





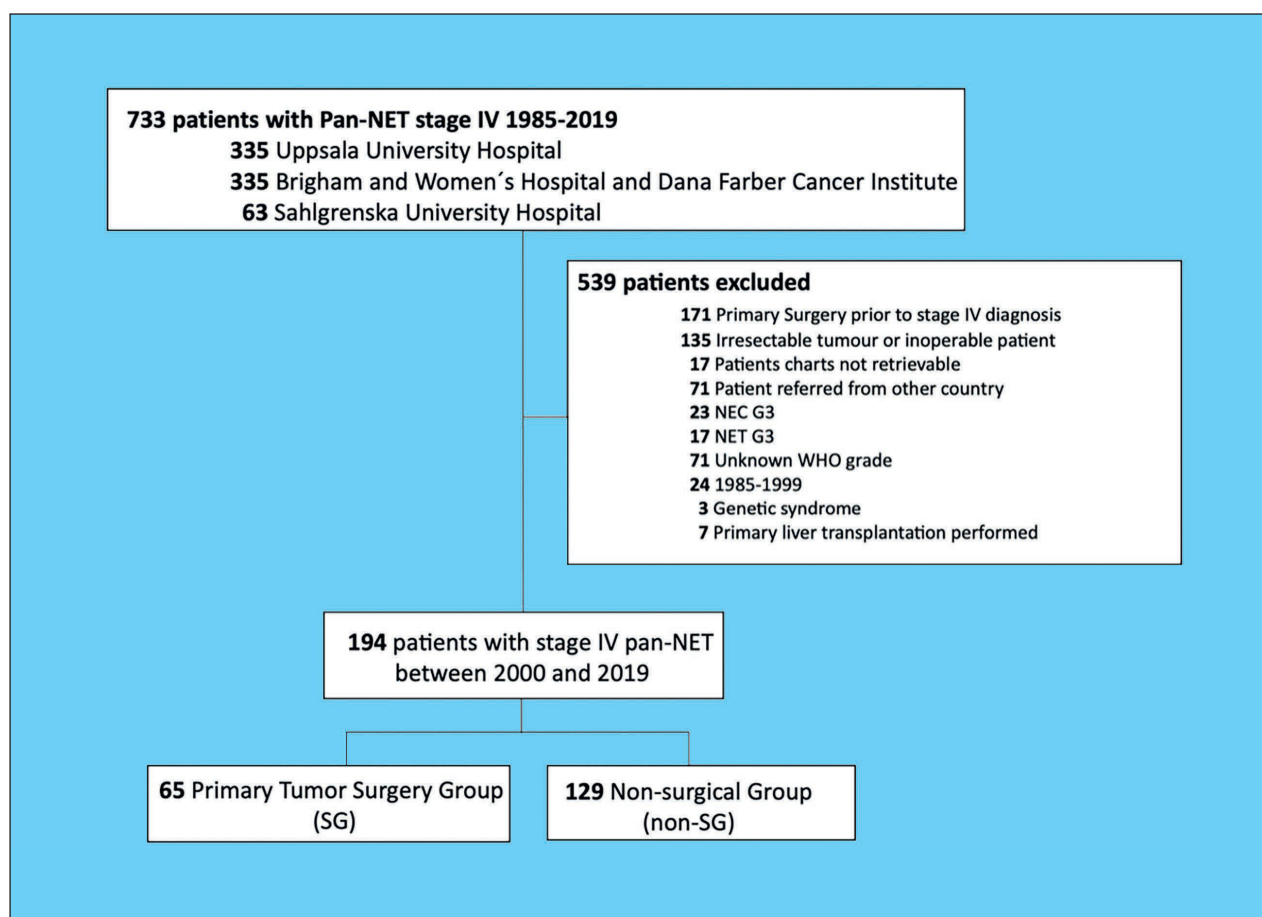
Att ta bort **primärtumör** vid **spridd** neuroendokrin **bukspottkörteltumör** kan förlänga överlevnaden

Att operera bort primärtumören förlänger överlevnaden för patienter med spridd neuroendokrin bukspottkörteltumör. Det visar en multicenterstudie från Akademiska sjukhuset som är den största i sitt slag på området och med relativt lång uppföljning.

