt og finnes oftest hos kvinner.

Type 2 svulster skyldes høye gastrinnivåer forårsaket av gastrinproduserende svulster; gastrinomer (Zollinger- Ellisons syndrom). Tumorliknende lesjoner i form av diffus, lineær og mikronodulær ECL hyperplasi antas å være forstadier til type 1, ev. type 2 svulster. Lite vites om det naturlige forløpet til disse hyperplasiene.

Type 3 utvikles uavhengig av gastrin-nivåer og er lavere differensiert, ofte NEC. De er single, ofte store, og har gjerne spredt seg på diagnosetidspunktet.

Det henvises ellers til kap.7.

15.2 Klinisk presentasjon

Ventrikkel NET påvises oftest tilfeldig ved gastroskopi. Ved avanserte svulster, og særlig ved type 3, kan det foreligge symptomer som for annen ventrikkelkreft. Ventrikkel NET produserer sjeldent symptomgivende hormoner.

15.3 Utredning

Diagnosen baserer seg på biopsi, ev. finnålsaspirasjon ved EUS-prosedyre, da det kan være vanskelig å få representative biopsier med vanlig biopsitang. Det bør i tillegg tas biopsier fra alle ventrikkel-avsnitt for å kunne skille mellom type 1 og 2 (90).

Serum gastrin og CgA er normalt forhøyet ved type 1 og 2, sjeldnere ved type 3.

Det er normalt ikke indikasjon for nærmere utredning ved type 1, med mindre svulsten er 1 cm eller større. Ved type 2 anbefales utredning for å påvise et ev. gastrinom, og ved type 3 anbefales utredning med CT/MR og eventuelt SRI.

15.4 Behandling

Type 1 og 2

Anbefales fjernet dersom de er 1 cm eller større (90). Dersom de ikke vokser inn i muscularis propria basert på endoskopisk ultralyd, anbefales endoskopisk mukosal reseksjon (EMR) eller endoskopisk submukosal disseksjon (ESD). Erfaringsmessig er det sjelden mulig å fjerne svulster over 1–2 cm endoskopisk. Alternativet er kirurgisk reseksjon som ved adenocarcinom i ventrikkelen.

Somatostatinanaloger kan stanse veksten av disse svulstene (91). Betydningen av dette er prognostisk usikkert. Det kan per i dag derfor ikke anbefales å gi somatostatinanaloger på denne indikasjonen.

Type 3

Om det foreligger lokoregional sykdom, anbefales kirurgisk reseksjon som ved vanlig adenocarcinom i ventrikkelen, uansett størrelse av primærtumor.

15.5 Metastatisk sykdom

For metastatisk sykdom finnes det lite dokumentasjon, og det anbefales behandling etter samme prinsipper som for andre NEN med samme grad av Ki67.

For behandling av NEC, se kap. 11.

15.6 Oppfølging og prognose

Kontrollhyppighet justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose, behandlingsalternativer og -muligheter ved eventuelt residiv eller progresjon. (Se kap. 13).

Diffus, lineær og mikronodulær ECL hyperplasi

Det har vært vanlig å følge opp med gastrokopikontroller årlig i 1–2 år, deretter hver 2.–3. år videre i 5–10 år. Det er imidlertid ikke dokumentasjon for at denne oppfølgingen har noen nytteeffekt.

Type 1: Svulster < 1 cm

Gastroskopier med 6–12 mnd. intervaller initialt, senere årlig eller hvert annet år, sannsynligvis livslangt. Hos pasienter som har fått fjernet svulster > 1 cm: Gastroskopier som for dem med svulster < 1 cm. I tillegg CT/MR kontroller som ved antatt radikalt fjernede NET.

Type 2

Oppfølgingen vil avhenge av forhold ved pasientens gastrinom.

Type 3

Som for andre NEN, med tillegg av gastrokopikontroller med 6–12 mnd. intervaller.

Anbefalinger

- Ved påvisning av neuroendokrine svulster i ventrikkel anbefales også biopsier av normalt utseende slimhinne for å skille undergrupper. (C)
- Ved type 2 ventrikkel NET anbefales utredning for å påvise gastrinom. (D)
- Ved type 3 anbefales utredning for å påvise ev. metastaser uansett størrelse av primærtumor. (D)
- Ved type 1 og 2 anbefales tumor fjernet dersom de er 10 mm eller større. (C)
- Ved type 3 med lokoregional sykdom uten påviste metastaser, anbefales kirurgisk reseksjon uansett størrelse av primærtumor (D)

16 DUODENUM

16.1 Patologi

Det henvises til eget patologikapittel – kap. 7.

16.2 Klinisk presentasjon

De fleste svulster er sporadiske og ikke-funksjonelle. Blant de funksjonelle er gastrinom vanligst. Ved påvisning av gastrinom, og da spesielt multiple svulster, må man mistenke MEN1-syndrom.

16.3 Utredning

Histologisk undersøkelse er avgjørende for å skille mellom de ulike typer duodenal NET. Serum måling av gastrin og CgA bør utføres. CT pankreas, EUS og SRI anbefales som staging.

16.4 Behandling

Utredning med billeddiagnostikk, endoskopi og biopsi danner grunnlag for gradering og staging som er viktige for valg av behandling.

- **NET under 1–2 cm i diameter:**
Endoskopisk reseksjon er som oftest mulig og bør vurderes (92).
- **NET > 1–2 cm:**
Åpen kirurgi med lokal reseksjon, enten som fullveggs reseksjon ved lokalisasjon på duodenumets konvekse side, eller gjennom duodenotomi og eksisjon på medialsiden (93).
Peroperativt palperes duodenum med tanke på øvrige små svulster, eventuelt kan duodenalvegg visuelt inspiseres ved peroperativ gastroskopi og diafani (94).
- **Lokalavanserte svulster:**
Ved papille svulster som ikke kan håndteres med lokal reseksjon og eventuell reimplantasjon av pankreas- og gallegang, eller ved øvrige avanserte svulster som ikke kan fjernes lokalt, utføres Whipples operasjon (92).

Pasienter med gastrinom som ikke er radikalt operert behandles med PPI, ofte i store doser siden selv svært små gastrinomer kan gi alvorlige symptomer. Andre typer funksjonelle NET kan ha nytte av SSA-behandling. For metastatisk sykdom finnes det lite dokumentasjon og det anbefales behandling etter samme prinsipper som for andre NEN med samme grad av Ki67.

16.5 Oppfølging og prognose

Kontrollhyppighet justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose, behandlingsoalternativer og -muligheter ved eventuelt residiv eller progresjon, se kap.13.

Gastroskopi-kontroller er aktuelt hver 3.–12. mnd. Ellers oppfølging som beskrevet i kap. 13. Prognosen er god, med en median overlevelse på mer enn 100 måneder ved lokaliserte og regionalt metastaserte svulster. For svulster med fjerne-metastaser er 5-års overlevelse ca. 60 %.

Anbefalinger

- Som primærutredning anbefales CT pankreas, EUS og SRI for staging, samt måling av gastrin og CgA i serum **(D)**.
- Ved påvisning av gastrinom, spesielt ved multiple svulster, bør pasienten utredes med tanke på MEN1 syndrom. **(C)**
- NET under 1–2 cm kan vanligvis fjernes endoskopisk. **(C)**
- NET over 1–2 cm reseseres kirurgisk. **(D)**
- Pasienter med gastrinom som ikke kan opereres radikalt, behandles med PPI. **(C)**

17 PANKREAS

17.1 Patologi

Det henvises til eget patologikapittel – kap. 7.

17.2 Klinisk presentasjon

Nevroendokrine pankreas svulster (P-NET) utgjør 1–2 % av alle solide svulster i pankreas. Svulstene deles i to hovedgrupper, de funksjonelle som har kliniske symptomer relatert til overproduksjon av ett eller flere hormoner, og de mer vanlige ikke-funksjonelle som kan debutere med symptomer som ved adenokarsinom i pankreas. P-NET er ofte et tilfeldig funn ved billeddiagnostikk for annen klinisk problemstilling. Ved de små, ikke-funksjonelle og asymptomatiske P-NET, kan observasjon uten behandling vurderes innledningsvis. Blant de funksjonelle er insulinomer de vanligste, etterfulgt av gastrinomer (13). Selv små svulster på bare noen millimeter kan gi opphav til uttalte hormonelle symptomer.

Bortsett fra insulinomer, der mindre enn 10 % er maligne, har P-NET et betydelig malignt potensial, avhengig av differensieringsgrad og størrelse.

17.3 Funksjonelle svulster

Insulinom

Intet predileksjonssted i pankreas. Ofte små (< 1–2 cm) og ofte octreotidscintigrafi negative. Mer enn 90 % er «benigne» og kan ofte enukleeres. Større svulster (> 2–3 cm) er oftest maligne.

Gastrinom

Predileksjonssted området mellom pankreas, duodenum og ductus choledocus, og oftest maligne. Man regner med at ¼ er assosiert med MEN1, mens ¾ er sporadiske.

Glucagonom

Predileksjonssted i corpus og cauda. Oftest maligne.

VIP-om

Oftest lokalisert i distale pankreas, men kan være multifokale. Over halvparten er maligne.

