

Vefjagerð krabbalíkisæxla í lungum spáir ekki fyrir um klíníska hegðun

– Niðurstöður úr íslenskri rannsókn

Ágrip

**Jóhanna M.
Sigurðardóttir¹**
deildarlæknir

**Helgi J.
Ísaksson²**
meinafræðingur

**Kristinn B.
Jóhannsson¹**
brjóstholsskurðlæknir

**Steinn
Jónsson^{3,4}**
lungnalæknir

**Tómas
Guðbjartsson^{1,4}**
brjóstholsskurðlæknir

Inngangur: Krabbalíki í lungum (bronchopulmonary carcinoids) eru sjaldgæf æxli sem flokkast eftir vefjagerð í dæmigerð (typical) og afbrigðileg (atypical) krabbalíki. Í þessari rannsókn var skoðuð faraldsfræði þessara æxla og árangur meðferðar. Einnig var kannað hvort vefjagerð sé áreiðanleg til að spá fyrir um klíníska hegðun þeirra.

Efniviður og aðferðir: Afturskyggn rannsókn sem tók til allra krabbalíkisæxla sem greindust í lungum á Íslandi frá 1955 til 2005. Vefjasýni voru endurmetin og lífshorfur sjúklinga reiknaðar á grundvelli gagna úr sjúkraskrá og þjóðskrá.

Niðurstöður: 64 sjúklingar (22 karlar, meðalaldur 49 ár) greindust, sem er 1,9% af öllum illkynja lungnaæxlum á tímabilinu. Meðalstærð æxlanna var 2,5 cm (bil 0,4-5,5 cm) og voru 54 (84%) þeirra dæmigerð og 10 (16%) afbrigðileg. Æxli 56 sjúklinga voru fjarlægð með skurðaðgerð, oftast með blaðnámi (82,1%). Einn sjúklingur dó innan 30 daga frá aðgerð. Flestir, eða 48 sjúklinganna, voru

á TNM-stigi I og tveir á stigi II. Fjórir sjúklingar greindust með meinvörp í miðmætiseitlum (stig III), allir með dæmigerða vefjagerð. Aðrir sex sjúklingar greindust með fjarmeinvörp (stig IV), tveir þeirra með dæmigerða vefjagerð. Við eftirlit hafa fimm af 64 sjúklingum látist úr sjúkdómnum (7,8%), þar af tveir með dæmigerða vefjagerð. Fimm ára lífshorfur sjúklinga með dæmigerð krabbalíki voru 96% og 70% fyrir þá sem voru með afbrigðilega vefjagerð ($p < 0,05$).

Ályktun: Krabbalíki í lungum hegða sér oftast eins og góðkynja æxli og langtíma lífshorfur þessara sjúklinga eru yfirleitt ágæt. Sjúklingar með afbrigðilega vefjagerð eru oftast með útbreiddan sjúkdóm og lífshorfur þeirra eru marktækt verri. Hins vegar geta sjúklingar með dæmigerð krabbalíki einnig haft meinvörp (14,8%) og jafnvel dáið úr sjúkdómnum. Þess vegna getur vefjagerð þessara æxla ekki talist áreiðanleg til að spá fyrir um klíníska hegðun þeirra.

ENGLISH SUMMARY

Sigurðardóttir JM, Ísaksson HJ, Jóhannsson KB, Jónsson S, Guðbjartsson T

Histology does not accurately predict the clinical behaviour of bronchopulmonary carcinoids - results from an Icelandic population-based study

Lykilorð:
krabbalíki, lungnaæxli,
vefjafræði, afbrigðileg, dæmigerð,
skurðaðgerð, lífshorfur.

Background and aims: Bronchopulmonary carcinoids (BPC) are rare tumors of neuroendocrine origin. These tumors are histologically classified into two distinctive forms, typical and the more malignant atypical BPC. We evaluated the epidemiology and results of treatment for BPC in Iceland with special emphasis on how atypical vs typical histology relates to clinical behavior.

Material & methods: This retrospective nation-wide study included all cases of BPC diagnosed in Iceland from 1955-2005. Histology of all the cases was reviewed and survival was based on data obtained from medical records and vital statistics.

Results: BPC was diagnosed in 64 patients (22 males, mean age 49 yrs.), accounting for 1.9% of all lung neoplasms in Iceland. Average tumor-diameter was 2.5 cm (range 0.4-5.5), with typical histology in 54 (84%) and atypical in 10 patients (16%). Altogether 56 patients (87.5%) were operated on, most with lobectomy (82.1%). Forty eight patients were diagnosed in TNM stage I, two patients in stage II, four patients had mediastinal lymph

node metastases (stage III) and distant metastases were diagnosed in 6 patients (stage IV), 2 of whom had typical histology. At follow-up, 5 out of 64 patients had died of the disease (7.8%), two of them with typical histology. Five-year disease specific survival was 96% for patients with typical and 70% with atypical histology ($p < 0.05$).

