

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av tynntarmskreft

Publikasjonens tittel: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av tynntarmskreft

Utgitt: 06/2017

Publikasjonsnummer: IS-2650

ISBN 978-82-8081-507-1

Utgitt av: Helsedirektoratet
Kontakt: Avdeling sykehustjenester
Postadresse: Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo
Besøksadresse: Universitetsgata 2, Oslo

Tlf.: 810 20 050
Faks: 24 16 30 01
www.helsedirektoratet.no

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

Publikasjonen finnes i PDF på: www.helsedirektoratet.no

Nettversjon av publikasjonen finnes på: www.helsebiblioteket.no

Forord

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

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

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

Helsedirektoratet takker arbeidsgruppen for stor innsats i utarbeidelsen av handlingsprogrammet. Vi håper handlingsprogrammet vil være et nyttig arbeidsredskap ved behandling av pasienter med tynntarmskreft. Innholdet i handlingsprogrammet vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres. Disse nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med tynntarmskreft er 2. utgave og er publisert 30.06.2017.



Bjørn Guldvog
Helsedirektør

Innhold

Forord	4
Sammendrag av anbefalingene	9
1 Innledning	11
2 Epidemiologi	12
2.1 Adenokarsinom	12
2.2 Neuroendokrine (NET)	12
2.3 GIST/sarkom	12
2.4 Lymfom	12
2.5 Metastaser	13
3 Forløpstider	14
4 Praktisk arbeidsflyt i utredning og behandling	15
4.1 Funn av tynntarmstumor som årsak til ileus, perforasjon eller svær blødning av tarm	15
4.2 Funn av tynntarmstumor ved utredning for symptomer eller som tilfeldig funn	15
5 Diagnostikk og utredning	16
5.1 Symptomer generelt	16
5.2 Symptomer spesielt	16
5.3 Utredning	17
5.3.1 Radiologi	17
5.3.1.1 CT	17
5.3.1.2 MR	18
5.3.1.3 Angiografi	18
5.4 Endoskopiske undersøkelser	19
5.4.1 Ileokoloskopi	19
5.4.2 Gastroduodenoskopi	19
5.4.3 Kapselendoskopi	19
5.4.4 Enteroskopi	19
5.5 Nukleærmedisin/Molekylær avbildning	20
5.5.1 Adenokarsinom	20
5.5.2 NET	20
5.5.3 GIST/Sarkom	20
5.5.4 Lymfom	20
5.5.5 Metastaser	20
5.6 Tumormarkører	21

5.6.1	CEA	21
5.6.2	5-HIAA	21
5.6.3	Kromogranin A	21
5.7	Patologi	21
6	Behandling av lokalisert sykdom og kurativ behandling	22
6.1	Kirurgi	22
6.1.1	Adenokarsinom	22
6.1.2	Neuroendokrine (NET)	22
6.1.3	GIST/Sarkom	23
6.1.4	Lymfom	23
6.1.5	Metastaser til tynntarm	23
6.2	Medikamentell behandling	24
6.2.1	Adenomkarsinom	24
6.2.2	Neuroendokrine (NET)	24
6.2.3	GIST/Sarkom	24
6.2.4	Lymfom	24
6.2.5	Metastaser til tynntarm	24
6.3	Strålebehandling	24
6.3.1	Adenomkarsinom	24
6.3.2	Neuroendokrine (NET)	25
6.3.3	GIST/Sarkom	25
6.3.4	Lymfom	25
6.3.5	Metastaser til tynntarm	25
7	Behandling av avansert sykdom	26
7.1	Adenokarsinom	26
7.2	Neuroendokrine (NET)	26
7.3	GIST/Sarkom	26
7.4	Lymfom	26
7.5	Metastaser	26
7.6	Palliativ behandling	26
8	Oppfølging og kontroll etter avsluttet kurativ behandling	27
8.1	Kontroller	27
8.2	Seneffekter og senbivirkninger	27
8.2.1	Rapport om seneffekter etter kreftbehandling	27
9	Patogenese	28
9.1	Adenokarsinom	28
9.2	Patogenese ved de øvrige former for tynntarmskreft	28
10	Klassifikasjon	29
10.1	Klassifikasjon av adenokarsinom	29
10.2	Klassifikasjon av de øvrige former for tynntarmskreft	29
11	Prognose	30
11.1	Adenokarsinom	30
11.2	Neuroendokrine	30
11.3	GIST/Sarkom	30
11.4	LYMFOM	30

12	Metode og prosess	31
12.1	Hva er nasjonale retningslinjer?	31
12.2	Kunnskapsbasert prosess	32
12.3	Gradering av kunnskapsgrunnlaget	32
12.4	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave (20.12.2007)	34
12.4.1	Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet	34
12.5	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 2. utgave (06/2017)	34
12.5.1	Arbeidsgruppe – andre utgave av handlingsprogrammet	35
12.6	Habilitet	35
12.7	Oppdatering av retningslinjene	35
13	Referanser	36

Sammendrag av anbefalingene

Diagnostikk

- CT tynntarm anbefales som førstevalg for påvisning av tynntarmstumor (evidensgrad C)
- MR tynntarm er et alternativ til CT tynntarm, særlig der man ønsker å unngå strålebelastningen ved CT (evidensgrad C)
- CT-thorax anbefales for påvisning av lungemetastaser ved utredning av tynntarmskreft (evidensgrad C)
- Ved alvorlig, pågående gastrointestinal blødning anbefales CT abdominal angiografi dersom gastrokopi ikke påviser noe blødningsfokus (evidensgrad C).
- Endoskopiske undersøkelser med biopsi kan være til hjelp ved valg av endelig behandling i elektive tilfeller (evidensgrad D)

Kirurgi

- Proximale svulster i duodenum opereres vanligvis med Whipples operasjon (evidensgrad D). Distale tumorer kan vurderes for segmental duodenalreseksjon
- Adenokarsinom og neuroendokrine tumorer i jejunum og ileum behandles med reseksjon av tumor med reseksjon av tilhørende lymfeknuter, analogt til ved kreft i tykktarmen (evidensgrad D).
- De fleste GIST/sarkom i tynntarm kan resekeres med tumorbærende tarmsegment, uten stor lymfeknutereseksjon (evidensgrad D)
- Lymfom i tynntarm behandles kurativt medikamentelt (evidensgrad A). Kirurgi reserveres hovedsakelig for pasienter med komplikasjoner, slik som perforasjon, ileus eller massiv blødning (evidensgrad C).

