

<https://helda.helsinki.fi>

---

## Keuhkon karsinoidikasvaimet ja suomalaisen aineiston löydökset

Vesterinen, Tiina

2021

---

Vesterinen , T & Knuutila , A 2021 , ' Keuhkon karsinoidikasvaimet ja suomalaisen aineiston löydökset ' , Duodecim , Vuosikerta. 137 , Nro 2 , Sivut 157-164 . <  
<https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16032.pdf> >

---

<http://hdl.handle.net/10138/339442>

---

publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

Tiina Vesterinen ja Aija Knuuttila

## Keuhkon karsinoidikasvaimet ja suomalaisen aineiston löydökset

Keuhkokarsinoidit ovat harvinaisia keuhkojen neuroendokriinisiä kasvaimia, jotka kuuluvat WHO-luokituksen mukaan pahanlaatuisten keuhkokasvainten ryhmään. Niiden esiintyvyys on viime vuosikymmenten aikana lisääntynyt. Tämä johtuu ainakin osittain tarkentuneesta diagnostiikasta, kun kuvantamismenetelmät ovat kehittyneet ja niiden käyttö lisääntynyt. Keuhkokarsinoidit jaetaan morfologiansa perusteella tyypillisiin ja atyyppisiin karsinoideihin. Potilaat ovat diagnoosihetkellä verrattain nuoria, keskimäärin 50-vuotiaita, eikä kasvaimen kehittymisellä ole havaittu olevan yhteyttä tupakointiin. Keuhkokarsinoideista suurin osa on oireettomia, ja kasvain todetaankin sattumalöydöksenä muun syyn takia tehdyssä kuvantamistutkimuksessa. Ensisijainen hoito on leikkaushoito. Keuhkokarsinoidipotilaan ennuste on yleensä hyvä.

**K**arsinoidikasvaimien katsotaan olevan lähtöisin diffuusin neuroendokriinisen järjestelmän soluista, joita on ympäri kehoa. Tavallisimmin karsinoidikasvaimia esiintyy ruuansulatuskanavan alueella (noin 65 %), mutta keuhkot ovat seuraavaksi yleisin paikka (noin 25 %) (1). Loppujen 10 %:n lähtöpaikka on muualla tai tuntematon.

Keuhkokarsinoidit ovat harvinaisia, sillä keuhkosyövistä 1–2 % on niitä (2). Ilmaantuvuudeksi on eri puolilla maailmaa arvioitu 0,5–1,5 tapausta per 100 000 henkilöä per vuosi (3,4). Viime vuosikymmenten aikana tapausmäärät ovat lisääntyneet, kun histologiset ja kuvantamismenetelmät ovat kehittyneet ja niiden käyttö lisääntynyt (5). Myös Suomessa keuhkokarsinoidien ilmaantuvuus on kaksinkertaistunut, vaikka keuhkosyöpien kokonaisilmaantuvuus on pienentynyt vuosina 1990–2016 (KUVA 1) (6). Suomessa todetaan vuosittain noin 2 700 keuhkosyöpää, joista 30–40 (1 %) on keuhkokarsinoideja.

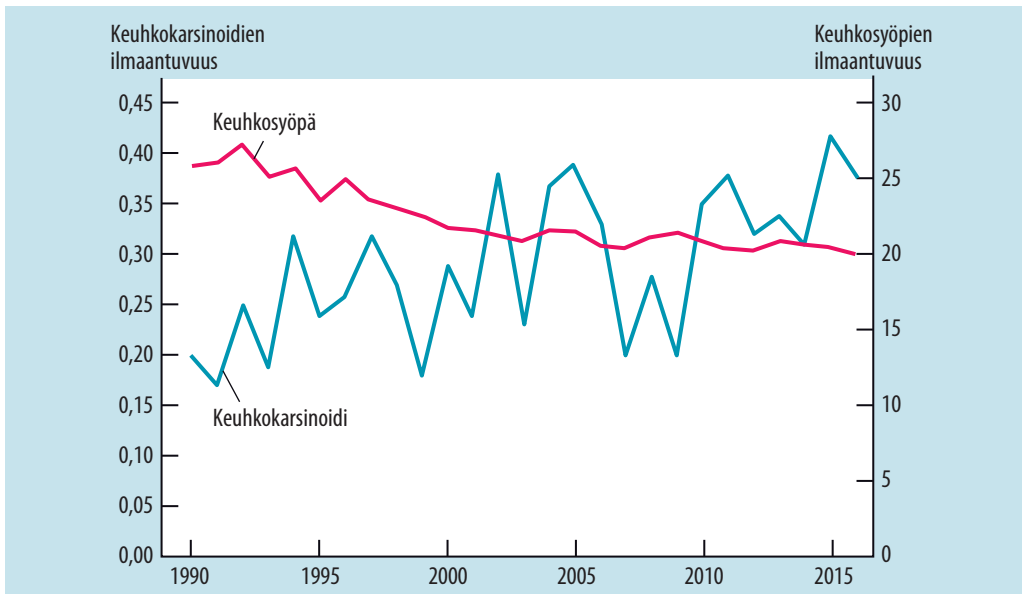
### Luokittelu

Maailman terveysjärjestö WHO:n luokituksen mukaisesti keuhkon karsinoidikasvaimet kuu-

lut keuhkon neuroendokriinisiin kasvaimiin (NET) yhdessä pienisoluisen karsinooman ja suurisoluisen neuroendokriinisen karsinooman kanssa (7). Keuhkokarsinoidit jaetaan morfologiansa perusteella tyypillisiin ja atyyppisiin karsinoideihin, jotka molemmat ovat selvästi vähemmän pahanlaatuisia kuin muut keuhkojen neuroendokriiniset kasvaimet.

