

Dr. Tóth Gábor Tamás

Szent János Kórház, I. sz. Belgyógyászati- és Gasztroenterológiai Osztály
Budapest

Gasztrointestinális carcinoid tumorok

Tekintettel arra, hogy a neuroendokrin (carcinoid) tumorok az összes rosszindulatú betegség csupán 0,49%-át teszik ki, a közlemények száma sem olyan bőséges, mint pl. a colon carcinomák esetén. A kis betegszámok miatt a statisztikák és következtetések is gyakran nagy szórást mutatnak. Emiatt inkább a nagyobb összefoglalókat emelném ki a 2006-os irodalomból, kitekintve persze néhány érdekes részletre.

Két kiváló magyarnyelvű összefoglaló is megjelent a betegségről.

Az egyik a Magyar Belorvosi Archívumban Dr. Tulassay Zsolt és Dr. Rácz Károly munkája, amely egy 2005-ös LAM-ban közölt összefoglaló bővített változata (1). A másik az Orvostudományok-ban Dr. Zalatnai Attila összefoglalója (2). Mindkettő részletesen foglalkozik az új terminológiával, az etiológiával, az epidemiológiával, a tünetekkel, a diagnosztikával és terápiás lehetőségekkel. Ezért az újdonságok könnyebb megértése kedvéért minden szakasz elején utalnék az összefoglalókban írott alapismeretekre.

Etiológia

Zalatnai kiemeli, hogy a diffúz neuroendokrin rendszer (DNES) legalább 40féle sejtet foglal magába, amelyek közös jellemzői, hogy neuroszekréciós granulomokat tartalmaznak és specifikus peptidhormonokat, aminokat termelnek. Ezen neuroendokrin (NE) sejtek kritériumait Langley foglalta össze:

- neurotranszmitter, neuromodulátor vagy neuropeptid termelése,
- dens core neuroszekréciós granulomok jelenléte, melyekből külső stimulusra hormonok exocytosisal távoznak,
- axonok és synapsisok hiánya,
- neuroendokrin molekuláris markerek kimutathatósága.

Tulassay és Rácz megemlíti, hogy a neuroendokrin eredetű, APUD rendszer daganataiként ismert carcinoidok többsége sporadikus, ritkán örökletes génmutációk eredménye (pl. MEN-1 szindróma, 1-es típusú neurofibromatosis (NF-1), von Hippel-Lindau szindróma). MEN-1 szindrómában jellemző a gyomor ECL sejtjeinek daganata, amelynek egyik oki tényezője az atrophias gastritis, anaemia perniciosa nyomán kialakuló achlorhydria és következményes hypergastrinaemia.

Zalatnai az utóbbi évek molekulárgenetikai eredményei alapján felveti, hogy valószínűleg – a colorectalis rákok kialakulásához hasonlóan – itt is multiplex genetikai alterációk sorozata (onkogének aktivációja, suppressor gének inaktivációja) vezet a tumorképződéshez. Az NE tumorok genetikai elváltozásai tekintetében nem lehet általánosítani, mivel egyes lokalizációban más és más eltérések lehetnek. Így pl. az előbél eredetű tumorokban a MEN-1 gén mutációi, az antiapoptotikus BCL2 over-expressziója, a középbél eredetűekben kromoszóma-vesztések (18, 11q, 16q), sporadikus NE tumorokban a heterozigotáság elvesztése (LOH), míg utóbél eredetűekben TGF, EGF receptor expressziója jellemzőbb.

Fibrózis

A carcinoid tumorok hatékony kezelésének egyik kulcspontja lenne az igen gyakran komoly szövődeményeket okozó fibrózis (mesenterialis-, retroperitonealis-, vascularis- és szívbillentyű-) kezelése. Sajnos azonban az etiológia sem egyértelműen tisztázott. Bár korábban a serotonint tartották a fő oknak (fibroblast mitosist aktiválja) a jelenség valószínűleg multifaktoriális. Így szerepet játszanak a tumor által termelt tachykininek, a növekedési faktorok (PDGF, IGF, ILGF, EGF) is. A problémát jól jellemzi, hogy a carcinoid szindrómás betegek 65%-ában kimutathatók a cardialis fibrózis jelei (3).