Medikamentell behandling

- Ved adenokarsinom i tynntarm brukes samme retningslinjer som ved tykktarmskreft, både adjuvant og ved metastaser (evidensgrad D)

Oppfølging etter behandling

- Kontroll etter operasjon for adenocarcinom følger samme kontrollopplegg som tykktarmskreft (evidensgrad D)

1 Innledning

Kreft i tynntarm er sjelden. De vanligste krefttypene er adenokarsinom, neuroendokrine tumores (NET), gastrointestinal stromal tumor (GIST) / sarkom, lymfom og metastaser. Oftest foreligger det ikke histologisk undersøkelse før kirurgen må operere kreft i tynntarmen.

Handlingsprogram for tynntarmskreft kom første gang i 2007 og omtalte adenokarsinom. Nå foreligger revisjon av programmet. Hovedvekten er fortsatt på adenokarsinom. Særlig fra kirurgisk hold har det kommet ønske om en kort omtale av de øvrige kreftformer i tynntarmen også, som et samlet praktisk hjelpemiddel for fagfolk i hele landet som sjelden møter slike tumores. For utførlig omtale av kreftformene utenom adenokarsinom viser vi til de egne nasjonale handlingsprogrammene for neuroendokrine tumores NET (1), GIST / Sarkom (2) og lymfom (3). Programmet starter med et kortfattet forslag til praktisk arbeidsflyt i utredning og behandling av kreft i tynntarmen.

Tynntarmen er delt i foregut (duodenum) og midgut (jejunum/ileum) som begge har klar og ulik anatomi. I tråd med at de fleste kirurgiske kreftformer nå er knyttet til dedikerte kirurgiske spesialiteter/kvalifikasjoner, er det like nødvendig at tynntarmen får sin dedikasjon. Patologi i duodenum håndteres nå av hepatobiliærkirurger («pankreaskirurger»), mens patologi i jejunum/ileum håndteres av i hovedsak kolorektal/IBD kirurger. Vi foreslår derfor at tynntarmstumores kirurgisk dedikeres etter dette skillet.

2 Epidemiologi

I årene 2009-2013 var det i alt 737 tilfelle av kreft i tynntarmen, det vil si 150 per år (4). Dette utgjorde 0,5% av alle meldte krefttilfeller. Forekomsten av kreft i tynntarmen var 2.9/100 000 innbyggere, sammenlignet med 78/100 000 innbyggere for kreft i tykktarm og endetarm.

Andelen av de forskjellige primære krefttyper i tynntarmen er (5), (6), (7), (8):

Adenokarsinom	25-50 % (avtar)
Neuroendokrine (NET)	19-40 % (øker)
GIST/ Sarkom	12-25 %
Lymfom	17-22 %

2.1 Adenokarsinom

I tynntarmen er adenokarsinom vanligst i duodenum.

2.2 Neuroendokrine (NET)

Neuroendokrine svulster er vanligst i terminale ileum, men kan også finnes lengre oralt i ileum samt i jejunum og duodenum. Neuroendokrine svulster i duodenum er sjeldne svulster og kan utgå fra alle de neuroendokrine celler i området og gi opphav til bl.a. gastrinomer og somatostatinomer. For disse sjeldne svulstene henvises til egne nasjonale retningslinjer for gastrointestinale neuroendokrine svulster.

NET i tynntarm utgående fra de serotonin-produserende enterochromaffine celler, (det klassiske carcinoid) er dog ikke så sjeldent (økende insidens) og har relativt høy prevalens i befolkningen grunnet sykdommens indolente natur.

2.3 GIST/sarkom

Maligne mesenkymale svulster i gastrointestinaltraktus faller i to kategorier, gastrointestinale stromale tumores (GIST), som utgjør over 85 %, og andre former for bløtvevssarkom.

2.4 Lymfom

Lymfom i mage-tarm-kanalen forekommer absolutt hyppigst i ventrikkelen (68-75 %), så gradvis sjeldnere videre analt: I tynntarmen (9 %), ileocecal (7 %), colon / rectum (3%). Lymfomer forekommer også multifokalt (6-13 %).

2.5 Metastaser

Metastaser til tynntarm kommer enten ved transperitoneal spredning fra intraabdominale tumores eller ved hematogen spredning. Ovarialcancer er den intraabdominale kreftform som hyppigst metastaserer til tynntarm. Ekstraabdominale kreftformer som er kjent for å gi tynntarmsmetastaser, er malignt melanom, cancer i lunge, mamma, cervix og nyrer.

3 Forløpstider

Tynntarmskreft ble tatt ut av Pakkeforløpsprogrammet da denne kreftformen var sjelden. Vi vil likevel presisere at «mistanke om tumores i tynntarm» bør ha de samme tidsrammer som dem som gjelder for andre gastrointestinale tumorformer.

4 Praktisk arbeidsflyt i utredning og behandling

4.1 Funn av tynntarmstumor som årsak til ileus, perforasjon eller svær blødning av tarm

Disse tilstandene krever ofte akutt kirurgi der pasienten er lagt inn. Dersom tiden tillater det, er det svært viktig at det blir gjort CT thorax / abdomen / bekken før operasjonen. Hvis en pasient blør fra tynntarmen, kan CT abdominal angiografi være nyttig. Det gjelder å stille en så presis tentativ diagnose som praktisk mulig før akutt kirurgi.

Det tas CEA og Kromogranin A, helst før operasjonen. For mer utfyllende om utredning, se kapittel 5

Vanligvis har man ingen histologisk undersøkelse på forhånd. Tynntarmsreseksjonen distalt for Treitzke ligament bør utføres med god margin som kilereseksjon med fri kant til begge sider for tumor og fjernelse av tilsvarende mesenterium med lymfeknuter. For mer utfyllende om kirurgisk behandling, se kapittel 6.

4.2 Funn av tynntarmstumor ved utredning for symptomer eller som tilfeldig funn

Ved slike tilstander bør en søke å få stillet en så korrekt tentativ diagnose som mulig dersom en ikke har histologisk verifikasjon gjennom endoskopisk biopsi eller ved annen måte. Slik utredning kan gå igjennom dedikert CT/MR eller annen bildediagnostikk, gjennom blodprøver/urinprøver. Se kapittel 5 og 6.

Funn av malignsuspekt tynntarmstumor skal tas opp på kompetent MDT-møte for drøftelse av diagnostikk og behandlingsalgoritme.

5 Diagnostikk og utredning

5.1 Symptomer generelt

Stenose fører til smerter, kvalme, vekttap, ileus, icterus ved tumores i duodenum.

Blødning: Mengden varierer fra okkult til massiv blødning

Perforasjon gir sterke smerter og peritonitt

5.2 Symptomer spesielt

Adenokarsinom

Se overfor: 5.1.

Neuroendokrin tumor (NET)

Det «carcinoide syndrom» med flushing, diare, magesmerter, sjeldnere astma oppstår på grunn av frigjøring av tumorprodukter (hovedsakelig serotonin) ved levermetastasering (bypass av leverens metabolisme av serotonin). Metastaser til organer med systemisk venøs drenering, for eksempel ovarier, kan også gi opphav til det «carcinoide syndrom».