Conclusion: BPCs usually behave as benign neoplasms, with excellent long-term survival after surgical removal. Metastases are more common in patients with atypical histology (40%), and their survival is worse. However patients with typical histology can metastasize (14.8%) and die from the disease. Therefore, histology (typical vs. atypical) can not be used with certainty to predict the clinical behaviour of these tumors.

Key words: Carcinoid, bronchopulmonary tumor, histology, atypical, typical, surgery, survival.

Correspondence: Tómas Guðbjartsson tomasgudbjartsson@hotmail.com

¹Hjarta- og lungnaskurðeild,
²rannsóknarstofu
Landspítala í meinafræði
³lungnadeild Landspítala,
⁴læknadeild HÍ

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Tómas Guðbjartsson,
hjarta- og lungnaskurðeild
Landspítala. Sími 5431000,
tomasgudbjartsson@hotmail.com

Tafla I. Samanburður á sjúklingum með dæmigerð og afbrigðileg krabbalíki í lungum á Íslandi 1955-2005. (Gefinn er upp fjöldi sjúklinga og prósentur í sviga).

| | Vefjafraði | | |
|------------------------------------|------------|-------------|-----------|
| | Dæmigerð | Afbrigðileg | Samtals |
| Konur (%) | 32 (59,3) | 10 (100) | 42 (65,6) |
| Meðalaldur | 47 | 59,7 | |
| Æxli staðsett utarlega í lunga (%) | 13 (24,1) | 2 (20) | 15 (23,4) |
| Æxlisstærð (cm) | 2,41 | 3,11 | |
| Eitilmeinvörp (%) | 6 (11,1) | 2 (20) | 8 (12,5) |
| Fjarmeinvörp (%) | 2 (3,7) | 4 (40) | 6 (9,4) |

Inngangur

Krabbalíki eru æxli sem eiga rætur sínar að rekja til taugainnkirtlafrumna (neuroendocrine cells) (1). Þessi æxli greinast oftast í kviðarholi, sérstaklega í botnlanga (2). Í fjórðungi tilfella greinast þau í lungum og/eða berkjum og eru þau oftast í kringum 2% af illkynja æxlum í lungum (1, 3).

Krabbalíki í lungum greinast í báðum kynjum og á öllum aldri. Yfirleitt vaxa þau hægt og staðbundið, en einnig er vel þekkt að þau meinverpist og er það helsta ástæða þess að þau eru flokkuð með illkynja æxlum. Meðferð felst í skurðaðgerð þar sem æxlið ásamt nærliggjandi lungnavef er fjarlægð (1, 4, 5). Krabbalíki eru oft miðlægt í lungum og getur þá þurft að grípa til umfangsmikilla skurðaðgerða til að komast fyrir þau.

Hefð er fyrir því að flokka krabbalíki í lungum í tvo flokka eftir vefjagerð; annars vegar dæmigerð og hins vegar afbrigðileg krabbalíki (6). Þessi flokkun er einn sterkasti forspárþáttur lífshorfa hjá þessum sjúklingum (1, 3, 4, 7, 8) en sjúklingar með afbrigðilega vefjagerð eru oftast með meinvörp og lífshorfur þeirra eru umtalsvert lakari. Vefjagerð þessara æxla hefur því verið notuð til að ákveða hversu umfangsmikla skurðaðgerð eigi að framkvæma (1, 5, 7, 9). Óvíst er þó hvort þessi skipting sé áreiðanleg og hvort vefjagerð sé örugg vísbending um klíniska hegðun þessara æxla.

Tilgangur þessarar rannsóknar var að rannsaka faraldsfræði krabbalíkisæxla á Íslandi en jafnframt kanna árangur meðferðar og afdrif sjúklinga út frá því hvort þeir greindust með dæmigerða eða afbrigðilega vefjagerð.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin er afturskyggn og var samþykkt af bæði Vísindasiðanefnd og Persónuvernd. Hún nær til allra greindra tilfella af krabbalíki í lungum á Íslandi á tímabilinu frá 1. janúar 1955 til 31. desember 2006. Tilfelli fundust í gegnum krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands en til að tryggja að öll tilfelli væri tekin með í rannsóknina var einnig leitað í greiningarskrám sjúkrahúsa

og gagnagrunni Rannsóknarstofu Landspítala í meinafræði (frá 1984).

