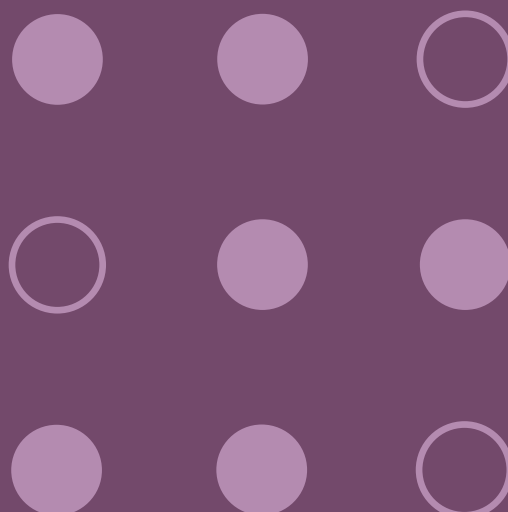


Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av nevroendokrine svulster i fordøyelsessystemet

NASJONALE FAGLIGE RETNINGSLINJER

IS-2946



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

Utgitt 10/2020, 2. utgave
Bestillingsnummer IS-2946
ISBN 978-82-8081-629-0

Utgitt av Helsedirektoratet
Avdeling spesialisthelsetjenester
Pb. 2020 Skøyen
0213 Oslo

Besøksadresse
Vitaminveien 4, Oslo

Telefon 810 20 050
E-post postmottak@helsedir.no

Design Itera as

www.helsedirektoratet.no

Nettadresse
www.helsedirektoratet.no/publikasjoner

Tidligere utgaver
IS 2705 (06/2018)

Forord

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 utgivestidspunktet, 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, skal 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.

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

Innholdet i de nasjonale retningslinjene vil vurderes årlig, og om nødvendig oppdateres. Disse nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med neuroendokrine svulster i fordøyelsessystemet er publisert 15.10.2020.



Bjørn Guldvog
helsedirektør

Innhold

FORORD	3
SAMMENDRAG AV RETNINGSLINJENE	8
FORKORTELSER	14
1 INNLEDNING	16
1.1 Hovedpunkter ved revisjon 2020	17
2 GENERELT OM NEVROENDOKRINE NEOPLASMER	18
2.1 Epidemiologi	19
2.2 Genetikk og arvelige syndromer	19
2.3 Forebygging	20
3 FORLØPSTIDER	21
3.1 Om Pakkeforløp for kreft	22
3.2 Forløpstider for nevroendokrine svulster	22
4 DIAGNOSE OG UTREDNING	24
4.1 Symptomer	25
4.1.1 Hormonelle syndromer	25
4.2 Blodprøver og biomarkører	26
4.2.1 Kromogranin A	26
4.2.2 Hormoner	26
4.2.3 5-HIAA	26
4.3 Radiologiske undersøkelser	27
4.3.1 CT og MR	27
4.4 Nukleærmedisinske undersøkelser	27
4.4.1 ⁶⁸ Ga DOTATOC PET/CT	27
4.4.2 ¹⁸ F-FDG PET/CT	28
4.5 Endoskopi og endoskopisk ultralyd	29
5 PATOLOGI, KLASSIFIKASJON OG STADIEINNDELING	30
5.1 Klassifikasjon	31
5.1.1 Proliferasjonsindeks Ki67	33
5.1.2 Molekylærpatologi ved nevroendokrine neoplasmer	33
6 GENERELT OM BEHANDLING	34
6.1 Kirurgi	35
6.1.1 Perioperativ behandling med somatostatin analog	35
6.1.2 Profylaktisk kolecystektomi	36
6.1.3 Adjuvant behandling etter kurativ kirurgi	36
6.2 Somatostatinanaloger	36
6.3 Peptid reseptor radionuklide terapi (PRRT)	37
6.3.1 Beslutninger i Beslutningsforum for Nye metoder	38
6.4 Kjemoterapi	38
6.4.1 Kjemoterapi ved GEP NEN	38
6.4.2 Testing for eventuell DPD-mangel	38

6.5	Annen medikamentell behandling	39
6.5.1	Everolimus	39
6.5.2	Sunitinib	39
6.5.3	Immunterapi	39
6.5.4	Interferon	39
6.6	Strålebehandling	40
6.7	Lokalbehandling av levermetastaser fra NET	40
6.7.1	Kirurgisk behandling og ablasjon	40
6.7.2	Leverembolisering	41
6.7.3	Levertransplantasjon	41
7	BEHANDLING AV SPESIFIKKE SYMPTOMER	42
7.1	Diaré	43
7.2	Flushing	43
8	KARSINOID HJERTESYKDOM	44
9	NEVROENDOKRINT CARCINOM (NEC)	46
9.1	Patologi	47
9.2	Klinisk presentasjon	47
9.3	Utredning	47
9.4	Behandling	47
9.4.1	Adjuvant behandling	47
9.4.2	Behandling ved metastaserende sykdom, palliativ behandling	47
9.5	Oppfølging og prognose	48
10	NEVROENDOKRIN TUMOR G3 (NETG3)	49
10.1	Klinisk presentasjon	50
11	PALLIATIV BEHANDLING	51
12	OPPFØLGING OG KONTROLLER	53
12.1	Antatt radikalt opererte	54
12.1.1	Billeddiagnostikk	54
12.1.2	Hyppighet av kontroller etter antatt radikal operasjon	54
12.2	Pasienter med gjenværende ikke-resektabelt tumorvev	55
12.2.1	Billeddiagnostikk	55
12.2.2	Biomarkører	55
12.3	Hyppighet av kontroller av pasienter med gjenværende tumorvev	55
12.4	Fastlegens rolle	55
12.5	Seneffekter og senbivirkninger	55
12.5.1	Rapport om seneffekter etter kreftbehandling	56
	NEVROENDOKRINE SVULSTER ETTER ORGANLOKALISASJON	57
13	ØSOFAGUS	58
13.1	Patologi	58
13.2	Klinisk presentasjon	58
13.3	Utredning	58
13.4	Oppfølging og prognose	58
14	VENTRIKKEL	59
14.1	Patologi og klassifikasjon	59
14.2	Klinisk presentasjon	59
14.3	Utredning	59
14.4	Behandling	60
14.5	Metastatisk sykdom	60
14.6	Oppfølging og prognose	60

15	DUODENUM	62
	15.1 Patologi	62
	15.2 Klinisk presentasjon	62
	15.3 Utredning	62
	15.4 Behandling	62
	15.5 Oppfølging og prognose	63
16	PANKREAS	64
	16.1 Patologi	64
	16.2 Klinisk presentasjon	64
	16.3 Funksjonelle svulster	64
	16.4 Tumor ledd i MEN1/Zollinger-Ellingson eller von Hippel-Lindau	65
	16.5 Utredning	65
	16.6 Behandling	65
	16.6.1 Observasjon ved ikke-funksjonelle svulster	65
	16.6.2 Kirurgi	66
	16.6.3 Medikamentell behandling	66
	16.6.3.1 Adjuvant behandling	66
	16.6.3.2 Behandling ved ikke-resektabel sykdom	66
	16.6.4 Symptomatisk behandling	67
	16.7 Oppfølging og prognose	67
17	TYNNTARM	69
	17.1 Patologi	69
	17.2 Klinisk presentasjon	69
	17.3 Utredning	69
	17.4 Behandling	70
	17.4.1 Kirurgi	70
	17.4.2 Medikamentell behandling	70
	17.5 Oppfølging og prognose	71
18	APPENDIKS	72
	18.1 Patologi	72
	18.2 Klinisk presentasjon	72
	18.3 Utredning	72
	18.4 Behandling	72
	18.5 Oppfølging og prognose	73
19	KOLON	74
	19.1 Patologi	74
	19.2 Klinisk presentasjon	74
	19.3 Utredning	74
	19.4 Behandling	74
	19.5 Oppfølging og prognose	74
20	REKTUM	75
	20.1 Patologi	75
	20.2 Klinisk presentasjon	75
	20.3 Utredning	75
	20.4 Behandling	75
	20.5 Oppfølging og prognose	76
21	NET MED UKJENT UTGANGSPUNKT	77
	21.1 Patologi	77
	21.2 Klinisk presentasjon	77
	21.3 Utredning	77
	21.4 Behandling	77
	21.5 Oppfølging og prognose	78

22	METODE OG PROSESS FOR UTARBEIDELSE AV RETNINGSLINJENE	79
22.1	Kunnskapsbasert prosess	80
22.2	Gradering av kunnskapsgrunnlaget	81
22.3	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave	82
22.3.1	Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet	82
22.3.2	Arbeidsgruppe – andre utgave av handlingsprogrammet	83
22.4	Habilitet	83
22.5	Oppdatering av retningslinjene	83
23	VEDLEGG	84
	REFERANSER	86

Sammendrag av retningslinjene

	Evidensgrad
<p>2.2 GENETIKK OG ARVELIGE SYNDROMER</p> <ul style="list-style-type: none"> Arvelig årsak må mistenkes og utredes i samarbeid med genetiker hos pasienter med pankreas-NET i ung alder, ved familiær opphopning av NET, samt ved hormonforstyrrelser som ved MEN1. 	C
<p>4.2 BLODPRØVER OG BIOMARKØRER</p> <ul style="list-style-type: none"> Måling av S-CgA bør gjøres som ledd i primærdiagnostikk av NET. 	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
<p>4.3 RADIOLOGISKE UNDERSØKELSER</p> <ul style="list-style-type: none"> Ved primærutredning anbefales dedikert CT eller MR av thorax/abdomen/bekken. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Ved oppfølging og kontroller anbefales dedikert CT abdomen, alternativt MR av yngre (under 50 år) pasienter ved forventet lang oppfølgingstid. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Ved saktevoksende svulster må lesjonenes størrelse sammenlignes over en lengre periode. 	D
<p>4.4 NUKLEÆRMEDISINSKE UNDERSØKELSER</p> <ul style="list-style-type: none"> ⁶⁸Ga-DOTATOC PET skal utføres når det foreligger mistanke om NET ut fra CT eller MR funn, og ved utredning med tanke på PRRT-behandling. 	B
<ul style="list-style-type: none"> ⁶⁸Ga-DOTATOC PET anbefales ikke som en del av den rutinemessige oppfølgingen ved NET. 	D
<ul style="list-style-type: none"> ¹⁸F-FDG PET kan vurderes som en del av primærutredningen ved middels differensierte NET (Ki67 indeks mellom 10 og 20 og da i tillegg til ⁶⁸Ga-DOTATOC PET) og ved NEC, og anbefales dersom det har behandlingsmessige konsekvenser. 	C

<p>4.5 ENDOSKOPI OG ENDOSKOPISK ULTRALYD</p> <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
<p>5.1 KLASSIFIKASJON</p> <p>Ved mistanke om NEN er det følgende minimumskriterier til et patologisvar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Differenseringsgrad (høyt eller lavt differensiert). • Immunhistokjemi med CgA, Synaptofysin. • Immunhistokjemisk undersøkelse med Ki67 for vurdering av proliferasjonsindeks «hotspots» med mest mulig nøyaktig tallangivelse. • Ved NEC skal småcellet eller storcellet morfologi angis. • NEN klassifiseres i henhold til gjeldende WHO-klassifikasjon. 	D
<p>6.1 KIRURGI</p> <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 ved kirurgi til pasienter med neuroendokrine metastaser fra ukjent origo. 	D
<ul style="list-style-type: none"> • Det anbefales ikke å gi adjuvant behandling etter kurativ kirurgi ved NET, men ved NEC. 	D
<p>6.2 SOMATOSTATINANALOGER</p> <ul style="list-style-type: none"> • For å hindre progresjon av sykdommen anbefales somatostatinanaloger som førstelinjes behandling ved alle NET med Ki-67 <10 % og 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
<p>6.3 PEPTID RESEPTOR RADIONUKLIDE TERAPI (PRRT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandling med ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lutathera®) kan tilbys som 2. eller 3. linjes behandling til pasienter med NEN med høy tetthet av SSTR subtype 2 visualisert ved ⁶⁸Ga-DOTATOC PET. 	B
<p>6.7 ANNEN MEDIKAMENTELL BEHANDLING</p> <ul style="list-style-type: none"> • Everolimus anbefales brukt som første eller andre linjes behandling for progridierende gastroenteropankreatisk NET utenfor tynntarm. 	A
<ul style="list-style-type: none"> • Everolimus anbefales brukt som tredje linjes behandling for progredierende tynntarms NET. 	A
<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib anbefales brukt som første eller andre linjes behandling for progressiv NET utgående fra pankreas. 	A
<ul style="list-style-type: none"> • Interferon anbefales som tredje eller fjerde linjes behandling ved tynntarms NET når Ki-67 <10 %. 	C

6.7 LOKALBEHANDLING AV LEVERMETASTASER FRA NET	
<ul style="list-style-type: none"> Leverreseksjon bør foretrekkes framfor 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-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
8 KARSINOID HJERTESYKDOM	
<ul style="list-style-type: none"> Hos pasienter med karsinoid syndrom anbefales rutinemessig ekkokardiografi ved diagnosetidspunktet, 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
9 NEVROENDOKRINT CARCINOM (NEC)	
<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 initial gis framfor kirurgi. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Adjuvant kjemoterapi med Cisplatin/carboplatin 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 Ki-67 > 55 % og metastatisk sykdom anbefales kjemoterapi med platinum + etoposid. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Ved Ki-67 < 55 % eller ved primærtumor utgående fra colorectal kan andre behandlingsregimer vurderes i metastatisk setting. 	D
<ul style="list-style-type: none"> 2. linjes palliativ kjemoterapi kan gis ved god allmenntilstand. 	C
13 ØSOFAGUS	
<ul style="list-style-type: none"> EUS med FNA anbefales for diagnose og staging av Ø-NEN. 	D
<ul style="list-style-type: none"> Endoskopisk reseksjon anbefales der tumor er < 1 cm uten lymfeknuter. 	D
<ul style="list-style-type: none"> Kirurgi vurderes som ved annen øsofagus cancer når tumor er over >1 cm. 	D