Carcinoid hjertesykdom: Symptomer på høyresidig hjertesvikt.

Vanligvis lite smerter, men kan forekomme på grunn av en ofte uttalt desmoplastisk reaksjon i mesenteriet. Lymfeknute metastasering og desmoplastisk reaksjon kan gi «frozen mesenteric mass».

GIST/sarkom

Diagnosen stilles ofte tilfeldig ved CT utført som utredning av ikke-relaterte symptomer. Symptomer/tegn kan være intestinal blødning, akutt eller kronisk; akutt abdomen (ileus, tarmperforasjon). Tumor kan vokse til anselig størrelse før den gir seg til kjenne som en palpabel oppfylling eller økende bukomfang. Redusert allmenntilstand, vekttap og anoreksi sees ved disseminert sykdom.

Lymfom

Typiske symptomer ved lymfom er nattesvette, feber og vekttap («B-symptomer»). Lymfom kan også medføre smerte, massiv blødning, ileus, tarmperforasjon, kronisk diare, malabsorpsjon og palpabel tumor.

Metastaser

Symptomer fra metastaser til tynntarm skyldes stenose, blødning eller perforasjon (9).

5.3 Utredning

5.3.1 Radiologi

5.3.1.1 CT

CT tynntarm er aktuelt ved primærutredning. Det er viktig med god distensjon av tarmen. Dette oppnås med kontrast i sonde eller ved at pasienten drikker kontrast. Sonde gir best distensjon, men begge metoder har vist god diagnostisk nøyaktighet (10); (11) (12). Metodens viktigste begrensning er manglende framstilling av små overflatiske lesjoner i mucosa. Ved mistanke om adenokarsinom og lymfom vil intravenøs (iv) kontrast i portovenøs fase være tilstrekkelig, mens ved NET, GIST og hypervaskulære metastaser til tynntarm anbefales det bifasisk kontrastserie, en med iv kontrast i arteriell fase og en i portovenøs fase (13); (14); (15).

Sykdomsutbredelsen ved påvist tumor kartlegges med CT Thorax og eventuelt også CT abdomen/bekken. Hvis CT tynntarm med arteriell og portovenøs fase er utført i primærutredningen, trenger en ikke gjøre en ny CT abdomen.

CT funn ved forskjellig typer tynntarmskreft

Maligne tumores i tynntarm kan ved radiologisk utredning ha morfologiske funn og kontrastoppladningsmønster som indikerer diagnosen preoperativt. Disse radiologiske kjennetegnene er ikke absolutte, og ulike maligne tumores kan ha identisk presentasjon. Det er viktig å være klar over at benigne tilstander også kan ha samme CT funn som maligne tumores. Kun histologi kan derfor gi den endelige diagnosen.

Adenomkarsinom

Tumor har morfologi som ved adenokarsinom ellers i tarmtraktus, dvs polypøs, ulcererende og/ eller sirkulær. Den vanligste presentasjonen er en stenoserende tumor i duodenum eller i første del av jejunum (16). Ved samtidig Crohns sykdom vil adenokarsinomet ofte oppstå i siste del av ileum (17). Det kan foreligge forstørrede regionale lymfeknuter og evt. levermetastaser er ofte hypovaskulære.

NET

Den vanligste presentasjonen av NET i tynntarm er et lite tumorområde (under 2 cm) i ileum der tarmveggen har økt veggtykkelse med tidlig og kraftig kontrastoppladning. Ofte vil det være knekkdannelse i tarmen ved basis av tumor og tumorvev i mesenteriet med spikulerende overflate, kraftig kontrast oppladning og kalk. Det kan være multiple tumorfokus i tynntarm og evt. levermetastaser vil være hypervaskulære (16).

GIST

Tumor utgår fra tarmveggen med submukøs beliggenhet og har varierende størrelse ved diagnose (1-30 cm). GIST kan oppstå i hele tynntarmen. Små tumores er ovalformede, homogene, velavgrensede og med kraftig kontrastoppladning. Større tumores kan være mer heterogene med uregelmessig avgrensning, blødning, sentral nekrose og varierende kontrastoppladning. Tumor kan også inneholde kalk. GIST er vanligvis ikke obstruerende til tross for stor størrelse. Det er ikke vanlig med forstørrede lymfeknuter. Levermetastaser er vanligvis hypervaskulære (15).

Primært tarmlymfom (non-Hodgkin)

Lymfom i tynntarm har mange ulike radiologiske presentasjoner. I 50 % av tilfellene er det ved diagnose tidspunktet sirkulært voksende ekspansive tumormasser med dannelse av en cavitet i tarmlumen. Lymfom kan også manifestere seg med multiple tumorknuter i tynntarmen eller som en stor polypøs tumor som rager inn i tarmlumen. Tumor er vanligvis ikke obstruerende. Kontrastoppladningen i tumorvevet er moderat. Det foreligger ofte meget store regionale lymfeknuter ved tumor og paraaortalt (16).

Metastaser

Metastaser til tynntarm er kjennetegnet ved multiple lesjoner. Det vil også ofte være metastatisk sykdom til andre organ. Forøvrig har metastaser til tynntarm mange ulike former og kontrastoppladningsmønster og det kan derfor være vanskelig å skille metastaser fra primære maligne tumores (18.)

5.3.1.2 **MR**

MR tynntarm er et alternativ til CT tynntarm, særlig for pasienter der høy røntgenstrålebelastning er uønsket. Distensjon av tarmen oppnås som ved CT tynntarm. MRE har en god diagnostisk nøyaktighet for påvisning av tumor, men har dårligere framstilling av multiple tumores (19). Ulempen med MR tynntarm er ufullstendig framstilling av de øvrige organ (lever) og manglende framstilling av små, overflatiske lesjoner i mucosa. Ved mistanke om adenokarsinom og lymfom vil undersøkelse med iv kontrast i portovenøs fase være tilstrekkelig, mens ved utredning av NET, GIST og hypervaskulære metastaser til tynntarm anbefales bifasisk serie med iv kontrast i arteriell og portovenøs fase.

Pasienter med levermetastaser der en trenger preoperativ undersøkelse av lever for å vurdere resektabilitet, utredes med MR av lever.

