

Tillägg till Vårdprogrammet för lungcancer, Södra sjukvårdsregionen.

Neuroendokrina lungtumörer

Lungans neuroendokrina tumörer är storcellig cancer, småcellig cancer, typisk och atypisk carcinoid. Småcellig cancer tas upp i separat kapitel. Klassificering enligt TNM är densamma som för NSCLC. Jämfört med NSCLC är behandlingen av neuroendokrina lungtumörer svårare såtillvida att det saknas evidens på flera områden. Principerna nedan kan dock anses som rimliga regionala behandlingsriktlinjer. Kirurgins roll i resektabla fall är klar medan övrig onkologisk behandling ofta får lämnas till individuell bedömning. Ingen botande medicinsk behandling finns idag. Fallen diskuteras vid lungtumörrond i närvaro av thoraxradiolog, thoraxinriktad klinisk fysiolog, lungmedicinare, onkolog, lungpatolog och thoraxkirurg.

Storcellig neuroendokrin cancer

Storcellig neuroendokrin lungcancer har ≥ 11 mitoser per 2 mm^2 (~ 10 stora synfält) och oftast områden med nekroser. Växtsättet har en neuroendokrin prägel innefattande organoidea strukturer, trabekler och rosetter. Handläggningen är utredningsmässigt och kirurgiskt som icke-småcellig lungcancer. Prognosen efter kirurgi i tidiga stadier är sämre än vid NSCLC, mer jämförbar med resultat efter operation av tidig småcellig cancer. Tumörformen introducerades i WHO klassifikationen först 1999, varför relativt få patienter är värderade i samband med adjuvant kemoterapi efter kirurgi. Små serier har visat goda resultat med cisplatin innehållande dubletter varför adjuvant behandling med etoposid/platinum rekommenderas till patienter i stadium 1B – IIIA med förutsättningar för kemobehandling. Samma dosering som för SCLC i 4 cykler med start 1-3 månader postoperativt. Vid stadium III kan även radioterapi övervägas. För icke-kurativt behandlade patienter i stadium III och IV kan 40-80% respons förväntas.

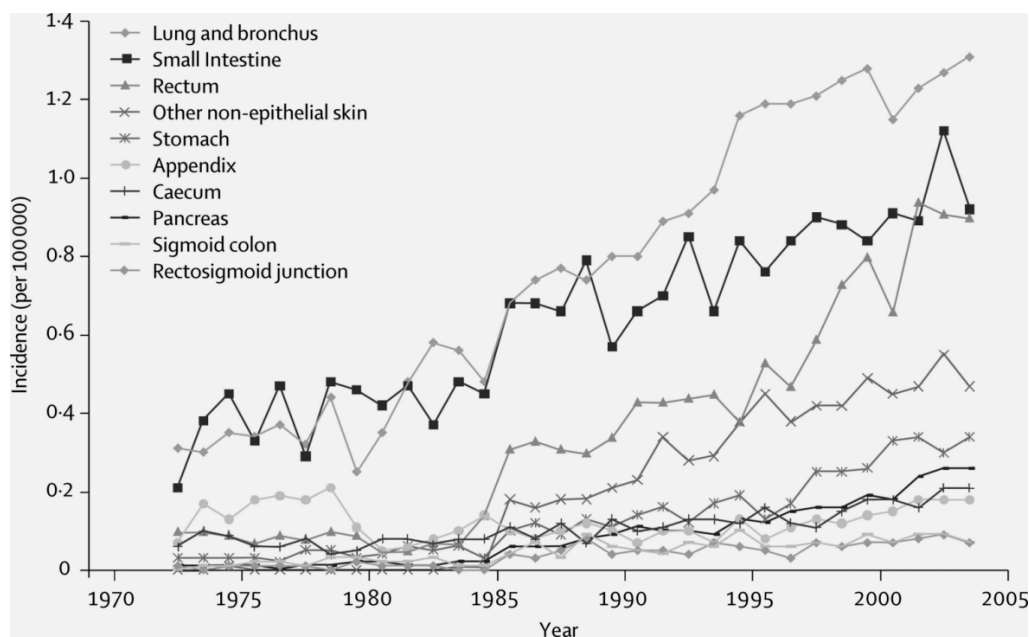
Carcinoider

Bronkiala carcinoider uppstår från en s.k. Kulchitsky-celler som hör till ett diffust system av neuroendokrina celler. De kännetecknas av neuroendokrin differentiering och förhållandevis indolent kliniskt förlopp. Incidensen anges till 1,7/100000.