14 VENTRIKKEL	
<ul style="list-style-type: none"> Ved påvisning av neuroendokrine svulster i ventrikkel anbefales også biopsier av normalt utseende slimhinne i corpus for å skille undergrupper. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Ved type 2 ventrikkel NET anbefales utredning for å påvise gastrinom. 	D
<ul style="list-style-type: none"> Ved type 3 anbefales utredning for å påvise ev. metastaser uansett størrelse av primærtumor. 	D
<ul style="list-style-type: none"> Ved type 1 og 2 skal tumor fjernes dersom de er 10 mm eller større, men anbefales fjernet allerede ved 7–8 mm. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Ved type 3 med lokoregional sykdom uten påviste metastaser, anbefales kirurgisk reseksjon uansett størrelse av primærtumor. 	D
15 DUODENUM	
<ul style="list-style-type: none"> Som primærutredning anbefales CT pankreas, EUS og SRI for staging, samt måling av gastrin og CgA i serum. 	D
<ul style="list-style-type: none"> Ved påvisning av gastrinom må man vurdere om pasienten har et MEN1 syndrom. 	C
<ul style="list-style-type: none"> NET under 1–2 cm kan vanligvis fjernes endoskopisk. 	C
<ul style="list-style-type: none"> NET over 1–2 cm reseseres kirurgisk. 	D
<ul style="list-style-type: none"> Pasienter med gastrinom som ikke opereres radikalt, behandles med PPI. 	C
16 PANKREAS	
<ul style="list-style-type: none"> CT thorax og CT/MR abdomen med dedikerte bilder av pancreas, samt ⁶⁸Ga-DOTATOC PET, utføres ved primærdiagnose for staging og før kirurgisk behandling. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Måling av spesifikke hormoner utføres ved mistanke om hormonproduserende tumor. 	D
<ul style="list-style-type: none"> Ikke funksjonelle P-NET <1,5–2.0 cm kan observeres etter en initial vurdering av vekstpotensial ved bildekontroll, initialt med 3 mnd. intervall. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Ved ikke resektabel metastatisk sykdom er SSA, kjemoterapi, everolimus, sunitinib og PRRT aktuelle behandlingsregimer. 	B, C
17 TYNNTARM	
<ul style="list-style-type: none"> Kartlegging av sykdomsutbredelse gjøres primært med CT (eventuelt MR) og ⁶⁸Ga-DOTATOC PET. Endoskopiske undersøkelser gjøres etter behov. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Tumormarkørene CgA og 5-HIAA skal tas som ledd i utredningen. 	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. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Somatostatinanaloger anbefales som førstelinjes medikamentell behandling ved gjenværende tumorvev. 	A
<ul style="list-style-type: none"> • PRRT med ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lutathera®) er anbefalt som andrelinjes behandling ved tynntarms NET med høyt opptak på ⁶⁸Ga-DOTATOC PET. 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Everolimus er tredjelinjes behandling ved progresjon av tynntarms NET. 	A
18 APPENDIKS	
<ul style="list-style-type: none"> • Appendiks-NET G1 eller G2 under 1 cm regnes som radikalt operert ved appendektomi og krever ingen videre utredning eller oppfølging gitt at det er: <ul style="list-style-type: none"> – Frie reseksjonsrender – Ikke dybdeinnvekst i mesoappendiks på 3 mm eller mer 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Appendiks-NET G1 eller G2 med størrelse 1–2 cm regnes som radikalt operert ved appendektomi og krever ingen videre utredning eller oppfølging gitt at det er: <ul style="list-style-type: none"> – Frie reseksjonsrender – Ikke dybdeinnvekst i mesoappendiks på 3 mm eller mer – Ikke innvekst i blod- eller lymfekar 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Dersom svulsten ikke regnes som radikalt operert etter kriteriene ovenfor, er det indikasjon for hemikolektomi med glandeldisseksjon. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Ved appendiks-NET G1 eller G2 som er 2 cm eller større er det indikasjon for hemikolektomi med glandeldisseksjon. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Er det utført hemikolektomi etter indikasjonene ovenfor ved G1 og G2 svulster, og det påvises lymfeknutemetastaser, er det indikasjon for oppfølging. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Ved G3 svulster (NEC) uansett størrelse er det indikasjon for hemikolektomi med glandeldisseksjon og oppfølging som for andre G3 svulster. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Før hemikolektomi bør det gjøres CT thorax, CT/MR abdomen, samt ⁶⁸Ga-DOTATOC I, for å utelukke ikke-resektable fjernmetastaser. Ved fjernmetastaser er det normalt ikke indikasjon for hemikolektomi. 	D
<ul style="list-style-type: none"> • Ved fjernmetaster er det indikasjon for oppfølging og behandling som for tynntarms-NET. 	C
20 REKTUM	
<ul style="list-style-type: none"> • Ved G1 svulster < 1 cm radikalt fjernet er det ikke indikasjon for ytterligere utredning og oppfølging. 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Ved G1 svulster ≥ 1 cm og G2 svulster uansett størrelse anbefales CT thorax, CT/MR abdomen og bekken og ⁶⁸Ga-DOTATOC PET. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Ved G3 svulster uansett størrelse anbefales CT thorax, CT/MR abdomen og bekken og ¹⁸F-FDG-PET. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Rektale NEN < 2 cm kan fjernes endoskopisk dersom det ikke påvises innvekst i muscularis propria. 	B

<ul style="list-style-type: none"> • Rektale NEN ≥ 2 cm fjernes kirurgisk. 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Radikalt fjernede G1 svulster over 1 cm og G2 svulster følges opp som tynntarms-NET, radikalt fjernede G3 følges opp som andre G3 svulster. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Ved innkomplett fjernet G1 og G2 svulster anbefales – i tillegg til bildediagnostikk som nevnt ovenfor – rektoskopi årlig i 3 år, deretter etter 2 år. 	D
21 NET MED UKJENT UTGANGSPUNKT	
<ul style="list-style-type: none"> • Ved NET uten kjent origo skal primær tumor forsøkes lokalisert. 	D
<ul style="list-style-type: none"> • Valg av medisinsk behandling av NET med ukjent origo kan baseres på Ki-67 index og SRI-opptak. 	D

Forkortelser

5-FU	5-fluorouracil
5-HIAA	5-hydroksyindoleddiksyre
ATCH	Adrenokortikotropt 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 tumor i magesekk
GEP	Gastroenteropankreatisk
GFR	Glomerulær filtrasjons rate
GI	Gastrointestinal
HPF	Største forstørrelse
IFN	Interferon
IHC	Immunohistokjemi
ISL2	ISL LIM homeobox 2 (gen)
KI-67	Proliferasjons markør
MDT	Multidisciplinært team
MEN	Multippel endokrine neoplasi
MR	Magnet resonans tomografi
mTOR	En proteinkinase essensiell for cellyklusprogresjon
MW	Mikrobølge-ablasjon
NE	Nevroendokrine
NEC	Nevroendokrint karsinom

NEN	Nevroendokrin neoplasi
NET	Nevroendokrin tumor
NET G1	Nevroendokrin tumor grad 1
NET G2	Nevroendokrin tumor grad 2
NET G3	Nevroendokrin tumor grad 3
NNTG	Norsk nevroendokrin tumorgruppe
NSE	Neuron spesifikk enolase
P	Plasma
P-NET	Nevroendokrin tumor i pankreas
PET	Positron emisjons tomografi
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PP	Pankreatisk polypeptid
PPI	Protonpumpe hemmer
PRRT	Peptid reseptor radionukleide terapi
RECIST	«Response evaluation criteria in solid tumors»
RE	Radioembolisering
RF	Radiofrekvens ablasjon
RR	Responstrate
S	Serum
SI-NET	Nevroendokrintumor i tynntarm
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
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)
U	Urin
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

1 Innledning

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

Hormonproduserende celler finnes overalt i kroppen, og neuroendokrine 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. 550 NET, hyppigst utgående fra fordøyelsessystemet, oftest tynntarm, bukspyttkjertel eller blindtarmsvedheng (appendiks). Det diagnostiseres også ca. 550 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 diagnosetidspunktet. 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 begrenset, skal alltid kirurgi vurderes initialt med kurasjon som mål.

Utredning og behandling er prinsipielt som for andre kreftsykdommer, men enkelte undersøkelsermetoder, som somatostatinreseptorbasert bildediagnostikk 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 neuroendokrine svulster i fordøyelsessystemet publisert i 2014 (3). Innhold og tekst i dette handlingsprogrammet er omarbeidet nokså betydelig i forhold til de nordiske retningslinjene.

1.1 Hovedpunkter ved revisjon 2020

- Vi anbefaler ikke rutinemessig måling av CgA i oppfølgingen av pasienter med ikke-resektabel NET sykdom
- ⁶⁸Ga-DOTATOC PET bør erstatte octreotid scintigrafi
- Ny WHO-klassifisering 2019, det innføres ny subgruppe; NET G3
- Nytt behandlingkapittel for NET G3
- PRRT behandling med ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lutathera®) er etablert i Norge
- Anbefalt oppfølgingstid ved radikalt operert NET er endret fra 15 til 12 år
- Indikasjon for høyresidig hemikolektomi ved appendiks-NET er endret
- Oppfølgingen ved rektal NET G2 er endret
- Immunterapi har foreløpig ingen rolle i behandling av GEP-NEN

2 Generelt om nevroendokrine neoplasmer

2.1 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 fordøyelsessystemet (7;8). De neuroendokrine svulstene i fordøyelsessystemet 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 diagnosesystemene 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 anslås å være opptil 35/100 000 som tilsier at 2100 pasienter har GEP-NENs i Norges befolkning (8). Nye tall fra Krefregistere antyder en prevalens av NET i Norge på hele 85/100 000 (upublisert). Av 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 avansert sykdom med påviste fjernmetastaser.

2.2 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-suppressorgenet MEN1 som koder for proteinet menin. Dette gir økt risiko for særlig primær hyperparathyroidisme, 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 i samarbeid med genetiker hos pasienter med pankreas-NET i ung alder, ved familiær opphopning av NET, samt ved hormonforstyrrelser som ved MEN1.

ANBEFALINGER

- Arvelig årsak må mistenkes og utredes i samarbeid med genetiker hos pasienter med pankreas-NET i ung alder, ved familiær opphopning av NET, samt ved hormonforstyrrelser som ved MEN1. (C)

2.3 Forebygging

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

Ut fra 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.

3 Forløpstider

Fra 12.05.2015 ble Pakkeforløp for neuroendokrine svulster innført i helsetjenesten.

www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/pakkeforlop-for-nevroendokrine-svulster

3.1 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 (13) og forskrift om prioritering av helsetjenester (14). Av og til vil det av faglige grunner være noen pasienter som ikke kan utredes ferdig innen normert forløpstid for oppstart av første behandling.

3.2 Forløpstider for neuroendokrine svulster

I Pakkeforløp for neuroendokrine svulster er det utarbeidet følgende forløpstider ved mistanke om, eller bioptisk 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](#) finnes på Helsedirektoratets nettsider www.helsedirektoratet.no.

Det er utarbeidet en egen diagnoseveileder for fastleger for inngang til pakkeforløpet. [Diagnoseveiledere](#) finnes på www.helsedirektoratet.no.

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

4 Diagnose 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. Sykdomsutbredelse
3. Behandlingsmuligheter

Sykehus med spesialkompetanse er ansvarlig for utredningsforløpet og vurdering i tverrfaglig møte. Utredningen kan utføres på lokalsykehus, men pasientene bør som regel henvises til universitetssykehus med erfaring og kompetanse innen fagområdet neuroendokrine svulster for en vurdering.

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 klaffeaffeksjon og hjertesvikt.

4.1 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.

4.1.1 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 4.1

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

NET	Aktiv substans	Insidens*	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 (15)

Karsinoid 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 og 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 retroperitoneum). Det karsinoide syndrom kan også skyldes hormonfrigjøring fra primære lunge-NET. Når det gjelder karsinoid hjertesykdom, se [kap. 8](#).

4.2 Blodprøver og biomarkører

Blodprøver ved begrunnet mistanke om neuroendokrin 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.

4.2.1 Kromogranin A

Mellom 60 og 80 % av NET-pasientene har økte S-CgA-verdier (16). Høye nivåer gjenspeiler tumorbyrde og er forbundet med dårligere prognose (17). Måling av CgA kan være nyttig i diagnostisering, vurdering av behandlingseffekt og for påvisning av residiv (18). Måling av CgA er ikke nyttig som verktøy for å påvise progresjon (19). Forhøyet CgA-verdi er ikke spesifikt for NET. Kronisk atrofisk gastritt, behandling med protonpumpehemmer, nyre-, lever- og hjertesvikt, samt andre krefttyper, kan gi forhøyede verdier (20). Man får mer stabile resultater dersom blodprøven tas fastende (21). Det finnes flere analysemetoder for CgA og de kan ha ulik sensitivitet og spesifisitet (22).

Ved NEC finnes det ingen etablerte biomarkører.

