

Lungkarcinoider – inte så benigna som man trott



DAN GRANBERG, med dr, överläkare
dan.granberg@medsci.uu.se
BARBRO ERIKSSON, professor,
klinikkchef
EVA TIENSUU JANSON, docent,
överläkare

KJELL ÖBERG, professor
BRITT SKOGSEID, professor;
samtliga vid kliniken för
onkologisk endokrinologi,
Akademiska sjukhuset,
Uppsala

Neuroendokrina lungtumörer indelas i typiska lungkarcinoider, atypiska lungkarcinoider, storcellig neuroendokrin lungcancer och småcellig lungcancer. De båda sistnämnda tumörerna är högmaligna och skall inte närmare beröras här; dessa patienter sköts vanligen av lungläkare och/eller onkologer.

Ovanlig tumör med okänd orsak

Lungkarcinoider är ovanliga, incidensen är omkring 0,7 per 100 000, vilket innebär 60–70 nya fall per år i Sverige. Incidensen har ökat under de senaste decennierna. Sjukdomen förekommer lite oftare hos kvinnor, i alla åldrar, även hos barn, men är vanligast i medelåldern, runt 60 år [1]. Karcinoid är den vanligaste tumören i luftvägarna hos barn och unga.

Orsaken är okänd. Det finns ingen koppling till tobaksrökning. Dock vet man att lungkarcinoider förekommer i ökad frekvens hos patienter med multipel endokrin neoplasia typ 1 (MEN 1).

Patologi

Lungkarcinoider kan vara antingen centrala (60–84 procent), belägna i huvud- och lobbronker, eller perifera. Centrala tumörer är ofta större än perifera. Vid bronkoskopi ser man dem som en lättblödande polypös tumör, som fyller ut en stor del av bronkens lumen.

Tumörens färg kan variera från vitgul till rödbrun, gråbrun eller gulbrun. Karcinoiden kan ibland ha en betydande komponent i underliggande bronkvävnad. Perifera tumörer kan oftast inte nås med bronkoskopet.

Typiska lungkarcinoider (Figur 1) karakteriseras histopatologiskt av alveolärt eller glandulärt växtsätt, regelbundet arrangerade små celler, små runda eller ovala kärnor samt inga eller få mitoser. Nekroser förekommer aldrig. Atypiska lungkarcinoider (Figur 2) har å andra sidan ökad mitosaktivitet, områden med ökad cellhalt och desorganiserad arkitektur, kärnpoly-morfism, prominenta nukleoler samt nekroser.

Kriterier för definition av lungkarcinoider enligt WHO [2] framgår av Fakta 1. Vid immunhistokemi är lungkarcinoider positiva för neuroendokrina markörer, som kromogranin A (Figur 3), neuronspecifikt enolas och synaptofysin, samt för cytokeratin [3, 4]. Dessutom förekommer ofta positiv immunhistokemi för andra hormoner, såsom gastrin, pankreaspolypeptid, gastrin-releasing peptide (GRP), serotonin, kalcitonin och adrenokortikotropiskt hormon (ACTH). Positiv immunreaktivitet för flera hormoner samtidigt är vanligt [3, 4].

Metastaser förekommer hos 5–20 procent av patienterna med typiska lungkarcinoider och i upp till 70 procent hos patienterna med atypiska karcinoider [5–7]. Metastaser ses framför

allt i intratorakala lymfkörtlar, men även fjärrmetastaser till lever, skelett, CNS, hud och bröstkörtlar förekommer.

Symtomatologi

Många patienter med lungkarcinoider är asymtomatiska. Andra uppvisar symtom som hosta, hemoptys, upprepade pneumonier med kvarstående infiltrat på lungröntgen, astmaliknande symtom med pip i bröstet eller till och med bröstsmärtor [7–9]. Lungröntgen kan vara normal!

Värt att veta är att många av dessa patienters symtom misstolkas som astma under många år, innan rätt diagnos ställs. Endokrina symtom är ovanliga men förekommer. Klassiskt karcinoidsyndrom, beroende på högt serotonin, med flush, diarréer, astma och högersidig hjärtslagssjukdom ses bara vid metastaserad sjukdom [10], liksom det atypiska karcinoidsyndromet, utlöst av histaminöverproduktion, som yttrar sig som generaliserad flush, svullnad, nästäppa, tårsekretion, diarréer, astma och hypotension. Ektopiskt Cushingsyndrom, orsakat av överproduktion av ACTH eller kortikotropinfrigörande faktor (CRF), kan dock ses vid lokaliserad sjukdom. Dessa tumörer kan vara mycket svåra att lokalisera. Akromegali, beroende på sekretion av growth hormone-releasing hormone (GHRH), är ovanligt [10].