Upplýsingar um sjúklinga fengust úr sjúkra-skrám. Skráðar voru eftirfarandi breytur; aldur, kyn, aðrir sjúkdómar (til dæmis hjarta- og lungna-sjúkdómar), reykingasaga og einkenni við greiningu. Tilviljanagreining var skilgreind sem æxli sem greindust án einkenna, langoftast vegna myndrannsóknna sem framkvæmdar voru vegna einkenna sem ekki var hægt að rekja til æxlis í lungum. Einnig var skráð staðsetning æxlis í lungum og stærð þeirra. Vefjasýni voru yfirfarin að nýju af sérfræðingi í meinafræði (HJÍ), án þess að hann hefði klínískar upplýsingar til hliðsjónar. Við vefjagreininguna var stuðst við nýjustu skilmerki sem gefin hafa verið út af Alþjóða heilbrigðismálastofnuninni (WHO) (10). Æxlunum var skipt í tvo flokka, dæmigerð og afbrigðileg samkvæmt eftirfarandi skilmerkjum. Í fyrrnefnda flokknum voru æxli sem einkennast af áberandi kirtilmynstri með hreiðrum og bjálkum af einsleitum frumum og kjörnum og þar sem færri en fimm frumuskiptingar sjást í 10 HPF-ljós-smásjáreiningum (high power field) og ekkert drep. Afbrigðilega vefjagerðin einkennist hins vegar af fleiri en fimm frumuskiptingum og drepi þar sem frumurnar raðast óskipulega og kjarnar eru misleitir (10, 11).

Æxlin voru stiguð afturvirk í samræmi við alþjóðlegt stigunarkerfi lungnakrabbameina frá 1999 (10). Stigunarrannsóknir fyrir aðgerð voru lungnamynd og tölvusneiðmyndir af brjóstholi auk tölvusneiðmynda af kviði eftir 1980. Einnig var stuðst við upplýsingar um berkjuspeglanir og miðmætisspeglanir sem gerðar höfðu verið. Jáeindaskanni (positron emission tomography, PET) var hins vegar ekki notaður við stigun í neinu tilfellanna.

Skurðaðgerðirnar voru yfirleitt í gegnum brjóstholsskurð á milli 4. og 5. rifbeins (posterolateral thoracotomy) og voru sjö skurðlæknar sem framkvæmdu aðgerðirnar. Skurðdauði var skilgreindur sem dauði innan 30 daga frá skurðaðgerð.

Við tölfræðilega útreikninga var notast við t-próf og Mann-Whitney próf. Marktæki miðast við p-gildi undir 0,05. Reiknaðar voru út lífshorfur (sjúkdómasértækar) samkvæmt aðferð Kaplan-Meier. Log-rank próf var notað til að bera saman lífshorfur mismunandi hópa. Útreikningar miðuðust annars vegar við aðgerðardag og hins vegar 31. desember 2006 en þá var kannað hvaða sjúklingar voru á lífi samkvæmt Þjóðskrá Hagstofu Íslands. Dánarorsakir þeirra sem höfðu látist voru skráðar og kannað hvort þeir höfðu látist úr krabbalíki í lungum. Meðaleftirlitstími (follow-up) var 142 mánuðir.

Niðurstöður

Alls greindust 64 sjúklingar með krabbalíki í lungum á þeim tíma sem rannsóknin náði til. Á sama tímabili greindust 3303 lungnakrabbamein á Íslandi og voru krabbalíkisæxlin því 1,9% af illkynja lungnaæxlum á þessu tímabili. Samtals greindust 22 karlar og 42 konur (hlutfall kk/kvk 0,53, $p < 0,05$) og var meðalaldur 49 ár (bil 16-86 ár) (tafla I). Aldursstaðlað nýgengi fyrir krabbalíki í lungum var 0,4/100.000 fyrir karla og 0,7/100.000 fyrir konur. Alls greindust tíu sjúklingar með afbrigðilega vefjagerð, allt konur. Meðalaldur hópsins með illkynja vefjagerð var 59,7 ár. Eftir því sem leið á tímabilið virtist nýgengi heldur aukast án þess þó að um marktækan mun væri að ræða á milli fimm ára tímabila.

Alls höfðu 21 af 64 sjúklingum (32,8%) sögu um reykingar. Samtals 45 sjúklingar greindust vegna einkenna og voru algengustu einkennin takverkur, hósti og endurteknar lungnasýkingar (tafla II). Þrír sjúklingar höfðu krabbalíkisheilkennt (carcinoid syndrome) og einn greindist með efri-holæðar heilkenni (vena cava superior syndrome). Önnur einkenni eru sýnd í töflu II. Nítján sjúklingar (29,7%) greindust fyrir tilviljun (það er án einkenna), oftast á lungnamynd sem tekin var vegna uppvinnslu annarra sjúkdóma. Æxlin voru staðsett í hægri lunga hjá 33 sjúklingum (52%) og í vinstra lunga hjá 31 (48%), en 49 þessara æxla voru miðlægt og 15 utar í lunganu.