4.2.2 Hormoner

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

4.2.3 5-HIAA

5-hydroxyindolediksyre (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 (23). Måling av 5-HIAA i urin krever diettrestriksjoner (unngå serotoninrik kost), 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. (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)

4.3 Radiologiske undersøkelser

I den radiologiske rapporten beskrives primærtumor og metastaser i henhold til RECIST 1.1 kriterier (Maks 5 mållesjoner totalt, maks 2 per organ) som følges fra gang til gang 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.

4.3.1 CT og MR

Computer tomografi (CT) og Magnetisk resonans tomografi (MR) er standard ved primærdiagnostikk og oppfølging av NEN. En dedikert protokoll for CT med intravenøst kontrastmiddel i arteriell og portovenøs fase er avgjørende for å visualisere og karakterisere NEN (se [vedlegg](#)). Det anbefales på diagnosetidspunktet å skanne thoraks (CT), abdomen og bekken for primærtumor og/eller metastaser (24).

MR med intravenøst kontrastmiddel gir ofte en bedre visualisering og karakterisering av små lever- og pankreaslesjoner. Bruk av MR i oppfølging og kontroller gir ingen stråling, og anbefales særlig ved forventet lang oppfølgingstid. I tillegg kan MR fremstille lesjonene også uten bruk av intravenøst kontrastmiddel og kan derfor brukes hos pasienter med nyresvikt.

CT eller MR tynntarm kan ha ekstra verdi ved deteksjon av primærtumor i tynntarm (25).

ANBEFALINGER

- Ved primærutredning anbefales dedikert CT eller MR av thorax/abdomen/bekken. (C)
- Ved oppfølging og kontroller anbefales dedikert CT abdomen, alternativt MR av yngre (under 50 år) pasienter ved forventet lang oppfølgingstid. (D)
- Ved saktevoksende svulster må lesjonenes størrelse sammenlignes over en lengre periode. (D)

4.4 Nukleærmedisinske undersøkelser

4.4.1 ⁶⁸Ga DOTATOC PET/CT

Metoden anvender den DOTA-konjugerte somatostatinanalogen DOTATOC merket med den radioaktive nukliden Gallium-68 (⁶⁸Ga) til å påvise høy tetthet av somatostatinreseptorer ved hjelp av PET. ⁶⁸Ga-DOTATOC har affinitet hovedsakelig til SSTR type 2 som også er målreseptor for ¹⁷⁷Lu-DOTATATE behandling.

Svulster med ingen eller lav tetthet av somatostatinreseptorer (SSTRs) lar seg ikke påvise med SSTR PET. Inntil nylig anvendte man i Norge SSTR-analoger merket med enten ^{99m}Tc (tektrotyd) eller ¹¹¹In (Octreoscan) og avbildning med SPECT/CT med vanlig gammakamera. PET har langt høyere billedlig oppløselighet enn et gammakamera, og innføringen av ⁶⁸Ga-DOTATOC PET i Norge har vært et stort billediagnostisk fremskritt. Noen steder i Norge er PET enda ikke lett tilgjengelig (og det er kapasitetsproblemer), og oktreetidundersøkelse med SPECT/CT kan i en del tilfeller fortsatt brukes. PET kan utføres som PET/CT, eller enkelte steder i Norge også som PET/MR.

⁶⁸Ga-DOTATOC PET utføres som en del av primærutredningen av NET, men først etter at man har påvist tumor suspekt på NET ved annen modalitet som CT eller MR. Det er sjeldent

indikasjon for å gjøre ^{68}Ga -DOTATOC PET basert kun på symptomer eller en økt kromogranin A når annen billeddiagnostisk ikke kan påvise NET. ^{68}Ga -DOTATOC PET er også indisert som utredning av pasienter som kan egne seg for behandling med peptid reseptor radionuklide terapi (PRRT) med ^{177}Lu -DOTATATE (Lutathera®) (se [punkt 6.3](#)).

Ved PET gjelder generelt at deteksjonsevnen ikke bare er avhengig av PET-scannerens billedlige oppløselighet, men hvor høyt opptak det er i en lesjon er også avgjørende. Fordi opptaket av ^{68}Ga -DOTATOC ved høyt differensierte NET oftest er meget høyt, og bakgrunnsaktiviteten i friskt vev lav, kan selv meget små lesjoner påvises (få mm). Således kan metastaser til f.eks. små, morfologisk normalt utseende lymfeknuter påvises. Også benmargsmetastaser kan ofte være meget små. Disse forhold gjør at ^{68}Ga -DOTATOC vil ha en helt annen plass i stadieinndeling av NET enn tidligere da SPECT/CT ble benyttet. ^{68}Ga -DOTATOC PET har ingen rutinemessig plass i oppfølgingen av NET.

SSTR kan ha moderat tetthet også på annet vev som inflammasjon (f.eks. granulomatøs inflammasjon), samt andre maligne tumores. Det meget høye opptaket som ofte sees ved høyt differensiert NET er dog unikt høyt.

Det er ikke nødvendig å seponere somatostatinanalog behandling (SSA) før ^{68}Ga -DOTATOC PET.

Flere PET tracere er i den seinere tid blitt tilgjengelig for SRI. Den vanligst brukte PET-tracer består av en somatostatin analog merket med ^{68}Ga .

4.4.2 18F-FDG PET/CT

^{18}F -FDG PET kan være indisert ved G3-tumores (Ki indeks $>20\%$) (26). Behandling med ^{177}Lu -DOTATATE (Lutathera®) kan av og til være aktuelt også for G3-tumores, og da skal det alltid gjøres både ^{18}F -FDG PET og ^{68}Ga DOTATOC, da det bør være høy tetthet av SSTR i alle lesjoner for at PRRT skal være aktuelt (27;28).

Ved metastatisk sykdom kan det være ulik differensiering i metastasene, og kombinasjonen ^{18}F -FDG PET og ^{68}Ga -DOTATOC kan gi verdifull informasjon om tumorheterogenitet. Således kan ^{18}F -FDG være nyttig i tillegg til ^{68}Ga -DOTATOC PET for G2-tumores med Ki indeks mellom 10 og 20. FDG PET kan være nyttig ved lav Ki67 indeks ved uventet progresjon og metastasering.

ANBEFALINGER

- ^{68}Ga -DOTATOC PET skal utføres når det foreligger mistanke om NET ut fra CT eller MR funn, og ved utredning med tanke på PRRT-behandling. **(B)**
- ^{68}Ga -DOTATOC PET anbefales ikke som en del av den rutinemessige oppfølgingen ved NET. **(D)**
- ^{18}F -FDG PET kan vurderes som en del av primærutredningen ved middels differensierte NET (Ki67 indeks mellom 10 og 20 og da i tillegg til ^{68}Ga -DOTATOC PET) og ved NEC, og anbefales dersom det har behandlingsmessige konsekvenser. **(C)**

4.5 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 ventrikkel 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 prøvecapsel.

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, ventrikkel, 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. EUS kan være nyttig der man har sterk mistanke om en funksjonell NET i pankreas/duodenum ved ellers negativ radiologi.

ANBEFALINGER

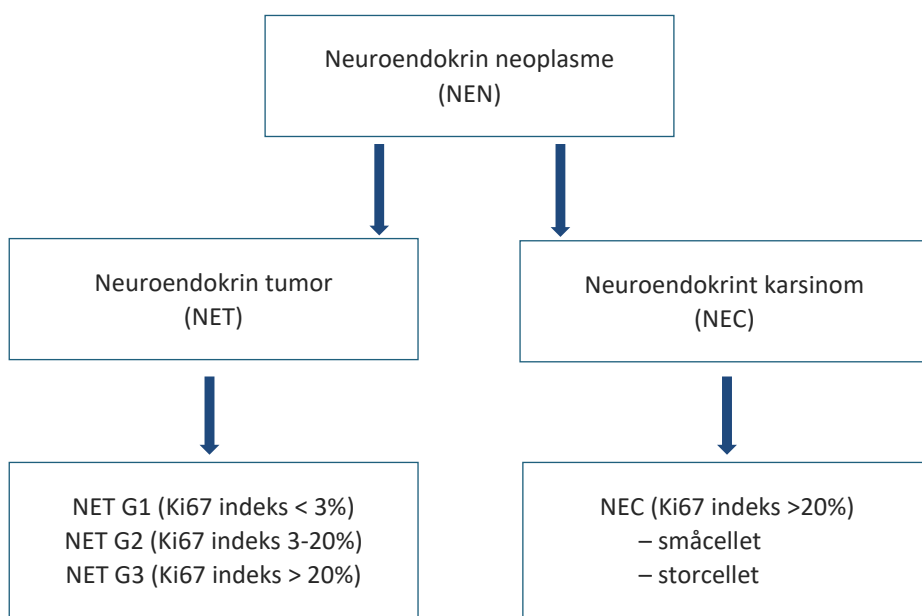
- Endoskopi og EUS fra øvre og nedre GI traktus kan være indisert der primærtumor ikke er påvist ved billeddiagnostikk, og/eller for å ta nødvendige vevsprøver. (D)

5 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 (29). 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 finnåls-aspirat. Neuron spesifikk enolase (NSE) og N-CAM (CD56) regnes som lite spesifikke markører og bør ikke brukes alene i diagnostikken (30).

5.1 Klassifikasjon

Gastroenteropankreatiske neuroendokrine neoplasmer (GEP-NEN) klassifiseres i henhold til gjeldende WHO-klassifikasjonen fra 2019 og er skjematisk fremstilt i figur 5.1 (31). I henhold til WHO-klassifikasjonen deles NEN inn i neuroendokrine tumores grad 1, 2 og 3 (NET G1, G2 og G3) 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 (32;33) og ESMO-guidelines (34) (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 (31).



Figur 5.1 Skjematisk fremstilling av WHO-klassifikasjon av 2019 for gradering av NEN

I den reviderte klassifikasjonen er det tatt inn en ny gruppe definert som høyt differensierte NEN med Ki67>20 %, NET G3. Disse behandles annerledes enn lavt differensierte NEN, NEC.

Neuroendokrine svulster (NET) G1-G3

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. Morfologi kan variere noe alt ettersom hvilken del av GI traktus tumor utgår fra.

Neuroendokrint karsinom (NEC)

Ved NEC er tumor bygget opp av små, mellomstore eller store celler med udifferensiert vekstmønster, eller med vekstmønster som kan minne om NET (31).

Ikke alle NEN med Ki67>20 % klassifiseres som NEC. I tilfeller hvor svulstene er høyt differensierte med Ki67>20 % klassifiseres de nå som NET G3.

MinEN («mixed neuroendokrin/non-neuroendokrine neoplasm») består av to ulike tumor-komponenter som består av en neuroendokrin komponent og ikke-neuroendokrin komponent. Som oftest er den ikke-neuroendokrine komponenten et adenokarsinom og den neuroendokrine komponenten et NEC, disse omtales i slike tilfeller som MANEC («mixed adenoneuroendocrine carcinoma»). Hvilke tumorkomponenter som er til stede kan variere ut i fra hvilken del av GI traktus tumor utgår fra. Hver tumorkomponent utgjør 30–70 % av tumor. I tilfeller der mindre enn 30 % av tumor har NE-differensiering klassifiseres de som for eksempel adenokarsinom med neuroendokrin differensiering, og i tilfeller der mer enn 70 % av tumor har neuroendokrin differensiering, klassifiseres de som for eksempel NEC med adenocarcinom differensiering. Hvilke tumorkomponenter MinEN er bygget opp av bør fremgå i patologirapporten.

Småcellet 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.

Storcellet 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 2019 er NEC definert som lite differensierte NEN med proliferasjonsindeks > 20 % (31). Nyere forskning har vist at NEN med proliferativ aktivitet >20 % 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 ble derfor omklassifisert til NET G3 (39). I den siste WHO utgaven fra 2019 gjelder dette også for svulster oppstått andre steder i GI-tractus (31).

5.1.1 Proliferasjonsindeks Ki67

Vurdering av proliferasjonsindeks ved hjelp av Ki67 er obligatorisk for vurdering av tumorgrad (31;40). 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 (41). Proliferasjonsindeksen skal angis med et mest mulig nøyaktig tallestimat (42;43). 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 (41). 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.

5.1.2 Molekylærpatologi ved neuroendokrine neoplasmer

Selv om NET og NEC kan ha overlappende morfologi, tyder genanalyser på at disse svulstene ikke er relaterte (31;44). Ved NET i pankreas er det ofte mutasjoner i MEN1 genet, DAXX og ATRX genene, gener assosiert med mTOR signalveiene, og noe sjeldnere von Hippel Lindau relaterte gener (31;44). Disse mutasjonene er vanligvis ikke til stede ved NEC i pancreas. I disse svulstene er det vanligere med mutasjoner eller genetiske endringer i TP53, RB1 og andre karsinomassosierte gener (45–47). Sporadiske NET i pankreas kan også være assosiert med mutasjoner i DNA reperaturgenene MUTYH, CHEK2 og BRCA2 (31;48). I tilfeller der det er vanskelig å skille mellom NET G3 og NEC vil påvisning av mutasjoner i TP53 eller genetiske endringer i RB1 kunne være til hjelp til å skille mellom disse to entitetene. NET G3 kan ha tap av DAXX og ATRX, men nesten alltid normalt uttrykk av RB1 og TP53.