Anbefaling

- CT tynntarm anbefales som førstevalg for påvisning av tynntarmstumorer (evidensgrad C)
- MR tynntarm er et alternativ til CT tynntarm, særlig der man ønsker å unngå strålebelastningen ved CT (evidensgrad C)
- CT-thorax anbefales for påvisning av lungemetastaser ved utredning av tynntarmskreft (evidensgrad C)

5.3.1.3 **Angiografi**

CT abdominal angiografi (CTAA) brukes ved akutte gastrointestinale (GI) blødninger. Ved mistanke om øvre GI blødninger bør gastroskopi gjennomføres først. Når gastroskopi ikke lar seg gjennomføre eller ikke påviser blødningsfokus, utføres CTAA. Ved mistanke om kolonblødning er gjerne endoskopi gjort eller vurdert. Ved alvorlig, pågående GI blødning (etter gastroskopi) foretrekkes CTAA framfor koloskopi blant annet på grunn av lang forberedelsestid (tømming). Ved en pågående GI blødning på 0.3-0.5 ml/min vil CTAA ha en god diagnostisk nøyaktighet (20) (Evidensgrad C), men om blødningen er mindre eller intermitterende, kan CTAA være falsk negativ. Det er ingen forberedelser av pasienten (pasienten skal ikke drikke peroral kontrast). CTAA utføres med 3 kontrastfaser, en serie uten iv kontrast, en i arteriell fase og en i portovenøs fase. I tillegg til blødningen vil også en eventuelt tumor som årsak til blødningen og sykdoms utbredelse i andre organ (lever) framstilles (21).

Anbefaling

- Ved alvorlig, pågående gastrointestinal blødning anbefales CT abdominal angiografi

dersom gastroskopi ikke påviser noe blødningsfokus (evidensgrad C).

5.4 Endoskopiske undersøkelser

5.4.1 Ileokoloskopi

Ileokoloskopi er primærundersøkelsen ved mistanke om NET fra tynntarm siden terminale ileum er hyppigste lokalisasjon og hvor biopsi da er mulig.

5.4.2 Gastroduodenoskopi

Gastroduodenoskopi er den ultimate undersøkelse og diagnostiske tiltak (biopsi) for tumores i øvre GI tractus.

5.4.3 Kapselendoskopi

Kapselendoskopi er aktuelt for å finne primærtumor ved negativ ileoskopi. Ved uklare funn på bildediagnostikk, der en kan mistenke tumores, er kapselendoskopi indisert. Undersøkelsen kan også avdekke multicentrisk NET sykdom (flere primærsvulster).

5.4.4 Enteroskopi

Ved funn av lesjon på CT eller kapselendoskopi suspekt på primærtumor lengre oralt enn terminale ileum kan enteroskopi vurderes for biopsitaking. Kan også avdekke multicentrisk NET sykdom.

Anbefaling

- Endoskopiske undersøkelser med biopsi kan være til hjelp ved valg av endelig behandling i elektive tilfeller (evidensgrad D)

5.5 Nukleærmedisin/Molekylær avbildning

Ved nukleærmedisinsk avbildning er det spesielt viktig at henvisningen inneholder informasjon om histologi/cytologi av primærtumortumor/metastaser (inkludert Ki67) og aktuelle biomarkører hvis dette er kjent. Dette fordi intensiteten av opptaket i primærtumor / metastaser er sterkt avhengig av hva slags tumortype det dreier seg om, og påvirker også valg av best egnet sporstoff for avbildning.

SPECT-CT har en rolle ved utredning og oppfølging av NET grunnet bedre tilgjengelighet i Norge, men for diagnostikken av øvrige kreftformer i tynntarm er SPECT/CT en uegnet metode.

PET/CT og PET/MR er generelt en bedre metode grunnet bedre bildeoppløsning og sensitivitet, men tilgjengeligheten på PET-sporstoffer i Norge er foreløpig relativt begrenset.

Hyppigst benyttet PET sporstoff i Norge er ¹⁸F-fluor merket glukose analog Fluodeoxyglucose [¹⁸F]-FDG-PET (FDG-PET).

Ved FDG-PET undersøkelser er det viktig å vite at patologisk forhøyet fastende blodglukose påvirker sensitiviteten av undersøkelsen negativt.

5.5.1 *Adenokarsinom*

FDG-PET er velegnet for utredning av høyere tumorstadier (T4) med lymfeknutemetastaser og fjernmetastaser. For vurdering av lavere stadier som cTis og cT1a er FDG-PET ikke anbefalt. Små lesjoner fører til redusert sensitivitet og spesifisitet. (22).

5.5.2 *NET*

Med somatostatinreseptoravbildning (SRI) menes enten PET eller konvensjonell scintigrafi (\pm SPECT), med en somatostatinanalog, f. eks. ¹¹¹In-octreotid, ^{99m}Tc-tectrotyd, ⁶⁸Ga-⁶⁸DOTA-/TOC/NOC/TATE, ⁶⁴Cu-DOTATATE.

For duodenal NET anbefales SRI i primærutredningen.

For tynntarm NET anses SRI obligatorisk i utredningen.

Se ellers eget handlingsprogram for NET.

5.5.3 *GIST/Sarkom*

PET har ingen rutinemessig plass i utredningen av intestinal GIST og sarkom. Se nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom.

5.5.4 *Lymfom*

Se eget handlingsprogram for lymfom.

5.5.5 *Metastaser*

For utredning av metastaser til tynntarm kan FDG-PET være en egnet utredningsmetode. De fleste lavt differensierte tumorer med høy glukosemetabolisme viser økt FDG-opptak. Sensiviteten kan dog variere avhengig av tumortype. Konferer nasjonale handlingsprogrammer vedrørende aktuell tumortype.

5.6 Tumormarkører

Tumormarkører for sarkomer og lymfomer brukes ikke.

5.6.1 **CEA**

CEA brukes som ved adenokarsinom i tykktarm.

5.6.2 **5-HIAA**

Måle utskillelse i morgen/døgnurin. Kan avdekke om det foreligger en serotonin produserende nevroendokrin tumor.

5.6.3 **Kromogranin A**

Tumormarkør for NET som brukes i både diagnostikk og oppfølging. Reflekterer grad av tumormasse. Obs «falsk positiv» ved hovedsakelig bruk av proton pumpe inhibitorer (PPI), atrofisk gastritt og nyresvikt men kan også påvirkes av uttalt lever og hjertesvikt.

5.7 Patologi

For adenocarcinom: Se Handlingsprogram for kreft i tykktarmen. For klassifikasjon: Se kapittel 10.

For de øvrige kreftformene: Se de respektive tumorspesifikke handlingsprogrammene.

6 Behandling av lokalisert sykdom og kurativ behandling

6.1 Kirurgi

6.1.1 **Adenokarsinom**

Duodenum: Proximale svulster i duodenum opereres vanligvis med Whipples operasjon (23)(evidensgrad D). Distale tumores kan vurderes for segmental duodenalreseksjon.

Så lenge god dokumentasjon ikke foreligger, bør ikke endoskopisk behandling være definitiv. Ved tidligcancer i duodenalpolyp med fri rand, hvor pasienten ikke vil kunne undergå stor kirurgi, kan polypektomi forsvares.

