

5. Neuroendocrine Tumorer

5.a. Småcellet lungecancer, SCLC

Stadieinddeling

Inddeles i begrænset sygdomsstadie (*limited disease*, LD), som svarer til TNM-stadie I-III, og udvidet sygdomsstadie (*extensive disease*, ED) svarende til TNM-stadie IV. I praksis har patienter med LD sygdomsudbredning, der kan indeholdes i et kurativt strålefelt.

Behandling

SCLC er kendetegnet ved hastig progression samt ofte stor sygdomsbyrde og morbiditet men også høj grad af følsomhed for behandling med kemoterapi og radioterapi. Behandlingen iværksættes derfor hurtigt, og individuel modifikation kan være nødvendig.

Begrænset sygdom (SCLC-LD)

Kurativt intenderet behandling med 4-6 serier etoposid + platin og konkomitant torakal bestråling. Tiden fra start på kemoterapi til afslutning af stråleterapi bør være kortest mulig. Dosis og fraktionering: 45 Gy/30 F, 10 F/W.

Hvis patienten ikke er i performancestatus, der tillader hyperfraktioneret behandling, kan anden dosering overvejes, fx 45 Gy/25 F, 5F/W. Ved blandingstumorer (blandet SCLC/NSCLC) anbefales 66 Gy/33F, 5 F/W mod tumor og patologiske lymfeknuder.

Cisplatin + etoposid anvendes ofte frem for carboplatin + etoposid, idet den bedste evidens for behandlingens effektivitet hviler på dette regime.

Profylaktisk helhjernebestråling (PCI - *prophylactic cranial irradiation*) tilbydes til patienter i god almentilstand uden neurokognitiv påvirkning. Den foretrukne dosis ved PCI er 25 Gy/10F, 5 F/W. Kortsigtede, almindeligvis reversible bivirkninger omfatter rødme og kløe i hovedbunden, træthed og hårtab. På længere sigt vil nogle patienter – specielt ældre – kunne opleve påvirket korttidshukommelse, koncentrationsbesvær og balanceproblemer. Indikationen hviler derfor på en individuel bedømmelse.

Hos patienter med T1N0M0 (stadie I, *very limited disease*) er kirurgisk resektion en mulighed og bør efterfølges af 4 serier adjuverende kemoterapi. Effekten af PCI er ikke dokumenteret i denne subgruppe, hvorfor anvendelsen hviler på en individuel bedømmelse og diskussion med patienten.

Udvidet sygdom (SCLC-ED)

Livsforlængende/palliativ kemoterapi med op til 6 serier etoposid + platin. Carboplatin anvendes oftest frem for cisplatin af toksicitetsmæssige grunde.

PCI kan tilbydes udvalgte patienter i god almentilstand med radiologisk respons på kemoterapi og uden neurokognitiv påvirkning. Dosis og bivirkninger som beskrevet ovenfor.

Supplerende thorakal bestråling 30Gy/10, 5 F/W kan tilbydes udvalgte patienter i god almentilstand efter radiologisk respons på kemoterapi.

Recidiv efter kurativt anlagt behandling af LD eller ved progression (PD) eller efter 1. linie kemoterapi for ED

Patienter i god almentilstand med recidiv efter 1. linebehandling kan tilbydes 2. liniebehandling, da det øger overlevelsestiden. Reinduktion med førsteliniebehandling (platin + etoposid) anvendes gerne ved sensitiv sygdom, dvs progression 3 måneder efter respons. Et alternativt regime, fx monoterapi topotecan eller cyklofosamid + doxorubicin + vinkristin (CAV) kan anvendes ved tidligt recidiv eller refraktær sygdom.

Pt der har modtaget reinduktion med platin + etoposid kan ved PD i udvalgte tilfælde vurderes med henblik på topotecan eller sjældent CAV.

Referencer:

1. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2011;378(9804):1741-55.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. www.nccn.org (v3. 2017)
3. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi99–vi105, 2013.

5.b. Vejledning i diagnostik og behandling af bronkopulmonale neuroendokrine tumorer (BP-NET)

Vejledning udarbejdet af overlæge, Ph.d Seppo W. Langer, Rigshospitalet

Baggrund

Denne korte vejledning omhandler typisk lungekarcinoid, atypisk lungekarcinoid og storcellet neuroendokrin lungecancer. Småcellet lungecancer og andre varianter af neuroendokrine tumorer, herunder premaligne neuroendokrine afektioner, omtales ikke. Vejledningen er summarisk i karakter.

I WHO 2015 klassifikationen er de neuroendokrine lungetumorer blevet samlet i én gruppe, der omfatter

- Typisk lungekarcinoid (TC)
- Atypisk lungekarcinoid (AC)
- Storcellet neuroendokrin lungecarcinom (LCNEC)
- Småcellet lungekarcinom (SCLC)

TC og AC omtales ofte som "*low grade*" tumorer, medens LCNEC og SCLC betegnes "*high grade*". I forhold til tidligere klassifikationer, er LCNEC således en neuroendokrin lungecancer og ikke længere en undertype af storcellet NSCLC.