ANBEFALINGER

Ved mistanke om NEN er det følgende minimumskriterier til et patologisvar:

- Differenseringsgrad (høyt eller lavt differensiert).
- Immunhistokjemi med CgA, Synaptofysin.
- Immunhistokjemisk undersøkelse med Ki67 for vurdering av proliferasjonsindeks «hotspots» med mest mulig nøyaktig tallangivelse.
- Ved NEC skal småcellet eller storcellet morfologi angis.
- NEN klassifiseres i henhold til gjeldende WHO-klassifikasjon. (D)

6 Generelt om behandling

Utredningen bør klarlegge sykdommens anatomiske utgangspunkt, tumor differensieringsgrad (G1-3/NEC). Dette sammen med pasientens symptomer, alder, funksjonsnivå, andre sykdommer og egne preferanser danner grunnlaget for valg av behandling.

Kirurgi er eneste behandling som kan kurere pasienten. Vurdering av resektabilitet og operabilitet er derfor avgjørende. Etter endt utredning tas klinisk beslutning om anbefalt behandling, og om behandlingen har kurativt eller palliativt siktemål.

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.

Det vitenskapelige grunnlaget for de ulike behandlingsmodaliteter ved GEP-NEN er ofte svakt på grunn av små og heterogene studiepopulasjoner (lokalisasjon av primærsvulst, differensieringsgrad, sykdomsutbredelse, komorbiditet, behandling), suboptimal studiedesign (retrospektive studier, seleksjonsbias, manglende kontrollgrupper) og varierende datakvalitet (registerstudier, ulike klassifiseringer og definisjoner). Det foreligger imidlertid studier av god kvalitet når det gjelder somatostatinanaloger, Everolimus, Sunitinib og PRRT. NEC omtales nærmere i [kap. 9](#).

6.1 Kirurgi

Alle pasienter med NEN skal vurderes med tanke på operativ behandling (49;50). 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 pasientene med GEP-NEN 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-reducerende behandling, være nyttig for pasienten ved at symptomer relatert til lokoregional tumorvekst eller hormon utskillelse reduseres (49;50). Hvorvidt tumorreducerende kirurgi påvirker overlevelse er usikkert.

«Debulking kirurgi, dvs. at man opererer og fjerner mesteparten av svulstvevet, har også en plass ved nevroendokrin levermetastasing. Tradisjonelt har dette vært anbefalt dersom minst 90 % av metastatisk vev kunne fjernes. Nyere data peker på mulig overlevelsesgevinst også om prinsippet utvides til å gjelde for spredning fra pNETs, eller om man renonserer noe på 90 % kravet» (51;52).

6.1.1 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 (53;54). Dette vil fortrinnsvis gjelde pasienter med metastatisk tynntarms NET. Pasienter uten symptomer eller pasienter med tumor lokalisasjon i f.eks. pankreas, er lite utsatt for karsinoid krise og profylakse synes ikke påkrevd (53;54). Unntak er pasienter med levermetastaser fra tynntarm uten karsinoid syndrom. Disse har forhøyet risiko og bør få

infusjon med somatostatinanalog ved kirurgi eller leverarterieembolisering (55). Pasienter med metastaser fra ukjent primærtumor bør også få profylaktisk perioperativ behandling med SSA. Karsinoid krise kan oppstå til tross for infusjon og hos asymptomatiske pasienter som ikke får infusjon (55).

Kunnskapsgrunlaget er spinkelt. I Norge anbefales infusjon med Octreotid 50 µg/t med oppstart senest en time før kirurgi og varighet opptil 24 timer etter kirurgi (53).

6.1.2 Profylaktisk kolecystektomi

Langtidsbehandling med somatostatinanaloger øker dannelse av galleblærekonkrementer. Disse er vanligvis asymptomatiske. Profylaktisk kolecystektomi er ikke påkrevd, heller ikke ved planlagt leverarterieembolisering eller selektiv radioterapi. Dersom det er påvist galleblærekonkrementer hos en GEP-NEN pasient som planlegges for abdominal kirurgi, kan samtidig kolecystektomi vurderes (56).

6.1.3 Adjuvant behandling etter kurativ kirurgi

Det er ikke holdepunkter for å gi adjuvant behandling etter kirurgi ved NET der det ikke er gjenværende tumorsykdom. Ved NEC anbefales adjuvant behandling (se kapittel for NEC).

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 tynntarms NET med levermetastaser selv uten karsinoid syndrom. (C)
- Perioperativ behandling med somatostatinanalog anbefales ved kirurgi til pasienter med neuroendokrine metastaser fra ukjent origo. (D)
- Det anbefales ikke å gi adjuvant behandling etter kurativ kirurgi ved NET, men ved NEC. (D)

6.2 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 har effekt selv om det ikke er opptak (57). Det foreligger to placebo-kontrollerte randomiserte kliniske studier av pasienter med ikke-resektabel NET som viser at somatostatin analoger har veksthemmende effekt (57;58). I PROMID-studien fant man hos pasienter med tynntarms NET at median tid til progresjon var signifikant lenger 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 forskjellige utgangspunkt at median progresjonsfri overlevelse var signifikant lenger 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, anbefales det å forkorte intervallene (2–3 uker) mellom injeksjonene.

Det er ikke vist noen forskjell mellom de somatostatinanalogene som er på markedet når det gjelder symptomatisk eller biokjemisk respons (59).

Vanlige bivirkninger av somatostatinanaloger er magesmerter, diaré, kvalme, subkutane knuter på injeksjonssted og dannelse av gallesteiner (60). Diaré kan være forårsaket av redusert eksokrin funksjon av pankreas som kan motvirkes ved å gi tilskudd av pankreas-enzymmer. 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 % og dokumentert gjenværende tumorvev etter kirurgisk behandling. (A)
- Somatostatinanaloger anbefales som symptomlindrende behandling ved funksjonelle NET, uavhengig av ev. progresjon. (B)

6.3 Peptid reseptor radionuklide terapi (PRRT)

Pasienter som har påvist svulster med høyt SSTR uttrykk kan behandles med målrettet radionuklidterapi hvor radionukliden er bundet til en somatostatinanalog med høy spesifikk binding til SSTR. I Norge benyttes beta-emitteren Lutetium-177 bundet til somatostatinanalogen Tyr3-oktreotate via chelatoren DOTA (177Lu-DOTATATE). 177Lu-DOTATATE har særlig høy affinitet for SSTR subtype 2, 6–9 ganger høyere enn ⁶⁸Ga-DOTATOC. 177Lu-DOTATATE internaliseres i cellene og gir høy lokal stråledose med liten stråleeffekt på omliggende friskt vev. Standard behandling består i 4 behandlinger hver med 7,4 GBq 177Lu-DOTATATE med ca. 8 ukers mellomrom. I forbindelse med infusjonen av 177Lu-DOTATATE gis aminosyreinfusjon med positivt ladete aminosyrer (arginin og lysin) for å redusere stråledosen til nyrene. Før behandling skal behandling med langtidsvirkende somatostatinanaloger være seponert i minimum 4 uker.

En fordel med Lutetium-177 er også en liten andel gammaemisjon, slik at man kan avbilde med gammakamera etter terapi og dermed foreta dosimetrisk målinger.

(61). PRRT er andre eller tredje linjes behandling. Av behandlede pasienter har ca. 80 % effekt ved at sykdomsveksten stopper eller at svulstene blir mindre. PRRT er best dokumentert ved NET G1 og G2 (62;63). Progresjonsfri overlevelse er 26 mnd (63). Det er også vist at NET G3 og NEC Ki67 < 55 % kan ha nytte av PRRT (64). PRRT behandlingen gis nå i Oslo (OUS), Bergen (Haukeland), Tromsø (UNN) og snart i Trondheim (St. Olav).

Behandlingen forutsetter kraftig økt tetthet av SSTR vist ved ⁶⁸Ga-DOTATOC PET og kan vurderes dersom:

- Svulsten/svulstene ikke kan fjernes kirurgisk
- Inoperabel sykdom med progresjon tross standard første- ev. annenlinjebehandling
- Intraktable endokrine symptomer

Krav til behandling:

- Pasienten har generelt god allmenntilstand
- God nyrefunksjon (GFR>40 ml/min/1,73m²)
- God benmargsfunksjon
- God leverfunksjon
- Pasienten er selvhjulpen

Kvalme som oppstår under aminosyreinfusjon er vanlig. En blanding av arginin og lysin (Rollemans løsning) er å foretrekke fremfor generelle aminosyreblandinger pga. betydelig mindre kvalme. Andre bivirkninger er redusert nyrefunksjon og benmargsdepresjon som vanligvis er reversibel. En sjelden gang sees myelodysplastisk syndrom, leukemi (hos 1–2 % av behandlede), lever og nyresvikt (65).

6.3.1 Beslutninger i Beslutningsforum for Nye metoder

Beslutningsforum tok 27.08.2018 følgende beslutning (ID2016_065):

1. *Peptidreseptor-radionuklidterapi basert på 177 Lutetium (Lutathera®) kan innføres i Norge som behandlingsmetode for neuroendokrine svulster.*
2. *Helseregionene skal i felleskap gjennomgå hvordan et slikt tilbud kan organiseres etter initiativ fra fagdirektørene i RHF-ene.*
3. *Tilråding om organisering av behandlingstilbudet skal forelegges AD-ene i RHF-ene for beslutning.*

ANBEFALINGER

- Behandling med 177Lu-DOTATATE (Lutathera®) kan tilbys som 2. eller 3. linjes behandling til pasienter med NEN med høy tetthet av SSTR subtype 2 visualisert ved ⁶⁸Ga-DOTATOC PET. (B)

6.4 Kjemoterapi

6.4.1 Kjemoterapi ved GEP NEN

Siden kjemoterapi rammer celler i deling, vil man forvente en moderat klinisk effekt ved svulster med lav proliferasjonsindeks. Kjemoterapi er standard behandling ved NEC, både gitt adjuvant og palliativt. Ved NET er kjemoterapi best dokumentert ved pankreas NET. Nylig viste en fase III studie med 144 pasienter bedre effekt ved bruk av temozolomide+ capecitabine (PFS 23 mnd.) enn ved temozolomide alene (PFS 14 mnd.) ved progredierende pankreas NET G1-G2 (66). Effekten i denne studien var uavhengig av Ki-67 verdi. Ved NET i tyntarm brukes vanligvis ikke kjemoterapi.

Hovedindikasjonen for bruk av kjemoterapi er dermed:

- Metastatisk og lokalavansert G1-G2 pankreas NET (se [kap. 16](#)).
- GEP-NEC (se [kap. 9](#)).

6.4.2 Testing for eventuell DPD-mangel

Omtrent 4–5 % av befolkningen har partiell DPD-mangel (Dihydropyrimidin-dehydrogenase), og kan risikere alvorlig toksisitet av 5-FU og capecitabin (67). Det er mulig å undersøke på

noen genetiske varianter ved å undersøke DPYD genotype (68). European Medicines Agency's (EMA's) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) anbefalte nylig at alle pasienter som skal motta 5-FU, kapecitabine eller tegafur bør testes for eventuell mangel på DPD før man starter slik behandling. DPYD testing etableres nå i Norge og pasienter bør da testes før oppstart av 5-FU basert behandling. Ved genotype som tyder på redusert DPD-aktivitet, bør en følge internasjonale retningslinjer med redusert startdose (69). Ved genotype som tyder på manglende DPD-aktivitet bør behandling med 5-FU eller kapecitabine unngås.

6.5 Annen medikamentell behandling

6.5.1 Everolimus

mTOR-signalveien er ofte opp-regulert i NEN. Everolimus, en selektiv inhibitor av mTOR signalveien, har vist effekt ved NET-behandling i tre store fase III-studier. Radiant 3-studien (70) inkluderte 410 pasienter med metastatisk pankreas-NET, og viste en betydelig forbedret PFS for everolimus med 11,4 mnd. vs. 5,4 mnd. for placebo. Data fra Radiant 4-studien på 302 pasienter med metastatisk, progressiv ikke-funksjonell NET i mage-tarm og lunge (71) sammenliknet everolimus mot «best supportive care», og everolimus gruppen hadde signifikant bedre PFS 11 mnd. vs. 3,9 mnd.

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 (72). Symptomer på dette er dyspnoe og hoste.

6.5.2 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 mnd. vs. 5,5 mnd. for placebo (73).

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

6.5.3 Immunterapi

Immunterapi med check-point inhibitorer har hatt skuffende resultater for GEP-NEN, og resultatene anses for svake til å anbefale bruk, med unntak hos pasienter med mikrosatelitt instabilitet (MSI). Kun enkeltresponser er sett ved NEC med 5 % responsrate (74), men respondere har hatt langvarig effekt. Kombinasjonen ipilimumab og nivolumab gav respons hos 3 av 8 pasienter (75).

MSI er til stede hos ca 6 % av NEC, og i denne gruppen kan immunterapi ha effekt (76;77).

6.5.4 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.) (78–80).

Det finnes tre randomiserte kontrollerte studier ved GEP-NET med kombinasjon av IFN og SSA. Kombinasjonsbehandlingen viste lengre tid til progresjon, dog ikke på statistisk signifikant nivå (78–80). 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.

ANBEFALINGER

- Everolimus anbefales brukt som første eller andre linjes behandling for progridierende gastroenteropankreatisk NET utenfor tynntarm. (A)
- Everolimus anbefales brukt som tredje linjes behandling for progredierende tynntarms NET. (A)
- Sunitinib anbefales brukt som første eller andre linjes behandling for progressiv NET utgående fra pankreas. (A)
- Interferon anbefales som tredje eller fjerde linjes behandling ved tynntarms NET når Ki-67 < 10 %. (C)

6.6 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 (81;82). Se [kap. 13](#).