”Resultaten visar att en mer aggressiv kirurgisk behandling, där primärtumören tas bort trots spridning till andra organ, förlänger överlevnaden för patienter med neuroendokrina bukspottkörteltumörer, grad 1-2, jämfört med att inte operera”, skriver här **Josefine Kjaer**, specialistläkare i kirurgi på Akademiska sjukhuset och doktorand vid Uppsala universitet.

Neuroendokrina pankreastumörer, eller pan-NET som de numera benämns, är en heterogen grupp av tumörer som utgår från Langerhanska celler i pankreas och utgör cirka 1–2 procent av alla tumörer i pankreas. De har en ökande incidens på cirka 1 av 100 000 och upptäcks allt oftare som incidentalom i samband med radiologiska undersökningar. Eftersom endast 30–40 procent av tumörerna är funktionella och överproducerar hormoner som ger hormonella symtom, är det många av de icke-funktionella tumörerna som upptäcks sent när det redan hunnit utvecklas metastaser.¹

Att operera patienter med lokaliserad sjukdom i pankreas är enda botten. Däremot, om resektion av primärtumören vid spridd sjukdom ger någon överlevnadsvinst är kontroversiellt och handläggningen varierar mellan olika center.² Det finns en del studier på ämnet sedan tidigare, dock ingen randomiserad sådan, men med varierande resultat där några av studierna visat på en överlevnadsvinst efter primärtumörresektion.



tion³⁻⁸ och några inte kunnat visa någon skillnad^{9,10}. Syftet med den här studien var att utvärdera utfallet efter primärtumörskirurgi hos patienter med fjärrmetastaserad sjukdom och jämföra med patienter där man låtit primärtumören vara kvar och samtidigt kontrollera för variationen i metastasbörda och komorbiditet.

PATIENTER ÄVEN FRÅN USA

Vår studie är en multicenterstudie där vi samlat in patienter med pan-NET stadium 4 från tre center; Akademiska sjukhuset i Uppsala, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg och Brigham and Women's Hospital/Dana-Farber Cancer Institute i Boston, USA. De patienter som analyserades hade diagnostiserats med sporadisk tumör, WHO grad 1–2 och behandlats mellan åren 2000 och 2019. Patientkaraktäristika, tumörkaraktäristika, kirurgiska samt medicinska behandlingar och dödsdatum inhämtades från journaler och därefter delades patienterna in i en primärtumörskirurgigrupp (n=65) och en grupp där patienterna hade primärtumören kvar och motsvarade kontrollgruppen (n=129). För att undvika vad som kallas "immortal time bias" räknades överlevnad från tid 0 som i primärtumörskirurgigruppen var datumet för primärtumörskirurgin och datumet för fjärrmetastaserad sjukdom i kontrollgruppen.

Som förväntat var det relativt stora skillnader mellan grupperna med yngre patienter med mindre tumörbörda i primärtumörskirurgigruppen. Överlevnaden var också klart högre i

primärtumörskirurgigruppen med medianöverlevnad på 7,8 år (IQR 4,1–10,6) jämfört med 5,0 år (IQR 2,8–8,4) och 5-årsöverlevnad på 67,0% (95% CI, 55,0–79,0) jämfört med 51,6% (95% CI, 42,2–61,0) (log-rank, P = 0,018).

För att skapa jämförbara grupper och kontrollera bland annat för tumörbörda och komorbiditet, utfördes en 1:1 Propensity-scorematchning som resulterade i 50 patienter i varje grupp. Skillnaden i baslinjekaraktäristika var minimala efter matchning och detta verifierades med standardized mean difference (SMD). Därefter beräknades överlevnad på nytt och skillnaderna i överlevnaden var fortsatt signifikant efter matchning med medianöverlevnad i primärtumörskirurgigruppen på 7,4 år (IQR 4,1–10,5) jämfört med 4,6 år (IQR 3,5–6,5) i kontrollgruppen och 5-årsöverlevnad på 65,4% (95% CI, 51,5–79,3) jämfört med 47,8% (95% CI, 30,6–65,0) (log-rank, P = 0,043).

