

Behandlingsalternativ vid metastaserande neuroendokrina tumörer

# I noga selekterade fall är levertransplantation möjlig

**D**iagnostik och behandling av maligna metastaserande neuroendokrina tumörer i gastrointestinalkanalen och pankreas har under de senaste åren genomgått en positiv utveckling [1]. Medelöverlevnaden från diagnos för patienter med metastaserande pankreastumörer och/eller karcinoidsyndrom var i början av 1980-talet knappt två år från diagnos. Livskvaliteten under den kvarvarande livslängden var också starkt begränsad på grund av svåra hormonrelaterade kliniska symtom såsom flush, diarréer, lågt blodsocker, ulcus eller svåra exematösa hudutslag.

Den kirurgiska inställningen till olika operativa ingrepp under denna tidsperiod var restriktiv, och dessa tumörtillstånd bedömdes enligt samma principer som andra maligniteter. Den tillgängliga medicinska terapin var olika cytotatika, där streptozotocin i kombination med doxorubicin eller 5-fluorouracil blev en så kallad »gyllene standard» [2]. Denna typ av behandling har varit effektiv för patienter med endokrina pankreastumörer, och genererar svarsprocent på ca 60 procent, medan däremot den stora gruppen maligna karcinoider med levermetastaser svarade mycket dåligt på denna typ av behandling.

## »Biologisk terapi» och mer aktiv kirurgi

Under 1980-talets början utvecklades så kallad »biologisk terapi» med i första hand  $\alpha$ -interferon och somatostatinanaloger, vilket kom att revolutionera den medicinska behandlingen både av maligna karcinoider med karcinoidsyn-

drom och av VIP(vasoaktiv intestinal polypeptid)-producerande respektive glukagonproducerande endokrina pankreastumörer [3, 4]. Ca 70–80 procent av patienterna erfor en symptomatisk förbättring som signifikant höjde livskvaliteten. Den biologiska terapin renderade tumörreduktioner i endast 10–15 procent av fallen, men stabilisering av tumören, dvs hämmad fortsatt tillväxt, uppnåddes hos upp till 80 procent av patienterna.

Detta ledde till att överlevnaden drastiskt ökade under 1980- och 1990-talen. Den är nu omkring fem år från diagnos vid maligna, endokrina pankreastumörer; mer än åtta år från diagnos för patienter med karcinoidsyndrom [5, 6].

Parallellt med den medicinska utvecklingen antog kirurgin en mer aktiv attityd med resektioner av primärtumörer, av lokala och regionala lymfkörtelmetastaser samt av levermetastaser, allt syftande till att åstadkomma cytoreduktion och därmed underlätta den påbörjade eller framtida medicinska behandlingen. En annan metod att åstadkomma cytoreduktion skedde genom så kallade leveremboliseringar för att reducera patientens kliniska symtom och förlänga överlevnaden med bibehållen god livskvalitet [7].

## Multipelt angreppssätt

I dagläget behandlas patienter med maligna endokrina pankreastumörer med ett multipelt angreppssätt (Figur 1). Kirurgi övervägs i samtliga fall för att åstadkomma åtminstone cytoreduktion och för att erhålla ett bra histopatologiskt preparat för tumörbiologisk bedömning. Patienter med metastaserande sjukdom och hög proliferationskapacitet i tumören erhåller primärt cytostatisk behandling, innefattande streptozotocin kombinerat med 5-fluorouracil, alternativt cisplatin och etoposid i kombination vid högmaligna tumörer och anaplastiska tumörer. Tumörer med låg

proliferationskapacitet (Ki-67 <3 procent) behandlas med fördel med biologisk terapi, innefattande  $\alpha$ -interferon och somatostatinanaloger var för sig eller i kombination.

Valet av biologisk terapi görs på basis av tumörbörda och kliniska symtom, där  $\alpha$ -interferon som enda åtgärd används hos patienter med liten tumörbörda och ringa eller inga kliniska symtom, medan somatostatinanaloger används ensamma för symptomkontroll eller i kombination med  $\alpha$ -interferon vid mer avancerad sjukdom. Införandet av långtidsverkande somatostatinanaloger, Sandostatin-LAR, har ytterligare förbättrat livskvaliteten för dessa patienter och reducerat antalet injektioner från två–tre per dag till en per månad [8].