6.7 Lokalbehandling av levermetastaser fra NET

6.7.1 Kirurgisk behandling og ablasjon

Palliativ, tumorreduserende behandling, enten med kirurgi eller radiofrekvensablasjon (RF) kan være indisert for å redusere alvorlige endokrine symptomer. Denne behandlingen har imidlertid ingen dokumentert betydning for overlevelse (83;84). RF-ablasjon er mindre effektivt på svulster over 4 cm. I en publisert systematisk oversikt om RF-ablasjon ved NET hadde de fleste pasienter multiple svulster med median diameter 3,8 cm (range 1–8 cm) (83;84). Symptombedring ble rapportert hos 90 % med en varighet på mellom 14–27 måneder. RF-ablasjon bør ikke utføres om leverreseksjon er indisert og teknisk mulig.

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

Sterotaktisk strålebehandling kan være aktuelt til enkelte som ikke er aktuelt for RF-behandling.

6.7.2 Leverembolisering

Nevroendokrine levermetastaser har sin blodforsyning i all hovedsak fra arteria hepatica. Dette gjør at nevroendokrine levermetastaser som ikke er tilgjengelig for behandling med reseksjon eller radiofrekvens ablasjon, kan behandles med arteriell leverembolisering (TAE). Ved negativ SRI er leverembolisering aktuelt. Ellers anbefales PRRT før leverembolisering da dette tolereres bedre og har bedre dokumentert effekt. Dersom metastasene er lokalisert både i høyre og venstre leverlapp, 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 (85). Det er ikke dokumentert at kjemoembolisering (TACE) har bedre effekt enn ren partikkel-embolisering (86). Behandlingen er ressurskrevende, og pasientene kan bli svært medtatte med behov for hospitalisering, gjerne opptil flere uker.

Radioembolisering med intrahepatisk infusjon av ⁹⁰Y dekkede partikler (SIRT) kan også være aktuell behandling. Absolutt kontraindikasjon mot leverembolisering er sentral portvenetrombose (ikke ved SIRT), mens lite gjenværende normalt levervev og nedsatt allmenntilstand, er relative kontraindikasjoner. Leverarterieembolisering anbefales kun utført i sykehus som har erfaring med denne behandlingen.

6.7.3 Levertransplantasjon

Levertransplantasjon med kurativ hensikt kan vurderes i helt spesielle tilfeller. Pasienten må ikke ha fått påvist Ki-67 høyere enn 10 % på noen av sine svulster (fjernede eller gjenværende). Det må ikke foreligge ekstra-hepatisk sykdom (87). 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 (87). Norske kriterier er i tillegg alder som regel ikke >65 år, stabil sykdom i ett år og minst ett år siden reseksjon av alt ekstrahepatisk svulstvev.

ANBEFALINGER

- Leverreseksjon bør foretrekkes framfor 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-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)

7 Behandling av spesifikke symptomer

Noen symptomer ved NEN kan være spesielt plagsomme for pasientene.

7.1 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.

Fordøyelsesenzymer (Creon®, Pankrease®) tabl. kan prøves ved mistanke om SSA-indusert 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 som kan gi gallesyremalabsorpsjon.

Opiumsdråper (Dropizol) kan i mangel av effekt ved annen behandling forsøkes; 5–10 dr. inntil x 2–3.

Telotristat (Xermelo) (tryptofan hydroxylasehemmer med anti-serotonerg aktivitet) er et medikament som har vist effekt på diaréplager hos pasienter med metastatisk tynntarms NET og hormonindusert diaré (forhøyet 5-HIAA). Beslutningsforum besluttet 21.09.20 at Telotristat (Xermelo) ikke innføres til behandling av diaré ved malignt karsinoid syndrom. «*Det er dokumentert effekt av legemiddelet, men effekten over tid er usikker og prisen er for høy.*»

7.2 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.

8 Karsinoid hjertesykdom

Karsinoid hjertesykdom ved GEP-NEN kan oppstå hos pasienter med tynntarms NET med levermetastaser og karsinoid syndrom (88). 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 (89), 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 (90). 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 karsinoid 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)

9 **Nevroendokrint carcinom (NEC)**

9.1 Patologi

Etter WHO-klassifikasjonen fra 2019, inndels nå NEN med Ki-67 > 20 % i to hovedgrupper avhengig av differensieringsgrad. Høyt differensierte NEN med Ki-67 > 20 % kalles NET G3, mens lavt differensierte kalles neuroendocrine carcinom (NEC). Differensieringsgrad og mest mulig nøyaktig tallangivelse for Ki-67, skal alltid angis av patolog. Se også [kap. 5](#), Patologi, klassifikasjon og stadieinndeling. NEC har Ki-67 > 20 %, rikelig med mitoser og positiv immunhistokjemi for synaptophysin, mens mindre hyppig for CgA (35). NEC utgjør ca 85–90 % av alle NEN med Ki-67 > 20 % (91).

9.2 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 (92). Symptomene er som regel knyttet til lokalisasjonen av primærtumor eller metastaser. Vekttap forekommer hyppig, mens hormon-indusert endokrine symptomer er ekstremt sjeldne. Sykdommen har ofte et aggressivt forløp med hurtig vekst.

9.3 Utredning

CT thorax/abdomen, ev. MR, skal utføres som initial staging. 18F-FDG PET viser vanligvis høyt opptak av FDG og bør utføres før kurativ kirurgisk behandling av lokalisert sykdom (93). ⁶⁸Ga-DOTATOC PET viser høyt tumoropptak for mange NEC, og kan være aktuelt å utføre i tillegg til 18F-FDG PET for pasienter med Ki-67 < 55 % når behandling med 177Lu-DOTATATE (Lutathera®) vurderes (64;94). CT/MR av hjernen skal kun utføres hvis det er kliniske symptomer på hjernemetastaser.

9.4 Behandling

Om radikal reseksjon av primærtumor er mulig, bør kirurgi vurderes (95–97).

Ved NEC i esofagus anbefales ikke primær kirurgi ved stadium III, men kjemoradioterapi alene eventuelt etterfulgt av kirurgi (81;82;98;99).

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

9.4.1 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 (81;100). Profylaktisk hjernebestråling anbefales ikke.

9.4.2 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 etoposid 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 Ki-67 < 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 med NEC utgående fra colon og rectum, samt NEC med Ki-67 < 55 % ser ut til å ha en dårlig respons på platin-basert kjemoterapi, og annen kjemoterapi kan vurderes (35;98).

Det foreligger kun små studier med 2. linjes behandling etter platin-basert kjemoterapi. Aktuelle regimer er temozolomide-basert kjemoterapi, FOLFIRI eller FOLFOX (98;101;102). Immunterapi med check-point inhibitorer har hatt skuffende resultater for GEP-NEC med kun 5 % responsrate (74). Respondere har dog hatt langvarig effekt. Kombinasjonen ipilimumab og nivolumab gav respons hos 3 av 8 pasienter (75). Resultatene anses for svake til å anbefale bruk med unntak av til pasienter med MSI. MSI er til stede hos ca 6 % av NEC, og immunterapi kan ha effekt i denne gruppen.

SRI opptak ved NEC er vanlig. PRRT kan vurderes ved opptak på SRI dersom Ki-67 < 55 % (64;94), vanligvis som 2. linjes behandling.

9.5 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 (98). 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;43;92;101).

ANBEFALINGER

- Radikal kirurgi bør vurderes ved lokalisert sykdom. (D)
- Ved lokalisert NEC i esofagus bør kjemoradioterapi initial gis framfor kirurgi. (C)
- Adjuvant kjemoterapi med Cisplatin/carboplatin bør vurderes etter radikal kirurgi. (D)
- Palliativ kjemoterapi bør startes raskt. (C)
- Ved Ki-67 > 55 % og metastatisk sykdom anbefales kjemoterapi med platinum + etoposid. (C)
- Ved Ki-67 < 55 % eller ved primærtumor utgående fra colorectal kan andre behandlingsregimer vurderes i metastatisk setting. (D)
- 2. linjes palliativ kjemoterapi kan gis ved god allmenntilstand. (C)

10 Nevroendokrin tumor G3 (NETG3)

10.1 Klinisk presentasjon

Epidemiologiske data på denne relativt nylig definert subtype er begrensede. NET G3 utgjør mellom 1–15 % av GEP-NEN med Ki-67 > 20 %. Primær tumor forekommer vanligvis i pankreas (37;103). Metastatisk sykdom er ofte til stede allerede ved diagnosetidspunktet (91). Median overlevelse ved metastatisk sykdom ser ut til å være 33–41 mnd., noe som er betydelig bedre enn ved NEC (36;37). Hormon-indusert endokrine symptomer kan forekomme.

Utredning

NET G3 er morfologisk høyt differensierte, men kan i noen tilfeller være vanskelig å skille fra NEC. Ki-67 indeks er vanligvis 21–50 %, og svært sjeldent høyere. CT thorax/abdomen bør utføres som initial staging. ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET viser oftest høyt opptak og bør utføres med tanke på mulig fremtidig radiopeptid behandling. ¹⁸F-FDG PET bør utføres før ev. PRRT behandling for å utelukke eventuell diskordant opptak.

Behandling

Behandling av lokalisert sykdom er lite dokumentert. I prinsippet bør kirurgi ved NET G3 vurderes som for NET G2. Kirurgi for fjernmetastaser kan være aktuelt.

Adjuvant behandling

I påvente av eventuelle studiedata, anbefales som ved NET G2 ingen adjuvant behandling.

Palliativ behandling

Det er for lite data til å gi bastante råd vedrørende optimal første-linjes palliativ behandling. Responsrate (0–24 %) og progresjonsfri overlevelse (2,4–5 mnd.) er etter platina-basert behandling mye dårligere enn for NEC. En NET G2 behandlingsstrategi er anbefalt i påvente av data. Temozolomide/capecitabine, everolimus og sunitinib har alle vist effekt i små studier (91;104). Det er liten erfaring med bruk av SSA, men kan prøves forsøksvis ved NET G3 med Ki-67 i det lavere nivået. PRRT ser ut til å ha god effekt på NET G3 (64;94), men det bør være høyt opptak på ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET i alle lesjoner påvist på ¹⁸F-FDG PET (ref).

Oppfølging og prognose

Radikalt opererte pasienter bør kontrolleres med CT thorax/abdomen hver 3.–6. måned initialt. NET G3 ser generelt ut til å ha en bedre prognose enn NEC, men verre enn for NET G2. Kontroller kan avsluttes etter (5-)10 år.

11 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 neuroendokrine 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 (105), 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:

<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/palliasjon-i-kreftomsorgen-handlingsprogram>

12 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.

12.1 Antatt radikalt opererte

12.1.1 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 SRI rutinemessig. ⁶⁸Ga-DOTATOC, ev. 18F-FDG PET, kan være nyttig ved mistanke om residiv eller progredierende sykdom når det er funn av usikker eriologi på CT eller MR.

Biomarkører

CgA i serum kan følges hos pasienter med NET som har fått påvist forhøyet CgA preoperativt.

Nytten av CgA i oppfølgingen er omdiskutert og lite dokumentert, og anbefales ikke uten samtidig bildekontroll. 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.

12.1.2 Hyppighet av kontroller etter antatt radikal operasjon

NET: Bør følges opp i 12 år fra tidspunkt for antatt radikaloperasjon. Dette gjelder også nevroendokrine appendiksvulster, der det etter gjeldene retningslinjer er indikasjon for hemikolektomi og det påvises glandelmetastaser i operasjonspreparatet, og hos pasienter med nevroendokrine rektumsvulster G2, uansett størrelse, og nevroendokrine rektumsvulster G1 større enn 1 cm. (D)

NEC: Bør følge opp i 5 år. (D)

Tabell 12.1

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
NET G1-G3		x	x		x		x	x	x	x	x	x
NEC	x	x	x	x	x	x	x	x	x			

12.2 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.

12.2.1 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.

12.2.2 Biomarkører

Det er ikke indikasjon for å måle CgA, urin 5-HIAA eller hormoner rutinemessig i oppfølgingen (19).

Målinger av urin 5-HIAA 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.

12.3 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 2.–3. mnd., etter individuell vurdering.

12.4 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.

For generelle betraktninger rundt fastlegens rolle i norsk kreftomsorg, se publisert informasjon på Helsedirektoratets nettsider:

<https://www.helsedirektoratet.no/search?searchquery=fastlegens%20rolle>

12.5 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 pankreaszymer.

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

12.5.1 Rapport om senefekter etter kreftbehandling

I 2017 ga Helsedirektoratet ut rapporten *Senefekter etter kreftbehandling: faglige råd*.

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 senefekter, pulmonale senefekter, 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. En oppdatert og utvidet utgave ble publisert april 2020, der også temaene muskel- og skjelettskader, perifere neuropatier, senefekter etter kreft i bekkenregion, fertilitet og lymfødem er inkludert: [Senefekter etter kreftbehandling](#).

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

NEVROENDOKRINE SVULSTER ETTER ORGANLOKALISASJON

13 Øsofagus

13.1 Patologi

Det henvises til eget patologikapittel, [kap. 5](#).

13.2 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, sjeldnere som et tilfeldig funn i biopsier ved Barrets øsofagus eller i adeno-/plateepitelcarcinom. Mer enn 50 % har metastaser til regionale lymfeknuter ved diagnose.