Jejunum og ileum: Tumor reseseres en bloc med tilhørende lymfeknuteområder, analogt til tykktarmskreft: Mesenteriet skal forbli ubeskadiget og intakt: Avsetting av tilførende arterier gjøres så høyt som mulig utfra vurdering av lymfeknutedistribusjon, men uten at det kompromitterer blodforsyning til resten av tynntarmen (23) (evidensgrad D) . Tumor må fjernes slik at reseksjonsranden er mikroskopisk fri. Det kan være rimelig med 10-15 cm makroskopisk fri kant, men hvor langt fra tumor en skal gå, finnes det ikke vitenskapelig dokumentasjon på.

6.1.2 **Neuroendokrine (NET)**

Duodenum: Ved lokalisasjon i duodenum behandles neuroendokrine tumores med radikal kirurgi etter samme prinsipper som for pankreas NET; Se eget *handlingsprogram*.

Jejunum og ileum: Det er viktig med god utredning med hensyn til å oppdage metastaser og multiple lokalisasjoner før kirurgi. På tross av det oppdages det ved systematisk palpasjon av tynntarm ofte flere lokalisasjoner og flere tumorbefengte lymfeknuter. En kan ikke nødvendigvis se tumores i tynntarm, så det må gjøres bimanuell palpasjon (24). Dette forhold gjør at laparoskopisk tilgang er lite tilrådelig. Lever må inspiseres og palperes.

Mesenterial lymfeknutedisseksjon: Dette følger samme prinsipper som ved adenokarsinomer i tynn og tykktarm: Det skal videre fjernes mesenterielt fett til venstre for a. mesenterica superior når det gjøres ileumreseksjon kombinert med høyresidig hemikoleetomi.

For mer orale lokalisasjoner kan om nødvendig kar til jejunum skeleters.

Paraaortale metastatiske lymfeknuter søkes resesert en-bloc hvis mulig, eventuelt separat som eget preparat. Ofte kan det være stor desmoplastisk reaksjon rundt lymfeknuter og kar i det sentrale krøs, noe som kan vanskeliggjøre disseksjonen- og det må vurderes om disseksjonen kan la seg gjøre uten å kompromittere blodforsyning til resten av tynntarm (Frozen- mesenteric-root).

Ved resektable levermetastaser bør utvidet lymfeknute disseksjon vært gjort. Ved små og enkelt tilgjengelige levermetastase(r) kan disse fjernes synkront med primær tumores. Det er ikke absolutt konsensus omkring ekstensiv lymfeknute disseksjon, men det bør høstes mer enn syv lymfeknuter og studier tyder på at sentral lymfeknute fjernelse er

fordelaktig (24) (evidensgrad D) .

Ved metastatisk tynntarms NET i palliativ setting er det diskutert om fjernelse av primær tumor er fordelaktig. Hensikten er å hindre senere komplikasjoner og gi livsforlengelse. Det synes å være overvekt av anbefalinger for fjerning av primærtumor.

Når det gjelder videre anbefalinger for kirurgisk og onkologisk vurdering/behandling av neuroendokrine levermetastaser fra tynntarms NET henvises det til de Nasjonalt handlingsprogram for behandling av gastrointestinale neuroendokrine svulster.

6.1.3 GIST/Sarkom

Komplett kirurgisk reseksjon er eneste kurative behandling. Ved mistanke om GIST/sarkom bør pasienten henvises til avdeling som behandler sarkom. Ved diagnostisk usikkerhet kan transperitoneal ultralydveiledet nålebiopsi forsvares (25). Biopsi skal alltid skje i regi av avdeling som behandler sarkom. De fleste GIST/sarkom i tynntarm kan resekeres med tumorbærende tarmsegment. Lymfeknutemetastaser forekommer så sjelden at lymfadenektomi ikke er indisert. Ved radiologisk mistanke om GIST med infiltrasjon av tiliggende organer der radikal kirurgi vil kreve multivisceral reseksjon bør neoadjuvant behandling med imatinib i 6-12 måneder vurderes. Biopsi med mutasjonsanalyse er påkrevet før slik behandling.

Tumor bør fjernes i makro- og mikroskopisk fritt vev, men noen sterk anbefaling om størrelsen på den frie marginen finnes ikke. Tumorrupstur, spontan eller iatrogen, forverrer prognosen betraktelig (26). Tumor ruptur må unngås. Ved ruptur av tynntarms-GIST er da risiko for residiv ca. 70 % (27). Peritoneal tumorgjennomvekst eller skade har ingen dokumentert prognostisk betydning og bør ikke klassifiseres som ruptur (27).

GIST-pasienter klassifisert med høy risiko for residiv bør tilbys adjuvant behandling med imatinib, se handlingsprogram for sarkom.

GIST hos barn er meget sjelden, som regel knyttet til egne syndromer (Carneys triade, Carney-Stratakis syndrom). Barne-GIST er en spesial-pediatrik onkologisk oppgave. Se Nasjonalt handlingsprogram for behandling av sarkom.

6.1.4 Lymfom

Kirurgi reserveres hovedsakelig for pasienter med komplikasjoner, slik som perforasjon, ileus eller massiv blødning. Det er den medikamentelle behandling som har kurativt siktemål.

6.1.5 Metastaser til tynntarm

Solitære metastaser kan resekeres, men prognosen er avhengig av utbredelsen til primærtumor. Ved multiple metastaser til tynntarmen kommer vanligvis ikke-kirurgisk, palliativ behandling til anvendelse.

Anbefaling

- Proksimale svulster i duodenum opereres vanligvis med Whipples operasjon (evidensgrad D). Distale tumores kan vurderes for segmental duodenalreseksjon
- Adenokarsinom og neuroendokrine tumores i jejunum og ileum behandles med reseksjon av tumor med reseksjon av tilhørende lymfeknuter, analogt til ved kreft i tykktarmen (evidensgrad D).

- De fleste GIST/sarkom i tynntarm kan resekeres med tumorbærende tarmsegment, uten stor lymfeknutereseksjon (evidensgrad D)
- Lymfom i tynntarm behandles kurativt medikamentelt (evidensgrad A). Kirurgi reserveres hovedsakelig for pasienter med komplikasjoner, slik som perforasjon, ileus eller massiv blødning (evidensgrad C).

6.2 Medikamentell behandling

6.2.1 *Adenomkarsinom*

Vi anbefaler i hovedsak de samme retningslinjer for kjemoterapi som for tykktarmskreft. Dette gjelder både adjuvant ved lymfeknutemetastaser (28) (evidensgrad D) og som palliativ behandling.