17.4 Tumor ledd i MEN1/Zollinger-Ellingson eller von Hippel-Lindau

MEN1 [primær hyperparathyreodisme, P-NET og hypofysetumor (prolactinom)]. Inntil 80 % har P-NET, oftest gastrinomer. De er ofte multifokale. Ved MEN1 er indikasjon og omfang av kirurgi omstridt. Utredning og behandling skal overlates til avdeling med spesialkompetanse/regionale nevroendokrine sentre.

17.5 Utredning

CT thorax og CT/MR abdomen med dedikerte bilder av pancreas, samt noen ganger SRI, utføres ved primærdiagnose og før kirurgisk behandling.

EUS-veiledet biopsi (FNAC), anbefales ved tvil om diagnose og ved usikkerhet vedrørende vekstpotensiale dersom man planlegger å følge pasienten uten intervensjon (95).

Måling av spesifikke hormoner utføres på mistanke om en funksjonell tumor. Se også punkt 6.1.1. om hormonelle syndromer.

Ved mistanke om:

- **Insulinom:** Anbefales 72 timers fastetest med måling av insulin, pro-insulin og c-peptid ved blod-sukker < 2.5 mmol/l og hypoglykemisymptomer eller <2.2 mmol/l uten følingsymptomer (13).
- **Gastrinom:** Måle gastrin. Gastrinomer kan være vanskelige å påvise. Forhøyet gastrin kan ha flere årsaker (som atrofisk gastritt og ved PPI bruk), og gastrinnivået alene er ikke diagnostisk for et gastrinom. En sekretintest vil gi stigning av gastrin ved gastrinom. Kriteriet for en positiv sekretintest (2U/kg rask infusjon) er en stigning av gastrin på 120 pg/ml over basalt gastrin-verdi (13). Testen er vanskelig tolkbar dersom pasienten bruker PPI eller har atrofisk gastritt.

17.6 Behandling

17.6.1 Observasjon ved ikke-funksjonelle svulster

Det er en viss sammenheng mellom tumordiameter og malignitetsrisiko. Risikoen for spredning er liten for svulster under 1,5–2 cm, selv om spredning kan påvises hos ca. 10 % av pasienter med svulster under 1 cm (96). I en nyere studie ble det observert at av de asymptomatiske svulstene <2 cm var 13 % WHO grad 2 eller 3 og 12 % hadde lymfeknutemetastaser. Begge disse forhold er negative prediktive faktorer med tanke på langtidsoverlevelse (97). På den annen side konkluderer en større case-control studie med at observasjon av svulster < 3 cm er adekvat og trygt (98). I praksis vil det være umulig å vite hvorvidt en nyopptaget liten hypervaskulær pancreassvulst er en G1–2 eller G3. Det anbefales derfor nye bilder etter 3–6 mnd. for å vurdere veksthastigheten og eventuelt supplere med EUS med FNA/FNB fra lesjonen. Er det ikke vekst forenlig med G2–3, bør man kunne observere pasienten gitt at tumor er under 2 cm. (99;100) Små ikke-funksjonelle pankreas NET som observeres gis ikke behandling med SSA.

Kirurgi må vurderes individuelt basert på pasientens ønsker, alder, komorbiditet og type inngrep som vil være aktuelt.

17.6.2 Kirurgi

Operabilitet og resektabilitetssvurdering av primær tumor ved kurativ behandling av P-NET er den samme som for pankreasadenocarcinom.

Levermetastaser er oftest multiple og bilobære, og behandling av disse omtales også i kap.8.

Mulige scenario ved funn av levermetastaser etter adekvat utredning:

- (i) Dersom primærtumor og (lever) metastaser er resektable; operasjon med kurativ intensjon samtidig, eller først primærtumor og levermetastaser i neste seanse.
- (ii) Dersom det foreligger ikke-resektable metastaser må hver pasient vurderes individuelt.
 1. Ved hormonproduserende metastaser vil tumorreduserende tiltak være viktig. Det er imidlertid slik at metastaser fra funksjonelle primærsvulster ikke selv trenger å være funksjonelle, og reseksjon av primærtumor kan alene gi symptombedring/-frihet.
 2. Ved non-funksjonelle svulster er det uavklart om det er gevinst ved reseksjon av primærtumor alene. Reseksjon vil kun være aktuelt for utvalgte pasienter med svulster i corpus/cauda regionen (43;101).

17.6.3 Medikamentell behandling

Det er ingen dokumentasjon for adjuvant behandling etter antatt radikal operasjon, og hverken kjemoterapi eller SSA anbefales når det ikke er gjenværende tumorvev.

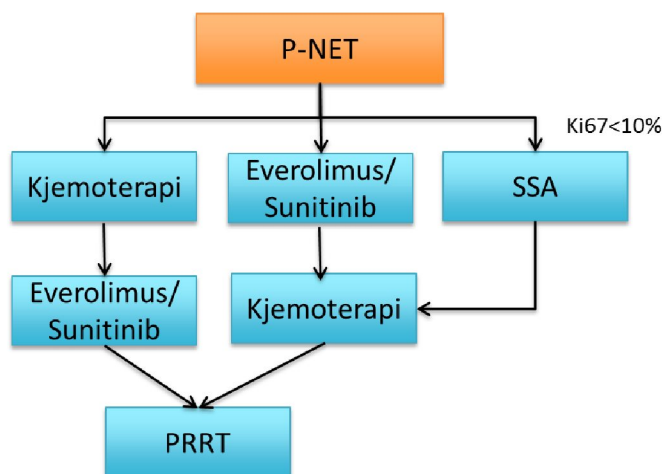
Hos pasienter med metastatisk sykdom eller lokalavansert inoperabel sykdom, finnes en rekke behandlingalternativer:

1. Ki-67 < 5–10 %. Førstelinjes behandling er SSA
2. Ki-67 er 10–20 %. Palliativ kjemoterapi med Streptozocin (STZ) + 5-fluorouracil (5-FU) eller temozolomid + kapecitabin brukes i 1. eller 2. linje ved metastatisk eller lokalavansert sykdom.

STZ i kombinasjon med 5-FU gis vanligvis initialt som en 5-dagers induksjonskur, etterfulgt av en-dags infusjon hver 3. uke. STZ er nefrotoksisk. Respons rater (RRs) på 6–40 % med progresjonsfri overlevelse (PFS) på 5–20 måneder, og median overlevelse på 16–24 måneder, er rapportert (102).

Temozolomide i kombinasjon med kapecitabin har i en studie gitt en respons rate på 70 % og PFS på 18 måneder (103). I en retrospektiv analyse av P-NET pasienter behandlet med ulike temozolomide-baserte regimer, fikk 34 % partiell respons og PFS var 13,6 måneder. I motsetning til dette hadde kun 2 % av ikke P-NET objektiv respons og PFS var da 9,6 måneder (104). Toksisitet er vanligvis mild med kvalme og hematologisk toksisitet.

3. Everolimus eller sunitinib kan gis som 2. linjes behandling. Ved insulinomer bør everolimus være 1. linje grunnet blodsukkerhevende effekt.
4. PRRT vurderes hos egnede pasienter med svulster med høyt SSTR uttrykk, vanligvis som 2. eller 3. linjes behandling.
5. IFN: Det foreligger begrensede data om bruk av IFN ved P-NET.



Figur 2. Behandlingsalgoritme for systemisk behandling av NET i pankreas. Debulkende behandling som kirurgi, radiofrekvensablasjon og leverembolisering er ikke inkludert i algoritmen.

17.6.4 Symptomatisk behandling

Forhøyet syreproduksjon ved gastrinom:

PPI kan kontrollere symptomene.

Hypoglykemi ved insulinom:

Hypoglykemi kan reduseres ved å redusere episodene med hypoglykemi. Everolimus har vist seg å være svært effektiv i behandlingen av hypoglykemi ved å hemme insulin sekresjon og øke insulin resistens hos pasienter med malign tumor (105). Diazoxide, SSA og kontinuerlig glukoseinfusjon er andre muligheter som kan prøves. I noen tilfeller med alvorlige og hyppige hypoglykemi anfall, kan kontinuerlig infusjon med glukagon bli nødvendig. Glukokortikoider anbefales ikke.

VIP-indusert diaré og hudlesjoner ved glukagonom kan reduseres effektivt med SSA.

17.7 Oppfølging og prognose

Kontrollhyppighet justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose, behandlingsalternativer og -muligheter ved eventuelt residiv eller progresjon. (Se kap.13).

Median overlevelse i en stor kohort av 324 pasienter var 99 måneder (106). 5- og 10-års overlevelse var henholdsvis 64 % og 44 %. For pasienter med *gastrinom*, er 5-års overlevelse nær 100 % i fravær av levermetastaser, og 50 % når levermetastaser er til stede. For pasienter med *malignt insulinom* er median overlevelse kun 2 år.

Insulinomer: Pasienter som er radikalt operert for små svulster (<1 cm) bør ha en postoperativ klinisk og biokjemisk kontroll, men ytterligere kontroller anses ikke nødvendig. Prognosen er utmerket og lik normalbefolkningen.