Bronkopulmonale neuroendokrine tumorer (BP-NET) tegner sig for ca 5% af lungecancerne (SCLC ikke medregnet) og udgør 20-30 % af alle neuroendokrine tumorer.

Under 10 % af BP-NET er fungerende, dvs. frigiver biologisk aktive aminer og peptider. De almindeligste karcinoide symptomer er flushing og diare.

Ved klassifikation af BP-NET anvendes WHO 2015 klassifikationen (ofte med IASLC og Travis' modifikationer, som afspejler vækstmønster, differentiering og grad). BP-NET følger således *ikke* WHO klassifikationen for gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer (GEP-NET). Proliferationsindex bedømt ved KI67-index er ikke et diagnostisk krav, men anbefales undersøgt og anvendes ofte i den kliniske håndtering.

Tabel 1: Klinisk-patologiske kendetegn ved TC, AC og LCNEC

Tabel 1	Typisk karcinoid (TC)	Atypisk karcinoid (AC)	Storcellet neuroendokrint karcinom (LCNEC)
Alder/kønsdominans	60'erne/kvinder	60'erne/kvinder	70'erne/mænd
Tobaksrelation	Nej	Variabelt	Ja
Mitoser	0-1 per 2 mm ²	2-10 per 2 mm ²	>10 per 2 mm ² (median 70)
Nekroser	Nej	Fokale/punktformede	Større zoner med nekroser

Ki-67-index	Op til 5%	Op til 20%	40-80%
Synaptofysin, CgA og CD56	Pos	Pos	Pos 80-90%
TTF1	Oftest neg	Oftest neg	50% pos
Lokalisation	Ofte centralt	Ofte perifert	Både centralt og perifert
Kombination med NSCLC komponent	Nej	Nej	Kan forekomme

Udredning og særlige undersøgelser

De initiale udredning for BP-NET følger rekommandationerne for de øvrige former for primær lungecancer. *Supplerende* foretages en række undersøgelser, der typisk gennemføres i et neuroendokrint center (NET-center), subsidiært i nært samarbejde med et center. Det gælder specielt for TC og AC og drejer sig bl.a. om vurdering af mulighed og indikation for radionuklidbehandling, udredning for karcinoid syndrom og evt udredning for karcinoid øjen- og hjertesygdom og MEN-1 samt supplerende undersøgelse ved recidiv, anvendelse og tolkning af prædiktive markører m.fl. Ved påtænkt kurativ operation bør den præoperative udredning ligeledes ske på eller i nært samarbejde med NET-center af hensyn til tilrettelæggelse og tolkning opfølgningen, der for LCNEC typisk vil være 5 år og AC og TC oftest livslang.

Behandling

LCNEC

Behandling af LCNEC følger i vid udstrækning behandlingen af SCLC. Dog er det ikke velbegrundet at give PCI. Ved behandling af LCNEC med lavt Ki67-index anvendes undertiden principper for kemo- og stråleterapi for NSCLC samt for AC. Behandlingen må ofte individualiseres. Ud over platinbaseret kemoterapi har temozolomid som monoterapi eller i kombination med capecitabin vundet indpas til selekterede tilfælde med lavt Ki67 index/mitoseindex, men behandlingen hviler ikke på data fra randomiserede, prospektive undersøgelser.

TC og AC

Behandling og kontrol foregår i NET-center. Kirurgi er førstevalgsbehandling. Ved usikker radikalitet vælges re-operation fremfor fx stråleterapi. Der er ikke evidens for gavnlige effekt af adjuverende kemoterapi efter radikal operation for TC og AC. Stereotaktisk strålebehandling og radiofrekvensablation er en mulighed ved T1-2aNOMO tumorer hos fysiologisk inoperable patienter. Hos patienter med lokalavanceret AC overvejes kombineret kemo-radioterapi, ved fraktionering og feltudstrækning som ved lokalavanceret NSCLC. Kontrol af TC og AC er mindst 15-20 år og gerne livslangt, da recidiver kan optræde meget sent.

Ved dissemineret sygdom anvendes bioterapi (somatostatinanaloger, interferon) primært ved karcinoide symptomer, men tumorrespons er dog påvist ved Ki67-index under 10%. Kombinationskemoterapi med 5-FU og streptozotocin anvendes ved dissemineret AC og TC, hvor senest behandling med m-Tor hæmmeren everolimus også er dokumenteret som effektiv. Hos somatostatinreceptorpositive patienter kan radionuklidbehandling være en mulighed (i Danmark anvendes ¹⁷⁷Lu-DOTATATE og evt ⁹⁰Y-DOTATOC). Patienter med TC og AC, som har fået påvist levermetastaser, bør vurderes mhp. resektion/ablation eller anden leverselektiv behandling.

Litteratur

Tabaksblat EM, Langer SW, Knigge U, Grønbæk H, Mortensen J, Petersen RH, Federspiel BH, Ladekarl M. Diagnosis and treatment of bronchopulmonary neuroendocrine tumours: State of the art. Acta Oncol. 2016;55(1):3-14.

Rindi G. et al Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. Endocr Relat cancer. 16; 21(1), 1-16, 2013.

Caplin ME et al. ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids . *Ann Oncol.* 2015 Aug;26(8):1604-20.

Travis WD et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10: 1243–1260