13.3 Utredning

Øsofagoskopi med endoskopisk ultralyd (EUS) for biopsier og staging er standard diagnostikk. Metastaseutredning gjøres med CT eller MR, med tillegg av SRI ved NET og FDG-PET ved NEC. 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 øsofaguscancer. Ved øsofagus NEC er kjemoradioterapi det best dokumenterte kurative behandlingsalternativet (82;106). (Se [kap. 9](#).)

For metastatisk sykdom finnes det lite dokumentasjon, og det anbefales behandling etter samme prinsipper som for andre NEN med samme grad av Ki-67.

13.4 Oppfølging og prognose

Kontrollhyppighet justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose, behandlingsalternativer og -muligheter ved eventuelt residiv eller progresjon. (Se [kap. 12](#)).

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 øsofaguscancer når tumor er over >1 cm. (D)

14 Ventrikkel

14.1 Patologi og klassifikasjon

Nevroendokrine 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 (107). 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 gastrinnivåer og er lavere differensiert (ofte NEC), og har høyere Ki-67. De er single, ofte store, og har gjerne spredt seg på diagnosetidspunktet.

Det henvises ellers til [kap. 5](#).

14.2 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.

14.3 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 *corpus ventrikkuli* for å kunne skille mellom type 1 (atrofisk gastritt) og type 2 (108), samt sjekke H.pylori status

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 ⁶⁸Ga-DOTATOC PET.

14.4 Behandling

Type 1 og type 2

Type 1 og type 2 skal fjernes dersom de er 1 cm eller større (108). Man anbefaler også å fjerne mindre (7–8 mm) lesjoner da de er enklere å behandle endoskopisk i et tidlig stadium. 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 vekst eller redusere størrelsen av disse svulstene (109). 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.

14.5 Metastatisk sykdom

For metastatisk sykdom finnes det lite dokumentasjon, og det anbefales behandling etter samme prinsipper som for andre NEN med samme grad av Ki-67.

For behandling av NEC, se [kap. 9](#).

14.6 Oppfølging og prognose

Kontrollhyppighet justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose, behandlingsalternativer og -muligheter ved eventuelt residiv eller progresjon. (Se [kap. 12](#)).

Diffus, lineær og mikronodulær ECL hyperplasi

Diffus, lineær og mikronodulær ECL hyperplasi følges opp med en kontroll gastroskopi etter 1 år, deretter hvert 3. år.

Type 1: Svulster < 1 cm

Gastrokopier med 6–12 mnd. intervaller initialt, senere årlig eller hvert annet år, sannsynligvis livslangt. Hos pasienter som har fått fjernet svulster > 1 cm: Gastrokopikontroller som over. 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 gastrokopikontroll etter 6 mnd, så årlig i 5 år.

ANBEFALINGER

- Ved påvisning av neuroendokrine svulster i ventrikkel anbefales også biopsier av normalt utseende slimhinne i corpus 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 skal tumor fjernes dersom de er 10 mm eller større, men anbefales fjernet allerede ved 7–8 mm. (C)
- Ved type 3 med lokoregional sykdom uten påviste metastaser, anbefales kirurgisk reseksjon uansett størrelse av primærtumor. (D)

15 Duodenum

15.1 Patologi

Det henvises til eget patologikapittel – [kap. 5](#).

15.2 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.

15.3 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.

15.4 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 (110;111).
- **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 (112). Peroperativt palperes duodenum med tanke på øvrige små svulster, eventuelt kan duodenalvegg visuelt inspiseres ved peroperativ gastroskopi (113).
- **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 (110).

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 Ki-67.

15.5 Oppfølging og prognose

Kontrollhyppighet justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose, behandlingsalternativer og -muligheter ved eventuelt residiv eller progresjon, se [kap. 12](#).

Gastroskopi kontroller er aktuelt hver 3.–12. mnd. For øvrig oppfølging som beskrevet i [kap. 12](#). Prognosen er god, med en median overlevelse på mer enn 100 måneder ved lokaliserte og regionalt metastaserte svulster. For svulster med fjernmetastaser 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 må man vurdere om pasienten har et 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 opereres radikalt, behandles med PPI. **(C)**

16 Pankreas

16.1 Patologi

Det henvises til eget patologikapittel – [kap. 5](#).

16.2 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 produksjon 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 billed-diagnostikk for annen klinisk problemstilling. Ved de små, ikke-funksjonelle og asymptomatiske P-NET, kan observasjon uten behandling vurderes. Blant de funksjonelle er insulinomer de vanligste, etterfulgt av gastrinomer (15). Selv små svulster på bare noen millimeter kan gi opphav til uttalte hormonelle symptomer.

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

16.3 Funksjonelle svulster

Insulinom

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

Gastrinom

Predileksjonssted er området mellom pankreas-hodet, duodenum og ductus choledocus, og har stort potensiale for å spre seg. Man regner med at ¼ er assosiert med MEN1, mens ¾ er sporadiske.

Glucagonom

Predileksjonssted i corpus og cauda. Stort potensiale for å spre seg.

VIP-om

Oftest lokalisert i distale pankreas, men kan være multifokale. Stort potensiale for å spre seg.

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

Ved MEN1 er de vanligste manifestasjonene: 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. Ved von Hippel-Lindau er de vanligste manifestasjoner vaskulære lesjoner i CNS, nyre cyster/kreft, paragangliomer og PNET (ofte cystiske)

16.5 Utredning

CT-thorax og CT/MR abdomen med dedikerte bilder av pancreas samt noen ganger ⁶⁸Ga.DOTATOC PET 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 (114).

Måling av spesifikke hormoner utføres på mistanke om en funksjonell tumor. Se også punkt [4.1.1](#). om hormonelle syndromer.

Ved mistanke om:

- **Insulinom:** Anbefales 72 timers fastetest med måling av insulin, pro-insulin og c-peptid ved blodsukker < 2.5 mmol/l og hypoglykemisymptomer eller < 2.2 mmol/l uten føljingsymptomer (15).
- **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 gastrinverdi (15). Testen er vanskelig tolkbar dersom pasienten bruker PPI eller har atrofisk gastritt.
- **Differensialdiagnoser til små hypervaskulære lesjoner i pancreas:** Bimilt, solide pseudopapillære neoplasmer (Franz tumor), serøse cystadenomer, pankreatisk GIST, metastaser (særlig nyrecancer).

16.6 Behandling

16.6.1 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 lokal glandelspredning kan påvises hos ca. 10 % av pasienter med svulster under 1 cm (115). I en studie ble det observert at av de asymptomatiske svulstene < 2 cm var 13 % WHO grad 2 eller 3, og 12 % hadde lymfeknute-metastaser. Begge disse forhold er negative prediktive faktorer med tanke på langtidsoverlevelse (116). På den annen side konkluderer en større case-control studie med at observasjon av svulster < 3 cm er adekvat og trygt (117). 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 mnd. for å vurdere veksthastigheten og eventuelt supplere med EUS med vevsprøve fra lesjonen for differensialdiagnostisk avklaring. Er det ikke vekst kan man observere

pasienten gitt at tumor er under 2 cm. (118;119) Små ikke-funksjonelle pankreas NET som observeres gis ikke behandling med SSA. Dersom det påvises vekst etter 3 mnd. bør man vurdere kirurgi selv om tumor er under 2 cm (120).

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

16.6.2 Kirurgi

Operabilitet og resektabilitetsvurdering 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. 6](#).

Mulige scenario ved funn av levermetastaser etter adekvat utredning

Dersom primærtumor og (lever) metastaser er resektable; operasjon i en eller to seanser med kurativ intensjon.

Dersom det foreligger ikke-resektable metastaser:

4. 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.
5. Ved non-funksjonelle svulster er det uavklart om det er gevinst ved reseksjon av primærtumor alene. Reseksjon kan være aktuelt for utvalgte pasienter med svulster i corpus/cauda regionen for å forhindre lokale komplikasjoner (49;121). Reseksjon kan også være aktuelt hos pasienter som kan bli kandidater for levertransplantasjon (se [punkt 6.7.3](#))

16.6.3 Medikamentell behandling

16.6.3.1 Adjuvant behandling

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

16.6.3.2 Behandling ved ikke-resektabel sykdom

Hos pasienter med metastatisk eller lokalavansert inoperabel sykdom finnes en rekke behandlingsalternativer i 1. linje (SSA, everolimus, sunitinib og kjemoterapi). Det finnes ingen prospektive sammenlignende studier som viser hvilket av alternativene som bør velges i 1. linje. Valg av behandling avhenger av faktorer som sykdomsutbredelse, tumors veksthastighet, Ki-67, forventet toleranse av behandlingen og pasientens preferanser.

PRRT er først aktuelt i 2. linje på lik linje med de tre andre alternativene.

Kjemoterapi

Temozolomid + kapecitabin (CAPTEM) brukes ofte som førstevalg når kjemoterapi benyttes i behandlingen pankreas NET.

Temozolomid i kombinasjon med kapecitabin har i en studie gitt en respons rate på 70 % og PFS på 18 måneder (122). I en nyere fase III studie (ECOG 2211) der 144 pasienter med progredierende pankreas NET ble randomisert til enten temozolomid alene eller til kombinasjonsbehandling med temozolomid og kapecitabin, var PFS signifikant høyere i kombinasjons-

armen (22,7 mnd vs 14,4 mnd). OS i monoterapiarmen var 38 mnd., mens den ennå ikke er nådd i kombinasjonsarmen (66).

Toksisitet er vanligvis mild med kvalme og hematologisk toksisitet.

STZ i kombinasjon med 5-FU er et alternativ til CAPTEM og har vært brukt i flere tiår i behandling av pankreas NET. 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 (123;124).

Everolimus eller sunitinib kan gis som 1. linjes behandling eller i senere linjer etter PRRT. Det foreligger ingen prospektiv studie som peker på hvilket av alternativene som er førstevalg. Ved insulinomer bør imidlertid everolimus være 1. linje grunnet blodsukkerhevende effekt.

PRRT vurderes hos egnede pasienter med svulster med høyt SSTR uttrykk, og er først aktuelt i 2. eller senere linjer.

16.6.4 Symptomatisk behandling

Forhøyet syreproduksjon ved gastrinom

PPI kan kontrollere symptomene.

Hypoglykemi ved insulinom

Hyppige, små måltider kan 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 (125). Diazoxide, SSA (obs. paradoks effekt grunnet hemming av glucagonfrigjøring) og kontinuerlig glukoseinfusjon er andre muligheter som kan prøves. I noen tilfeller med alvorlige og hyppige hypoglykemianfall, kan kontinuerlig infusjon med glukagon bli nødvendig. Glukokortikoider anbefales ikke.

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

16.7 Oppfølging og prognose

Kontrollhyppighet justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose, behandlingsalternativer og -muligheter ved eventuelt residiv eller progresjon. (Se [kap. 12](#).) Median overlevelse i en stor kohort av 324 pasienter var 99 måneder (126). 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 12](#).

ANBEFALINGER

- CT thorax og CT/MR abdomen med dedikerte bilder av pancreas, samt ^{68}Ga -DOTATOC PET, 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 intial vurdering av vekstpotensial ved bildekontroll, initialt med 3 mnd. intervall. (C)
- Ved ikke resektabel metastatisk sykdom er SSA, kjemoterapi, everolimus, sunitinib og PRRT aktuelle behandlingsregimer. (B, C)

17 Tynntarm

17.1 Patologi

Se eget generelt patologikapittel ([kap. 5](#)).

17.2 Klinisk presentasjon

Omtrent 25–30 % av de gastroenteropankreatiske nevroendokrine neoplasmer utgår fra tynntarm og er hyppigst lokalisert til distale del av ileum (31;127). De fleste primærsvulstene er små, og i ca. 30 % av tilfellene er de multiple. Primærtumor har som regel Ki-67 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. 8](#)).

17.3 Utredning

CgA brukes som tumormarkør både på diagnosetidspunktet og under oppfølgingen ([punkt 4.2.1](#)).

Nedbrytningsproduktet av serotonin, 5-HIAA, måles i urin og hører med i diagnostikken ([kap. 4](#)). Det er en indikator på at pasientens svulster produserer serotonin og er følgelig utsatt for det karsinoide syndrom med eventuell hjerteaffeksjon.

Kartlegging av sykdomsutbredelse gjøres med CT (med arteriefase), ev. MR, og i tillegg ⁶⁸Ga-DOTATOC PET ([kap. 4](#)).

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. Ekkokardiografi bør utføres årlig dersom det er påvist karsinoid hjertesykdom ([kap. 10](#)).

17.4 Behandling

17.4.1 Kirurgi

Ved lokalisert sykdom fjernes primærtumor sammen med eventuelle mesenterielle lymfeknuder. Palpasjon av hele tynntarmen skal utføres med tanke på å oppdage flere primærsvulster, noe som forekommer hos inntil 30 % av pasientene, og derfor bør man ikke operere disse pasientene med lapraskopisk kirurgi.

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

Pasienter med avansert sykdom, som ikke kan helbredes med kirurgi, bør opereres med reseksjon av primærtumor og regionale lymfeknutemetastaser dersom disse gir symptom på tarmobstruksjon eller iskemi (128).

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 (129). Ved manifest karsinoid hjertesykdom må pasienten vurderes for klaffekirurgi før eventuell abdominal kirurgi.

Om behandling av levermetastaser, se [punkt 6.7](#).