COX-2 és carcinoid

COX-2 over-expresszió számos daganatban megfigyelhető. A GI rendszer neuroendokrin sejtjeiben normál esetben is expresszálódik. A COX-2 indukció az angiogenetikus, az immunszuppresszív és az antiapoptotikus hatást erősíti, a PG anyagcserén keresztül. Japán kutatók 38 GI carcinoidos betegben vizsgálták a COX-1 és 2 expressziót immunhisztokémiával. IHS score-t is felállítottak erősség szerint (gyenge) 1-től, (erős) 4-ig. Eredmények: GI carcinoidos betegekben az IHS pontszám magasabb volt mint pulmonalis esetekben, a metasztázisokban is kimutatható a COX-2. Nagyobb tumorokban és a tumorok széli részében a reakció erősebb. Lehetségesnek tartják, hogy a COX-2 expressziónak jelentősége van a tumor progresszióban és gátlása terápiásan hasznos lesz carcinoidban (4).

Osztályozás, terminológia

A carcinoid tumorok klasszikus osztályozása az embrionális eredetet, szövettani és biokémiai tulajdonságokat veszi alapul. Eszerint az előbél eredetű (pl. gyomor, bronchus, duodenum) általában klinikailag atípusos carcinoid szindrómát hoznak létre (pl. Z-E, Cushing, acromegalia) tekintettel arra, hogy gyakran hisztamin-, ACTH-, GHRH-, GRP-, gasztrin túlprodukcióval járnak. Ezzel szemben a középbél eredetű (ileum, appendix, proximalis vastagbél) carcinoidok általában argentaaffin festődésű, jelentős szerotonin (5-HT), PG, neurokinin (NK) termeléssel járó, klasszikus carcinoid szindrómát okozó daganatok. A hátsóbél eredetű carcinoid általában nem okoz endokrin tüneteket.

A daganat immunhisztokémiai kimutatásában legfontosabb fehérjék a chromogranin-A, -B, -C (CgA, -B, -C), a neurospecifikus enoláz (NSE), synaptophysin (Sph).

Az új osztályozás szerint carcinoid elnevezés csak a középbél szerotonintermelő daganatait illeti. A többi típust neuroendokrin tumornak nevezik (NET).

Az új klasszifikáció a klinikopatológiai és hisztopatológiai jellegzetességeket veszi alapul.

Eszerint megkülönböztetünk:

1. **jól differenciált neuroendokrin daganatot:**
 - benignus viselkedésű: a mucosa- és submucosa érintett, nincs érinvázió, <1 cm (vékonybél), <2 cm (appendix, colon, rectum), szerotonin-, glukagontermelés jellemző
 - bizonytalan malignus potenciálú: >1cm (vékonybél) > 2cm (appendix, colon, rectum), szerotonin-, glukagontermelő daganat
2. **jól differenciált neuroendokrin carcinomát:**
(régebben: malignus carcinoid)
 - alacsony malignitás, invazív vagy metasztatizáló, szerotonintermelő (carcinoid szindrómával vagy anélkül)
3. **rosszul differenciált neuroendokrin carcinomát:**
 - magas malignitás, kis- közepes sejtes cc.

Epidemiológia

Magyarországon pontos adatok nem ismertek a carcinoid tumorok gyakoriságáról de egyébként is, mivel a NE tumorok nagy része tünetmentes, a legtöbb közleményben a diagnosztizált esetek ill. a becsült incidencia / prevalencia adatok szerepelnek.

Az előfordulást gyakran a szervrendszerek szerint említik. Magyarországon a becsült incidencia 8/100.000, míg a diagnosztizált carcinoidok incidenciája 2/100.000 körüli. A carcinoid szindróma előfordulása 0,5/ 100.000 lakos / év. Előfordulása az életkorral növekszik. Az appendix carcinoid 50 év alatti nőkben kerül leggyakrabban felismerésre (az appendectomiák gyakorisága miatt).

A daganat felismerésekor 60%-ban már májajátét mutatható ki. Az utóbbi években a gyomorcarcinoidok aránya növekszik, míg az appendix-carcinoidoké csökken.

Egy norvég tanulmány a carcinoid tumorok retrospektív elemzését végezte el 20 év anyagában, 88 beteg adatai alapján. Eszerint: az incidencia 0,8/100.000, a nemi megoszlás azonos, az átlagéletkor 61 év (17-87 éves) volt (5).