Af 64 sjúklingum gengust 56 (88%) undir skurðaðgerð þar sem æxlið var fjarlægð. Algengasta aðgerðin var blaðnáam, eða hjá 46 sjúklingum, og voru 18 aðgerðanna hægri megin (5 í efra blaði, 5 í miðblaði, 8 í neðra blaði) og 17 vinstra megin (10 í efra blaði og 7 í neðra blaði). Hjá 11 sjúklingum þurfti að fjarlægja tvö lungnablöð í hægri lunga (bilobectomy) og fjórir sjúklingar gengust undir lungnabrottnám (pneumonectomy) vegna miðlægra æxla, í öllum tilvikum vinstra megin. Hjá fjórum sjúklingum var eingöngu gerður fleygskurður (wedge resection) og hjá tveimur var æxlið numið á brott án nærliggjandi lungnavefjar (enucleation/lumpectomy), í báðum tilvikum snemma á rannsóknartímabilinu (1961 og 1971). Átta sjúklingar fóru ekki í aðgerð, þar af sjö sem ekki var treyst í aðgerð vegna lélegs líkamlegs ástands og einn sem fékk lyfjameðferð vegna meinvarpa í lifur.

Heildartíðni fylgikvilla var 19,6%. Einn sjúklingur lést innan 30 daga frá aðgerð (skurðdauði 1,7%) og var dánarorsök alvarleg öndunarbilun (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Aðrir fylgikvillar eftir aðgerð voru sýking í skurðsári ($n=2$), dren sem festist í skurðsári ($n=1$), þindarlömun ($n=1$), viðvarandi loftleki í >7

Tafla II. Einkenni 45 sjúklinga sem greindust með krabbalíki á Íslandi 1955-2005. Hver sjúklingur getur haft fleiri einkenni samtímis. Nítján sjúklingar sem greindust fyrir tilviljun (einkennalausir) eru ekki sýndir.

| | n | % (n=45) |
|---|----|----------|
| Takverkur | 18 | 28,1 |
| Hósti | 17 | 26,6 |
| Lungnasýkingar/lungnabólga | 17 | 26,6 |
| Blóðhósti (hemoptysis) | 8 | 12,5 |
| Mæði | 3 | 4,7 |
| Krabbalíkisheilkennt (carcinoid syndrome) | 3 | 4,7 |
| Holæðar-heilkenni (vena cava superior syndrome) | 1 | 1,6 |

Tafla III. TNM-stigun 60 sjúklinga sem greindust með krabbalíki á Íslandi 1955-2005. (Gefinn er upp fjöldi sjúklinga og prósentur í sviga).

| | Vefjafraði | | |
|----------|------------|-------------|---------|
| | Dæmigerð | Afbrigðileg | Samtals |
| Stig I | 45 (83,3%) | 3 (30) | 48 (80) |
| Stig II | 0 | 2 (20) | 2 (3,3) |
| Stig III | 4 (7,4%) | 0 | 4 (6,7) |
| Stig IV | 2 (3,7%) | 4 (40) | 6 (10) |

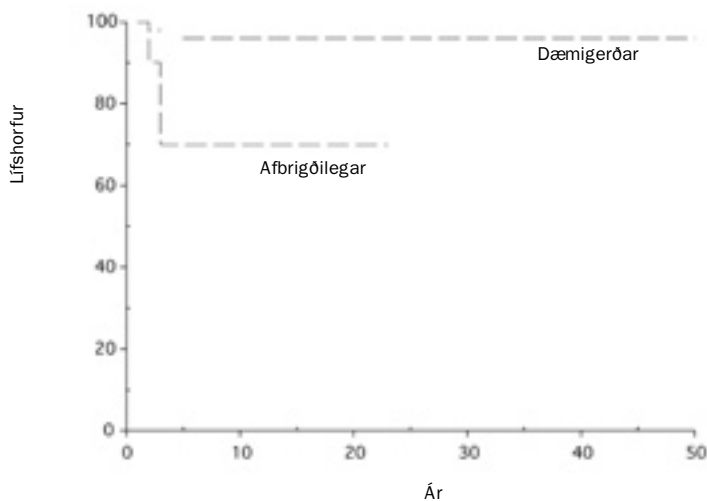
Tafla IV. Sjúklingar með meinvörp í lungnaeitlum (N1), miðmætiseitlum (N2) og fjarmeinvörp (stig IV) við greiningu krabbalíkis á Íslandi 1955-2005. (Gefinn er upp fjöldi sjúklinga með meinvörp af heildarfjölda sjúklinga með viðkomandi vefjagerð og prósentur innan sviga).