Carcinoider indelas i typisk och atypisk tumör samt tumorlet. Typisk carcinoid innehåller färre än 2 mitoser per 2 mm^2 (~ 10 stora synfält). Atypisk carcinoid har 2-10 mitoser per 2 mm^2 . Uppvisar därtill oftast nekroser och mer atypi. Tumörer med 20-40 mitoser är svårvärderade och får oftast diagnosen storcellig cancer. Tumorlet är < 0,5 cm i diameter och förekommer oftast multipelt. Den föranleder ingen aktiv åtgärd utan kontrollfall.

Typisk carcinoid är 4 ggr vanligare än atypisk. Vanligaste debutåldern för typisk lungcarcinoid är 45-50 år medan den atypiska formen oftast debuterar 10 år senare.

Incidensen är stigande (Modlin et al, Lancet Oncology 2008):



Utredning

Utredning sker på liknande sätt som för NSCLC. Då krav på distansen fri marginal vid kirurgi är kortare än för NSCLC är den bronkoskopiska bedömningen viktig inför beslut begränsad kirurgi med bronkplastik. Videofilma gärna.

CT thorax och övre buk är obligatorisk. MR i speciella fall på begäran av thoraxkirurg om det är svårt att avgöra inväxt i mediastinalt.

Oktretotidscintigrafi skall utföras preoperativt för att ha utgångsstatus. För de cirka 2/3 av patienter som är positiva, kan tekniken senare användas vid misstanke recidiv. Oftast utförs även PET, cirka 50% av tumörerna är positiva.

Mediastinoskopi utförs i allmänhet inte då även patienter med N2 sjukdom sannolikt har nytta av lungresektion med körtelutrymning.

Endokrina symtom såsom carcinoidsyndrom och cushing är mycket ovanliga. Om symptomfri patient är det inte nödvändigt att analysera endokrinmarkörer i blodet. Vid symptom analyseras i första hand 5-HIAA och chromogranin. Chromograninnivåer kan vara ett sätt att värdera sjukdomsutbredning.

Behandling

Kirurgi

Resektion är förstahandsval om patienten är funktionellt operabel och tumören utbredningsmässigt är resektabel. Operation sker i huvudsak enligt samma riktlinjer som för NSCLC, dvs. lobektomi och systematisk mediastinal lymfkörteldissektion.

Om mindre perifer tumör kilexciderats utan preoperativ diagnos och PAD ger typisk carcinoid, är det rimligt att avstå restlobektomi. Patient med perifer atypisk carcinoid bör lobektomeras och körtelutrymmas. Vid carcinoid centralt i bronkträdet är sleeveresektion och varianter på lungkärlsplastik och bronkplastik rimliga, framför allt om alternativet skulle medföra pulmektomi.

Postoperativ adjuvant behandling

Adjuvant behandling kan övervägas om storcellig cancer men inte för radikalopererade carcinoider.

Vid atypisk carcinoid och visad N2 sjukdom i PAD kan postoperativ strålbehandling och kemoterapi med streptozotocin + 5-fluorouracil eller Temodal som monoterapi vara indicerat.

Induktionsbehandling

I de flesta fall genomgår patient med neuroendokrin tumör direktkirurgi men induktionsbehandling med t ex etoposid/cisplatin kan reducera stor atypisk carcinoid till resektabilitet. Det finns inget skäl att induktionsbehandla patient med resektabel carcinoid, inte ens om N2-sjukdom föreligger.