Egy amerikai felmérés szerint az USA-ban a becsült incidencia 8,4/100.000/év, ebből a diagnosztizált esetek száma 2-4/100.000. Az USA-ban a nők és a afro-amerikaiak aránya nagyobb (kivéve az appendix carcinoidot) (6). A tumorok viselkedésük szerint általában lassan növekednek, az első tünetek és a tumor metasztázisok miatti elhalálozás között eltelt átlagos idő 9 év volt. A cikk megállapítása szerint minden GI carcinoidot potenciálisan malignusnak kell tartanunk, mivel pusztán a szövettan alapján nem lehet egyértelműen meghatározni az invazivitást és a tumor valós méretét. (TNM beosztás nem is áll rendelkezésre). A tumor mérete és előfordulásának helye szorosan összefügg a metasztázisok esélyével. Így pl. <1cm tumorok 2%-ában van metasztázis, míg a >2 cm-esek 80%-ában. Továbbá a carcinoid tumoros betegek esélye synchron vagy metachron tumorra kb. 55% (!), főleg a GI és urogenitális rendszerben.

Szervrendszerek szerint az emésztőrendszerben a leggyakoribbak (74%), a tüdőben kevesebb (25%), egyéb szervekben ritka (1%).

A GI rendszeren belüli carcinoid tumorok elhelyezkedése a magyar adatok alapján: 40% disztális vékonybél, 20% appendix, 3% gyomor, 4% colon, 10% rectum.

A 88 skandináv beteg tanulmánya alapján:

- lokalizáció szerint: 53% vékonybél, 18% appendix, 10% duodenum, 8% gyomor, 4% colon, 4% rectum volt.
- 5 éves túlélés a lokalizáció szerint: 43% vékonybél, 100% appendix, 80% duodenum, 50% gyomor, 40% colon, 100% rectum volt.

Diagnosztika

Irvin M. Modlin és Anthony Chan (Yale, New Haven USA és Manchester, UK) nevével fémjelzett igen jól megszerkesztett összefoglaló jelent meg 2006 augusztusában a carcinoid tumorok diagnosztikai stratégiájának fejlődéséről (7).

A **klasszikus tünetek** (carcinoid szindróma, flush, hasmenés, bronhospasmus, gasztrointesztinális szimptómák, tricuspidalis vagy pulmonalis insufficiencia) megjelenése nem specifikus a betegségben és gyakran félrevezető, emiatt ezek inkább figyelem-felhívó jelek a modern diagnosztikus eljárások mellett.

Megemlítendő ugyanakkor, hogy pl. a carcinoid szindrómát okozó biogén aminok a májban metabolizálódnak, így a szindróma megjelenése felveti a májmetasztázis jelenlétét (a májműködés csökkenése miatt). A szekretoros hasmenés gyakori tünet, kialakulásában a szerotoninnek és prosztaglandinoknak van jelentősége. A bronhospasmusban tachykininek és bradykininek termelődése játszik szerepet. Az előbbel carcinoidok gyakran Cushing szindróma (ACTH) vagy akromegália (GHRH) képében jelennek meg. A NE tumorok gyakran endokrin szempontból inaktívak, így csak elhúzódó hasi fájdalomként, GI vérzésként, epeúti obstrukcióként jelentkeznek (8).

A Modlin-Chan összefoglaló először a **biokémiai markereket** elemzi.

A 24 órás gyűjtött vizelet 5-HIAA vizsgálatáról kiemelő, hogy specifitása 88% de szenzitivitása csak 35% körüli, ugyanakkor a serum 5-HIAA vizsgálat 89%-osan specifikus és 97%-osan szenzitív. A serum Cromogranin A (CgA) vizsgálata manapság is arany-standardnak vehető 99%-os szenzitivitása miatt, bár specifitása gyengébb mert más NE tumorban, pancreas-, tüdő- és prosztata cc-ban is emelkedett. A CgA szintek meghatározása a lokalizációval és a súlyossággal is összefüggnek (pl. ileum NET-ben 5400 ng/mL míg gyomor NET-ben 530 ng/ml az átlag ill. non-metasztatikus NET-ben 170 vs. metasztatikus NET-ben 3400 ng/mL). A műtét utáni remisszió és relapszus vizsgálatában is jó marker.

GI szempontból figyelemre méltó, hogy már alacsony dózisú PPI szedése is fals pozitív eredményt adhat!