| | Vefjafraði | | |
|-------------------------|------------|-------------|---------|
| | Dæmigerð | Afbrigðileg | Samtals |
| Eitlar innan lunga (N1) | 3 (5,6) | 0 (0) | 3 (4,7) |
| Miðmætiseitlar (N2) | 4 (7,4) | 1 (10) | 5 (7,8) |
| Lifur | 3 (5,6) | 2 (20) | 5 (7,8) |
| Heili | 0 (0) | 1 (10) | 1 (1,6) |

daga hjá fimm sjúklingum. Einn sjúklingur þurfti að fara á hjarta- og lungnavél í aðgerðinni, en við töku æxlisins lokaði það fyrir hægri efri berkju og olli alvarlegum öndunarerfiðleikum.

Í töflu III er sýnd stigun æxlanna. Ekki var hægt að stiga fjögur tilfelli vegna þess að upplýsingar vantaði. Flestir greindust á stigi I, eða 48 sjúklingar (34 sjúklingar á stigi IA og 14 á stigi IB) og tveir á stigi IIB. Fjórir sjúklingar greindust með meinvörp í miðmætiseitlum (stig IIIA) og voru allir þessara sjúklinga með dæmigerða vefjagerð. Fjarmeinvörp greindust hjá öðrum sex sjúklingum (stig IV) og voru tveir þeirra með dæmigerða vefjagerð.

Alls fundust meinvörp hjá tólf sjúklingum innan þriggja mánaða frá greiningu en tveir þeirra greindust með fleiri en eitt meinvarp. Átta sjúklinganna með meinvörp voru með dæmigerða vefjagerð og fjórir afbrigðilega vefjagerð. Samanburður á sjúklingum með þessar tvær vefjagerðir er sýndur í töflu IV. Við eftirlit greindust aðrir tveir sjúklingar með meinvörp, annar ári frá aðgerð með afbrigðilega vefjagerð og meinvarp í miðmætiseitli og hinn fimm árum frá greiningu. Sá síðarnefndi var með dæmigerða vefjagerð og



Mynd 1. Lífshorfur (sjúkdóma sértækar) 64 sjúklinga eftir vefjagerð (dæmigerð og afbrigðileg) sem greindust með krabbalíki í lungum á Íslandi 1955-2006.

var hann greindur með endurtekið æxli í lunga, meinivörp í miðmætiseitlum auk fjarmeinvarpa.

Við eftirlit höfðu fimm af 64 sjúklingum látist úr sjúkdómnum (7,8%). Tveir þeirra höfðu liframeinvörp og var annar þeirra með dæmigerða vefjagerð. Einn sjúklingur hafði meinivörp í litla heila og annar greindist með efri holæðar heilkenni, báðir með afbrigðilega vefjagerð. Loks var einn sjúklingur með dæmigerða vefjagerð sem greindist með endurtekin meinivörp í lunga og dó úr meinivörpum í lifur.

Fimm ára lífshorfur (disease/cancer specific survival) voru 86% fyrir hópinn í heild og 96% fyrir sjúklinga með dæmigerða vefjagerð og 70% fyrir þá sem voru með afbrigðilega vefjagerð ($p < 0,05$) (mynd 1).

Umraeða

Þessi rannsókn náði til allra tilfella krabbalíkis í lungum á Íslandi frá 1955-2006 og sýnir að lífslíkur eru ágætar hér á landi. Árangur af skurðaðgerðum var góður og fimm árum frá greiningu voru 86% sjúklinga á lífi. Langtímahorfur voru sérstaklega góðar hjá sjúklingum með dæmigerða vefjagerð en 96% þeirra reyndust á lífi fimm árum eftir greiningu. Meðal sjúklinga með afbrigðilega vefjagerð voru 70% á lífi fimm árum eftir aðgerð ($p < 0,05$). Vefjagerð æxlis reyndist þó ekki óbrigðul við mat á klínískri hegðun þessara æxla. Þannig höfðu átta sjúklingar (14,8%) með dæmigerða vefjagerð meinivörp við greiningu og einn greindist með meinivörp fimm árum síðar. Tíðni meinvarpa var vissulega lægri en meðal tilfella með afbrigðilega

vefjagerð (40%). Niðurstöður okkar sýna þó að ekki er unnt að treysta því að krabbalíki með dæmigerða vefjagerð sýni af sér „góðkynja“ hegðun og þessi æxli geta meinverpst og leitt til dauða. Þá hefur nýlega verið sýnt fram á að eitilmeinvörp í miðmæti (3, 10, 12, 13) séu ekki síður sterkur forspárþáttur hvað varðar lífshorfur en afbrigðileg vefjagerð (3, 7, 13, 14) og er það í samræmi við niðurstöður þessarar rannsóknar.