Keuhkokarsinoidikasvainsolut ovat pääosin pieniä ja keskenään samankaltaisia, ja niillä on hienojakoinen granulaarinen solulima. Morfologisesti solut ovat usein järjestyneet organoideiksi tai trabekulaarisesti, mutta myös rosettien muodostumista sekä papillaarista, pseudoglandulaarista ja follikulaarista kasvutapa voidaan nähdä. Tyypillisessä karsinoidissa todetaan alle kaksi mitoosia 2 mm<sup>2</sup>:n alueella eikä lainkaan kuoliota (KUVA 2 A). Atyyppisessä karsinoidissa mitooseja on vähintään kaksi 2 mm<sup>2</sup>:n alueella tai kuoliota (KUVA 2 B). Diagnostisena kriteerinä pidetään kasvaimen vähintään 5 mm:n läpimittaa. Tätä pienemmät muutokset luokitellaan DIPNECH:iksi (diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia).

Erotusdiagnostisia vaihtoehtoja ovat pieni-soluinen keuhkosyöpä, jossain muualla sijait-



**KUVA 1.** Keuhkosyövän ja keuhkokarsinoidien ilmaantuvuus Suomessa vuosina 1990–2016 per 100 000 henkilöä.

sevan neuroendokriinisen kasvaimen keuhkoetäpesäke, keuhkon paragangliooma sekä medullaarisen kilpirauhassyövän keuhkoetäpesäke. Kudosnäytteestä tehtäviä immunohistokemiallisia tutkimuksia voidaan käyttää hyväksi erotusdiagnostiikassa.

Toisin kuin useiden muiden neuroendokriinisten kasvainten, keuhkokarsinoidien luokittelu ei perustu kasvaimen Ki-67-proliferaatioindeksiin määritykseen. Tällä immunohistokemiallisella analyysillä voidaan kuitenkin sulkea pois pienisoluisen keuhkosyövän mahdollisuus: pienisoluisen keuhkosyövän Ki-67-proliferaatioindeksi on yli 50 %, karsinoidikasvaimen enintään 20 % (8).

## Epidemiologia ja etiologia

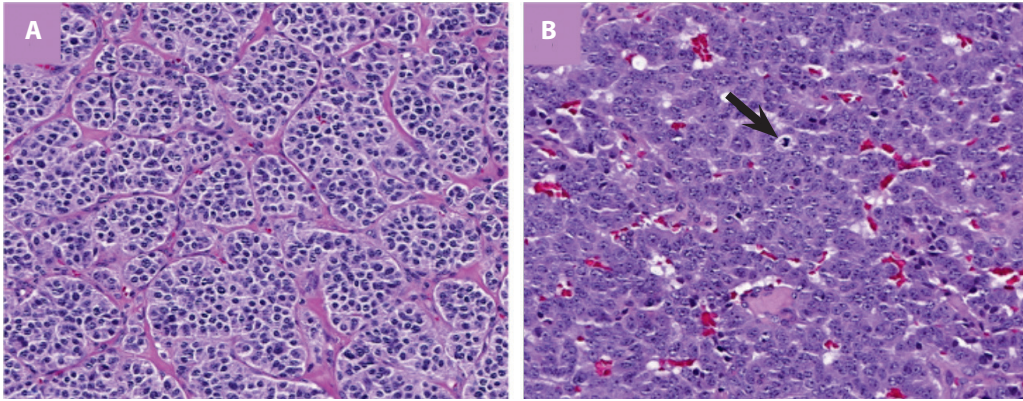
Kaikista keuhkokarsinoidipotilaista noin kaksi kolmasosaa on naisia (9). Sen sijaan atyyppisten karsinoidien osalta sukupuolijakaumassa ei ole eroja (10). Potilaat ovat diagnosoitavilla verrattain nuoria, keskimäärin 50-vuotiaita (11). Keuhkokarsinoidikasvaimia todetaan myös lapsilla, ja ne ovatkin lasten yleisimpiä primaarisia keuhkokasvaimia (12).

Keuhkokarsinoidien kehittymisen ei ole yleensä havaittu liittyvän tupakointiin tai asbes-

tialtistukseen, mutta pienessä 14 potilaan sarjassa atyyppistä karsinoidia tavattiin enemmän tupakoijilla (13,14). Useimmat kasvaimet ovat sporadisia. Perinnöllinen alttius keuhkokarsinoidille on havaittu vain MEN 1 -oireyhtymää (tyypin 1 multippeli endokriininen neoplasia) sairastavilla potilailla (15).