Diagnostik

Diagnosen ställs ofta en passant vid lungröntgen av andra skäl. DT torax bör alltid göras, dels för att kartlägga tumörens utbredning, dels för att utreda om det finns förstörade lymfkörtlar. MRT kan vara ett alternativ till DT. Bronkoskopi görs i regel. Om tumören är centralt belägen syns den som en polypös, lättblödande intrabronkiell tumör.

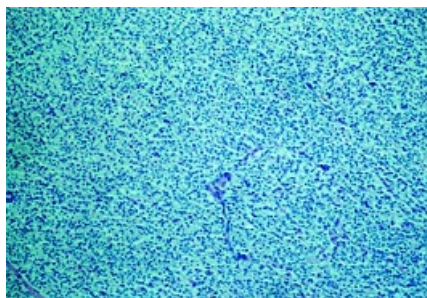
Misstanke om karcinoid väcks av tumörens utseende. Biopsi i samband med bronkoskopi är angelägen, men man måste vara medveten om blödningsrisken och ha beredskap för att kunna hantera blödning till centrala bronkträdet inklusive kontralaterala lungan.

Transtorakal DT-vägled biopsi är en mer osäker metod, eftersom det finns risk för feldiagnos, framför allt gentemot småcellig lungcancer. Dock fann man i en nyligen publicerad studie att immunhistokemi med proliferationsmarkören Ki67 kan användas för att skilja mellan dessa båda sjukdomar; småcelliga lungcancer hade utan undantag >25 procent positiva celler, medan alla lungkarcinoider hade <10 procent av cellerna i proliferationsfas [11]. Två tredjedelar av alla lungkarcinoider är somatostatinreceptorpositiva [12, 13].

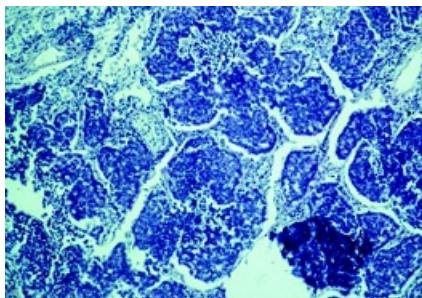
Vi rekommenderar att oktreotidskintigrafi görs preoperativt för att ta reda på om tumören är somatostatinreceptorpositiv.

SAMMANFATTAT

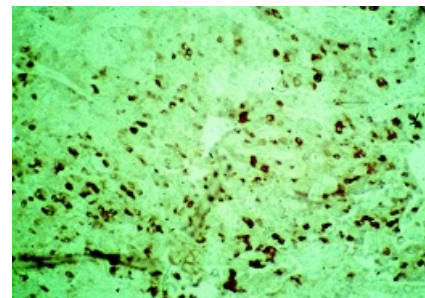
Lungkarcinoider indelas i typiska och atypiska.	vanligen med operation, men de kan recidivera.
Atypiska lungkarcinoider har hög metastasfrekvens.	Recidiven kan komma sent, varför lång uppföljningstid är motiverad.
Typiska lungkarcinoider botas	



Figur 1. Typisk lungkarcinoid. Hematoxylin-eosinfärgning.



Figur 2. Atypisk lungkarcinoid. Hematoxylin-eosinfärgning.



Figur 3. Typisk lungkarcinoid. Immunohistokemi för kromogranin A.

Om så är fallet kan oktreotidskintigrafi användas för att identifiera recidiv. Oktreotidskintigrafi kan även, liksom PET med 5-HTP, vara av värde för lokalisering av ockult ACTH-producerande lungkarcinoid tillsammans med ektopiskt Cushingsyndrom [14].

Kromogranin A i plasma bör tas, men är i regel normalt om tumören inte har metastaserat. Analys av urin-5'HIAA eller urinkortisol kan förbehållas de fall där klinisk misstanke om klassiskt karcinoidsyndrom respektive Cushings syndrom föreligger, medan analys av urinhistaminmetaboliter bör göras vid misstanke om atypiskt karcinoidsyndrom. DT eller ultraljud av buken rekommenderas för kartläggning av tumörutbredning, i synnerhet av levermetastaser.

Operation enda kurativ behandling

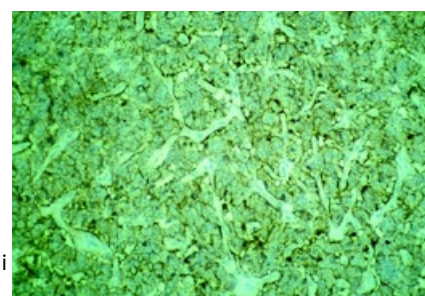
Operation är för närvarande den enda existerande kurativa behandlingen. Målsättningen vid kirurgin bör vara att avlägsna tumören radikalt och spara största möjliga mängd lungvävnad. Tänkbara operationer är lokal excision av tumören, bronkoplastik med ända-till-ända-sutur, segmentresektion, lobektomi, bilobektomi eller pulmekтоми.