## Strålterapi

Nyligen har så kallad »tumörriktad strålterapi» introducerats vid behandling av neuroendokrina tumörer. Eftersom 80–90 procent av dessa tumörer uttrycker somatostatinreceptorer på tumörcellens yta, företrädesvis receptor subtyp 2 och i viss mån subtyp 5, kan man använda sig av oktreotid, lanreotid och vapreotid som »bärarmolekyler» som binder till dessa receptorer, varefter ligand/receptor-komplexet internaliseras.

Därför kan radioaktiva ämnen som indium-111 och yttrium-90 kopplas med olika kelerare till somatostatinanaloger som därmed transporterar in radioaktiviteten i tumörcellen. Genom att receptortätheten är större på tumörceller än på omgivande vävnad får man en gynnsam terapeutisk ratio.

Hittills föreligger resultat från drygt ett femtiotal patienter som har behandlats med  $^{111}\text{In}$ -DOTA-oktreotid, där svarsprocenten ligger på ca 30–40 procent [9]. Man skall då vara medveten om att detta är »end stage»-patienter med mycket avancerad sjukdom som har behandlats under lång tid med andra medel. Stråleffekten från indium-111 är svag med kort penetration, och skulle

## Författare

KJELL ÖBERG

professor, överläkare, medicinkliniken, sektionen för onkologisk endokrinologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

sannolikt mer lämpa sig för patienter med ringa tumörmassa.

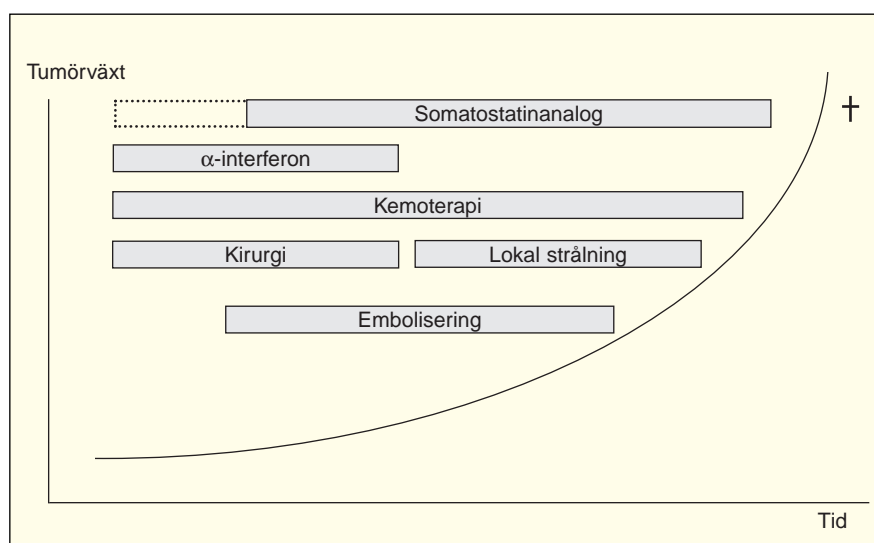
Yttrium-90 kopplat till oktreotid och lanreotid, som snart skall introduceras i de första fas 1-/fas 2-prövningarna, ger en strålning med högre energi och längre penetrans [10]. Biverkningarna blir sannolikt större med denna typ av strålning än med indium-111, som ger få och ringa biverkningar, i de flesta fall endast lätt benmärgsdepression hos patienter som tidigare fått cytostatika.

## Resultaten av levertransplantation

Det är mot bakgrund av ovanstående behandlingsalternativ som levertransplantation vid neuroendokrina tumörer skall ses. Totalt har drygt ett femtiotal patienter med neuroendokrina tumörer genomgått levertransplantation vid olika centra i USA och Europa. Resultaten varierar något från centrum till centrum, också i relation till typ av neuroendokrin tumör [11-14]. De bästa långtidsresultaten har erhållits hos patienter med metastaserande karcinoider, medan däremot resultaten av levertransplantation vid maligna endokrina pankreastumörer med levermetastas har varit nedslående.