For pasienter som er antatt radikalt operert ved kirurgi eller har gjenværende ikke-resektabelt tumorvev, anbefales en mer strukturert oppfølging, se kap 13.

Anbefalinger

- CT thorax og CT/MR abdomen med dedikerte bilder av pancreas, samt SRI, utføres ved primærdiagnose for staging og før kirurgisk behandling. (C)
- Måling av spesifikke hormoner utføres ved mistanke om hormonproduserende tumor (D)
- Ikke funksjonelle P-NET <1,5–2.0 cm kan observeres etter en initial vurdering av vekstpotensial ved biopsi eller bildekontroll, initialt med 3 mnd. intervall. (C)
- Ved pankreas NET med ikke resektable metastaser er det aktuelt å vurdere fjerning av primærtumor dersom den er distalt lokalisert. (C)
- Ved ikke resektabel metastatisk sykdom er SSA, kjemoterapi, everolimus, sunitinib og PRRT aktuelle behandlingsregimer. (B, C).

18 TYNNTARM

18.1 Patologi

Se eget generelt patologikapittel (kap.7).

18.2 Klinisk presentasjon

Omtrent 25–30 % av de gastroenteropankreatiske neuroendokrine neoplasmer utgår fra tynntarm og er hyppigst lokalisert til distale del av ileum (30;107). De fleste primærsvulstene er små og i ca. 30 % av tilfellene er de multiple. Primærtumor har som regel Ki67 indeks < 5 %. På diagnosetidspunktet har mange pasienter metastasert sykdom. Metastasene er oftest lokalisert til mesenteriale eller paraaortale lymfeknuter samt til lever, men pasientene kan også ha carcinomatose, metastaser til skjelett og mediastinale lymfeknuter.

Primærtumor, samt de mesenteriale lymfeknuter, gir ofte opphav til lokal fibrose som kan gi tarmobstruksjon eller obstruksjon av store blodkar. Dette kan gi symptomer i form av magesmerter, vekttap eller ileus. Svulster blir ofte oppdaget som et tilfeldig funn på CT. Tynntarms NET med metastaser kan gi karsinoid syndrom (se kap.6).

18.3 Utredning

CgA brukes som tumormarkør både på diagnosetidspunktet og under oppfølgingen (Punkt 6.2.1).

Nedbrytningsproduktet av serotonin, 5-HIAA, måles i urin og hører med i diagnostikken (kap. 6). Det er en indikator på at pasientens svulster produserer serotonin og er følgelig utsatt for det karsinoide syndrom med eventuell hjertereffeksjon.

Kartlegging av sykdomsutbredelse gjøres med CT (med arteriefase), ev. MR, og i tillegg somatostatin reseptor bildediagnostikk (SRI) (kap. 6).

Ileokoloskopi, kapselendoskopi eller enteroskopi kan gjøres for å identifisere primærtumor(er), samt for å ta biopsier for histologisk undersøkelse (kap. 6).

Ekkokardiografi utføres hos alle pasienter med karsinoid syndrom ved diagnosetidspunktet med tanke på karsinoid hjertesykdom. Dette er spesielt viktig før eventuell kirurgi. Det bør utføres årlig dersom det er påvist karsinoid hjertesykdom (kap. 10).

18.4 Behandling

18.4.1 Kirurgi

Ved lokalisert sykdom fjernes primærtumor sammen med eventuelle mesenterielle lymfeknuter. Palpasjon av hele tynntarmen skal utføres med tanke på å oppdage flere primærsvulster, noe som forekommer hos inntil 30 % av pasientene.

Det er ingen dokumentasjon for nytten av adjuvant behandling etter radikal operasjon.

Pasienter med avansert sykdom bør opereres med reseksjon av primærtumor og regionale lymfeknutemetastaser dersom disse gir symptom på tarmobstruksjon eller iskemi (108), også om metastaser i lever ikke kan fjernes.

Hos pasienter med utbredt sykdom uten symptomer er det usikkert hva som er den beste strategien. Mange velger å fjerne primærtumor for å forebygge lokale komplikasjoner. Denne strategien er omdiskutert og må vurderes individuelt. Ved manifest karsinoid hjertesykdom må pasienten vurderes for klaffekirurgi før eventuell abdominal kirurgi.

Om behandling av levermetastaser, se punkt 8.8.

18.4.2 Medikamentell behandling

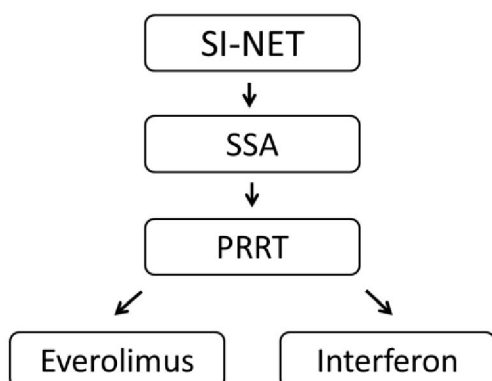
Somatostatinanaloger har både symptomatisk og veksthemmende effekt ved NET i tynntarm og er primærbehandling for de fleste pasienter med gjenværende påvisbar sykdom (49;50), (Punkt 8.2).

PRRT vurderes som 2. linjes behandling for pasienter med inoperabel og progredierende NET med høyt opptak på octreotidscintigrafi. (B) (Punkt 8.3).

Inteferon kan gis i kombinasjon med somatostatinanalog dersom somatostatinanaloger alene ikke har tilstrekkelig symptomatisk effekt, eller som 3. linjes behandling ved progresjon.

Everolimus bør vurderes ved progresjon av sykdom, men da som regel etter at annen behandling er forsøkt (61), (Punkt 8.4).

Kjemoterapi er ikke anbefalt ved NET i tynntarm.



Figur 3: Forslag til behandlingsalgoritme for systemisk behandling av ikke resektabel tynntarms NET

18.5 Oppfølging og prognose

Kontrollhyppighet justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose, behandlingsalternativer og -muligheter ved eventuelt residiv eller progresjon, se kap.13.

Residiv er vanlig. Etter 15 år har opp mot 75 % av pasientene sykdomstilbakefall (44). Prognosen for pasientgruppen som helhet er likevel god. 5-års overlevelse for pasienter med lokalisert eller lokoregional sykdom er på over 75 %, og median overlevelse er > 8 år. Ved metastatisk sykdom er median overlevelse 5 år (15).

Anbefalinger

- Kartlegging av sykdomsutbredelse gjøres primært med CT med arteriel fase, (eventuelt MR) og SRI. Endoskopiske undersøkelser gjøres etter behov. (C)
- Tumormarkørene CgA målt i serum, og 5-HIAA i urin, hører med i utredning av tynntarms NET (C)
- Hos pasienter med carcinoid syndrom anbefales ekkokardiografi ved diagnosetidspunktet (D)
- Reseksjon av primærtumor med eventuelle lokale glandelmetastaser og levermetastaser anbefales dersom dette kan gjøres radikalt. (C)
- Reseksjon av primærtumor og krøsmetastaser anbefales også ved avansert sykdom, dersom det kan bedre symptomer, pasienten har lang forventet levetid og pasientens allmenne tilstand ellers tillater det. (C)
- Somatostatinanaloger anbefales som førstelinjes medikamentell behandling ved gjenværende tumorvev. (A)
- PRRT er anbefalt som andrelinjes behandling ved tynntarms NET med høyt opptak på octreotidscintigrafi og utbredt sykdom. (B).
- Everolimus vurderes ved progresjon av sykdom, men da som regel etter at annen behandling er forsøkt. (A)

19 APPENDIKS

19.1 Patologi

De fleste (omlag 70 %) av NEN i appendiks oppstår i tuppen. De likner NEN oppstått andre steder i GI traktus, og de fleste er EC-celle neoplasier. Tubulære karsinoider i appendiks er bygget opp av veldefinerte tubulære strukturer og trabekler kledt av ensartede celler som likner normale NE-celler. Det er få eller ingen mitoser i tumor, og immunhistokjemiske undersøkelser viser positiv reaksjon for NE-markører (10). Da tubulære NET ikke likner klassiske NET, kan de feildiagnostiseres som metastase fra adenokarsinom.

Se også kap. 7, Patologi, klassifikasjon og stadieinndeling.

Begercellekarsinoid ble før klassifisert som en neuroendokrin tumor og utgjorde ca. 10 % av de neuroendokrine appendikssvulstene. Denne typen klassifiseres nå som en variant av adenokarsinom og ikke-neuroendokrin, men tas med i dette handlingsprogrammet da denne omklassifiseringen er fersk (2015) og navnet «karsinoid» trolig vil brukes i lang tid fremover. (Se punkt 19.6).

19.2 Klinisk presentasjon

Normalt påvises appendiks-NET av patolog i resektatet etter en akutt appendisitt. Sjeldnere påvises appendiks-NET etter utredning av symptomer grunnet avansert vekst eller spredning. De aller fleste appendiks-NET er små G1 svulster.

19.3 Utredning

Dersom det ikke er indikasjon for hemikolektomi basert på kriteriene nevnt nedenfor, er det ikke indikasjon for ytterligere utredning.

Før hemikolektomi bør det gjøres CT thorax, CT/MR abdomen, samt SRI, for å utelukke at det allerede foreligger fjernmetastasering.