Anbefaling

- Ved adenokarsinom i tynntarm brukes samme retningslinjer som ved tykktarmskreft, både adjuvant og ved metastaser (evidensgrad D)

6.2.2 *Neuroendokrine (NET)*

Langtidsvirkende somatostatin analoger er som regel standard behandling, både som symptomatisk og vekstbremsende, dersom det er resttumor etter kirurgi, se ellers *eget handlingsprogram*. Kjemoterapi er aktuelt ved spesielle typer.

6.2.3 *GIST/Sarkom*

Ved metastatisk GIST vil over 80 % respondere på behandling med tyrosin kinasehemmer. Median overlevelse er omkring 6 år. Sykdommen kan gå i komplett remisjon, og enkeltpasienter er i live etter mer enn 10 år (29). Imatinib er førstelinjebehandling. Se *eget handlingsprogram* for GIST/sarkom.

6.2.4 *Lymfom*

Se eget handlingsprogram for Lymfom.

6.2.5 *Metastaser til tynntarm*

Medikamentell behandling er avhengig av primærsvulstens histologi.

6.3 Strålebehandling

6.3.1 *Adenomkarsinom*

Kan vurderes ved inoperable lokale svulster, men vanligvis vil man først gi kjemoterapi.

6.3.2 Neuroendokrine (NET)

Se eget handlingsprogram.

6.3.3 GIST/Sarkom

Se eget handlingsprogram for Sarkom.

6.3.4 Lymfom

Se eget handlingsprogram Lymfom.

6.3.5 Metastaser til tynntarm

Avhengig av histologisvar.

7 Behandling av avansert sykdom

7.1 Adenokarsinom

Nytten av leverkirurgi for metastaser fra adenocarcinom i tynntarm er lite kjent. Eventuell indikasjon for behandling gjøres av tverrfaglig team som har erfaring med leverkirurgi. For adenokarsinom i tynntarm med synkron eller metakron carcinomatose kan cytoreduktiv peritonektomi med hyperterm intraperitoneal kjemoterapi (HIPEC) være aktuelt i kurativ hensikt. Det tas da kontakt med Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet.

7.2 Neuroendokrine (NET)

Se eget handlingsprogram for NET (under utarbeidelse 2017).

7.3 GIST/Sarkom

Se eget [handlingsprogram for sarkom](#).

7.4 Lymfom

Se eget [handlingsprogram for lymfom](#).

Metastaser

Se de forskjellige tumorspesifikke handlingsprogram. Ved malign tarmobstruksjon henvises til *nasjonalt handlingsprogram* med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen.

7.5 Palliativ behandling

Avansert/inkurabel tumorsykdom utgående fra tynntarm medfører ofte betydelige plager. Palliativ behandling skal skje i nært samarbeid med palliativt senter / palliativt team. Det vises for øvrig til [nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen](#).

8 Oppfølging og kontroll etter avsluttet kurativ behandling

8.1 Kontroller

Adenokarsinom følger samme kontrollopplegg som tykktarmskreft, se eget handlingsprogram.

For de øvrige tumorformene, se de respektive handlingsprogrammene.

8.2 Seneffekter og senbivirkninger

8.2.1 *Rapport om seneffekter etter kreftbehandling*

Helsedirektoratet ga ut rapporten [Seneffekter etter kreftbehandling. Faglige råd](#) i 2017. Målgruppen for rapporten er klinikere og annet helsepersonell som er i kontakt med kreftpasienter og pasienter som har vært gjennom kreftbehandling. Rapporten har kapitler om sekundær kreft, kardiovaskulære seneffekter, pulmonale seneffekter, hormonforstyrrelser etter kreftbehandling, seksualitet etter kreftbehandling, kognitive problemer, fatigue, langtidsbivirkninger etter behandling av hjernesvulst, psykososiale forhold, tann- og munnhuleproblemer, og spesielle forhold etter kreftbehandling hos barn. Det planlegges også en utvidet rapport utgitt ved årsskiftet 2017/2018 med flere nye tema.

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

9 Patogenese

Tynntarmen er et stort organ med omfattende celledeling i slimhinnen. Man kunne tenke at kreft var relativt hyppig forekommende, men det er det ikke.

Det finnes flere teorier om hvorfor kreft så sjelden oppstår i tynntarm. Det har vært spekulert i om det kan være grunnet kortere eksponeringstid for carcinogener pga rask transittid, liten bakteriebelastning og lave nivå av toksiske metabolitter, annen cellekinetikk, mer aktivt beskyttende lymfatisk vev eller høyt nivå av sekretorisk IgA (30), (8). Man har per i dag ingen sikker forklaring på hvorfor tynntarmen er relativt beskyttet mot kreft.

9.1 Adenokarsinom

Risikofaktorene er lite definerte. Adenom-cancer-sekvensen regnes som like viktig i tynntarm som i colon (30), kanskje med unntak cøliaki-assosiert cancer. Man antar at kosthold kan spille en rolle (31), dessuten er høyt inntak av alkohol predisponerende (32), muligens også røyking (23). Det er viktige assosiasjoner til andre sykdommer: FAP, Gardners syndrom, Peutz-Jeghers sykdom, Mb. Crohn (33), cøliaki og autoimmun sykdom.

9.2 Patogenese ved de øvrige former for tynntarmskreft

For de øvrige svulster, se egne handlingsprogrammer

10 Klassifikasjon

10.1 Klassifikasjon av adenokarsinom

Biologisk oppfører tynntarmscancer seg omtrent som tykktarmskreft, med metastaser til lymfeknuter og lever. Tumor klassifiseres etter TNM-klassifikasjonen (UICC) (34).
TNM-klassifikasjon. For adenokarsinomer har man en noe forenklet TNM-klassifikasjon i forhold til det man har ved tykk- og endetarmskreft.

Tis = Carcinoma in situ

T1 = Infiltrasjon i lamina propria (T1a) eller submucosa (T1b)

T2 = Infiltrasjon i muscularis propria

T3 = Infiltrasjon gjennom muscularis propria inn i subserosa eller inn i ikke peritonealisert perimuskulært vev (mesenteriet eller retroperitoneum) med utstrekning ≤ 2 cm eller mindre

T4 = Tumor infiltrerer gjennom viscerale peritoneum eller infiltrerer direkte inn i andre organer, eller infiltrerer retroperitonealt i en utstrekning på mer enn 2 cm

NX = Regionale lymfeknuter kan ikke vurderes

N0 = Ingen regionale lymfeknutemetastaser

N1 = Metastaser til 1-3 regionale lymfeknuter

N2 = Metastaser til ≥ 4 regionale lymfeknuter

MX = Fjernmetastaser kan ikke vurderes

M0 = Ingen fjernmetastaser

M1 = Fjernmetastaser

Stadieinndeling

Stadium 0: Tis N0 M0

Stadium I: T1/T2 N0 M0

Stadium IIA: T3 N0 M0

Stadium IIB: T4 N0 M0

Stadium IIIA: T1/T2/T3/T4 N1 M0

Stadium IIIB: T1/T2/T3/T4 N2 M0

Stadium IV: T1/T2/T3/T4 N0/N1 M1

10.2 Klassifikasjon av de øvrige former for tynntarmskreft

Se de respektive handlingsprogrammene.