Keuhkokarsinoidikasvainten ajateltiin aiemmin saavan alkunsa keuhkoputken limakalvon neuroendokriinisistä soluista, Kulchitskyn soluista, mutta uusimmassa WHO-luokituksessa tämä määritelmä on kumottu (7). Keuhkojen neuroendokriinisten solujen hyperplasia (DIPNECH), joka voi olla reaktiivista ja liittyä esimerkiksi kroonisiin keuhkosairauksiin tai ulkoisiin ärsykkeisiin kuten tupakansavuun, on kuitenkin määritelty luokituksessa preinvasiiviseksi leesioksi osalle keuhkokarsinoideja. DIPNECH-löydökset ovat harvinaisia.

Keuhkokarsinoideissa on rinnakkaisseksensoinnin perusteella todettu esiintyvän hyvin vähän somaattisia mutaatioita: 0,4–1,6 per miljoona emäsparia (16–18). Yleisimmän mutaatioita on havaittu signaaliareilla, jotka vaikuttavat kromatiinin muokkaukseen (kromatin remodeling). Näitä mutaatioita havaitaan 35–50 %:ssa kasvaimista (16,17,19). Keuhkosyöpään liittyviä *TP53*-, *RB1*-, *EGFR*-, *KRAS*- ja



**KUVA 2.** A) Tyypillinen karsinoidi, jonka kasvutapa on organoidi. B) Atyyppinen karsinoidi, jossa mitoosi (nuoli).

*ALK*-mutaatioita tavataan keuhkokarsinoideissa vain harvoin (16,20).

Kasvaimen genomien profiloinnin avulla voitaneen kuitenkin tulevaisuudessa kuvata tarkemmin keuhkokarsinoidien alatyyppejä sekä löytää kliinisesti merkityksellisiä alaryhmiä, kuten tuore tutkimus ensimmäistä kertaa osoitti (21). Tässä tutkimuksessa kasvaimet, jotka morfologisesti näyttivät keuhkokarsinoideilta, olivat molekulaarisesti sekä kliiniseltä kuvaltaan lähempänä suurisoluisia neuroendokriinistä karsinoomaa kuin karsinoidia.

## Oireet ja diagnostiikka

Suurin osa keuhkokarsinoideista on oireetomia ja todetaan sattumalöydöksenä muun syyn takia tehdyssä kuvantamistutkimuksessa. Tavallisimmat oireet ovat yskä, toistuvat keuhkoinfektiot, veriyskä, hengenahdistus ja hengityksen vinkuminen (22). Koska keuhkokarsinoidit voivat erittää biologisesti aktiivisia peptidejä, kuten serotoniinia tai kortikotropiinia (ACTH), muutamalla prosentilla potilaita todetaan karsinoidioireyhtymän oireita tai löydöksiä (kohtauksittainen punastuminen, ripuli, hengityksen vinkuminen ja fibroottinen sydänlähän vaurio) tai ektooppinen Cushingin oireyhtymä (22,23). Keuhkokarsinoidien yhteydessä karsinoidioireyhtymän oireet ja löydökset ovat kuitenkin hyvin harvinaisia verrattuna ruuansulatuskanavan neuroendokriinisiin kasvaimiin (alle 5 % vs 30–40 %) (22). Sen sijaan ektooppisen Cushingin oireyhtymän aiheuttaja

on neuroendokriinisista kasvaimista useimmiten keuhkokarsinoidi (24).

Useimmiten keuhkojen natiiviröntgenkuva herättää epäilyn keuhkokarsinoidikasvaimesta. Varjoainetehosteisessa tietokonetomografiassa havaitaan homogeenisesti varjoainetehostunut, tyypillisesti 2–5 cm:n kokoinen kasvain. Keuhkokarsinoidi ei ole radiologisesti varmuudella erotettavissa muista keuhkokasvaimista. Se kasvaa melko usein keuhkoputkensisäisesti, jolloin siitä voidaan saada bronkofiberoskopiolla kudospäyte.

Bronkofiberoskopiassa keuhkokarsinoidi näyttäytyy sileäpintaisena, pyöreähkönä ja verkkäänä kasvaimena, joten biopsian ottamiseen liittyy verenvuotoriski. Histologisen kudospäytteen perusteella voidaan asettaa keuhkokarsinoididiagnoosi, vaikka jako alatyyppeihin, tyypilliseen ja atyyppiseen karsinoidiin, vaatii suuremman kasvainnäytteen histologisen analyysin.

Plasman kromograniniini A -pitoisuuden määrittäminen voi antaa viitteitä neuroendokriinisestä kasvaimesta. Keuhkokarsinoidipotilaiden osalta kromograniniini A:n diagnostinen herkkyys on 3–35 %:n ja tarkkuus 5–94 % (25). Näin ollen se ei sovellu primaaridiagnostiikkaan ja toimii vain harvoin taudin seurannassakaan jännöstaudin tunnistamisessa. PCR-pohjaisella NETest-menettelällä voidaan määrittää verinäytteestä neuroendokriiniselle kasvaimelle tyypillinen lähetti-RNA-profiili (26). NETestin avulla ei kuitenkaan voida tunnistaa, mistä neuroendokriininen kasvain on lähtöisin, eikä testi ole laajalti kliinisessä käytössä.