CgA og U-5HIAA er sjelden forhøyet med mindre det foreligger utbredt sykdom.

19.4 Behandling

Appendektomi regnes som kurativt gitt at tumor er G1 eller G2 og det er frie reseksjonsrender og tumor er mindre enn 1 cm. (109;110), og tumor ikke ligger i basis av appendiks og det ikke påvises innvekst i blodkar eller mesoappendiks.

Gjennombrudd av serosa regnes ikke isolert som en indikasjon for hemikolektomi. Det er omdiskutert om svulster på størrelse 1–2 cm kan oppfattes som radikalt operert ved en appendektomi. Dersom kriteriene ovenfor ikke er oppfylt, er det indikasjon for høyresidig hemikolektomi med lymfeknudedisseksjon.

Foreligger fjerne metastaser er det vanligvis ikke indikasjon for hemikolektomi.

19.5 Oppfølging og prognose

Dersom appendektomi vurderes som tilstrekkelig behandling er det ikke indikasjon for oppfølging. Er det funnet indikasjon for hemikolektomi er metastaseringsfaren såpass stor at langvarig oppfølging, avhengig av svulstens Ki 67 %, er indisert. Kontrollhyppighet justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose, behandlingsalternativer og -muligheter ved ev. progresjon. (Se kap. 13).

19.6 Begercellekarsinoid (Goblet cell carcinoid)

Denne typen svulster er betydelig mer aggressive enn de nevroendokrine svulster og har ofte spredt seg på diagnosetidspunktet (111–113). Ki 67 % er ofte høy og svulstene har et distinkt histopatologisk utseende (113). Octreotidscintigrafi/ gallium-PET er vanligvis negative, mens FDG-PET ofte er positiv.

19.6.1 Behandling

Med mindre fjerne metastasering påvises, er det indikasjon for høyresidig hemikolektomi med lymfeknudedisseksjon uansett størrelse på svulsten. Ved utbredt sykdom er det indikasjon for kjemoterapi. Erfaringsgrunnlaget ved denne svulsttypen er lite. Vanligvis tilbys kjemoterapi som ved kolorektalt adenokarsinom (112;113). Det er ukjent om adjuvant kjemoterapi har noen nytte. Oppfølging som for kolorektal adenokarsinom.

Anbefalinger

- Appendiks-NET av typen G1 eller G2 som er under 1 cm i diameter og uten innvekst i blodkar eller mesoappendiks, ikke lokalisert til basis og fjernet med frie reseksjonsrender, regnes som radikalt operert ved appendektomi og krever ingen videre utredning eller oppfølging. (C)
- Ved alle NEC og lokalisert sykdom, er det indikasjon for hemikolektomi med glandeldisseksjon. (D)
- Det er indikasjon for hemikolektomi med glandeldisseksjon ved G1 og G2 svulster dersom:
 - Svulstene er større en 2 cm.
 - Det påvises innvekst i blodkar eller mesoappendiks.
 - Det er ufrie reseksjonsrender.
 - Tumor er beliggende i basis av appendiks. (C)

- Begercellecarcinoid behandles og følges i hovedsak på samme måte som kolorektalt adenocarcinom. (C)
- Før hemikolektomi bør det gjøres CT thorax, CT/MR abdomen, samt SRI, for å utelukke fjerne metastasering. (D)

20 KOLON

20.1 Patologi

Se eget generelt patologikapittel, kap. 7.

20.2 Klinisk presentasjon

Nevroendokrine svulster i cøcum er som oftest høyt differensierte G1/G2 svulster med klinikk, symptomer og prognose som for nevroendokrine tynntarmssvulster.

Nevroendokrine svulster utgående fra kolon ellers er som oftest G3 nevroendokrine karsinomer (NEC) og har dårligere prognose enn NEC utgående fra andre lokalisasjoner (35). Disse gir sjelden hormonelle symptomer, og klinikken er som for adenokarsinomer med stenosesymptomer, melena, vekttap, og andre symptomer på utbredt sykdom.

20.3 Utredning

Diagnosen stilles med koloskopi og biopsi, ev. ved biopsier fra metastaser.

CT/MR av thorax, abdomen og bekken bør utføres. Det anbefales at man gjør SRI og undersøker CgA og urin-5HIAA ved diagnosetidspunkt ved G1/G2 svulster. Ved G3 svulster bør det gjøres 18FDG-PET.

20.4 Behandling

Ved lokalisert sykdom gjøres kirurgisk reseksjon som ved adenokarsinomer (hemikolektomi med D2 eller D3 kolon-reseksjon) både for G3 og G1/G2 svulster.

For G3 svulster bør neo- og adjuvant kjemoterapi med platinum /etoposid vurderes, se kap. 11.

Ved metastatisk sykdom ved G1/G2 svulster vil volumreduserende kirurgi og medikamentell behandling være som for G1/G2 svulster utgående fra tynntarm, se kap. 18.4.

For metastaserende G3 svulster er behandlingen som for andre GEP-NEC, se kap. 11.

21 REKTUM

21.1 Oppfølging og prognose

Kontrollhyppighet justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose, behandlingsalternativer og -muligheter ved eventuelt residiv eller progresjon. Kontroll og oppfølging etter samme prinsipper som for andre NEC og NET (se kap. 13).

Anbefalinger

- CT thorax og abdomen med arteriel fase, eventuelt MR, anbefales for kartlegging av sykdomsutbredelse. (C)
- Ved G3 svulster (NEC) anbefales 18FDG-PET for utredning med tanke på metastaser. (C)
- G3 og G1/G2 svulster behandles kirurgisk som adenocarcinomer dersom de kan behandles kurativt. (D)
- Metastastisk G1/G2 svulster behandles etter samme prinsipper som for tynntarms NET. (D)

21.2 Patologi

Se kap. 7, Patologi, klassifikasjon og stadieinndeling.

21.3 Klinisk presentasjon

Rektale nevroendokrine svulster er oftest små og oppdages tilfeldig ved endoskopier, og har oftest et utseende som andre rektale polypper. Større svulster kan gi symptomer som rektale adenokarsinomer. Svulstene er oftest av typen G1, og utgjør ca. 5 % v GEP-NET svulster.

21.4 Utredning

Diagnose stilles ved endoskopi med biopsi. Ved svulster som er 1 cm eller større, gjøres metastautredning med CT thorax, CT/MR abdomen, samt SRI. Ved G3 svulst (NEC) bør det i stedet for octreotidscintigrafi/gallium-PET gjøres 18FDG-PET. Endoskopisk ultralyd (EUS) anbefales for svulster mellom 8–20 mm for å vurdere om det foreligger innvekst i muscularis propria.

21.5 Behandling

Innvekst i muscularis propria er en kontraindikasjon mot endoskopisk fjerning (endoskopisk mukosal reseksjon eller endoskopisk submukosal disseksjon) (107).

- *Svulster under 1 cm*: Kan normalt fjernes endoskopisk uten ytterligere utredning (114).
- *Svulster 1–2 cm*: Dybdeveksten basert på EUS-undersøkelse avgjør hvorvidt svulsten kan fjernes endoskopisk, eller om det trengs et kirurgisk inngrep etter samme prinsipper som for adenokarsinomer.
- *Svulster > 2 cm*: Anbefales fjernet kirurgisk (115).

Ved inkomplett reseksjon anbefales kontroller for G1 svulster, mens for G2/G3 svulster anbefales ytterligere kirurgi.

Dersom det påvises neuroendokrin tumor i biopsier fra en liten polypp, anbefales snarlig rektoskopi, for å påvise polypprester eller sårflaten etter biopsi før denne tilheles og blir vanskelig identifiserbar. Dersom polyppområdet kan påvises, bør det gjøres endoskopisk mukosal reseksjon (116).

For metastastisk sykdom er behandlingsprinsippene som for andre NEN, se kap. 8.

21.6 Oppfølging og prognose

Kontrollhyppighet justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose, behandlingsoalternativer og -muligheter ved evt. progresjon, se kap. 11.

Ved komplett fjernede G1 og G2 svulster under 1 cm er det ikke indikasjon for kontroller. Ellers er kontrollopplegget som for andre NEN med tillegg av rektoskopi.

Ved inkomplett reseksjon av G1 svulster, bør pasienten følges med rektoskopi årlig i 5 år, deretter hvert annet år i ytterligere 4 år.

Anbefalinger

- CT med arteriell fase, (eventuelt MR) og SRI anbefales for kartlegging av sykdomsutbredelse. (C)
- Ved G3 svulster (NEC) anbefales 18FDG-PET for utredning med tanke på metastaser. (C)
- Endoskopisk ultralyd (EUS) anbefales for svulster mellom 8–20 mm for å vurdere om det foreligger innvekst i muscularis propria. (C)
- Rektale NET < 2 cm kan fjernes endoskopisk dersom det ikke påvises innvekst i muscularis propria. (B)
- Rektale NET >2 cm, eller med innvekst i muscularis propria, fjernes kirurgisk. (B)
- Radikalt fjernede rektale NET <1 cm trenger ingen ytterligere utredning eller oppfølging. (B)

22 UKJENT PRIMÆRTUMOR

22.1 Patologi

Positivitet for serotonin indikerer primær tumor i ileum. TTF-1 positivitet indikerer primær tumor fra lunge. CDX2-positivitet indikerer primærtumor i mage-tarmkanalen. Videre kan spesifikke hormoner som gastrin, somatostatin, glukagon, proinsulin, insulin, PP, VIP og calcitonin undersøkes om tilgjengelig.