17.4.2 Medikamentell behandling

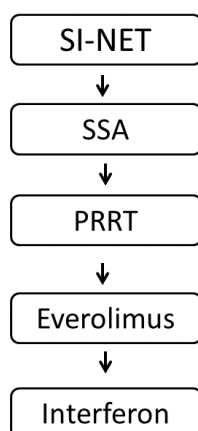
Somatostatinanaloger har både symptomatisk og veksthemmende effekt ved NET i tynntarm og er primærbehandling for de fleste pasienter med gjenværende påvisbar sykdom (57;58) ([punkt 6.2](#)). Ved progresjon anbefales å forkorte doseringsintervallet av SSA til 3 uker.

PRRT vurderes er andre linjes behandling for pasienter med inoperabel og progredierende NET med høyt opptak på SRI.

Everolimus bør vurderes ved progresjon av sykdom som tredje linjes behandling (71).

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

Kjemoterapi brukes vanligvis ikke.



Figur 17.1 Behandlingsalgoritme for systemisk behandling av ikke resektabel tynntarms NET

17.5 Oppfølging og prognose

Kontrollhyppighet justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose, behandlingsalternativer og muligheter ved eventuelt residiv eller progresjon, se [kap. 12](#).

Residiv er vanlig. Etter 15 år har opp mot 75 % av pasientene sykdomstilbakefall (50) i eldre studier, og pasienten trenger langvarig oppfølging. Overlevelsen 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 (17).

ANBEFALINGER

- Kartlegging av sykdomsutbredelse gjøres primært med CT (eventuelt MR) og ⁶⁸Ga-DOTATOC PET. Endoskopiske undersøkelser gjøres etter behov. (C)
- Tumormarkørene CgA og 5-HIAA skal tas som ledd i utredningen. (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. (C)
- Somatostatinanaloger anbefales som førstelinjes medikamentell behandling ved gjenværende tumorvev. (A)
- PRRT med ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lutathera®) er anbefalt som andrelinjes behandling ved tynntarms NET med høyt opptak på ⁶⁸Ga-DOTATOC PET. (B)
- Everolimus er tredjelinjes behandling ved progresjon av tynntarms NET. (A)

18 Appendiks

18.1 Patologi

Tubulære NET likner ikke klassiske NET og kan feildiagnostiseres som metastase fra adenokarsinom, se ellers [kap. 5](#), Patologi, klassifikasjon og stadieinndeling.

Begercellekarsinoid klassifiseres nå som en variant av adenokarsinom og tas ikke med i dette handlingsprogrammet.

18.2 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.

18.3 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 og bekken, samt ⁶⁸Ga-DOTATOC PET for å utelukke at det allerede foreligger fjernmetastasering.

CgA og U-5HIAA er sjelden forhøyet og anbefales ikke målt rutinemessig.

18.4 Behandling

Svulster <1 cm: Appendektomi regnes som kurativt gitt at tumor er G1 eller G2 og det er frie reseksjonsrender (130;131), og det ikke påvises dybdeinnvekst i mesoappendiks på 3 mm eller mer.

Svulster 1–2 cm: Appendektomi regnes som kurativt dersom det er frie reseksjonsrender, det ikke påvises innvekst i blod- eller lymfekar og det ikke er dybdeinnvekst i mesoappendiks på 3 mm eller mer.

Dersom appendektomi ikke regnes som kurativt etter disse retningslinjene anbefales hemikolektomi med glandeldisseksjon, ellers regnes appendektomi som tilstrekkelig behandling gitt frie reseksjonsrender.

Svulster ≥2 cm: Indikasjon for hemikolektomi med glandeldisseksjon.

G3 svulster uansett størrelse: Indikasjon for hemikolektomi med glandeldisseksjon.

Gjennombrudd av serosa regnes ikke isolert som en indikasjon for hemikolektomi. Foreligger ikke-resektable fjernmetastaser, er det vanligvis ikke indikasjon for hemikolektomi.

Ved ikke-resektable fjernmetastaser er det indikasjon for behandling og oppfølging som for tynntarms-NET

18.5 Oppfølging og prognose

Dersom appendektomi vurderes som tilstrekkelig behandling er det ikke indikasjon for oppfølging eller ytterligere utredning. Er det funnet indikasjon for hemikolektomi, og det påvises lymfeknutemetastaser i resektatet, er det indikasjon for oppfølging som for tynntarms-NET. Påvises det ikke lymfeknutemetastaser i resektatet er det ikke indikasjon for kontroller. Kontrollhyppighet justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose og behandlingsmuligheter ved ev. progresjon. (Se [kap. 12.](#))

ANBEFALINGER

- Appendiks-NET G1 eller G2 under 1 cm regnes som radikalt operert ved appendektomi og krever ingen videre utredning eller oppfølging gitt at det er:
 - Frie reseksjonsrender
 - Ikke dybdeinnvekst i mesoappendiks på 3 mm eller mer (C)
- Appendiks-NET G1 eller G2 med størrelse 1–2 cm regnes som radikalt operert ved appendektomi og krever ingen videre utredning eller oppfølging gitt at det er:
 - Frie reseksjonsrender
 - Ikke dybdeinnvekst i mesoappendiks på 3 mm eller mer
 - Ikke innvekst i blod- eller lymfekar (C)
- Dersom svulsten ikke regnes som radikalt operert etter kriteriene ovenfor, er det indikasjon for hemikolektomi med glandeldisseksjon. (C)
- Ved appendiks-NET G1 eller G2 som er 2 cm eller større er det indikasjon for hemikolektomi med glandeldisseksjon. (C)
- Er det utført hemikolektomi etter indikasjonene ovenfor ved G1 og G2 svulster, og det påvises lymfeknutemetastaser, er det indikasjon for oppfølging. (C)
- Ved G3 svulster (NEC) uansett størrelse er det indikasjon for hemikolektomi med glandeldisseksjon og oppfølging som for andre G3 svulster. (C)
- Før hemikolektomi bør det gjøres CT thorax, CT/MR abdomen, samt ⁶⁸Ga-DOTATOC I, for å utelukke ikke-resektable fjernmetastaser. Ved fjernmetastaser er det normalt ikke indikasjon for hemikolektomi. (D)
- Ved fjernmetaster er det indikasjon for oppfølging og behandling som for tynntarms-NET. (C)

19 Kolon

19.1 Patologi

Se eget generelt patologikapittel, [kap. 5](#).

19.2 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, blødning, vekttap, og andre symptomer på utbredt sykdom.

19.3 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.

19.4 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 NEC bør neo- og adjuvant kjemoterapi med platinum /etoposid vurderes, se [kap. 9](#).

Ved metastatisk sykdom ved G1/G2 svulster vil volumreducerende kirurgi og medikamentell behandling være som for G1/G2 svulster utgående fra tynntarm, se [punkt 17.4](#).

For metastaserende NEC svulster er behandlingen som for andre GEP-NEC, se [kap. 9](#).

19.5 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. 12](#)).

20 Rektum

20.1 Patologi

Se [kap. 5](#), Patologi, klassifikasjon og stadieinndeling.

20.2 Klinisk presentasjon

Rektale nevroendokrine svulster er oftest små og oppdages tilfeldig ved endoskopier, og har oftest et utseende som andre rektale polypper, men de kan skille seg fra andre polypper ved at de har et sentralt «søkk». Større svulster kan gi symptomer som rektale adenokarsinomer. Symptomgivende hormonproduksjon er uvanlig. Svulstene er oftest av typen G1, og utgjør ca. 5 % v GEP-NET svulster.

20.3 Utredning

Diagnose stilles ved endoskopi med biopsi. Ved G2 og G3 svulster uansett størrelse, og ved G1 svulster som er 1 cm eller større, gjøres metastaseutredning med CT thorax, CT/MR abdomen og bekken, samt ⁶⁸Ga-DOTATOC PET for G1 og G2 svulster. Ved G3 svulster bør det i stedet for ⁶⁸Ga-DOTATOC PET primært utføres ¹⁸F-FDG PET. CgA kan måles ved G1 og G2 svulster.

20.4 Behandling

Innvekst i muscularis propria er en kontraindikasjon mot endoskopisk fjerning (endoskopisk mukosal reseksjon eller endoskopisk submukosal disseksjon) (127). Dersom man under utredning påviser glandelmetastaser og evt. fjernmetastaser, må det vurderes nytteverdien av å fjerne primærtumor.

Gitt at det ikke er indikasjon for ytterligere utredning, eller at man ikke påviser metastaser ved utredning, vil fjerning av primærtumor basere seg på følgende prinsipper:

- *NEN under 1 cm*: Kan normalt fjernes endoskopisk (132).

- *NEN 1–2 cm*: Dybdeveksten avgjør hvorvidt svulsten kan fjernes endoskopisk, eller om det trengs et kirurgisk inngrep etter samme prinsipper som for adenokarsinomer¹.
- *Rektale NEN >2 cm*: Anbefales fjernet kirurgisk (133).

Ved innkomplett reseksjon anbefales kontroller for G1 og G2 svulster, mens for G3 svulster anbefales ytterligere kirurgi.

Dersom det påvises neuroendokrin tumor i biopsier fra en liten polyp, anbefales snarlig rektoskopi for å påvise polypprester eller sårflaten etter biopsi før denne tilheles og blir vanskelig identifiserbar. Dersom polypområdet kan påvises, bør det gjøres endoskopisk mukosal reseksjon (134).

For metastatisk sykdom er behandlingsprinsippene som for andre NEN, se [kap. 6](#).

20.5 Oppfølging og prognose

Kontrollhyppighet justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose og behandlingstilgjengeligheter ved evt. progresjon, se [kap. 12](#).

Ved radiale fjernede G1 svulster under 1 cm er det ikke indikasjon for kontroller. Ellers er kontrollopplegget som for andre NEN.

Ved innkomplett reseksjon av G1 og G2 svulster, bør pasienten følges med rektoskopi årlig i 3 år, deretter etter 2 år i tillegg til evt. annen oppfølging.

ANBEFALINGER

- Ved G1 svulster < 1 cm radikalt fjernet er det ikke indikasjon for ytterligere utredning og oppfølging. **(B)**
- Ved G1 svulster ≥ 1 cm og G2 svulster uansett størrelse anbefales CT thorax, CT/MR abdomen og bekken og ⁶⁸Ga-DOTATOC PET. **(C)**
- Ved G3 svulster uansett størrelse anbefales CT thorax, CT/MR abdomen og bekken og 18FDG-PET. **(C)**
- Rektale NEN < 2 cm kan fjernes endoskopisk dersom det ikke påvises innvekst i muscularis propria. **(B)**
- Rektale NEN ≥ 2 cm fjernes kirurgisk. **(B)**
- Radikalt fjernede G1 svulster over 1 cm og G2 svulster følges opp som tynntarms-NET, radikalt fjernede G3 følges opp som andre G3 svulster. **(C)**
- Ved innkomplett fjernet G1 og G2 svulster anbefales – i tillegg til bildediagnostikk som nevnt ovenfor – rektoskopi årlig i 3 år, deretter etter 2 år. **(D)**

¹ Ved innvekst i muscularis propria kan ikke tumor fjernes radikalt med endoskopisk mukosal reseksjon eller endoskopisk submukosal disseksjon og det er indikasjon for kirurgisk inngrep etter samme prinsipper som for rektale adenokarsinomer eller evt. nyere endoskopiske teknikker som endoscopic full thickness resection (EFTR). Vurdering av om det er innvekst i muscularis propria kan gjøres med EUS eller at man ved forsøk på endoskopisk mukosal reseksjon eller endoskopisk submukosal disseksjon ikke greier å heve submucosa med svulsten etter injeksjon av væske under svulsten som tegn på innvekst i muscularis propria

21 NET med ukjent utgangspunkt

21.1 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.

21.2 Klinisk presentasjon

Hos ca. 10 % 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.

21.3 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 ⁶⁸Ga-DOTATOC bør utføres. Indikasjon for 18F-FDG PET vurderes på bakgrunn av Ki-67 indeks. Endoskopi, EUS, MR tynntarm og kapselendoskopi kan være aktuelt.

21.4 Behandling

Kirurgi kan vurderes ved resektabel sykdom. Eldre studier har vist at i ca. 70–80 % av tilfellene med initialt ukjent origo for NET, var denne lokalisert i tynntarm (135). 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 Ki-67 indeks, dvs. pasienter med lav Ki-67 behandles initialt med somatostatin analoger, og pasienter med høyere Ki-67 som ved pankreas NET/NEC (se [kap.16](#)). Senere PRRT-behandling vurderes hos egnede pasienter, se [punkt 6.3](#).

21.5 Oppfølging og prognose

Kontrollhyppighet justeres i forhold til pasientens alder, komorbiditet, antatt prognose og behandlingsalternativer (se [kap. 12](#)).

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)
- Valg av medisinsk behandling av NET med ukjent origo kan baseres på Ki-67 index og SRI-opptak. (D)

22 Metode og prosess for utarbeidelse av retningslinjene

I henhold til Nasjonal helseplan (2007–2010) (136) 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 (137) 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.

22.1 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 tilfredsstillende krav til prosess, metode og transparens, som er det nivå Helsedirektoratet og andre internasjonale organisasjoner har lagt til grunn for utforming av anbefalinger.

I forbindelse med første utgave av dette retningslinjearbeidet samarbeidet arbeidsgruppen og daværende Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten (nå FHI) på følgende måte for å sikre en god håndtering av kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene:

- I en tidlig fase av arbeidet avklarte arbeidsgruppen hva retningslinjene skulle omfatte når det gjaldt diagnostikk, behandling og oppfølging av nevroendokrine svulster.
- Kunnskapssenteret gjennomgikk i samarbeid med arbeidsgruppen de faglige anbefalingene med hensyn til metode og hvilket kunnskapsgrunnlag de var basert på.