## Ydinasiat

- ▶ Keuhkokarsinoidit ovat harvinaisia keuhkojen neuroendokriinisiä kasvaimia.
- ▶ Kasvaimet jaetaan histologisesti tyypillisiin ja atyyppisiin karsinoidiin, joista jälkimmäiset ovat selvästi aggressiivisempia.
- ▶ Leikkaus on ensisijainen hoito.
- ▶ Uusiutuneen tai levinneen taudin hoidossa voidaan käyttää somatostatiinianalogeja, peptidireseptoriradionuklidihoidoa, solunsalpaajia ja sädehoitoa.

Koska keuhkokarsinoidikasvainsolut useimmiten ilmentävät solukalvolla somatostatiinireseptoreita, etenkin kasvaimen levinneisyyden selvittämiseen käytetään somatostatiinireseptoreiden positroniemissiotomografia-tietokonetomografiaa (PET-TT) aiemman somatostatiinireseptorien gammakuvauksen sijaan. Etäpesäkkeitä voidaan nähdä muun muassa maksassa, luustossa, imusolmukkeissa, aivoissa, lisämunuaisessa ja haimassa.

## Hoito

Keuhkokarsinoidien ensisijainen hoito on leikkaus, johon potilaista 85–93 % päätyy (22,27,28). Kirurginen toimenpide riippuu kasvaimen sijainnista, koosta ja alatyypistä sekä potilaan soveltuvuudesta leikkaukseen. Leikkaustekniikoita ovat muun muassa keuhkolohkon tai -jakkeen poisto ja sleeve-resektio.

Jääleiketutkimusta resektiomarginaalien määrittämiseksi suositellaan erityisesti keuhkokudosta säästävien leikkaustekniikoiden yhteydessä. Paikallisten imusolmukkeiden poistoa suositellaan, koska etenkin atyyppisissä karsinoideissa ilmenee levinneisyyttä imusolmukkeisiin. Ellei leikkaus ole mahdollinen, voitaneen harkita stereotaktista sädehoitoa, joka pienessä kymmenen potilaan aineistossa hidasti kasvaimen kasvua (29).

Liitännäishoidosta leikkauksen jälkeen ei ole vahvaa näyttöä, eikä yksiselitteisesti tehokkaita

lääkkeitä tunnetta. Hoitosuositukset vaihtelevat tältä osin. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) suosittelee harkitsemaan sispaltiini ja etoposidi-, karboplatiini ja etoposidi- tai temotsolomidihoidoa sädehoidon kanssa tai ilman potilaille, joilla on levinneisyysasteen IIIA atyyppinen karsinoidi (30). Levinneisyysasteella IIIA tarkoitetaan tilannetta, jossa primaarikasvain on kooltaan enintään 5 cm ja todetaan saman puolen välikarsinan imusolmukelevinneisyys tai primaarikasvain on kooltaan yli 5 cm ja todetaan saman puolen hilusalueen imusolmukelevinneisyys (31).

European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) puolestaan suosittelee liitännäishoitoa niille atyyppista karsinoidia sairastaville potilaille, joilla on todettu imusolmuke-etäpesäke, erityisesti jos kasvainkudoksen proliferaatioindeksi on suuri (22). ENETS ei kuitenkaan anna suositusta käytettävistä lääkaineista eikä määrittele raja-arvoa suurelle proliferaatioindeksille. Leikkausta edeltävän esiliitännäishoidon hyöty on osoittamatta, eikä sitä suositella.

**Levinneen taudin hoito.** Keuhkokarsinoidien uusiutuminen primaarileikkauksen jälkeen tai etäpesäkkeisen taudin syntyminen liittyy vahvasti kasvaimen alatyyppiin. Tyypillisistä karsinoideista 2–4 % uusiutuu tai lähettää etäpesäkkeitä, atyyppisistä kasvaimista vastaavasti 7–26 % (8). Mikäli potilasta ei voida leikata kasvaimen levinneisyyden tai muiden potilaasta johtuvien syiden vuoksi, suositusten mukainen hoito on somatostatiinialogilääkitys (22,30). Sen tehon hiipuessa voidaan antaa peptidireseptoriradionuklidihoido (PRRT) <sup>177</sup>lutetium-DOTA-peptidillä niille potilaille, joille somatostatiinireseptorien PET-TT osoittaa vahvat kertymät.

Etäpesäkkeisen taudin hoitoa solunsalpaajilla (esimerkiksi platinan ja etoposidin yhdistelmä) voidaan yrittää, mutta suurin osa karsinoidikasvaimista on niille varsin resistenttejä, ja hoitovasteen taudin etenemisen hidastumisena saavuttaa alle kolmannes potilaista (31). Sädehoitoa voidaan käyttää luusto- ja aivoetäpesäkkeiden oireita lievittävänä hoitona. Samoin maksaetäpesäkkeitä voidaan tietyissä tapauksissa leikata oireiden hillitsemiseksi ja myös ennusteen parantamiseksi (22).