22.2 Klinisk presentasjon

Hos ca. 10–15 av pasientene diagnostiseres metastaser fra NET uten kjent lokalisering av primærtumor. Oftest dreier det seg om lever- eller lymfeknutemetastaser. Lokalisasjon av primærtumor er viktig å identifisere for å kunne gi optimal behandlingen.

Metastaser påvises som regel på CT eller ultralyd hos pasienter undersøkt for abdominale plager, eller oppdages tilfeldig. Endokrine symptomer forekommer sjeldent.

22.3 Utredning

Serum CgA og U-5HIAA-undersøkelse bør utføres. Høy U-5HIAA indikerer tynntarm eller lunge som utgangspunkt.

CT-thorax/abdomen/bekken (ev. MR) og SRI bør utføres. Indikasjon for FDG-PET vurderes på bakgrunn av Ki67. Endoskopi, EUS, MR tynntarm og kapselendoskopi kan være aktuelt.

22.4 Behandling

Kirurgi skal vurderes, spesielt om det foreligger mistanke om primærtumor i ileum med begrenset metastatisk sykdom. Eldre studier har vist at i ca. 70–80 % av tilfellene med ukjent origo for NET, var denne lokalisert i tynntarm (117). Likevel er nytten av eksplorativ laparotomi omdiskutert og lite benyttet, med mindre det er funn som gir spesifikk mistanke. Dersom primærtumor ikke lokaliseres, kan medisinsk behandling baseres på Ki67 indeks, dvs. pasienter med lav Ki67 behandles initialt med somatostatin analoger, og pasienter med høyere Ki67 som ved pankreas NET/NEC (se punkt 8.5). Senere PRRT-behandling vurderes hos egnede pasienter, se punkt 8.3.

22.5 Oppfølging og prognose

Kontrollhyppighet justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose, behandlingsoalternativer og -muligheter ved ev. progresjon (Se kap. 13).

Siden primærtumor oftest er lokalisert i tynntarm, anbefales kontrollopplegg som angitt for tynntarms NET. Pasienter med ukjent primærtumor har dårligere prognose enn pasienter med kjent primærtumor i ileum.

Anbefalinger

- Ved NET uten kjent origo skal primær tumor forsøkes lokalisert. (D)
- Kirurgi skal vurderes etter retningslinjer som ved NET med kjent origo. (D)
- Valg av medisinsk behandling av NET med ukjent origo kan baseres på Ki67 index og SRI-opptak. (D)

23 METODE OG PROSESS FOR UTARBEIDELSE AV RETNINGSLINJENE

I henhold til Nasjonal helseplan (2007–2010) (118) har Helsedirektoratet en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet har en koordinerende rolle for å utvikle overordnede referanserammer for kreftomsorgen, sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante myndighetsorganer og tjenester.

Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester § 12-5 (119) fastslår at Helsedirektoratet er eneste aktør med mandat til å utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale faglige retningslinjer og veiledere som understøtter de mål som er satt for helse- og omsorgstjenesten.

De nasjonale faglige retningslinjene inneholder systematisk utviklede faglige anbefalinger som etablerer en nasjonal standard for utredning, behandling og oppfølging av pasientgrupper, diagnosegrupper og brukergrupper. Nasjonale faglige retningslinjer er et virkemiddel for å bidra til at helse- og omsorgstjenestene:

- har god kvalitet
- gjør riktige prioriteringer
- ikke har uønsket variasjon i tjenestetilbudet
- løser samhandlingsutfordringer
- tilbyr helhetlige pasientforløp

Nasjonale faglige retningslinjer gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet.

Helsepersonell og alle deler av helse- og omsorgstjenesten er forpliktet til å yte forsvarlig helsehjelp. Retningslinjer, anerkjent fagkunnskap og allmenngyldige samfunnsetiske normer inngår som aksepterte grunnlag for vurdering av hva som er faglig forsvarlig. Retningslinjer er ment som et hjelpemiddel ved avveiningene tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlig og god kvalitet i tjenesten. De er ikke rettslig bindende, men faglig normerende for valg man anser fremmer kvalitet, god praksis og likhet i tjenesten på utgivelsestidspunktet. Helsepersonell må likevel vise faglig skjønn i vurderingen av hver enkelt pasient for å ta hensyn til individuelle behov. Dersom helsepersonell eller institusjoner velger å fravike anbefalinger i en retningslinje, skal dette dokumenteres og begrunnes.

Helsetjenestens eiere og ledelse har ansvar for tilrettelegging av virksomheten slik at anbefalinger gitt i nasjonale faglige retningslinjer kan følges.

23.1 Kunnskapsbasert prosess

Helsedirektoratet legger til grunn at alle nasjonale retningslinjer skal være utarbeidet etter en metode med vekt på forskningsbasert kunnskap, tydelig og tilgjengelig dokumentasjon, brukermedvirkning, tverrfaglighet, fokus på praksis, implementering og oppdatering.

Det er en omfattende prosess å lage gode retningslinjer som tilfredsstiller krav til prosess, metode og transparens, som er det nivå Helsedirektoratet og andre internasjonale organisasjoner har lagt til grunn for utforming av anbefalinger.

Helsedirektoratet ønsker i arbeidet med nasjonale retningslinjer for kreftbehandling å bygge på det arbeidet faggruppene tilsluttet Onkologisk Forum i en årrekke har gjort med å lage behandlingsveiledere.

I dette retningslinjearbeidet har arbeidsgruppen og Kunnskapscenteret samarbeidet på følgende måte for å sikre en god håndtering av kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene:

I en tidlig fase av arbeidet har arbeidsgruppen avklart hva retningslinjene skal omfatte når det gjelder diagnostikk, behandling og oppfølging av nevroendokrine svulster.

Kunnskapscenteret har i samarbeid med arbeidsgruppen gjennomgått nåværende faglige anbefalinger med hensyn til metode og hvilket kunnskapsgrunnlag de er basert på.

Arbeidsgruppen har i samarbeid med Helsedirektoratet og Kunnskapscenteret vurdert hvilke områder det har vært behov for kunnskapsstøtte fra Kunnskapscenteret.

Kunnskapscenteret har identifisert og formidlet kunnskapsbaserte internasjonale retningslinjer og systematiske oversikter til faggruppen, ved søk på følgende nettsteder:

- Guidelines international network: <http://www.g-i-n.net/>
- NICE, UK: <http://www.nice.org.uk/>
- SIGN, Scotland: <http://www.sign.ac.uk/>
- AHRQ, US: <http://www.guideline.gov/>
- Cancer care Ontario: <http://www.cancercare.on.ca/>

Søk etter systematiske oversikter:

- CRD-databasene: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
- Cochrane Library: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>
- Clinical evidence: <http://www.clinicalevidence.com/>

Det er også gjort litteratursøk etter primærstudier i PubMed og Medline.

23.2 Gradering av kunnskapsgrunnlaget

Ved utarbeiding av nasjonale retningslinjer stilles det krav om at all relevant kunnskap på området hentes frem, beskrives og vurderes på en systematisk og åpen måte.

I dette handlingsprogrammet er det anvendt gradering av evidensnivå (A–D) for å vise hvilket vitenskapelig grunnlag kunnskapen er basert på.

Studietype	Evidensnivå	Gradering av evidensnivå
Kunnskap som bygger på systematiske oversikter og meta-analyser av randomiserte kontrollerte studier	Nivå 1a	A
Kunnskap som bygger på minst én randomisert kontrollert studie	Nivå 1b	
Kunnskap som bygger på minst én godt utformet kontrollert studie uten randomisering	Nivå 2a	B
Kunnskap som bygger på minst én annen godt utformet kvasi-eksperimentell studie uten randomisering	Nivå 2b	
Kunnskap som bygger på godt utformede ikke eksperimentelle beskrivende studier, som sammenlignende studier, korrelasjonsstudier og case studier	Nivå 3	C
Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra eksperter, komiteer og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter	Nivå 4	D

Kunnskapsgrunnlaget i disse retningslinjene er gradert i henhold til tabellen over.

I disse retningslinjene er kun kunnskapsgrunnlaget og ikke anbefalingene gradert. Hvis selve anbefalingene skal graderes, for eksempel ved bruk av GRADE-systemet¹, må man – i tillegg til å ha vurdert kunnskapsgrunnlaget - legge inn en vurdering av både kost-nytte og andre forhold (klinisk erfaring, kjønn, etikk, osv.). Dette er ikke gjort eksplisitt i forbindelse med dette arbeidet, og anbefalingene er derfor ikke gradert.

For å indikere kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene, er det brukt gradering A–D. En anbefaling som er anført med D behøver derfor ikke å være en svakere anbefaling enn en som er anført A, B eller C. Det hen speiler kun til kunnskapsgrunnlaget anbefalingen er basert på. I enkelte sammenhenger vil klinisk erfaring og gjeldende praksis være et godt grunnlag for anbefalingen. I andre sammenhenger er det uttrykk for at det ikke finnes tilstrekkelig vitenskapelig dokumentasjon for anbefalingen, selv om det hadde vært ønskelig.