Niðurstöðum okkar ber saman við fjölda erlendra rannsókna þar sem fimm ára lífshorfur eru oftast á bilinu 78-90% fyrir hópinn í heild (1, 3, 4, 7, 8), 87-100% fyrir sjúklinga með dæmigerða vefjagerð (3-5, 7, 14) og 44-78% fyrir sjúklinga með afbrigðilega vefjagerð (3-5, 7, 8, 14, 15). Afbrigðileg vefjagerð hefur því marktækt verri horfur og munar allt að 20-30% í fimm ára lífshorfum samanborið við dæmigerða vefjagerð (1, 3-5, 7, 8, 14, 15).

Vefjagreining dæmigerðs krabbalíkis er yfirleitt án vandkvæða en fyrir afbrigðileg krabbalíki eru mismunagreiningar fleiri, svo sem önnur sjaldgæfari æxli af taugainnkirtlafrumu-uppruna og jafnvel lungnakrabbamein af smáfrumugerð.

Nýgengi krabbalíkis í lungum á Íslandi er svipað og í nágrannalöndum okkar (15). Sama er að segja um hlutfall krabbalíkis af öllum illkynja æxlum í lungum (1,9%), en í flestum rannsóknum er þetta hlutfall í kringum 2% (bil 2-5%) (1-3, 16). Tilhneiging var til aukningar í nýgengi þegar leið á rannsóknartímabilið. Svipuð þróun hefur sést erlendis (6, 15) og skýrist líklega að stórum hluta af aukningu á tilviljanagreindum tilfellum, aðallega vegna vaxandi notkunar myndrannsókna á brjóstholi og þá sérstaklega tölvusneiðmynda (16). Í þessari rannsókn greindist þriðji hver sjúklingur fyrir tilviljun sem er svipað hlutfall og í nýlegum erlendum rannsóknum (3, 7, 16).

Þessi rannsókn nær til allra tilfella sem greindust á landinu í rúmlega hálfra öld. Okkur er ekki kunnugt um aðrar rannsóknir á krabbalíki í lungum sem ná til heillar þjóðar á svo löngu tímabili. Einnig er styrkur rannsóknarinnar að leitað var að tilfellum í þremur mismunandi skráum sem minnkar líkur á því að tilfelli vanti í rannsóknina. Þarna vegur þyngst krabbameinskrá Krabbameinsfélags Íslands en þar eru skráð öll krabbamein sem greinst hafa á Íslandi frá 1955 (17). Því verða nýgengistölur sem reiknaðar eru út í þessari rannsókn að teljast áreiðanlegar.

Meðalaldur sjúklinga við greiningu var 49 ár sem er sambærilegt við aðrar rannsóknir (3, 4, 7, 8, 16). Sama á við um hærri meðalaldur hópsins með afbrigðilega vefjagerð en þeir reyndust rúmlega 10 árum eldri en sjúklingar með dæmigerða vefjagerð (1, 7, 15, 16). Þetta er þó ekki algilt og til eru

rannsóknir þar sem meðalaldur fyrir báðar vefjagerðir er svipaður (3, 14). Helmingi fleiri konur greindust en karlar og er þetta kynjahlutfall einnig í samræmi við fjölda annarra rannsókna (4, 8, 16) enda þótt til séu rannsóknir þar sem karlar eru í meirihluta (3, 5, 7).

Algengstu einkennin voru takverkur, hósti og endurteknar lungnasýkingar. Krabbalíki eru oft staðsett miðlægt í lunganu (3, 5, 7, 9, 16) eins og var raunin í 78% tilfella í þessari rannsókn. Æxlin er því oft hægt að sjá við berkjuspeglun og þar sem þau vaxa inn í holrúm berkjunnar er auðvelt að taka úr þeim sýni. Þó er rétt að hafa í huga að töluvert getur blætt úr þessum æxlum og því rétt að fara varlega við sýnatöku (9).

Blaðnám var langalgengasta aðgerðin hér á landi eða í 82% tilfella. Fylgikvillar voru oftast minniháttar en einn sjúklingur lést úr öndunarbilun eftir aðgerð. Fjórir sjúklingar gengust undir lungnabrottnám og var í öllum tilvikum um miðlæg æxli að ræða þar sem ekki var unnt að framkvæma minni aðgerð. Í einu tilviki var framkvæmt svokallað „erma-blaðnám“ („sleeve-lobectomy“) en þau er hægt að framkvæma í völdum tilvikum í stað lungnabrottnáms þegar um miðlæg æxli er að ræða í efri blöðum lungna (5, 9, 14). Þá er auk hefðbundins blaðnáms fjarlægður bútur úr meginberkju og berkjuendarnir saumaðir saman. Aðgerðin er vandasöm en langtímafylgikvillar virðast færri og lífsgæði sjúklinga meiri en við lungnabrottnám (1, 12, 18, 19).