**TAULUKKO 1.** European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) suosittelemat keuhkokarsinoidipotilaiden seuranta-protokollat.

Tutkimus	Tyypillinen karsinoidi	Atyyppinen karsinoidi
Keuhkojen röntgenkuvaus	3 kk ja 6 kk leikkauksesta, tämän jälkeen vuosittain	
Tietokonetomografia	Kolmen vuoden välein	3 kk leikkauksen jälkeen, tämän jälkeen puolivuositain viiden vuoden ajan. Viiden vuoden jälkeen vuosittain.
Somatostatiinireseptoreiden gammakuvaus <sup>1</sup>	Vuosi leikkauksesta, tämän jälkeen tarvittaessa	Vuosi leikkauksesta, tämän jälkeen tarvittaessa

<sup>1</sup>Suomessa käytössä pääosin somatostatiinireseptorien PET-TT gammakuvausten sijaan

Everolimuusin (suun kautta otettava mTORin estäjä) tehoa selvitettiin RADIANT-4 tutkimuksessa, johon osallistui 90 keuhkokarsinoidipotilasta (32). Everolimuusia saaneiden tauti eteni keskimäärin 5,6 kk myöhemmin kuin lumetta saaneiden. Lisäksi 58 %:lla everolimuu-sipotilaista kasvain pieneni, kun lumeryhmässä vastaava luku oli 13 %. Everolimuusilla ei ole Suomessa lääkekorvattavuutta keuhkokarsinoidien hoitoon.

Immuuniaktivaation vapauttajan, PD-1-vas-ta-aine pembrolitsumabin, tehoa ja haittavaikutuksia neuroendokriinisten kasvainten hoidossa on selvitetty kahdessa pienessä, 41 ja 107 potilaan tutkimuksessa. Potilaiden kasvaimet olivat lähtöisin joko ruuansulatuskanavasta, haimasta tai keuhkoista (33,34). Tutkimuk-sissa osittaisen hoitovasteen saavutti 4–10 % potilaista eikä 60–70 %:lla tauti hoidon aikana edennyt (stable disease). Vakavia haittavaiku-tuksia ilmeni 20–30 %:lla. Näissä tutkimuk-sissa pembrolitsumabista saatu hyöty neuroendo-kriinisten kasvainten hoidossa oli siis marginaa-linen.

## Seuranta

Suosituksen mukainen radikaalileikkauksen jälkeinen seuranta-aika on pitkä, jopa 10–15 vuotta, sillä erityisesti atyyppisten karsinoidien on todettu uusiutuvan varsin myöhään primaarikasvaimen poiston jälkeen (35). Tavallisia taudin uusiutumipaikkoja ovat maksa, välikarsina, vatsaontelon imusolmukkeet, keuhkot ja luusto. Myös aivoetäpesäkkeitä todetaan. Seurantatutkimuksina kuvantamistutkimukset ovat keskeisimmät. ENETS:n suosittelemissa seuranta-protokollissa on eroja keuhkokarsinoidi-

dikasvaimen alatyypin mukaan (TAULUKKO 1).

Seurantaan soveltuvaa verinäytteenä mitattavaa merkkiainetta kasvaimen uusiutumisen havaitsemiseksi ei tunneta. Plasman kromogranii-ni A -pitoisuuden ennustearvo on todettu rajal-liseksi (25). NETestin on osoitettu tunnistavan etenevän taudin, mutta sen kliinisestä hyödystä tarvitaan vielä lisänäyttöä (26).

## Ennuste ja sen arviointi

Keuhkokarsinoidipotilaiden ennuste on yleensä hyvä. Kansainvälisissä aineistoissa leikatuista potilaista, joiden kasvain osoittautui tyypilliseksi karsinoidiksi, noin 90 % on elossa viiden vuoden kuluttua leikkauksesta. Atyyppistä karsinoidia sairastavien potilaiden viiden vuoden elossaolo-osuus on pienempi, 44–78 % (36).

Kliinisillä ja histologisilla tekijöillä on havaittu olevan ennusteellista merkitystä keuhkokarsinoidipotilaille. Tärkein tekijä on kasvaimen alatyypin, tyypillinen tai atyyppinen karsinoidi, joista jälkimmäinen on selvästi aggressiivisempi. Odotetusti imusolmuke-etäpesäkkeet ja muiden etäpesäkkeiden olemassaolo, kasvaimen suurempi koko sekä suurempi Ki-67-proliferaatioindeksi liittyvät myös huonompaan ennusteeseen (6,37). Tiedossa ei ole merkkiaineita, joilla kasvaimen aggressiivisuutta voitaisiin ennustaa.