23.3 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave

Utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling var et viktig tiltak under *Nasjonal strategi for kreftområdet 2006–2009* (120) (forlenget til 2011). Og videre utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene er en kjerneoppgave i oppfølging av Sammen mot kreft- *Nasjonal Kreftstrategi 2013–2017* (121). Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

1 www.gradeworkinggroup.org – The Grading of Recommendations assessment

Nasjonale faggrupper tilsluttet Onkologisk Forum har i en årrekke arbeidet med, og utviklet, behandlingsveiledere og handlingsprogram for ulike krefttyper. Helse- og omsorgsdepartementet har tatt utgangspunkt i, og bygget på dette arbeidet.

Helse- og omsorgsdepartementet rettet en henvendelse til Norsk neuroendokrin Tumorgruppe og ba om forslag til representanter til en arbeidsgruppe som skulle settes sammen av legespesialister fra relevante spesialiteter. Alle nødvendige faggrupper og alle helseregioner skulle være representert.

De regionale helseforetakene (RHF-ene) er gitt mulighet til å gi tilbakemelding på arbeidsgruppens sammensetning. RHF-ene ble også bedt om at fagfolk innenfor rammen av sin arbeidstid ble fristilt til retningslinjearbeidet, i henhold til tidligere Oppdragsdokument fra Helse- og omsorgsdepartementet.

Tidligere Kunnskapssenteret – nå Folkehelseinstituttet – har bistått gruppen med metodestøtte, søk og gradering av kunnskapsgrunnlaget.

Helse- og omsorgsdepartementet og Folkehelseinstituttet ferdigstilte i samarbeid med arbeidsgruppen et høringsutkast som ble sendt på høring til RHF-ene, Den norske legeforening, Kreftforeningen og Neuroendokrin Tumorgruppe i **MÅNED/ÅR**. Etter høring vurderte arbeidsgruppen og Helse- og omsorgsdepartementet høringsinnspillene og justerte handlingsprogrammet. Endelig utgave ble ferdigstilt og publisert av Helse- og omsorgsdepartementet i **MÅNED + ÅR**.

23.3.1 Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet

Arbeidsgruppen har bestått av:

- Øyvind Hauso (gastroenterolog), St. Olavs Hospital – leder av arbeidsgruppen
- Erling Bringeland (kirurg), St. Olavs Hospital
- Astrid Dalhaug (onkolog), Nordlandssykehuset
- Jon Florholmen (gastroenterolog), Universitetssykehuset i Nord-Norge
- Gunter Kemmerich (radiolog), Oslo Universitetssykehus – Rikshospitalet
- Geir Olav Hjortland (onkolog), Oslo Universitetssykehus – Ullevål
- Eva Hofslie (onkolog), St. Olavs Hospital
- Thuy Lu (nukleærmedisiner), Universitetssykehuset i Nord-Norge
- Patricia Mjønes (patolog), St. Olavs Hospital
- Halfdan Sørbye (onkolog), Haukeland Universitetssykehus
- Jon Arne Søreide (kirurg), Stavanger Universitetssykehus
- Espen Thiis-Evensen (gastroenterolog), Oslo Universitetssykehus – Rikshospitalet

Åse Skår i Folkehelseinstituttet (sluttet 2017), har bistått gruppen med metodestøtte, litteratursøk og gradering av kunnskapsgrunnlaget.

23.4 Habilitet

Arbeidsgruppens medlemmer har i forbindelse med arbeidet bedt om å oppgi potensielle interessekonflikter. Helsedirektoratet har vurdert arbeidsgruppens medlemmer som habile i forhold til arbeid med dette nasjonale handlingsprogrammet.

23.5 Oppdatering av retningslinjene

Utviklingen av ny behandling på kreftområdet går raskt. Handlingsprogrammet vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres.

Oppdateringen utføres av en arbeidsgruppe som består av fagpersoner oppnevnt av RHF-ene og Helsedirektoratet. Folkehelseinstituttet skal også bidra i arbeidet med oppdatering av handlingsprogrammet.

De oppdaterte retningslinjene vil publiseres på helsedirektoratet.no og helsebiblioteket.no (web-versjon).

24 VEDLEGG

CT 3-fase lever/abdomen undersøkelsen									
Region	Lever/abdomen								
Indikasjon	Hypervaskulære metastaser, cirrhose og primære levertumorer.								
Forberedelser/utstyr	Pasienten bør være fastende minst 4 timer før us. Drikke mest mulig vann (evt. kontrast) ca. 1½–2 t før us. og minst ett glass like før iv.kontrast serie. Full blære hvis lille bekken er inkludert i undersøkelsen.								
Pasientleie	Pasienten ligger på ryggen med bena først i gantry. Armene opp over hodet.								
	<p>KM: Iomeron 350 mg/ml</p> <p>KM mengde: Kontrast doseres etter pasientens vekt og en subjektiv vurdering av kroppstype.</p> <p>NaCl: 50 ml</p> <p>Flow: 3,5–5 ml/sek (tilpasses injeksjons tid)</p> <p>Injeksjonstid: 30–35 sekunder</p> <p>Injeksjonsside: Via venflon i fossa cubitii i høyre/venstre arm. Helst ikke gjennom CVK.</p> <p>Delay:</p> <p><i>Senarteriell fase:</i> SmartPrep/SureStart første snitt nivå, ROI i aorta (180HU) 15 sekunders diagnostisk delay</p> <p><i>Portovenøs fase:</i> Injeksjonstid + 40 sekunder</p> <p>Eksempel:</p> <p>Senarteriell fase: 35 sek + scantid: 4 sek = 39 sek</p> <p>Injeksjonstid kontrastmiddel: 30 sek + 40 sek = 70 sek</p> <p>Portovenøs fase: 70 sek – 39 sek = <u>31 sek</u></p>								
	Dette blir en omtrentlig forsinkelse som regnes ut eksakt etter undersøkelsen (se delay i screensave + 15 sekunder) og noteres i RIS.								
Gjennomføring	Pustebeskjed: «Pust inn, hold pusten» «Pust igjen»								
Serier	<table border="0"> <tr> <td>Scout/dual scano</td> <td>front+side</td> </tr> <tr> <td>1. K-</td> <td>Diafragma – gjennom lever</td> </tr> <tr> <td>2. Senarteriell fase</td> <td>Diafragma – gjennom lever</td> </tr> <tr> <td>3. Portovenøs fase</td> <td>Diafragma – crista/promotoriet/bekkenbunn</td> </tr> </table>	Scout/dual scano	front+side	1. K-	Diafragma – gjennom lever	2. Senarteriell fase	Diafragma – gjennom lever	3. Portovenøs fase	Diafragma – crista/promotoriet/bekkenbunn
Scout/dual scano	front+side								
1. K-	Diafragma – gjennom lever								
2. Senarteriell fase	Diafragma – gjennom lever								
3. Portovenøs fase	Diafragma – crista/promotoriet/bekkenbunn								

Kriterier	<p>Protokollen benyttes hvis det er mistanke om primær levertumor eller hypervaskulære metastaser (carcinoid, pankreas øy-celle-tumor, sarcom, melanom, binyretumor, mammae, nyre).</p> <p>K-: Radiolog angir om det ønskes serie uten kontrastmiddel.</p> <p>SENARTERIELL FASE: For optimal timing bør «Smart-prep» benyttes. Det er lagt inn en 15 sekunders diagnostisk forsinkelse for optimal fremstilling av hypervaskulære metastaser (parenkymarteriell fase).</p> <p>PORTOVENØS FASE: Undersøkelsen times slik at eksponering påbegynnes ca. 40 sekunder etter endt kontrastmiddeleinjeksjon.</p> <p>Hos en gjennomsnittspasient vil portovenøs fase inntreffer ca. 20–50 sekunder etter endt kontrastinjeksjon.</p> <p>SENSERIE: Kan være til nytte ved påviste lesjoner av usikker etiologi.</p>
-----------	---

25 REFERANSER

- 1 Boyar Cetinkaya R, Aagnes B, Thiis-Evensen E, Tretli S, Bergestuen DS, Hansen S. Trends in Incidence of Neuroendocrine Neoplasms in Norway: A Report of 16,075 Cases from 1993 through 2010. *Neuroendocrinology* 2017;104(1):1–10.
- 2 Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. 8. utg. Oslo: Helsedirektoratet; 2014. IS-2654. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-lungekreft-mesoteliom-og-thymom>
- 3 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.
- 4 Sandvik OM, Soreide K, Gudlaugsson E, Kvaloy JT, Soreide JA. Epidemiology and classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms using current coding criteria. *Br J Surg* 2016;103(3):226–32.
- 5 Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, de Herder WW, Valk GD. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(3):R153–63.
- 6 Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008;113(10):2655–64.
- 7 Lepage C, Bouvier AM, Faivre J. Endocrine tumours: epidemiology of malignant digestive neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol* 2013;168(4):R77–83.
- 8 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.
- 9 Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015;121(4):589–97.
- 10 Toumpanakis CG, Caplin ME. Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 2008;103(3):729–32.
- 11 Hughes MS, Azoury SC, Assadipour Y, Straughan DM, Trivedi AN, Lim RM, et al. Prospective evaluation and treatment of familial carcinoid small intestine neuroendocrine tumors (SI-NETs). *Surgery* 2016;159(1):350–6.
- 12 Rinzivillo M, Capurso G, Campana D, Fazio N, Panzuto F, Spada F, et al. Risk and Protective Factors for Small Intestine Neuroendocrine Tumours: A Prospective Case-Control Study. *Neuroendocrinology* 2016;103(5):531–7.
- 13 Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):98–119.
- 14 Kanakis G, Kaltsas G. Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(6):791–802.