ÖVERLEVNADESVINST KVARSTOD

Patienter i båda matchade grupperna fick sedvanlig systemisk behandling inkluderande interferon alpha, somatostatinanaloger, peptide receptoe radionuclide therapy (PRRT) och cellgifter men också kirurgiska och ablativa behandlingar. Ingen skillnad mellan grupperna detekterades i antal linjer cellgifter patienterna erhöll, eller hur många patienter som behandlades med interferon alpha, somatostatinanaloger eller PRRT. Däremot erhöll fler patienter i primärtumörskirurgigruppen leverresektion och värmeablation. I en sensitivitets-

Before matching				After propensity score matching			
Baseline characteristics	Primary Tumor Resection Group (SG)	Non-Surgery Group (non-SG)	p-value	SMD*	Primary Tumor Resection Group (SG)	Non-Surgery Group (non-SG)	SMD*
Age							
<50	18 (27.7)	32 (24.8)	0.272*	32.8	14 (28.0)	12 (24.0)	5.9
50-59	21 (32.3)	39 (30.2)		25.9	16 (32.0)	19 (38.0)	7.9
60-69	20 (30.8)	32 (24.8)		18.2	15 (30.0)	14 (28.0)	2.8
>70	6 (9.2)	26 (20.2)		38.2	5 (10.0)	5 (10.0)	0
Sex							
Female	26 (40.0)	50 (38.8)	0.867*	51.0	21 (42.0)	20 (40.0)	2.5
Male	39 (60.0)	79 (61.2)		46.0	29 (58.0)	30 (60.0)	2.2
Hormonal expression							
Functioning	13 (20.0)	30 (23.3)	0.606*	42.3	10 (20.0)	8 (16.0)	7.0
Non-Functioning	52 (80.0)	99 (76.7)		51.3	40 (80.0)	42 (84.0)	4.1
Calendar Year							
2000-2009	19 (29.2)	14 (10.9)	0.001*	13.5	10 (20.0)	6 (12.0)	14.8
2010-2019	46 (70.8)	115 (89.1)		77.4	40 (80.0)	44 (88.0)	8.1
Charlson CI							
0-1	53 (81.5)	108 (83.7)	0.627*	192.8	42 (84.0)	46 (92.0)	8.1
2-3	9 (13.8)	13 (10.1)		8.9	6 (12.0)	3 (6.0)	14.5
≥4	3 (4.6)	8 (6.2)		15.6	2 (4.0)	1 (2.0)	8.2
Size primary tumor (cm)							
<2	6 (9.2)	18 (14.0)	0.100*	37.6	4 (8.0)	6 (12.0)	9.2
2-5	34 (52.3)	72 (55.8)		45.1	27 (54.0)	28 (56.0)	2.2
>5	24 (36.9)	30 (23.3)		8.9	18 (36.0)	15 (30.0)	8.1
N/A	1 (1.5)	9 (7.0)		26.2	1 (2.0)	1 (2.0)	0
No Liver Met							
1-3	21 (32.3)	12 (9.3)	<0.001*	24.4	11 (22.0)	10 (20.0)	3.3
4-9	20 (30.8)	40 (31.0)		28.8	17 (34.0)	23 (46.0)	15.0
≥10	17 (26.2)	68 (52.7)		67.0	15 (30.0)	12 (24.0)	8.8
N/A	7 (10.8)	9 (7.0)		5.2	7 (14.0)	5 (10.0)	8.4
Extraabdominal Metastases							
Yes	3 (4.6)	12 (9.3)	0.393*	34.7	47 (94.0)	47 (94.0)	0
No	62 (95.4)	117 (90.7)		59.3	3 (6.0)	3 (6.0)	0
WHO Grade^e							
NET G1	25 (38.5)	38 (29.5)	0.206*	28.3	18 (36.0)	21 (42.0)	7.6
NET G2	40 (61.5)	91 (70.5)		57.9	32 (64.0)	29 (58.0)	6.5
Total number of patients	65	129			50	50	