Laserbehandling via bronkoskop bör reserveras för patienter som inte bedöms klara en operation, eftersom ingreppet sällan blir radikalt då tumören oftast växer på djupet. Under operationen är det viktigt att göra en noggrann lymfkörteldissektion och ta fryssnitt. Ibland kan operation – bronkresektion – övervägas efter föregående laserbehandling. Kirurgi är även aktuell vid lokalrecidiv samt vid isolerade fjärrmetastaser i lever, lunga, lymfkörtlar, CNS eller subkutis. Strålbehandling bör övervägas vid atypiska karcinoider med lymfkörtelmetastaser eller vid osäker radikalitet men ges oftast vid inoperabla tumörer eller palliativt mot skelettmastaser.

Vid fjärrmetastaser har man prövat olika cytostatikakombinationer, t ex cisplatin eller karboplatin i kombination med etoposid, streptozocin + 5-fluorouracil eller doxorubicin, paklitaxel eller docetaxel tillsammans med doxorubicin, men resultaten är inte uppmuntrande. Enstaka patienter kan få tumörrespons och ytterligare några uppnå stabil sjukdom en tid [15]. Ingen randomiserad studie av olika cytostatika vid metastaserande lungkarcinoider har dock gjorts.

Alfa-interferon tillsammans med oktreotid eller lanreotid kan hos enstaka patienter ge en stabilisering av sjukdomen eller en övergående minskning av tumörbördan, men alfa-interferon har framför allt en symtomatisk effekt vid karcinoidsyndrom eller ektopiskt Cushings syndrom.

Vi har visat att många lungkarcinoider uttrycker tyrosinkinasreceptorerna c-kit, PDGFR α , PDGFR β och EGFR [16]. Detta tyder på möjligheter att behandla patienter med metastaserande lungkarcinoider med tyrosinkinashämmare, och studier har initierats därför. Vid levermetastaser har leverartärembolisering gett såväl symtomlindring som biokemisk och



Figur 4. Typisk lungkarcinoid. Immunohistokemi för CD44.

FAKTA 1

Typiska lungkarcinoider

- <2 mitoser per 2 mm² (10 synfält i 400 gångers förstoring)
- Inga nekroser

Atypiska lungkarcinoider

- 2–10 mitoser per 2 mm² (10 synfält i 400 gångers förstoring)
- Nekroser

radiologisk respons hos några patienter och stabilisering av sjukdomen hos andra [15].

Gynnsamma och ogynnsamma prognostiska faktorer

Nästan alla typiska lungkarcinoider botas med radikal operation, medan atypiska karcinoider har en betydligt högre recidivrisk. Vid typiska lungkarcinoider är fem- och tioårsöverlevnaden 90–100 procent respektive 85–100 procent [17, 18], medan patienter med atypiska lungkarcinoider har en femårsöverlevnad på 40–76 procent och en tioårsöverlevnad på 18–60 procent [10].

Prognostiskt gynnsamma faktorer är avsaknad av lymfkörtelmetastaser vid operationen, typisk karcinoid, låg proliferation (Ki67-index), positiv immunhistokemi för adhesionsmolekylen CD44 (Figur 4) [19] samt positiv immunhistokemi för metastassuppressorgen nm23 [20]. Negativa prognostiska faktorer är atypisk karcinoid [5, 8], lymfkörtelmetastaser vid operationen och hög proliferation [8, 20].

Prognosen vid metastaserande lungkarcinoider är relativt dålig. Vi fann i en studie av 31 patienter med metastaserande lungkarcinoider, varav 27 typiska och fyra atypiska, en femårsöverlevnad från det att den medicinska behandlingen inleddes på endast 22 procent [15].

Lång uppföljning nödvändig

Fjärrmetastaser förekommer även vid typiska karcinoider. Noterbart är att recidiven kan komma sent, många år efter primärtumörsoperationen. Vi har sett exempel på patienter med lågproliferativ typisk lungkarcinoid som mer än 20 år efter diagnosen, och trots radikal operation av primärtumören, fått re-

cidiv med fjärrmetastaser. Det är således viktigt med lång uppföljning, minst tio år.