- 15 Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, et al. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol* 1997;8(7):685–90.
- 16 Jensen KH, Hilsted L, Jensen C, Mynster T, Rehfeld JF, Knigge U. Chromogranin A is a sensitive marker of progression or regression in ileo-cecal neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol* 2013;48(1):70–7.
- 17 Tropea F, Baldari S, Restifo G, Fiorillo MT, Surace P, Herberg A. Evaluation of chromogranin A expression in patients with non-neuroendocrine tumours. *Clin Drug Investig* 2006;26(12):715–22.
- 18 Jianu CS, Fossmark R, Syversen U, Hauso O, Waldum HL. A meal test improves the specificity of chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia. *Tumour Biol* 2010;31(5):373–80.
- 19 Stridsberg M, Eriksson B, Oberg K, Janson ET. A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. *J Endocrinol* 2003;177(2):337–41.
- 20 Gedde-Dahl M, Thiis-Evensen E, Tjolsen AM, Mordal KS, Vatn M, Bergestuen DS. Comparison of 24-h and overnight samples of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid in patients with intestinal neuroendocrine tumors. *Endocr Connect* 2013;2(1):50–4.
- 21 Tohmola N, Itkonen O, Sane T, Markkanen H, Joenvaara S, Renkonen R, et al. Analytical and preanalytical validation of a new mass spectrometric serum 5-hydroxyindoleacetic acid assay as neuroendocrine tumor marker. *Clin Chim Acta* 2014;428: 38–43.
- 22 Adaway JE, Dobson R, Walsh J, Cuthbertson DJ, Monaghan PJ, Trainer PJ, et al. Serum and plasma 5-hydroxyindoleacetic acid as an alternative to 24-h urine 5-hydroxyindoleacetic acid measurement. *Ann Clin Biochem* 2016;53(Pt 5):554–60.
- 23 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47.
- 24 Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Oberg K, Steinmuller T, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):157–76.
- 25 Massironi S, Conte D, Sciola V, Pirola L, Paggi S, Fraquelli M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in evaluating hepatic metastases from neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2010;42(9):635–41.
- 26 Barrio M, Czernin J, Fanti S, Ambrosini V, Binse I, Du L, et al. The Impact of Somatostatin Receptor-Directed PET/CT on the Management of Patients with Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2017;58(5):756–61.
- 27 Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, Skoura E, Naik K, Maragkoudakis E, et al. Comparison of the Impact of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT on Clinical Management in Patients with Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 2017;58(1):91–6.
- 28 Duan K, Mete O. Algorithmic approach to neuroendocrine tumors in targeted biopsies: Practical applications of immunohistochemical markers. *Cancer Cytopathol* 2016;124(12):871–84.
- 29 Bussolati G, Volante M, Papotti M. Classic and recent special stains used in differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Pathol* 2001;12(4):379–87.
- 30 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, red. WHO Classification of Tumours of the Digestive System 4. utg. Lyon: IARC; 2014. WHO Classification of Tumours, Volume 3.
- 31 Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C, red. TNM Classification of Malignant Tumours. 8. utg. Oxford: Wiley-Blackwell; 2016.
- 32 Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93–9.

- 33 Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A, Group EGW. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii124–30.
- 34 Klöppel G, Couvelard A, Hruban RH, Klimstra DS, Komminoth P, Osamura RY, et al. Neoplasms of the neuroendocrine pancreas. I: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, red. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumours, Volume 10. 4. utg. Lyon: IARC; 2017. s. 209–40.
- 35 Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013;24(1):152–60.
- 36 Basturk O, Yang Z, Tang LH, Hruban RH, Adsay V, McCall CM, et al. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogenous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2015;39(5):683–90.
- 37 Heetfeld M, Chougnat CN, Olsen IH, Rinke A, Borbath I, Crespo G, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(4):657–64.
- 38 Tang LH, Untch BR, Reidy DL, O'Reilly E, Dhall D, Jih L, et al. Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors with a Morphologically Apparent High-Grade Component: A Pathway Distinct from Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinomas. *Clin Cancer Res* 2016;22(4):1011–7.
- 39 McCall CM, Shi C, Cornish TC, Klimstra DS, Tang LH, Basturk O, et al. Grading of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors is improved by the inclusion of both Ki67 proliferative index and mitotic rate. *Am J Surg Pathol* 2013;37(11):1671–7.
- 40 Reid MD, Bagci P, Ohike N, Saka B, Erbarut Seven I, Dursun N, et al. Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies. *Mod Pathol* 2015;28(5):686–94.
- 41 Rindi G, Kloppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449(4):395–401.
- 42 Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, Phan AT, Kulke MH, Wiseman GA, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas* 2010;39(6):799–800.
- 43 Capurso G, Bettini R, Rinzivillo M, Boninsegna L, Delle Fave G, Falconi M. Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumour only in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review. *Neuroendocrinology* 2011;93(4):223–9.
- 44 Norlen O, Stalberg P, Oberg K, Eriksson J, Hedberg J, Hessman O, et al. Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center. *World journal of surgery* 2012;36(6):1419–31.
- 45 Roy RC, Carter RF, Wright PD. Somatostatin, anaesthesia, and the carcinoid syndrome. Peri-operative administration of a somatostatin analogue to suppress carcinoid tumour activity. *Anaesthesia* 1987;42(6):627–32.
- 46 Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012;61(1):6–32.
- 47 Condron ME, Pommier SJ, Pommier RF. Continuous infusion of octreotide combined with perioperative octreotide bolus does not prevent intraoperative carcinoid crisis. *Surgery* 2016;159(1):358–67.
- 48 Norlen O, Hessman O, Stalberg P, Akerstrom G, Hellman P. Prophylactic cholecystectomy in midgut carcinoid patients. *World journal of surgery* 2010;34(6):1361–7.

- 49 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.
- 50 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.
- 51 Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(2):169–88.
- 52 Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2754–62.
- 53 Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376(2):125–35.
- 54 Bodei L, Kidd M, Paganelli G, Grana CM, Drozdov I, Cremonesi M, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(1):5–19.
- 55 Kolby L, Persson G, Franzen S, Ahren B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003;90(6):687–93.
- 56 Faiss S, Pape UF, Bohmig M, Dorffel Y, Mansmann U, Golder W, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2689–96.
- 57 Arnold R, Rinke A, Klose KJ, Muller HH, Wied M, Zamzow K, et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(8):761–71.
- 58 Ku GY, Minsky BD, Rusch VW, Bains M, Kelsen DP, Ilson DH. Small-cell carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: review of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Ann Oncol* 2008;19(3):533–7.
- 59 Meng MB, Zaorsky NG, Jiang C, Tian LJ, Wang HH, Liu CL, et al. Radiotherapy and chemotherapy are associated with improved outcomes over surgery and chemotherapy in the management of limited-stage small cell esophageal carcinoma. *Radiother Oncol* 2013;106(3):317–22.
- 60 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.
- 61 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.
- 62 Iacovelli R, Palazzo A, Mezi S, Morano F, Naso G, Cortesi E. Incidence and risk of pulmonary toxicity in patients treated with mTOR inhibitors for malignancy. A meta-analysis of published trials. *Acta Oncol* 2012;51(7):873–9.
- 63 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.
- 64 Elias D, Lefevre JH, Duvillard P, Goere D, Dromain C, Dumont F, et al. Hepatic metastases from neuroendocrine tumors with a «thin slice» pathological examination: they are many more than you think. *Ann Surg* 2010;251(2):307–10.
- 65 Eriksson J, Stalberg P, Nilsson A, Krause J, Lundberg C, Skogseid B, et al. Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. *World journal of surgery* 2008;32(5):930–8.