Más markerek pl. CgB, CgC nem hoztak ilyen jó eredményt. Új markerek pl: Substance P, neuropeptid, bradykinin, neuropeptid L és PP vizsgálata folyamatban van.

A **képalkotó eljárások** közül ma is nagy jelentőségű a szomatosztatin receptor szcintigráfia (SRS) az alap diagnosztikában. A GEP-NE tumorok kb. 70%-a sst2 és sst5 receptorokat expresszál. A ¹¹¹In-DTP-octreotide-del végzett octreoscan szenzitivitása 450 beteg vizsgálata alapján 90% körüli. Modlin 1200 beteg vizsgálata alapján a specificitást 89%-nak a szenzitivitást 84%-nak találta (9).

Szerepet kaphat a jövőben az intraoperatív In-octreotide injekciós SRS és a peptid-receptorhoz kötő radionuklid terápia is.

A csontmetasztázisok előfordulása autopsziás anyagban 42%-os. Ezek detektálása a pontos staging-ben elengedhetetlen. Összehasonlító vizsgálatban a sima RTG szenzitivitása 44%, míg az MRI 100% volt. A kettő között áll a csont-szcintigraphia 90%-os és az octreoscan 60%-os értékkel. NET-ben a ^{99m}TcMDP használata a legelterjedtebb.

Carcinoidok detektálásában a radioaktív Meta-Iodo-Benzyl-Guanidin (¹²³I-MIBG) szenzitivitása 70%, a metasztázisok kimutatásában 50% körüli. Emiatt háttérbe szorult az Indium-szcintigraphiához képest.

CT és MRI

Használatuk fontos lehet a korai diagnosztikában. Szenzitivitásuk a tumor detektálásban külön és együtt alkalmazva is 70-80% körüli, de a metasztázisok kimutatásában az ¹¹¹In-octreoscennél jóval gyengébb, emiatt csak a kezdeti tumor lokalizációban javasolják használatukat.

CT enteroclysis- multidetektoros CT készülékkel a középbél carcinoidok diagnosztikájában még előretörhet.

PET

Mivel a NE tumorok (carcinoidok) glycoliticus aktivitása nem kifejezetten magas, a ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (FDG) PET tumor detekciós rátája és szenzitivitása 50% körüli volt.

Minthogy a NE tumorok ECL sejteiben a serotonin szintézis magas, emiatt jelzett serotonin prekursor ¹¹C-5-HT kiválóan alkalmasnak bizonyult a vizsgálatra. A ¹¹C-5-HT PET detekciós rátája 100% körüli a NE tumorok kimutatásában (érzékenyebb a CT-nél és az SRS-nél).

Középbél carcinoidokban: hasi nyirokcsomó metasztázisokat találtak a betegek 100%-ában, májmetasztázist 77%-ban, mediastinális 54%-ban, csontmetasztázist 30%-ban ezzel a módszerrel.

Hasonló megfontolásból kísérleteztek ¹⁸F-DOPA és ¹¹C-L DOPA PET-tel is, de ezek szenzitivitása elmaradt a ¹¹C-5-HT PET-től.

Kombinált technikák

SRS + low dose CT, CT/ MRI + ¹⁸F-DOPA PET, MIBG + In-octreotide, SPECT + In-octreotide kis-számú betegben 90 -100% körüli szenzitivitást értek el a tumor-kimutatásban.

EUS

Duodenalis carcinoidok detektálásában igen hasznos (különösen a kis 2-3 mm-es laesioknál). A colorectalis carcinoidok detektálásában is 90%-os pontosságot nyújt. A hepaticus és környéki nyirokcsomó metasztázisok vizsgálatában is fontos szerepe van.

Madridi munkacsoport közleményében az EUS szerepét vizsgálták 37 NET gyanús beteg preoperatív diagnosztikájában (10).

26 esetben igazoltak gastroentero-pancreaticus endokrin tumort (GEPET) , amelyből 10 volt carcinoid. Az EUS során 7,5-12 MHZ frekvencián kerek, homogén, hypo- vagy iso-echogen, jól körülhatárolt,

kerek képleteket láttak hypo- vagy isoechogen határral, 0.4-5.0 cm átmérővel. Az EUS szenzitivitása 81%, diagnosztikus pontossága 78% volt. Megállapítják, hogy kisméretű GEPET tumorok esetén, az UH ill. HCT után, az EUS-t érdemes használni a diagnosztikában nemcsak a pontossága, hanem a “cost-effectiveness” miatt is (szemben az OctreoScan-nel és MRI-vel). Ráadásul 4 esetben FNA-val sikerült mintát is nyerni a tumorból a vizsgálat során.