11 Prognose

11.1 Adenokarsinom

Prognosen er avhengig av stadium. I Stadium I er 5-års overlevelse 65 %, sammenlignet med 4 % i stadium IV (7). Prognosen er dårligere enn for adenokarsinom i tykktarm.

11.2 Neuroendokrine

NET i tynntarm har en relativt god prognose med 5 års overlevelse på 52-100 % (7). Det er dog ikke så ofte pasienten blir kurert av sykdommen da primærtumor metastaser tidlig, og pasienten kan ha nokså avansert sykdom med levermetastaser på diagnosetidspunktet, selv med minimale symptomer. Til tross for at pasienten er tilsynelatende tumorfri etter primær kirurgi, foreligger det ofte mikrometastaser. Pasientene får ofte residiv, men det kan komme både 10 og 15 år senere. Selv ved meget omfattende tumor sykdom på diagnosetidspunktet, kan pasienten leve i flere år.

11.3 GIST/Sarkom

Risiko for residiv etter radikalt operert tynntarms-GIST er ca. 40-50 % (26),(27). Median overlevelse ved metastatisk sykdom behandlet med tyrosin kinasehemmer er ca. 6 år (35). For andre intestinale sarkom varierer prognosen med grad, tumorstørrelse og histologisk type. Prognosen er jevnt over dårligere enn for GIST.

11.4 LYMFOM

10-70 % 5-års overlevelse er rapportert (7).

12 Metode og prosess

12.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

I henhold til Nasjonal helseplan (2007-2010) (36) 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 (37) 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. Sentrale fagmiljøer og tjenestemottakere er aktivt involvert i utarbeidelsen.

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.

12.2 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.

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

I retningslinjearbeidet ved første utgave har arbeidsgruppen og Kunnskapssenteret samarbeidet på følgende måte for å sikre en god håndtering av kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene:

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

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

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

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

Søk etter retningslinjer:

Guidelines international network: <http://www.g-i-n.net/>

NICE, UK: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=home>

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://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_search_fs.html

Clinical evidence: <http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/index.jsp>

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

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

Kunnskapsgrunnlaget i disse retningslinjene er gradert i henhold til tabellen over. I disse retningslinjene er kun kunnskapsgrunnlaget og ikke anbefalingene gradert. Hvis selve anbefalingene skal graderes, (for eksempel ved bruk av GRADE-systemet¹, må man, i tillegg til å ha vurdert kunnskapsgrunnlaget, også 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.

¹ (www.gradeworkinggroup.org) - The Grading of Recommendations assessment,

12.4 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave (20.12.2007)

Utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling var et viktig tiltak under *Nasjonal strategi for kreftområdet 2006–2009* (38) (forlenget til 2011). Og videre utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene er en kjerneoppgave i oppfølging av *Sammen mot kreft- Nasjonal Kreftstrategi 2013-2017* (39). Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

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

Helsedirektoratet rettet en henvendelse til Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) og ba om forslag til representanter til en arbeidsgruppe som skulle settes sammen av legespesialister fra relevante spesialiteter. Alle nødvendige faggrupper og alle helseregioner skulle være representert.

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

Kunnskapssenteret har bistått gruppen med metodestøtte, søk og gradering av kunnskapsgrunnlaget.

Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) har hatt handlingsprogrammet til vurdering og gitt innspill til arbeidsgruppen før utkast ble sendt til Helsedirektoratet.

Helsedirektoratet og Kunnskapssenteret ferdigstilte i samarbeid med arbeidsgruppen i 2007 et høringsutkast som ble sendt på høring til Kreftforeningen og dens pasientorganisasjoner. Etter høring vurderte arbeidsgruppen og Helsedirektoratet høringsinnspillene og justerte handlingsprogrammet. Endelig utgave ble ferdigstilt og publisert av Helsedirektoratet i 20.12.2007.

12.4.1 Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet

En arbeidsgruppe startet desember 2005 arbeidet med første utgave av handlingsprogrammet, se tidligere utgave for sammensetning av denne gruppen. Anbefalingen ble godkjent av NGICG.

12.5 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 2. utgave (06/2017)

Det første handlingsprogrammet for kreft i tynntarmen omhandlet adenokarsinom og tynntarmsmetastaser. Særlig fra kirurgisk hold har det kommet ønske om en kort omtale av de øvrige kreftformer i tynntarmen også, som et samlet praktisk hjelpemiddel for fagfolk i hele landet som sjelden møter slike tumores. Vi har lagt vekt på at dette programmet skal være et praktisk hjelpemiddel for behandlende leger. Arbeidsgruppen har underveis fått råd om utformingen fra NGICG.

12.5.1 Arbeidsgruppe – andre utgave av handlingsprogrammet

Handlingsprogrammet er blitt utarbeidet av følgende komite oppnevnt av NGICG-CR den 11.06.2015

Tom-Harald Edna (leder): Kirurgi, spes adenokarsinom, generelt
Hans H. Wasmuth: Kirurgi ved neuroendokrine tumores, generelt
Olav Dahl: Onkologi
Øyvind Hauso: Klinikk, endoskopi, medisinsk behandling
Anne Negård: Radiologi
Andreas Tulipan / Henning Langen Stokmo: Nukleærmedisin

Handlingsprogrammet er forlagt Norsk sarkomgruppe ved Kristin Sundby Hall, Norsk neuroendokrin tumorgruppe ved Øyvind Hauso og Norsk lymfomgruppe ved Arne Kolstad for innspill og tilslutning. Retningslinjene har vært til behandling i styringsgruppen i Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG).

12.6 Habilitet

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

12.7 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. Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet skal også bidra i arbeid med oppdatering av handlingsprogrammet.