Í tveimur tilvikum var æxlið fjarlægt án nærliggjandi lungnavefjar (enucleation/lumpectomy). Ekki er lengur mælt með þessari aðgerð en hafa verður í huga að þessir einstaklingar voru skornir á árunum 1961 og 1971. Þó er athyglisvert að báðir þessir sjúklingar eru á lífi í dag og hafa ekki greinst með endurtekinn sjúkdóm.

Þegar æxli liggja utarlega í lunganu hefur verið mælt með fleygskurði í þorra tilfella (4, 9, 20) en í tilfellum þar sem illkynja afbrigði sést við sýnatöku (til dæmis stungusýnum eða sýni við berkjuspjeglun) beri að framkvæma blaðnám og um leið fjarlægja eitla úr miðmæti (1, 3, 12, 13) Þótt í þessari rannsókn hafi ekki verið bornar saman mismunandi skurðaðgerðir við krabbalíki í lungum gefa niðurstöður okkar óbeint til kynna að fleygskurður án eitlasýnatöku sé ófullnægjandi aðgerð, enda erfitt að segja til um hvaða sjúklingar hafi útbreiddan sjúkdóm út frá vefjagerð einni saman. Við blaðnám fylgir töluvert með af lungnavef umhverfis æxlið auk N1 eitla í miðju lungans. Við meðferð annarra lungnakrabbameina (til dæmis flöguþekju- og slímfrumukrabbameina) hefur verið sýnt fram á þrefalt lægri tíðni endurtekinna krabbameina í sama lunga með blaðnámi í

samanburði við fleygskurð (21). Í erlendum rannsóknum hefur verið sýnt fram á mikilvægi þess að N1-eitlar fylgi með í sýninu en meinvörp í þeim geta fundist í allt að 20% tilvika (3).

Sjúklingar eru tiltölulega fáir í þessari rannsókn og verður það að teljast veikleiki. Helsti gallinn við rannsóknina er þó sá að gögn um stigun eru afturvirk og auk þess breyttist stigun sjúklinga á rannsóknartímabilinu, til dæmis var ekki farið að nota tölvusneiðmyndir hér á landi fyrr en upp úr 1980. Þetta gæti hugsanlega valdið því að sjúklingar sem greindust fyrir 1980 hafi verið greindir á of lágum stigum. Auk þess var miðmætisspeglun ekki gerð með skipulögðum hætti á rannsóknartímabilinu, líkt og tíðkast í dag. Af þessum sökum er erfitt að draga ályktanir um áhrif meinvarpa í miðmætiseitlum á horfur sjúklinga. Tíðni meinvarpa í miðmætiseitlum í rannsókn okkar var 7,4% meðal sjúklinga með dæmigerða vefjagerð og 30% meðal sjúklinga með afbrigðilega vefjagerð. Niðurstöður okkar eru þó í samræmi við erlendar rannsóknir þar sem tíðni eitilmeinvarpa í miðmæti er oft á bilinu 18-21% fyrir sjúklinga með afbrigðilega vefjagerð og 3-5% sjúklinga með dæmigerða vefjagerð (3, 7, 14). Í þessum rannsóknum var miðmætisspeglun einnig beitt í völdum tilvikum, til dæmis þar sem stækkaðir eitlar sáust á tölvusneiðmyndum. Sumir eru þó þeirrar skoðunar að framkvæma eigi miðmætisspeglun hjá öllum sjúklingum með krabbalíki í lungum, óháð vefjagerð (1, 3, 13). Jáeindaskanni getur einnig verið mjög öflugt tæki til stigunar í þessum sjúkdómi, og þá ekki síst til að greina meinvörp (22). Slíkt tæki er þó ekki til hér á landi og er brynt að bæta úr því, og þá ekki síður fyrir uppvinnslu sjúklinga með hefðbundið lungnakrabbamein.

Hjá sjúklingum með eitilmeinvörp í miðmætiseitlum eða ófullnægjandi brottnám í aðgerð hefur verið beitt geislameðferð sem viðbótarmeðferð við skurðaðgerð. Engar framvirkar slembaðar rannsóknir hafa þó verið gerðar og árangur er umdeildur (23). Ýmis krabbameinslyf hafa verið reynd við útbreidd krabbalíkisæxli frá lungum en með takmörkuðum árangri auk þess sem þessar rannsóknir hafa yfirleitt verið smáar. Þó virðist tveggja lyfja meðferð með Streptozotocin og Doxorubicin eða Cis-Platinum og Etoposide gefa betri svörun en Interferon-alpha og lyf sem bindast sómatóstatín viðtökum (24). Temozolomide eitt sér virðist einnig lofa góðu sem viðbótarmeðferð (25). Engu að síður er ljóst að til þess að fullnægjandi svör fáist hvað varðar árangur geisla- og krabbameinslyfjameðferðar í þessum sjaldgæfu æxlum þurfa að koma til stórar slembaðar fjölsetrarannsóknir.