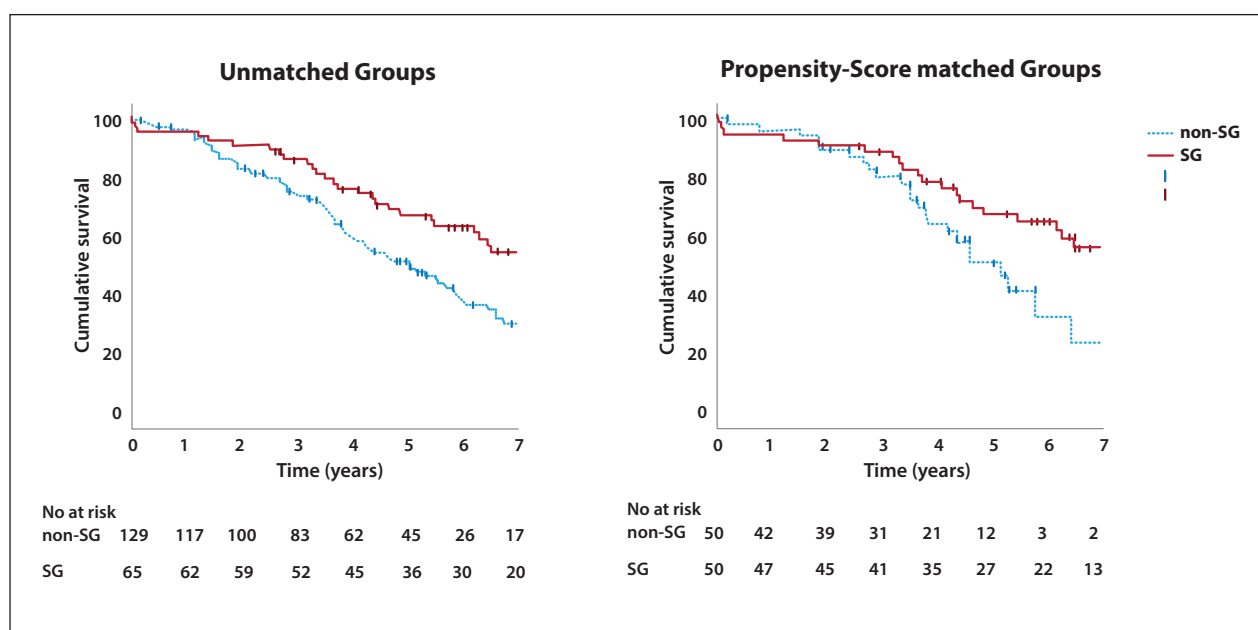
Tabell 1. *Standardized means difference; värde inom parentes är procent; ^eTumörgrad enligt WHO 2017, *Chi-Square test, ^aFisher's exact test.

analys där patienter som behandlats med leverresektion eller värmeablation exkluderades, kvarstod överlevnadsvinsten i primärtumörskirurgigruppen.

Progression-free survival (PFS) beräknades också i grupperna både före och efter matchning och i studien definierades klinisk progression som tidpunkten för byte av onkologisk eller kirurgisk terapi, vilket tolkades som bevis på progressiv sjukdom. Median PFS före matchning var 1,4 år (IQR 0,6–3,4) i primärtumörskirurgigruppen, jämfört med 1,6 år (IQR

0,6–2,9) (log-rank, $P = 0,218$) i kontrollgruppen. Efter matchning var 3-års-PFS i primärtumörskirurgigruppen 27,7% (95% CI, 15,5–40,2) jämfört med 24,8% (95% CI, 11,5–38,1) i kontrollgruppen (log-rank, $P = 0,458$). Således kunde ingen skillnad i PFS visas vare sig före eller efter matchning.