Vi rekommenderar att uppföljningen bör innefatta DT av torax och buk minst en gång per år samt oktreotidskintigrafi (vid positiv preoperativ oktreotidskintigrafi eller somatostatinreceptorpositiv tumör vid immunhistokemi) cirka vart tredje år. Om preoperativ oktreotidskintigrafi är negativ används i stället skelettskintigrafi för identifiering av skelettmetastaser.

REFERENSER

- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-59.
- Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumours. 3 ed. Berlin: Springer; 1999.
- Travis WD, Linnoila RL, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB Jr, Nimmann L, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991;15:529-53.
- Warren WH, Memoli VA, Gould VE. Immunohistochemical and ultrastructural analysis of bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms. I. Carcinoids. *Ultrastruct Pathol* 1984;6:15-27.
- Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;64:413-21.
- Colby TV. Carcinoid and other neuroendocrine tumors. In: Tumors of the lower respiratory tract. Bethesda: Armed Forces Institute of Pathology; 1994. p. 287-317.
- Okike N, Bernatz PE, Woolner LB. Carcinoid tumors of the lung. *Ann Thorac Surg* 1976;22:270-7.
- McCaughan BC, Martini N, Bains MS. Bronchial carcinoids - review of 124 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:8-17.
- Mårtensson H, Böttcher G, Hambræus G, Sundler F, Willen H, Nobin A. Bronchial carcinoids: an analysis of 91 cases. *World J Surg* 1987;11:356-64.
- Dusmet ME, McKneally MF. Pulmonary and thymic carcinoid tumors. *World J Surg* 1996;20:189-95.
- Aslan DL, Gulbahce HE, Pambuccian SE, Manivel JC, Jessurun J. Ki-67 immunoreactivity in the differential diagnosis of pulmonary neuroendocrine neoplasms in specimens with extensive crush artifact. *Am J Clin Pathol*. 2005;123: 874-8.
- Kälkner KM, Tiensuu Janson E, Nilsson S, Carlsson S, Öberg K, Westlin JE. Somatostatin receptor scintigraphy in patients with carcinoid tumors: comparison between radioligand uptake and tumor markers. *Cancer Res* 1995;55(23 Suppl):5801s-4s.
- Granberg D, Sundin A, Janson ET, Öberg K, Skogseid B, Westlin JE. Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumours. *Clin Endocrinol* 2003;59:793-9.
- Örlefors H, Sundin A, Garske U, Juhlin C, Öberg K, Långström B, et al. Whole-body 11C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors - comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3392-3400.
- Granberg D, Eriksson B, Wilander E, Grimfjård P, Fjällskog ML, Öberg K, et al. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol* 2001;12:1383-91.
- Granberg D, Wilander E, Öberg K. Expression of tyrosine kinase receptors in lung carcinoids. *Tumor Biol*. In press 2006.
- Schrevels L, Vansteenkiste J, De-neffe G, De Leyn P, Verbeke E, Vandenberghe T, et al. Clinical-radiological presentation and outcome of surgically treated pulmonary carcinoid tumours: a long-term single institution experience. *Lung Cancer* 2004;43:39-45.
- Chughtai TS, Morin JE, Sheiner NM, Wilson JA, Mulder DS. Bronchial carcinoid - twenty years' experience defines a selective surgical approach. *Surgery* 1997;122: 801-8.
- Granberg D, Wilander E, Öberg K, Skogseid B. Decreased survival in patients with CD44-negative typical bronchial carcinoid tumors. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 1999;84: 484-8.
- Granberg D, Wilander E, Öberg K, Skogseid B. Prognostic markers in patients with typical bronchial carcinoid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3425-30.

Läkartidningen

Läkartidningen söker studentredaktör!

Vill du under ett år – på deltid – ägna dig åt medicinsk publicistik?

Är du läkarstudent på någon av de sista terminerna och har ett intresse för och helst erfarenhet av vetenskaplig journalistik och kommunikation är du den vi söker.

I arbetet ingår praktiskt redaktionsarbete inklusive handläggning av manuskript varvat med teori och studiebesök på en internationell medicinsk tidskrift. Tjänstgöringen är tänkt att utmynna i ett projektarbete inom ämnet medicinsk publicistik.

Som studentredaktör bör du kunna avsätta minst fyra timmar per vecka åt redaktionsarbetet på Läkartidningen. För detta utgår ett timarvode motsvarande AT-läkarlön.

Din ansökan, märkt »studentredaktör«, skall vara oss tillhanda senast den 4 september 2006. Den får omfatta högst tre A4-sidor. Dessutom vill vi ha en meritförteckning på högst en A4-sida utan bilagor. Skicka handlingarna per post till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm, eller per e-post till <josef.milerad@lakartidningen.se>.

Välkommen med din ansökan!

Josef Milerad
Medicinsk chefredaktör
Tel 070-790 34 31