Lokaorð

Krabballíki í lungum hegða sér oftast eins og góðkynja æxli og langtíma lífshorfur þessara sjúklinga eru yfirleitt mjög góðar. Sjúklingar með afbrigðilega vefjagerð eru oftast með útbreiddan sjúkdóm og lífshorfur þeirra eru marktækt verri. Hins vegar geta sjúklingar með dæmigerð krabballíki einnig haft meinvörp (14,8%) og sjúkdómurinn leitt til dauða. Þess vegna getur vefjagerð þessara æxla ekki talist áreiðanleg til að spá fyrir um klíniska hegðun þeirra og margt bendir til þess að miðmætisspeglun og jáeindaskönn séu mikilvæg við mat á horfum.

Pakkir

Skurðlæknarnir Hörður Alfreðsson og Bjarni Torfason fá þakkir fyrir klínískar upplýsingar, Helgi Sigvaldason verkfræðingur fyrir tölfraeðiaðstoð og Gunnhildur Jóhannsdóttir fyrir aðstoð við öflun upplýsinga. Rannsóknin var styrkt af Vísindasjóði Landspítala.

Heimildir

1. Rea F, Rizzardi G, Zuin A, et al. Outcome and surgical strategy in bronchial carcinoid tumors: single institution experience with 252 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 186-91.
2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-59.
3. Cardillo G, Sera F, Di Martino M, et al. Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1781-5.
4. Ferguson MK, Landreneau RJ, Hazelrigg SR, et al. Long-term outcome after resection for bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 156-61.
5. Carretta A, Ceresoli GL, Arrighi G, et al. Diagnostic and therapeutic management of neuroendocrine lung tumors: a clinical study of 44 cases. *Lung Cancer* 2000; 29: 217-25.
6. Hage R, de la Riviere AB, Seldenrijk CA, van den Bosch JM. Update in pulmonary carcinoid tumors: a review article. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 697-704.
7. Filosso PL, Rena O, Donati G, et al. Bronchial carcinoid tumors: surgical management and long-term outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 303-9.
8. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001; 119: 1647-51.
9. Marty-Ane CH, Costes V, Pujol JL, Alauzen M, Baldet P, Mary H. Carcinoid tumors of the lung: do atypical features require aggressive management? *Ann Thorac Surg* 1995; 59:78-83.
10. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
11. el-Naggar AK, Ballance W, Karim FW, et al. Typical and atypical bronchopulmonary carcinoids. A clinicopathologic and flow cytometric study. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 828-34.
12. Ducrocq X, Thomas P, Massard G, et al. Operative risk and prognostic factors of typical bronchial carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1410-4.
13. Mineo TC, Guggino G, Mineo D, Vanni G, Ambrogi V. Relevance of lymph node micrometastases in radically resected endobronchial carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 428-32.
14. Garcia-Yuste M, Matilla JM, Alvarez-Gago T, et al. Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a Spanish Multicenter Study. Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 258-63.
15. Skúladóttir H, Hirsch FR, Hansen HH, Olsen JH. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer* 2002; 37: 127-35.
16. El Jamal M, Nicholson AG, Goldstraw P. The feasibility of conservative resection for carcinoid tumours: is pneumonectomy ever necessary for uncomplicated cases? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 301-6.
17. Jónasson JG. Krabbamein á Íslandi. Krabbameinsfélag Íslands, 2004.
18. Cerfolio RJ, Deschamps C, Allen MS, Trastek VF, Pairolero PC. Mainstem bronchial sleeve resection with pulmonary preservation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1458-62; discussion 1462-3.
19. Tastepe AI, Kurul IC, Demircan S, Liman ST, Kaya S, Cetin G. Long-term survival following bronchotomy for polypoid bronchial carcinoid tumours. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14: 575-7.
20. Stamatis G, Freitag L, Greschuchna D. Limited and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumour. Report on 227 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4: 527-32; discussion 533.
21. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-22; discussion 622-3.
22. Acker MR, Burrell SC. Utility of 18F-FDG PET in evaluating cancers of lung. *J Nucl Med Technol* 2005; 33: 69-74; quiz 75-7.
23. Perkins P, Kemp BL, Putnam JB, Jr., Cox JD. Pretreatment characteristics of carcinoid tumors of the lung which predict aggressive behavior. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 285-8.
24. Granberg D, Eriksson B, Wilander E, et al. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol* 2001; 12: 1383-91.
25. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2986-91.