## Preoperativ utredning viktig

Den överskuggande risken vid levertransplantation är recidiv av tumören, dels i levern, dels i form av uppblåsande av sjukdomen i lymfkörtlar, benmärg och skelett till följd av den immunsuppression som måste ges efter transplantationen. Därför är den preoperativa utredningen av största vikt, innefattande tumörmarkörer i blod såsom kromogranin A (generell markör), mer specifika markörer för varje enskild tumör, såsom U-5-HIAA, serumgastrin, plasma-VIP och plasmaglukagon. Det bör också finnas ett bra PAD för en korrekt diagnos, och man bör undvika transplantation hos patienter med neuroendokrin cancer. Proliferationsindex Ki-67 kan



Figur 1. Aktuellt terapikoncept avseende neuroendokrina tumörer.

möjligen ge viss vägledning vid selektion av patienter för transplantation.

Den preoperativa utredningen bör förutom datortomografi och magnetisk resonanstomografi (MRT) av torax och buk omfatta ultraljud och somatostatinreceptorskintigrafi (Octreoscan). Den sistnämnda metoden har blivit standard för lokalisering och stadiindelning av neuroendokrina tumörer [15]. Mer sofistikerade metoder kan vara endoskopiskt ultraljud i selekterade fall, liksom positronemissionstomografi (PET) och användande av isotoperna kol-11-märkt 5-HTP och L-DOPA [16].

Den preoperativa utredningen bör också omfatta ett vanligt skelettskintigram med teknetium, eftersom metastaser i skelett och benmärg från neuroendokrina tumörer generellt visar ett lägre upptag av <sup>111</sup>In-oktreotid än metastaser på andra lokaliseringar och därför lätt kan missas.

## Operation i två seanser

Operationen bör ske i två seanser, där primärtumör, lokala och regionala lymfkörtlar fjärras i första seansen, vilket också kan ge ett säkrare PAD om ti-

digare endast mellannålsbiopsi utförts. Därefter kontrolleras patienten ånyo med tumörmarkörer i blod och plasma. Ett nytt somatostatinreceptorskintigram tas innan levertransplantation utförs. Huruvida det är lämpligt att låta patienten genomgå cytostatikabehandling preoperativt respektive postoperativt finns det idag ingen säker kunskap om. Levertransplantation kan endast bli aktuell i selekterade fall, företrädesvis för yngre patienter med lågprolifererande tumörer, exempelvis tunntarmskarcinoider med uttalad levermetastasering och med sedvanlig medicinsk behandling svårkontrollerade kliniska symtom.

De patienter som i detta nummer av Läkartidningen presenteras från kirurgen på Sahlgrenska Universitetssjukhuset är goda exempel på denna selektion.

## Europeiskt program

Eftersom kunskapen om långtidseffekterna av levertransplantation i dagsläget är ringa har vi inom European Neuroendocrine Tumor Network (ENET) beslutat att skapa ett program

för levertransplantation. Följande indikationer har man enats om:

- *Recidiv* av levertumör hos patienter som tidigare genomgått kurativt syftande leverresektion.
- *Tumörspridning* inom levern efter embolisering eller under pågående medicinsk behandling, men fortfarande begränsad till levern.
- *Tumör med livshotande hormonproduktion* där annan terapi ej har hjälpt, men fortfarande utan påvisad tumörspridning utanför levern.

Resultatet av denna studie blir ej klart förrän om ett antal år, beroende på att neuroendokrina tumörer är relativt sällsynta. I avvaktan på mer information bör man försöka följa ovanstående rekommendationer.

### Referenser

1. Öberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Ann Oncol* 1996; 7: 453-63.
2. Moertel CG, Johnson CM, McKusick MA, Kirk Martin J, Nagorney DM, Kvols LK et al. The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinomas. *Ann Intern Med* 1994; 120: 302-9.
3. Öberg K, Eriksson B. The role of interferons in the management of carcinoid tumors. *Acta Oncol* 1991; 30: 519-22.
4. Dunne MJ, Elton R, Fletcher T, Hofker P, Shui J. Somatostatin and gastroenteropancreatic endocrine tumors – therapeutic characteristics. In: O'Dorisio TM, ed. Somatostatin in the treatment of GEP endocrine tumors. Berlin: Springer-Verlag, 1989.
5. Eriksson B, Öberg K. An update of the medical treatment of malignant endocrine pancreatic tumors. *Acta Oncol* 1993; 32: 203-8.
6. 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 centre. *Ann Oncol* 1997; 8: 685-90.
7. Wängberg B, Westberg G, Tylan U, Tisell LE, Jansson S, Nilsson O et al. Survival of patients with disseminated midgut carcinoid tumors after aggressive tumor reduction. *World J Surg* 1996; 20: 892-9.