Bioterapi

Somatostatin analog (Sandostatin, Lantreotid) och alfa-interferon kan användas som symptomatisk behandling och i vissa fall som tumörhämmande antiproliferativ terapi. Denna behandling kan även vara aktuell för asymptomatiska patienter som inte tål kemoterapi.

Cytostatika

Det finns ingen cytostatikaregim som visats kunna användas som standard (ca 20-30% RR, kortvarig remission). Därför skall individuell bedömning göras.

Cytostatika.

1. Streptozotocin + 5-fluorouracil ± doxorubicin.
2. Temozolomid ± Capecitabine
3. Dacarbazine
4. Platinium baserad kemoterapi + Etoposid vid progredierande sjukdom Som första linje behandling vid lågt differentierad tumör med hög proliferationsindex Ki67.
5. Tyrosinkinas hämmare (Sunitinib).

Experimentell behandling med ¹⁷⁷lutetium-DOTA-Tyr3-octreotate övervägas om högt upptag vid Octreotidskintigrafi påvisas (grad 2 eller högre på Krening skala).

Radioterapi

Principerna för radioterapi vid carcinoider i lunga följer dem vid icke småcellig lungcancer.

Postoperativ strålbehandling vid bristande radikalitet: 50 Gy/25 fraktioner till aktuella områden såsom bronkstump, tumörbädd eller lymfkörtelstationer.

Inoperabel tumör: Till makroskopiska tumörförändringar ges 60-68 Gy/30-34 fraktioner. PTV=GTV+1 cm marginal.

Solitära små tumörer, 3 cm och mindre i storlek kan vara aktuella att bestråla med stereotaktisk teknik om patienten inte bedöms tåla ett kirurgiskt ingrepp. Dosnivå 45 Gy/3-5 fraktioner.

Palliativa bestrålningar av metastaser ges i dosnivåer som 8 Gy/1fraktion och 25 Gy/5fraktioner.

Uppföljning

Då det inte är ovanligt med sena recidiv skall patienterna följas minst 10 år. CT thorax och ev buk varje år. Octreotidscinigrafi vart tredje år om den initiala undersökningen var positiv.

Prognos

Femårsöverlevnaden efter kirurgi varierar beroende på stadium. Vid typisk carcinoid kan man räkna med 90-100%. För atypisk carcinoid gäller 70-80%. Förekomst av tumorlets förefaller vara associerat med sämre prognos vilket ytterligare skärper behovet av uppföljning.

Referenser

Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol.* 2005; 40:90–97.

Bini A, Brandolini J, Cassanelli N, Davoli F, Dolci G, Sellitri F, et al. Typical and atypical pulmonary carcinoids: our institutional experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* Mar 18 2008.

Bjorn I. Gustafsson, Mark Kidd, Anthony Chan, Max V. Malfertheiner, Irvin M. Modlin. Bronchopulmonary Neuroendocrine Tumors. *CANCER.* 2008;113: 5-21.

Detterbeck FC. Managements of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89:998-1005.

Granberg D; Wilander E; Oberg K. Expression of tyrosine kinase receptors in lung carcinoids. *Tumour Biol.* 2006; 27(3):153-7.

Granberg D et al. *Läkartidningen.* 2006;103:2382-84.

Kloppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21:15–31.

Lim E et al. Proceedings of the IASLC International Workshop on Advances in Pulmonary Neuroendocrine Tumors 2007. *J Thorac Oncol.* 2008; 3:1194-1201.

Mancini M. [Carcinoid Lung Tumors](#). Medscape, WebMD Health Professional Network, 2009.

Tsuta K, Raso MG, Kalhor N, Liu DD, Wistuba II, Moran CA. Histologic features of low- and intermediate-grade neuroendocrine carcinoma (typical and atypical carcinoid tumors) of the lung. *Lung Cancer.* 2010 (on-line publ.)

Kontaktpersoner

Per Jönsson, thoraxkirurgi

Lars Ek, lungmedicin

Sven-Börje Ewers, onkologi

Michael Garkàvij, onkologi

Leif Johansson, patologi

samtliga vid SUS, Lund