## Kansallinen keuhkokarsinoidipotilaskohortti

Tuoreessa väitöskirjatyössä hyödynnettiin suomalaisia sairaalabiopankkeja ja kerättiin niiden avulla kansallinen 224 keuhkokarsinoidipotilaan kohortti (TAULUKKO 2) (6). Se koostui

**TAULUKKO 2.** Kansallisen keuhkokarsinoidipotilaskohortin kuvaus (6).

Muuttuja	Tyypillinen karsinoidi		Atyyppinen karsinoidi		Yhteensä	
<b>Sukupuoli</b>						
Mies	66	(36 %)	21	(50 %)	87	(39 %)
Nainen	116	(64 %)	21	(50 %)	137	(61 %)
<b>Ikä</b>						
Keskiarvo	54		54		54	
Mediaani	55		56		55	
Vaihteluväli	19–86		23–77		19–86	
<b>Kasvaimen sijainti</b>						
Oikea keuhko	111	(61 %)	24	(57 %)	135	(60 %)
Vasen keuhko	69	(38 %)	18	(43 %)	87	(39 %)
Tuntematon	2	(1 %)	0		2	(1 %)
<b>Kasvaimen koko</b>						
≤ 1 cm	46	(25 %)	11	(26 %)	57	(25 %)
1,1–2,5 cm	91	(50 %)	19	(45 %)	110	(49 %)
> 2,5 cm	42	(23 %)	11	(26 %)	53	(24 %)
Tuntematon	3	(2 %)	1	(2 %)	4	(2 %)
<b>Leikkaustekniikka</b>						
Lobektomia	90	(58 %)	24	(60 %)	114	(58 %)
Sleeve	17	(11 %)	8	(20 %)	25	(13 %)
Segmentektomia	17	(11 %)	1	(3 %)	18	(9 %)
Bilobektomia	13	(8 %)	2	(5 %)	15	(8 %)
Wedge	12	(8 %)	1	(3 %)	13	(7 %)
Keuhkon poisto	3	(2 %)	4	(10 %)	7	(4 %)
Enukleaatio	3	(2 %)	0		3	(2 %)
Tuntematon	27		2		29	
<b>N1- tai N2-imusolmukepositiivisuus leikkaushetkellä</b>						
Kyllä	9	(7 %)	8	(21 %)	17	(11 %)
Ei	114	(93 %)	30	(79 %)	144	(89 %)
Ei tutkittu	59		4		63	

vuosina 1990–2013 Suomessa leikatuista potilaista, joilta oli saatavilla kudoksenäyte biopankin kautta. Kaikki diagnostiset kasvainnäytteet tutkittiin uudelleen ja luokiteltiin voimassa olevan WHO-luokituksen mukaisesti (7). Viidenneksessä kasvaimista luokitus tarkentui alatyypin osalta: 16 atyyppistä kasvainta luokiteltiin tyypillisiksi ja 31 tyypillistä atyyppisiksi.

Seuranta-aikana (vajaasta vuodesta 28 vuoteen) 47 potilasta (21 %) kuoli: kuuden tyypillistä karsinoidia sairastaneen potilaan (3 % kaikista tyypillistä karsinoidia sairastaneista potilaista) ja kahdeksan atyyppistä karsinoidia sairastaneen potilaan (19 % kaikista atyyppistä

karsinoidia sairastaneista) kuolinsyy oli keuhkokarsinoidi, loput 33 kuolivat muun syyn takia. Keskimäärin potilaat elivät 6,8 vuotta ennen tautikuolemaa (vaihteluväli 1,1–17,4 vuotta). Tyypillistä karsinoidia sairastavien potilaiden tautispesifinen viiden ja kymmenen vuoden elossaolo-osuus oli 99 % ja 98 %, atyyppistä karsinoidia sairastavien vastaavasti 90 % ja 81 %.

Tyypillistä karsinoidia sairastavilla ei todettu leikkaushetkellä etäpesäkkeitä, mutta kahdella atyyppistä karsinoidia sairastaneella potilaalla havaittiin maksa- ja luustoetäpesäkkeet. Seurannan aikana yhdeltätoista tyypillistä karsi-

**TAULUKKO 3.** Kansallinen keuhkokarsinoidipotilaskohortti: uusiutuneen taudin hoito.

	Tyypillinen karsinoidi	Atyyppinen karsinoidi	Yhteensä
Leikkaushoito	4	0	4
Kemoterapia tai sädehoito	1	3	4
SSA-hoito	2	1	3
SSA + kemoterapia tai sädehoito	1	4	5
SSA + PRRT	1	1	2
SSA + PRRT + kemoterapia tai sädehoito	1	1	2
Seuranta	1	1	2

PRRT = peptidireseptoriradionuklidihoido, SSA = somatostatiinianalogi

noidia ja yhdeksältä atyyppista karsinoidia sairastavalta potilaalta löytyi uusiutunut keuhkokarsinoidikasvain tai heidän tautinsa todettiin etäpesäkkeiseksi. Mediaaniaika leikkaushetkestä etäpesäkkeen tai uusiutuneen kasvaimen havaitsemiseen oli 26 kk (keskiarvo 53 kk, vaihteluväli 7–239 kk). Uusiutuneen taudin hoito esitetään **TAULUKOSSA 3**.