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

13 Referanser

1. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av neuroendokrine tumores Oslo: Helsedirektoratet; Under publisering 2017.
2. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom. Oslo: Helsedirektoratet; 2015. IS-2218. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/917/IS2218%20Sarkomhandlingsprogram%20publiseringsversjon.pdf>
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk behandling og oppfølging av maligne lymfomer. 3. utg. utg. Oslo: Helsedirektoratet; 2012. IS-2429. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1167/IS-2429-Nasjonalt-handlingsprogram-for-lymfom-nyversjon.pdf>
4. Larsen IK, red. Cancer in Norway 2013: cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2015. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Publikasjoner/Cancer-in-Norway/Cancer-in-Norway-2013/>
5. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, Ko CY, Bennett CL, Talamonti MS. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg* 2009;249(1):63-71.
6. Manekeller S, Kalff JC. Maligne Dünndarmtumoren. *Onkologe* 2015;21(4):347-57.
7. Reynolds I, Healy P, McNamara DA. Malignant tumours of the small intestine. *Surgeon* 2014;12(5):263-70.
8. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Vigneau FD. The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine. *Ann Epidemiol* 2009;19(1):58-69.
9. Idelevich E, Kashtan H, Mavor E, Brenner B. Small bowel obstruction caused by secondary tumors. *Surg Oncol* 2006;15(1):29-32.
10. Huprich JE, Fletcher JG, Fidler JL, Alexander JA, Guimaraes LS, Siddiki HA, et al. Prospective blinded comparison of wireless capsule endoscopy and multiphase CT enterography in obscure gastrointestinal bleeding. *Radiology* 2011;260(3):744-51.
11. Pilleul F, Penigaud M, Milot L, Saurin J-C, Chayvialle J-A, Valette P-J. Possible Small-Bowel Neoplasms: Contrast-enhanced and Water-enhanced Multidetector CT Enteroclysis. *Radiology* 2006;241(3):796-801.
12. Soyer P, Aout M, Hoeffel C, Vicaut E, Placé V, Boudiaf M. Helical CT-enteroclysis in the detection of small-bowel tumours: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2013;23(2):388-99.
13. Kalkmann J, Zeile M, Antoch G, Berger F, Diederich S, Dinter D, et al. Consensus report on the radiological management of patients with gastrointestinal stromal tumours (GIST): recommendations of the German GIST Imaging Working Group. *Cancer Imaging* 2012;12(1):126.
14. Sadigh G, Applegate KE, Baumgarten DA. Comparative accuracy of intravenous contrast-enhanced CT versus noncontrast CT plus intravenous contrast-enhanced CT in the detection and characterization of patients with hypervascular liver

- metastases: a critically appraised topic. *Acad Radiol* 2014;21(1):113-25.
15. Sandrasegaran K, Rajesh A, Rushing DA, Rydberg J, Akisik FM, Henley JD. Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings. *Eur Radiol* 2005;15(7):1407-14.
 16. Anzidei M, Napoli A, Zini C, Kirchin MA, Catalano C, Passariello R. Malignant tumours of the small intestine: a review of histopathology, multidetector CT and MRI aspects. *Br J Radiol* 2011;84(1004):677-90.
 17. Weber NK, Fletcher JG, Fidler JL, Barlow JM, Pruthi S, Loftus EV, et al. Clinical characteristics and imaging features of small bowel adenocarcinomas in Crohn's disease. *Abdom Imaging* 2015;40(5):1060-7.
 18. Chang ST, Desser TS, Gayer G, Menias CO. Metastatic Melanoma in the Chest and Abdomen: The Great Radiologic Imitator. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 2014;35(3):272-89.
 19. Amzallag-Bellenger E, Soyer P, Barbe C, Diebold M-D, Cadiot G, Hoeffel C. Prospective evaluation of magnetic resonance enterography for the detection of mesenteric small bowel tumours. *Eur Radiol* 2013;23(7):1901-10.
 20. Martí M, Artigas JM, Garzón G, Álvarez-Sala R, Soto JA. Acute Lower Intestinal Bleeding: Feasibility and Diagnostic Performance of CT Angiography. *Radiology* 2012;262(1):109-16.
 21. Artigas JM, Martí M, Soto JA, Esteban H, Pinilla I, Guillén E. Multidetector CT Angiography for Acute Gastrointestinal Bleeding: Technique and Findings. *RadioGraphics* 2013;33(5):1453-70.
 22. Bentley-Hibbert S, Schwartz L. Use of Imaging for GI Cancers. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33(16):1729-36.
 23. Aparicio T, Zaanani A, Svrcek M, Laurent-Puig P, Carrere N, Manfredi S, et al. Small bowel adenocarcinoma: epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Dig Liver Dis* 2014;46(2):97-104.
 24. Pasquer A, Walter T, Hervieu V, Forestier J, Scoazec J-Y, Lombard-Bohas C, et al. Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Specific Requirements and Their Impact on Staging and Prognosis. *Ann Surg Oncol* 2015;22(3):742-9.
 25. Eriksson M, Reichardt P, Sundby Hall K, Schutte J, Cameron S, Hohenberger P, et al. Needle biopsy through the abdominal wall for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumour - Does it increase the risk for tumour cell seeding and recurrence? *Eur J Cancer* 2016;59:128-33.
 26. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008;39(10):1411-9.
 27. Holmebakk T, Bjerkehagen B, Boye K, Bruland O, Stoldt S, Sundby Hall K. Definition and clinical significance of tumour rupture in gastrointestinal stromal tumours of the small intestine. *Br J Surg* 2016;103(6):684-91.
 28. Singhal N, Singhal D. Adjuvant chemotherapy for small intestine adenocarcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD005202.
 29. Morgan J, Raut CP. Local treatment for gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas, and leiomyosarcomas of the gastrointestinal tract. UpToDate [Database]. Waltham, MA: UpToDate Inc. [opdatert 07.04.2017; lest 13.06.2017].
 30. Hutchins RR, Hani AB, Kojodjojo P, Ho R, Snooks SJ. Adenocarcinoma of the small bowel. *ANZ J Surg* 2001;71(7):428-37.
 31. Wu AH, Yu MC, Mack TM. Smoking, alcohol use, dietary factors and risk of small intestinal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1997;70(5):512-7.
 32. Kaerlev L, Teglbjaerg PS, Sabroe S, Kolstad HA, Ahrens W, Eriksson M, et al. Is

there an association between alcohol intake or smoking and small bowel adenocarcinoma? Results from a European multi-center case-control study. *Cancer Causes Control* 2000;11(9):791-7.

33. Cahill C, Gordon PH, Petrucci A, Boutros M. Small bowel adenocarcinoma and Crohn's disease: any further ahead than 50 years ago? *World J Gastroenterol* 2014;20(33):11486-95.
34. Small intestine. I: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, red. *Cancer Staging Manual*. 7 utg. New York: Springer; 2010. s. 127-32.
35. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(4):620-5.
36. Nasjonal helseplan (2007-2010). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Særtrykk av St.prp. nr. 1 (2006-2007) kapittel 6. . Tilgjengelig fra: http://www.regjeringen.no/upload/HOD/Sykehus/Nasjonal_helseplan_Sartrykk.pdf
37. Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester. LOV-2011-06-24-30. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2011-06-24-30>
38. 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>
39. Sammen - mot kreft. Nasjonal kreftstrategi 2013-2017. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2013. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/contentassets/07cd14ff763444a3997de1570b85fad1/kreftstrategien_2013.pdf