8. Eriksson B, Öberg K. Summing up the 15 year experience of somatostatin analogue treatment. *Ann Oncol* 1999; 10 suppl 2: 31-8.
9. Janson ET, Eriksson B, Öberg K, Westlin JE. Treatment with high dose Octreoscan in patients with neuroendocrine tumors – evaluation of therapeutic and toxic effects. *Acta Oncol*. Under publ.
10. Otte A, Mueller-Brand J, Dellas S, Nitzsche EV, Hermann R, Mäeche HR. Yttrium-90 labelled somatostatin analogue for cancer treatment. *Lancet* 1998; 351: 417-8.
11. Bechstein W, Neuhaus P. Liver transplantation for hepatic metastases of neuroendocrine tumours. *Ann NY Acad Sci* 1994; 733: 507-14.
12. Lang H, Oldhafer KJ, Weimann A, Schlitt HJ, Scheumann GFW, Flemming P et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 1997; 225: 347-54.
13. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, Cherqui D, Segol P, Manton G et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic tumors: A 31-case French multicentric report. *Ann Surg* 1997; 225: 355-64.
14. Alessiani M, Tzakis A, Todo S, Demetris AJ, Fung JJ, Starzl TE. Assessment of 5-year experience with abdominal cluster transplantation. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 1-9.
15. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY et al. Somatostatin receptor scintigraphy with <sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe1 and <sup>123</sup>Tyr3-octreotide. The Rotterdam experience with more than 1,000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 716-31.
16. Eriksson B, Bergström M, Lilja A, Ahlström H, Långström B, Öberg K. Positron emission tomography (PET) in neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Acta Oncol* 1993; 32: 189-96.

Se även artikeln på sidan 3745 i detta nummer.

Med en artikel om allmänkirurgins framtid inleder Ulf Haglund i detta nummer serien »Vision 2000». Artiklarna skall fokusera det medicinska innehållet, konsekvenserna av viktiga förändringar i kunskap, teknik etc.

Det blir alltså ganska jordnära visioner, sådant som man med kännedom om dagens forskning och utveckling kan räkna med kommer att få stor betydelse för befolkningen, patienterna och för specialiteten inom något tiotal år.

Serien får stor spännvidd: från visioner för sk smala specialiteter över nationella analyser av sannolik befolknings- och sjukdomsutveckling (givetvis präglad av främst befolkningens åldrande) ända till det globala perspektivet.

Även om data om dagens dödlighet och sjuklighet globalt sett är osäkra ger studien »Global burden of disease» en antydning om hur sjukdomsmönstret – rankat med hänsyn till »disability-adjusted life years» (Daly) – kan komma att ändras från 1990 till 2020 [1]. De rika ländernas sjukdomar präglar i allt högre grad u-ländernas – denna ranking sätter icke-smittsamma sjukdomar och psykisk ohälsa i fokus som globala hälsoproblem och understryker betydelsen av riskfaktorer som tobak, alkohol och »osäkert sex».

Ischemisk hjärtsjukdom, svår depression, trafikolyckor, cerebrovasculär sjukdom och kroniskt obstruktiv lungsjukdom lägger sig enligt prognosen på de fem första platserna i Daly-listan år 2020. De år 1990 ledande orsakerna nedre luftvägsinfektion, diarrésjukdomar och tillstånd som uppstår under perinatalperioden minskar något i betydelse, men tuberkulosen håller sin sjundeplats.

Mässling, malaria, järnbristanemi och proteinbristmalnutrition skjuts nedåt i listan, medan krig, HIV, våld, självorsakade skador samt (oftast rönkningsrelaterad) cancer i trakea, bronker och lunga går upp på 15-i-topplistan.

Yngve Karlsson  
redaktör,  
Läkartidningens  
medicinska redaktion

### Referens

1. Lopez AD, Murray CJL. The global burden of disease 1990–2020. *Nature Medicine* 1998; 4: 1241-3.