- 66 Knigge U, Hansen CP. Surgery for GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(6):819–31.
- 67 Del Prete M, Fiore F, Modica R, Marotta V, Marciello F, Ramundo V, et al. Hepatic arterial embolization in patients with neuroendocrine tumors. *J Exp Clin Cancer Res* 2014;33:43.
- 68 Fiore F, Del Prete M, Franco R, Marotta V, Ramundo V, Marciello F, et al. Transarterial embolization (TAE) is equally effective and slightly safer than transarterial chemoembolization (TACE) to manage liver metastases in neuroendocrine tumors. *Endocrine* 2014;47(1):177–82.
- 69 Kalinowski M, Dressler M, Konig A, El-Sheik M, Rinke A, Hoffken H, et al. Selective internal radiotherapy with Yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: a prospective single center study. *Digestion* 2009;79(3):137–42.
- 70 Paprottka PM, Hoffmann RT, Haug A, Sommer WH, Raessler F, Trumm CG, et al. Radioembolization of symptomatic, unresectable neuroendocrine hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35(2):334–42.
- 71 Kennedy A, Bester L, Salem R, Sharma RA, Parks RW, Ruzsiewicz P. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford)* 2015;17(1):29–37.
- 72 Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, Miceli R, Bhoori S, Bongini M, et al. The Long-Term Benefit of Liver Transplantation for Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors. *Am J Transplant* 2016;16(10):2892–902.
- 73 Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, Seward JB, Callahan JA, Pitot HC, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993;87(4):1188–96.
- 74 Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, Davar J. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 2008;102(7):938–42.
- 75 Connolly HM, Nishimura RA, Smith HC, Pellikka PA, Mullany CJ, Kvols LK. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(2):410–6.
- 76 Velayoudom-Cephise FL, Duvillard P, Foucan L, Hadoux J, Chougnat CN, Leboulleux S, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr Relat Cancer* 2013;20(5):649–57.
- 77 Korse CM, Taal BG, van Velthuysen ML, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer* 2013;49(8):1975–83.
- 78 Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, Pfeifer A, Federspiel B, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2010;51(5):704–12.
- 79 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.
- 80 Xie JW, Sun YQ, Feng CY, Zheng CH, Li P, Wang JB, et al. Evaluation of clinicopathological factors related to the prognosis of gastric neuroendocrine carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(10):1464–70.
- 81 Shafqat H, Ali S, Salhab M, Olszewski AJ. Survival of patients with neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum: a population-based analysis. *Dis Colon Rectum* 2015;58(3):294–303.
- 82 Brenner B, Shah MA, Gonen M, Klimstra DS, Shia J, Kelsen DP. Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective study of 64 cases. *Br J Cancer* 2004;90(9):1720–6.
- 83 Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 2014;120(18):2814–23.
- 84 Deng HY, Ni PZ, Wang YC, Wang WP, Chen LQ. Neuroendocrine carcinoma of the esophagus: clinical characteristics and prognostic evaluation of 49 cases with surgical resection. *J Thorac Dis* 2016;8(6):1250–6.

- 85 Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, Knappskog S, Busch C, Oberg K. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011;117(20):4617–22.
- 86 Hentic O, Hammel P, Couvelard A, Rebours V, Zappa M, Palazzo M, et al. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocr Relat Cancer* 2012;19(6):751–7.
- 87 Kaasa S, Loge JH, red. Palliasjon: nordisk lærebok. 3. utg. Oslo: Gyldendal; 2016.
- 88 Kukar M, Groman A, Malhotra U, Warren GW, Bogner P, Nwogu CE, et al. Small cell carcinoma of the esophagus: a SEER database analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20(13):4239–44.
- 89 Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):74–87.
- 90 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.
- 91 Fykse V, Sandvik AK, Waldum HL. One-year follow-up study of patients with enterochromaffin-like cell carcinoids after treatment with octreotide long-acting release. *Scand J Gastroenterol* 2005;40(11):1269–74.
- 92 Margonis GA, Samaha M, Kim Y, Postlewait LM, Kunz P, Maithel S, et al. A Multi-institutional Analysis of Duodenal Neuroendocrine Tumors: Tumor Biology Rather than Extent of Resection Dictates Prognosis. *J Gastrointest Surg* 2016;20(6):1098–105.
- 93 Norton JA. Surgery and prognosis of duodenal gastrinoma as a duodenal neuroendocrine tumor. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(5):699–704.
- 94 Fendrich V, Langer P, Waldmann J, Bartsch DK, Rothmund M. Management of sporadic and multiple endocrine neoplasia type 1 gastrinomas. *Br J Surg* 2007;94(11):1331–41.
- 95 Larghi A, Capurso G, Carnuccio A, Ricci R, Alfieri S, Galasso D, et al. Ki-67 grading of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors on histologic samples obtained by EUS-guided fine-needle tissue acquisition: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2012;76(3):570–7.
- 96 Hashim YM, Trinkaus KM, Linehan DC, Strasberg SS, Fields RC, Cao D, et al. Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). *Ann Surg* 2014;259(2):197–203.
- 97 Fischer L, Bergmann F, Schimmack S, Hinz U, Priess S, Muller-Stich BP, et al. Outcome of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Br J Surg* 2014;101(11):1405–12.
- 98 Sadot E, Reidy-Lagunes DL, Tang LH, Do RK, Gonen M, D'Angelica MI, et al. Observation versus Resection for Small Asymptomatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Matched Case-Control Study. *Ann Surg Oncol* 2016;23(4):1361–70.
- 99 Regenet N, Carrere N, Boulanger G, de Calan L, Humeau M, Arnault V, et al. Is the 2-cm size cutoff relevant for small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: A French multicenter study. *Surgery* 2016;159(3):901–7.
- 100 Massironi S, Rossi RE, Zilli A, Casazza G, Ciafardini C, Conte D. A wait-and-watch approach to small pancreatic neuroendocrine tumors: prognosis and survival. *Oncotarget* 2016;7(14):18978–83.
- 101 Bertani E, Fazio N, Radice D, Zardini C, Spinoglio G, Chiappa A, et al. Assessing the role of primary tumour resection in patients with synchronous unresectable liver metastases from pancreatic neuroendocrine tumour of the body and tail. A propensity score survival evaluation. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(2):372–9.
- 102 Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1980;303(21):1189–94.

- 103 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.
- 104 Kulke MH, Hornick JL, Frauenhoffer C, Hooshmand S, Ryan DP, Enzinger PC, et al. O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15(1):338–45.
- 105 Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet MC, Caroli-Bosc FX, Ruzniewski P, Niccoli P, et al. Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. *Eur J Endocrinol* 2013;168(5):665–74.
- 106 Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, Welin S, Granberg D, Kindmark H, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13(10):2986–91.
- 107 Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):135–56.
- 108 Capurso G, Rinzivillo M, Bettini R, Boninsegna L, Delle Fave G, Falconi M. Systematic review of resection of primary midgut carcinoid tumour in patients with unresectable liver metastases. *Br J Surg* 2012;99(11):1480–6.
- 109 In't Hof KH, van der Wal HC, Kazemier G, Lange JF. Carcinoid tumour of the appendix: an analysis of 1,485 consecutive emergency appendectomies. *J Gastrointest Surg* 2008;12(8):1436–8.
- 110 Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI, Barak D, Doviner V, Reissman P, Kaltsas GA, et al. Current size criteria for the management of neuroendocrine tumors of the appendix: are they valid? Clinical experience and review of the literature. *Neuroendocrinology* 2013;98(1):31–7.
- 111 Olsen IH, Holt N, Langer SW, Hasselby JP, Gronbaek H, Hillingsø J, et al. Goblet cell carcinoids: characteristics of a Danish cohort of 83 patients. *PLoS One* 2015;10(2):e0117627.
- 112 Tang LH, Shia J, Soslow RA, Dhall D, Wong WD, O'Reilly E, et al. Pathologic classification and clinical behavior of the spectrum of goblet cell carcinoid tumors of the appendix. *Am J Surg Pathol* 2008;32(10):1429–43.
- 113 Lamarca A, Nonaka D, Lopez Escola C, Hubner RA, O'Dwyer S, Chakrabarty B, et al. Appendiceal Goblet Cell Carcinoids: Management Considerations from a Reference Peritoneal Tumour Service Centre and ENETS Centre of Excellence. *Neuroendocrinology* 2016;103(5):500–17.
- 114 Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, Ito T, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):139–43.
- 115 Al Natour RH, Saund MS, Sanchez VM, Whang EE, Sharma AM, Huang Q, et al. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis in colon carcinoids and can be used to select patients for endoscopic resection. *J Gastrointest Surg* 2012;16(3):595–602.
- 116 Chen T, Yao LQ, Xu MD, Zhang YQ, Chen WF, Shi Q, et al. Efficacy and Safety of Endoscopic Submucosal Dissection for Colorectal Carcinoids. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(4):575–81.
- 117 Bergsland EK, Nakakura EK. Neuroendocrine tumors of unknown primary: is the primary site really not known? *JAMA Surg* 2014;149(9):889–90.
- 118 Nasjonal helseplan (2007–2010). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Særtrykk av St.prp. nr. 1 (2006–2007) kapittel 6. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/HOD/Sykehus/Nasjonal_helseplan_Sartrykk.pdf
- 119 Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester m.m. (helse- og omsorgstjenesteloven). LOV-2011-06-24-30. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2011-06-24-30>

- 120 Nasjonal strategi for kreftområdet 2006–2009. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/hod/sykehus/kreftstrategi-2006-2009.pdf>
- 121 Sammen – mot kreft: nasjonal kreftstrategi 2013–2017. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2013. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/contentassets/07cd14ff763444a3997de1570b85fad1/kreftstrategien_2013.pdf



Helsedirektoratet

Postadresse: Pb. 7000,
St. Olavs plass, 0130 Oslo

Telefon: +47 810 20 050

Faks: +47 24 16 30 01

E-post: postmottak@helsedir.no

www.helsedirektoratet.no