Av alla 65 patienter som opererades var den vanligaste typen av resektion av primärtumören pankreassvansresektion vilket 48 patienter genomgick. Näst vanligast var pankreatikoduodenektomi (Whipple's operation) som 15 patienter ge-



Figur 2. Survival in unmatched and matched groups.

nom gick och endast en patient opererades med central pankreasresektion och en patient genomgick enukleation.

Komplikationer kategoriserades enligt Clavien-Dindo klassifikationen som är en validerad och väl använd klassifikation av komplikationer. Av de 65 patienter som opererades drabbades 19 patienter (29,2%) av en komplikation klassificerad som Clavien-Dindo grad 2 eller högre. Av dessa drabbades 14 patienter (21,5%) av en komplikation klassificerad som Clavien-Dindo ≥ 3 . 90-dagarsmortaliteten efter primärtumörskirurgi var 4,6% ($n = 3$). Ingen skillnad i 90-dagarsmortalitet kunde identifieras mellan grupperna efter matchning.

VISSA RESULTAT SVÄRTOLKADE

I denna studie kunde en överlevnadsvinst ses trots att de flesta patienter inte genomgått resektion eller ablation av levermetastaser. Däremot var det fler i primärtumörskirurgigruppen som erhöll denna typ av behandling av levermetastaser och det kan vara svårtolkat. Behandlingen kan påverka överlevnaden, samtidigt, om man lever längre har man större möjlighet att få fler behandlingar. Oavsett är primärtumörskirurgi, ibland i kombination med kirurgisk och ablativ behandling av levermetastaser, i vår studie associerat med längre överlevnad. De tidigare studier som genomförts har visat motstridiga resultat, där några visat på en överlevnadsvinst efter primärtumörskirurgi. Tolkning av dessa är dock svår på grund av svagheter som immortal time bias och signifikant selektionsbias då patientens komorbiditet, ålder, allmäntillstånd, tumörgrad och tumörbörda ofta ligger till grund för beslut om att resekt primärtumören. Propensity-scorematchningen i vår studie övervinns många av dessa svagheter.

En del av tidigare studier och de enda studier med matchade grupper har använt Surveillance, Epidemiology and End Result (SEER)-databasen. Den saknar information om komorbiditet vilket möjliggör selektion av friskare patienter i en

primärtumörkirurgigrupp. Därtill saknas information om andra behandlingar, både kirurgiska och ablativa men även onkologiska, vilket gör resultaten mer svårtolkade.

Ett fåtal patienter med pan-NET kan få komplikationer av sin sjukdom som gör att kirurgi blir nödvändigt, till exempel blödning, spenomegali eller symtom relaterade till obstruktion. Dock är det ovanligt att patienter med pan-NET får dessa besvär och tumören måste oftast växa sig mycket stor för att kunna ge lokala trycksymtom eller obstruktion, särskilt hos patienter utan hormonella symtom. Därtill är det ovanligt att patienter behandlas med primärtumörskirurgi med symptomlindring som mål, särskilt i en metastastisk situation. Hormonella symtom kan förstås minskas om tumörbördan minskar, men ofta kan dessa lindras med antitumoral eller antihormonell behandling på ett adekvat sätt.

De svagheter i denna studie som bör poängteras är att det i en propensity-scorematchning kan saknas variabler som spelar roll för utfallet eller att det finns skillnader mellan grupperna som vi inte kunnat detektera. Därtill har ju, i och med matchningen, många patienter selekterats bort från de slutgiltiga analyserna för att få jämförbara grupper. Det påverkar generaliserbarheten och gör att resultaten kanske inte är applicerbara på patienter med mycket höga eller låga propensity scores, till exempel de yngsta och friskaste eller de äldsta med stor komorbiditet.

ÖNSKAD STUDIE SVÅR GENOMFÖRA

En randomiserad kontrollerad studie skulle förstås vara önskvärd. Men med tanke på hur ovanlig sjukdomen är och hur länge en sådan studie skulle behöva pågå för att samla in tillräckligt många patienter, och under hur lång uppföljning som skulle krävas med tanke på hur länge dessa patienter lever, är det inte sannolikt att det skulle vara genomförbart.