Tämän potilaskohortin avulla selvitettiin muun muassa kudoksen somatostatiinireseptoriprofiilin (SSTR-profiili) sekä PD-1- ja PD-L1-ilmentymisen merkitystä potilaan taudin kulkuun ja ennusteeseen (38,39). SSTR-profiilin todettiin liittyvän sekä levinneeseen tautiin että potilaan ennusteeseen. Erityisesti SSTR2:n puuttuminen sekä SSTR4:n ilmentyminen liittyivät paikallisiin imusolmuke-etäpesäkkeisiin ja muutenkin levinneeseen tautiin. SSTR1:n puuttuminen taas liittyi potilaan huonoon ennusteeseen. PD-1:n ilmentymisen ei havaittu liittyvän taudin kulkuun tai ennusteeseen mutta PD-L1:n ilmentyminen oli yleisempää metastaattisessa kuin paikallisessa taudissa.

## Lopuksi

Keuhkokarsinoidikasvainpotilaan ennuste on leikkauksen jälkeen yleensä hyvä. Uusiutuneen tai levinneen taudin hoidossa avainasemassa ovat moniammatillinen yhteistyö sekä tarvittaessa diagnostiikan ja hoidon keskittäminen neuroendokriinisten kasvainten hoitoon perehtyneisiin keskuksiin. Levinyttä tautia hoetaan nykyisin somatostatiinianalogeilla, ja kun niiden teho hiipuu, jatketaan peptidireseptoriradionuklidihoidolla.

Everolimuusin teho edenneisiin keuhkokarsinoideihin vaikuttaa pienissä potilasaineistoissa melko rajalliselta, eikä lääkkeestä ole laajempaa kliinistä kokemusta. Pienet potilasmäärät vaikeuttavat myös immunologisten lääkkeiden (esimerkiksi immuuniaktivaation vapauttajat) tutkimusta: näiden lääkkeiden ei ainakaan yksilääkehoitona nähdä merkittävästi tehoavan edenneisiin keuhkokarsinoideihin. ■

**TIINA VESTERINEN, FT, tutkija ja**

**laboratoriokoordinaattori**

HUS, Diagnostiikkakeskus, HUSLAB, Meilahden patologian laboratoriot, HUS

Suomen molekyyliiläketieteen instituutti (FIMM), HiLIFE, Helsingin yliopisto

Twitter: @TiinaVesterinen

**AIIJA KNUUTTILA, dosentti, osastonylilääkäri, keuhkosairauksien erikoislääkäri**

HYKS ja HUS, Sydän- ja keuhkokeskus ja Syöpäkeskus

## SIDONNAISUUDET

**Tiina Vesterinen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Aiforia Technologies Oy, laatujärjestelmään liittyvä asiantuntijatyö 1–6/2016), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Ipsen)

**Aija Knuuttila:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (AstraZeneca, BMS, MSD, Pierre Fabre, Pfizer, Roche), muut sidonnaisuudet (yksittäiset asiantuntijakokoukset: AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Novartis, Pfizer)

## VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen



**KIRJALLISUUTTA**

1. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, *ym.* Nothing but NET: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia* 2017;19:991–1002.
2. Naalsund A, Rostad H, Strom EH, *ym.* Carcinoid lung tumors—incidence, treatment and outcomes: a population-based study. *European journal of cardiothoracic surgery*. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39(4):565–9.
3. Dasari A, Shen C, Halperin D, *ym.* Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA oncology* 2017;3:1335–42.
4. Luke C, Price T, Townsend A, *ym.* Epidemiology of neuroendocrine cancers in an Australian population. *Cancer Causes Control* 2010;21:931–8.
5. Yao JC, Hassan M, Phan A, *ym.* One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063–72.
6. Vesterinen T, Salmenkivi K, Mustonen H, *ym.* Performance of Finnish biobanks in nationwide pulmonary carcinoid tumour research. *Virchows Arch* 2020;476:273–83.
7. Travis W, Brambilla E, Müller-Hermelink H, *ym.* *toim.* World Health
8. Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press 2004.
10. Wolin EM. Advances in the diagnosis and management of well-differentiated and intermediate-differentiated neuroendocrine tumors of the lung. *Chest* 2017;151:1141–6.
11. Hobbins S, West D, Peake M, *ym.* Patient characteristics, treatment and survival in pulmonary carcinoid tumours: an analysis from the UK National Lung Cancer Audit. *BMJ Open* 2016;6:e012530.
12. Daddi N, Schiavon M, Filosso PL, *ym.* Prognostic factors in a multicentre study of 247 atypical pulmonary carcinoids. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:677–86.
13. Cao C, Yan TD, Kennedy C, *ym.* Bronchopulmonary carcinoid tumors: long-term outcomes after resection. *Ann Thorac Surg* 2011;91:339–43.
14. Rojas Y, Shi YX, Zhang W, *ym.* Primary malignant pulmonary tumors in children: a review of the national cancer data base. *J Pediatr Surg* 2015;50:1004–8.
15. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, *ym.* Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001;119:1647–51.
16. Schrevels L, Vansteenkiste J, Deneffe G, *ym.* Clinical-radiological presentation and outcome of surgically treated pulmonary carcinoid tumours: a long-term single institution experience. *Lung cancer* 2004;43:39–45.
17. Thevenon J, Bourredjem A, Fèvre L, *ym.* Unraveling the intrafamilial correlations and heritability of tumor types in MEN1: a Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines study. *Eur J Endocrinol* 2015;173:819–26.
18. Fernandez-Cuesta L, Peifer M, Lu X, *ym.* Frequent mutations in chromatin-remodelling genes in pulmonary carcinoids. *Nat Commun* 2014;5:3518.
19. Simbolo M, Mafficini A, Sikora KO, *ym.* Lung neuroendocrine tumours: deep sequencing of the four World Health Organization histotypes reveals chromatin-remodelling genes as major players and a prognostic role for TERT, RB1, MEN1 and KMT2D. *J Pathol* 2017;241:488–500.
20. Yao JC, Garg A, Chen D, *ym.* Genomic profiling of NETs: a comprehensive analysis of the RADIANT trials. *Endocr Relat Cancer* 2019;26:391–403.
21. Laddha SV, da Silva EM, Robzyk K, *ym.* Integrative genomic characterization identifies molecular subtypes of lung carcinoids. *Cancer Res* 2019;79:4339–47.
22. Armengol G, Sarhadi VK, Rönty M, *ym.* Driver gene mutations of non-small-cell lung cancer are rare in primary carcinoids of the lung: NGS study by ion Torrent. *Lung* 2015;193:303–8.
23. Alcala N, Leblay N, Gabriel AAG, *ym.* Integrative and comparative genomic analyses identify clinically relevant pulmonary carcinoid groups and unveil the supra-carcinoids. *Nat Commun* 2019;10:3407.
24. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, *ym.* Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 2015;26:1604–20.
25. Halperin DM, Shen C, Dasari A, *ym.* Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol* 2017;18:525–34.
26. Kamp K, Alwani RA, Korpershoek E, *ym.* Prevalence and clinical features of the ectopic ACTH syndrome in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2016;174:271–80.
27. Malczewska A, Kidd M, Matar S, *ym.* An assessment of circulating chromogranin a as a biomarker of bronchopulmonary neuroendocrine neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Neuroendocrinology* 2020;110:198–216.
28. Malczewska A, Oberg K, Bodei L, *ym.* NETest liquid biopsy is diagnostic of lung neuroendocrine tumors and identifies progressive disease. *Neuroendocrinology* 2019;108:219–31.
29. Grondahl V, Binderup T, Langer SW, *ym.* Characteristics of 252 patients with bronchopulmonary neuroendocrine tumours treated at the Copenhagen NET Centre of Excellence. *Lung Cancer* 2019;132:141–9.
30. Herde RF, Kokeny KE, Reddy CB, *ym.* Primary pulmonary carcinoid tumor: a long-term single institution experience. *Am J Clin Oncol* 2018;41:24–9.
31. Singh D, Chen Y, Cummings MA, *ym.* Inoperable pulmonary carcinoid tumors: local control rates with stereotactic body radiotherapy/hypofractionated RT with image-guided radiotherapy. *Clin Lung Cancer* 2019;20:e284–90.
32. Shah MH, Halperin D, Pillarisetty VG, *ym.* NCCN Guidelines Version 1.2019. Neuroendocrine and Adrenal Tumors. National Comprehensive Cancer Network 2019.
33. Tsoukalas N, Baxevasos P, Aravantinou-Fatorou E, *ym.* Advances on systemic treatment for lung neuroendocrine neoplasms. *Ann Transl Med* 2018;6:146.
34. Fazio N, Buzzoni R, Delle Fave G, *ym.* Everolimus in advanced, progressive, well-differentiated, non-functional neuroendocrine tumors: RADIANT-4 lung subgroup analysis. *Cancer Science* 2018;109:174–81.
35. Mehnert JM, Bergsland E, O’Neil BH, *ym.* Pembrolizumab for the treatment of programmed death-ligand 1-positive advanced carcinoid or pancreatic neuroendocrine tumors: results from the KEYNOTE-028 study. *Cancer* 2020;126:3021–30.
36. Strosberg J, Mizuno N, Doi T, *ym.* Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced neuroendocrine tumors: results from the phase II KEYNOTE-158 Study. *Clin Cancer Res* 2020;26:2124–30.
37. Oberg K, Hellman P, Ferolla P, *ym.* Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:VII120–3.
38. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, *ym.* Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113:5–21.
39. Marchevsky AM, Hendifar A, Walts AE. The use of Ki-67 labeling index to grade pulmonary well-differentiated neuroendocrine neoplasms: current best evidence. *Mod Pathol* 2018;31:1523–31.
40. Vesterinen T, Kuopio T, Ahtiainen M, *ym.* PD-1 and PD-L1 expression in pulmonary carcinoid tumors and their association to tumor spread. *Endocr Connect* 2019;8:1168–75.
41. Vesterinen T, Leijon H, Mustonen H, *ym.* Somatostatin receptor expression is associated with metastasis and patient outcome in pulmonary carcinoid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:2083–93.