Arbeidsgruppen vurderte i samarbeid med Helsedirektoratet og Kunnskapssenteret hvilke områder det var behov for kunnskapsstøtte fra Kunnskapssenteret.

Kunnskapssenteret identifiserte og formidlet kunnskapsbaserte internasjonale retningslinjer og systematiske oversikter til arbeidsgruppen, 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 ble også gjort litteratursøk etter primærstudier i PubMed og Medline.

22.2 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, 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-systemet², må man – i tillegg til å ha vurdert kunnskapsgrunnlaget – legge inn en vurdering av både kost-nytte og andre forhold (klinisk erfaring, skjønn, 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 henspiller 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.

22.3 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave

Utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling var et viktig tiltak under *Nasjonal strategi for kreftområdet 2006–2009* (138) (forlenget til 2011). Og videre utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene var en kjerneoppgave i oppfølging av *Sammen mot kreft – Nasjonal kreftstrategi 2013–2017* (139), og i videreføringen og oppdateringen av denne, jf. *Nasjonalt kreftstrategi Leve med kreft (2018–2022)* (140). Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

Helsedirektoratet 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) ble 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 Kunnskapscenteret – nå Folkehelseinstituttet – bisto gruppen med metodestøtte, søk og gradering av kunnskapsgrunnlaget.

Helsedirektoratet og Folkehelseinstituttet ferdigstilte i samarbeid med arbeidsgruppen et høringsutkast som ble sendt på høring til RHF-ene, Den norske legeförening, Kreftforeningen og Neuroendokrin Tumorgruppe i april 2018. Etter høring vurderte arbeidsgruppen og Helsedirektoratet høringsinnspillene og justerte handlingsprogrammet. Endelig første utgave ble ferdigstilt og publisert av Helsedirektoratet i juni 2018.

22.3.1 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

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

- 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), bisto gruppen med metodestøtte, litteratursøk og gradering av kunnskapsgrunnlaget.

22.3.2 Arbeidsgruppe – andre utgave av handlingsprogrammet

Den samme arbeidsgruppen som utarbeidet førsteutgaven av handlingsprogrammet har gjennomgått og oppdatert handlingsprogrammet i 2020. I tillegg har følgende personer bidratt:

- Trond Bogsrud (nukleærmedisiner), Universitetssykehuset i Nord-Norge
- Oddvar Sandvik (kirurg), Stavanger Universitetssykehus

22.4 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.

22.5 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 (webversjon).

23 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 mgI/ml KM mengde: Kontrast doseres etter pasientens vekt og en subjektiv vurdering av kroppstype. NaCl: 50 ml Flow: 3,5–5 ml/sek (tilpasses injeksjons tid) Injeksjonstid: 30–35 sekunder 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: Senarteriell fase: 35 sek + scantid: 4 sek = 39 sek Injeksjonstid kontrastmiddel: 30 sek + 40 sek = 70 sek Portovenøs fase: 70 sek – 39 sek = <u>31 sek</u></p>
Gjennomføring	Dette blir en omtrentlig forsinkelse som regnes ut eksakt etter undersøkelsen (se delay i screensave + 15 sekunder) og noteres i RIS.
	Pustebeskjed: «Pust inn, hold pusten» «Pust igjen»
Serier	Scout/dual scano front+side
	1. K- Diafragma – gjennom lever
	2. Senarteriell fase Diafragma – gjennom lever
Kriterier	3. Portovenøs fase Diafragma – crista/promotoriet/bekkenbunn
	Protokollen benyttes hvis det er mistanke om primær levertumor eller hypervaskulære metastaser (carcinoid, pankreas øy-celle-tumor, sarcom, melanom, binyretumor, mammae, nyre).
	K-: Radiolog angir om det ønskes serie uten kontrastmiddel.
	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). PORTOVENØS FASE: Undersøkelsen times slik at eksponering påbegynnes ca. 40 sekunder etter endt kontrastmidelinjeksjon. Hos en gjennomsnittspasient vil portovenøs fase inntreffer ca. 20–50 sekunder etter endt kontrastinjeksjon. SENSERIE: Kan være til nytte ved påviste lesjoner av usikker etiologi.

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 Prospectivecase-Control Study. *Neuroendocrinology* 2016;103(5):531–7.
- 13 Lov om pasient- og brukerrettigheter (pasient- og brukerrettighetsloven). LOV-1999-07-02-63. Sist endret i: LOV-2019-12-20-104 fra 01.03.2020. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-63>
- 14 Forskrift om prioritering av helsetjenester, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og om klagenemnd (prioriteringsforskriften). FOR-2000-12-01-1208. Sist endret i: FOR-2020-02-04-119 fra 01.03.2020. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2000-12-01-1208>
- 15 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.
- 16 Kanakis G, Kaltsas G. Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(6):791–802.
- 17 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.

- 18 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.
- 19 Dam G, Grønbaek H, Sorbye H, Thiis Evensen E, Paulsson B, Sundin A, et al. Prospective Study of Chromogranin A as a Predictor of Progression in Patients with Pancreatic, Small-Intestinal, and Unknown Primary Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2020;110(3–4):217–24.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 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.
- 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 Ganeshan D, Bhosale P, Yang T, Kundra V. Imaging features of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(4):773–86.
- 26 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.
- 27 Chan DL, Pavlakis N, Schembri GP, Bernard EJ, Hsiao E, Hayes A, et al. Dual Somatostatin Receptor/FDG PET/CT Imaging in Metastatic Neuroendocrine Tumours: Proposal for a Novel Grading Scheme with Prognostic Significance. *Theranostics* 2017;7(5):1149–58.
- 28 Thang SP, Lung MS, Kong G, Hofman MS, Callahan J, Michael M, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) grade 3 (G3) neuroendocrine neoplasia (NEN) – a single-institution retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(2):262–77.
- 29 Duan K, Mete O. Algorithmic approach to neuroendocrine tumors in targeted biopsies: Practical applications of immunohistochemical markers. *Cancer Cytopathol* 2016;124(12):871–84.
- 30 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.
- 31 WHO Classification of Tumours Editorial Board, red. Digestive System Tumours. 5. utg. Lyon: IARC; 2019. WHO Classification of Tumours, Volume 1.
- 32 Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C, red. TNM Classification of Malignant Tumours. 8. utg. Oxford: Wiley-Blackwell; 2016.
- 33 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.
- 34 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.
- 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, Chougnet 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 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.
- 40 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.
- 41 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.
- 42 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.
- 43 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.
- 44 Jiao Y, Shi C, Edil BH, de Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011;331(6021):1199–203.
- 45 Jesinghaus M, Konukiewitz B, Keller G, Kloor M, Steiger K, Reiche M, et al. Colorectal mixed adenoneuroendocrine carcinomas and neuroendocrine carcinomas are genetically closely related to colorectal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2017;30(4):610–9.
- 46 Konukiewitz B, Schlitter AM, Jesinghaus M, Pfister D, Steiger K, Segler A, et al. Somatostatin receptor expression related to TP53 and RB1 alterations in pancreatic and extrapancreatic neuroendocrine neoplasms with a Ki67-index above 20. *Mod Pathol* 2017;30(4):587–98.
- 47 Yachida S, Vakiani E, White CM, Zhong Y, Saunders T, Morgan R, et al. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2012;36(2):173–84.
- 48 Waddell N, Pajic M, Patch AM, Chang DK, Kassahn KS, Bailey P, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015;518(7540):495–501.
- 49 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.
- 50 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.
- 51 Morgan RE, Pommier SJ, Pommier RF. Expanded criteria for debulking of liver metastasis also apply to pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2018;163(1):218–25.
- 52 Tierney JF, Poirier J, Chivukula S, Pappas SG, Hertl M, Schadde E, et al. Primary Tumor Site Affects Survival in Patients with Gastroenteropancreatic and Neuroendocrine Liver Metastases. *Int J Endocrinol* 2019;2019:9871319.
- 53 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.
- 54 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.
- 55 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.
- 56 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.
- 57 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.
- 58 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.

- 59 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.
- 60 Sorbye H, Meyer LS, Mordal KE, Myhre S, Thiis-Evensen E. Patient reported symptoms, coping and quality of life during somatostatin analogue treatment for metastatic small- intestinal neuroendocrine tumours. *Health Qual Life Outcomes* 2020;18(1):188.
- 61 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.
- 62 Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23(16):4617–24.
- 63 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.
- 64 Carlsen EA, Fazio N, Granberg D, Grozinsky-Glasberg S, Ahmadzadehfar H, Grana CM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic NEN G3: a multicenter cohort study. *Endocr Relat Cancer* 2019;26(2):227–39.
- 65 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.
- 66 Kunz PL, Catalano PJ, Nimeiri H, Fisher GA, Longacre TA, Suarez CJ, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211). *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):4004.
- 67 Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U, et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1639–50.
- 68 Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, et al. Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin Oncol* 2016;34(3):227–34.
- 69 Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103(2):210–6.
- 70 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.
- 71 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.
- 72 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.
- 73 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.
- 74 Vijayvergia N, Dasari A, Deng M, Litwin S, Al-Toubah T, Alpaugh RK, et al. Pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated metastatic high-grade neuroendocrine neoplasms: joint analysis of two prospective, non-randomised trials. *Br J Cancer* 2020;122(9):1309–14.
- 75 Patel SP, Othus M, Chae YK, Giles FJ, Hansel DE, Singh PP, et al. A Phase II Basket Trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors (DART SWOG 1609) in Patients with Nonpancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res* 2020;26(10):2290–6.
- 76 Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, Schoenfeld JD, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Nivolumab Is Effective in Mismatch Repair-Deficient Noncolorectal Cancers: Results From Arm Z1D-A Subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) Study. *J Clin Oncol* 2020;38(3):214–22.

- 77 Sahnane N, Furlan D, Monti M, Romualdi C, Vanoli A, Vicari E, et al. Microsatellite unstable gastrointestinal neuroendocrine carcinomas: a new clinicopathologic entity. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(1):35–45.
- 78 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.
- 79 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.
- 80 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.
- 81 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.
- 82 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.
- 83 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.
- 84 Knigge U, Hansen CP. Surgery for GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(6):819–31.
- 85 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.
- 86 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.
- 87 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.
- 88 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.
- 89 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.
- 90 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.
- 91 Sorbye H, Baudin E, Perren A. The Problem of High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors, Neuroendocrine Carcinomas, and Beyond. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47(3):683–98.
- 92 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.
- 93 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.
- 94 Sorbye H, Kong G, Grozinsky-Glasberg S. PRRT in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (WHO G3). *Endocr Relat Cancer* 2020;27(3):R67-r77.
- 95 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.
- 96 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.
- 97 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.
- 98 Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 2014;120(18):2814–23.

- 99 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.
- 100 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.
- 101 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.
- 102 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.
- 103 Milione M, Maisonneuve P, Spada F, Pellegrinelli A, Spaggiari P, Albarello L, et al. The Clinicopathologic Heterogeneity of Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Morphological Differentiation and Proliferation Identify Different Prognostic Categories. *Neuroendocrinology* 2017;104(1):85–93.
- 104 Sorbye H, Baudin E, Borbath I, Caplin M, Chen J, Cwikla JB, et al. Unmet Needs in High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms (WHO G3). *Neuroendocrinology* 2019;108(1):54–62.
- 105 Kaasa S, Loge JH, red. *Palliasjon: nordisk lærebok*. 3. utg. Oslo: Gyldendal; 2016.
- 106 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.
- 107 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.
- 108 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.
- 109 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.
- 110 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.
- 111 Gincul R, Ponchon T, Napoleon B, Scoazec JY, Guillaud O, Saurin JC, et al. Endoscopic treatment of sporadic small duodenal and ampullary neuroendocrine tumors. *Endoscopy* 2016;48(11):979–86.
- 112 Norton JA. Surgery and prognosis of duodenal gastrinoma as a duodenal neuroendocrine tumor. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(5):699–704.
- 113 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.
- 114 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.
- 115 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.
- 116 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.
- 117 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.
- 118 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.
- 119 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.

- 120 Baechle JJ, Marincola Smith P, Tan M, Solórzano CC, Lopez-Aguiar AG, Dillhoff M, et al. Specific Growth Rate as a Predictor of Survival in Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Multi-institutional Study from the United States Neuroendocrine Study Group. *Ann Surg Oncol* 2020;Apr 23 [Epub ahead of print].
- 121 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.
- 122 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.
- 123 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.
- 124 Eriksson B, Oberg K. An update of the medical treatment of malignant endocrine pancreatic tumors. *Acta Oncol* 1993;32(2):203–8.
- 125 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.
- 126 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.
- 127 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.
- 128 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.
- 129 Daskalakis K, Karakatsanis A, Hessman O, Stuart HC, Welin S, Tiensuu Janson E, et al. Association of a Prophylactic Surgical Approach to Stage IV Small Intestinal Neuroendocrine Tumors With Survival. *JAMA Oncol* 2018;4(2):183–9.
- 130 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.
- 131 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.
- 132 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.
- 133 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.
- 134 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.
- 135 Bergsland EK, Nakakura EK. Neuroendocrine tumors of unknown primary: is the primary site really not known? *JAMA Surg* 2014;149(9):889–90.
- 136 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
- 137 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>
- 138 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>
- 139 Sammen – mot kreft: nasjonal kreftstrategi 2013–2017. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2013. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/contentassets/07cd14ff763444a3997de1570b85fad1/kreftstrategien_2013.pdf
- 140 Leve med kreft: nasjonal kreftstrategi (2018–2022). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/leve-med-kreft/id2598282/>