Sammanfattningsvis är kirurgisk resektion den enda potentiellt botande behandlingen av pan-NET. Om kirurgisk

Treatment for Systemic Disease	Primary Tumor Resection Group n=50	Non-Surgery Group n=50	p-value
First-Line Chemotherapy	35 (70.0)	31 (62.0)	0.405*
Second-Line Chemotherapy	20 (40.0)	16 (32.0)	0.405*
Third-Line Chemotherapy	10 (20.0)	12 (24.0)	0.629*
Interferon alpha	11 (22.0)	4 (8.0)	0.091*
Somatostatin analogue	34 (68.0)	35 (70.0)	0.829*
Liver Resection	14 (28.0)	5 (10.0)	0.04*
Thermal Hepatic Ablation	11 (22.0)	0 (0.0)	<0.001*
Hepatic artery embolization	21 (42.0)	14 (28.0)	0.142*
PRRT	2 (4.0)	3 (6.0)	0.646*

Tabell 2. PRRT; peptide receptor radionuclide therapy med ¹⁷⁷[Lu]. Värde inom parentes är procent, #Chi-Square test, *Fischer's exact test.

resektion av primärtumör vid spridd sjukdom ger någon överlevnadsvinst är dock inte klarlagt. I denna studie bedömdes utfall hos patienter med fjärrmetastaserad pan-NET, WHO grad 1–2 som genomgått primärtumörskirurgi och jämfördes mot patienter som hade primärtumören kvar, där data på patienter samlats in från tre stora neuroendokrina center både i Sverige och USA. Primärtumörskirurgi var associerat med längre överlevnad både före och efter propensity-scorematchning. Resultaten stödjer primärtumörskirurgi hos dessa patienter och en aggressiv kirurgisk regim hos patienter som inte har någon kontraindikation för detta.

REFERENSER

1 Oberg, K. Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas. *Gland Surg* 7, 20-27, doi:10.21037/gs.2017.10.08 (2018).

2 M Falconi, B. E., RT Jensen. Consensus guidelines update for the management of functional p-NETs (F-p-NETs) and non-functional p-NETs (NF-p-NETs). *Neuroendocrinology* (2016).

3 Lin, C. et al. The prognostic impact of primary tumor resection in pancreatic neuroendocrine tumors with synchronous multifocal liver metastases. *Pancreatology* 18, 608-614, doi:10.1016/j.pan.2018.04.014 (2018).

4 Tsoi, M., Spei, M. E., Wallin, G., Kaltsas, G. & Daskalakis, K. Association of a Palliative Surgical Approach to Stage IV Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms with Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 12, doi:10.3390/cancers12082246 (2020).

5 Citterio, D. et al. Primary tumour resection may improve survival in functional well-differentiated neuroendocrine tumours metastatic to the liver. *Eur J Surg Oncol* 43, 380-387, doi:10.1016/j.ejso.2016.10.031 (2017).

6 Bertani, E. 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* 43, 372-379, doi:10.1016/j.ejso.2016.09.011 (2017).

7 Tierney, J. F. et al. Resection of primary tumor may prolong survival in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 165, 644-651, doi:10.1016/j.surg.2018.09.006 (2019).

8 Keutgen, X. M. et al. Resection of primary tumor site is associated with prolonged survival in metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 159, 311-318, doi:10.1016/j.surg.2015.05.042 (2016).

9 Bettini, R. et al. Primary tumour resection in metastatic nonfunctioning pancreatic endocrine carcinomas. *Dig Liver Dis* 41, 49-55, doi:10.1016/j.dld.2008.03.015 (2009).

10 Solorzano, C. C. et al. Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas: survival results in a contemporary series of 163 patients. *Surgery* 130, 1078-1085, doi:10.1067/msy.2001.118367 (2001).

JOSEFINE KJAER, SPECIALISTLÄKARE I KIRURGI PÅ AKADEMISKA SJUKHUSET
OCH DOKTORAND VID UPPSALA UNIVERSITET,
JOSEFINE.KJAER@SURGSCI.UU.SE