Enteroscopia

Időigényes, kényelmetlen eljárás, az okkult vékonybél-vérzések vizsgálatánál lehet használni, de carcinoid detektálásában a diagnosztikus szenzitivitás alacsony volt (21-52%)

Hisztologia

A metasztázisokból nyert tűbiopsziás anyagokat rutin eljárással immunhisztokémiai CgA és synaptophysin festéssel érdemes vizsgálni. A középbeli carcinoidok 85%-ában CgA és serotonin reaktivitás együttesen észlelhető. A proliferációs ráta Ki67 ellenanyaggal határozható meg. Ez egyébként a klasszikus carcinoidban alacsony (<2%). Meghatározása azért lehet fontos, mert a nem jól differenciált, magas proliferációjú tumorok prognózisa rosszabb, kemoterápiára pedig jobban reagálnak (11).

Capsulás Endoscopia (CE)

A vizsgálati módszer bevezetésekor nagyon ígéretesnek tartották a vékonybél carcinoid diagnosztikában. 12 study metaanalízise alapján szenzitivitása 42 és 76% között volt.

Három nagy ausztrál klinikai centrumban 3 év kapszulás endoszkópiás (CE) anyagát gyűjtötték össze. A vizsgálatok célja a CE szerepének tanulmányozása a vékonybél daganatok diagnosztizálásában és klinikai lefolyásában. 416 CE során 27 vékonybél tumort találtak. Ebből 17 volt malignus, amelyből 6 bizonyult carcinoidnak. Ez az összes vizsgálat 1,4%-ának és a malignus vékonybél tumorok 35%-ának felelt meg.

A 6 carcinoidos betegből 3-nak a vizsgálata korábbi laparotómia során észlelt mesenterialis carcinoid metastasis miatt történt, hármat pedig más képalkotóval nem diagnosztizálható occult GI vérvesztés miatt vizsgálták. Mindegyik carcinoid tumoros beteget megoperálták. A kimenetelt tekintve: 3 betegnél egyáltalán nem észleltek recidívát a műtétet követő 51 hónapos utánkövetés alatt. A fentiek (és a többi vizsgálat) alapján a CE-t megfelelően szenzitívnek és korai diagnózist adó módszernek tartják vékonybél tumorokban, egyben hangsúlyozzák hasznosságát a betegség kimenetelében (resecabilitás, kuratív terápia lehetősége). A módszer fő hátrányai, hogy egyelőre nem ad hisztológiai diagnózist, nem pontos a malignus és benignus laesiók elkülönítésében, szűkület esetén előfordulhat a kapszula retenciója.

Angiográfia

MRI angiográfia, szelektív és szuperszelektív angiográfia segíthet a vascularis invázió felderítésében, segítheti a rezekció megtervezését. A carcinoid okozta fibrózis jellegzetes szűkületeket/elzáródást okoz az intramesentericus arteriákban (12).

Diagnosztikus algoritmus carcinoid tumor gyanúja esetén:

1. Klasszikus carcinoid szindróma esetén: biokémiai markerek mérése (5 -HIAA, CgA, serotonin, gastrin, histamin) után képalkotókkal (SRS, CT/ PET, MRI) szervrendszer szerint megválasztva:

- Gyomor: EUS, endoszkópia, biopszia (immunhisztokémia: CgA, Synaptophysin, Neurospecifikus enolase /NSE/, ill. proliferatív kapacitás meghatározása: Ki67 index).
- Vékonybél: CE, enteroszkópia, enteroclysis, card. ECHO
- Colon /rectum: EUS, kolonoszkópia, biopszia
- Máj: EUS, CT, biopszia, card. ECHO

2. Nem specifikus tünetek esetén: 5 HIAA, CgA, Pancreas Polypeptide mérés, negatív esetben provokációs teszt Pentagastrinnal vagy Serum 5-HIAA mérés majd képalkotókkal lokalizáció (ld. fent).

Carcinoid therapia

Általánosságban a NET kezelésben az optimális th. a kuratív sebészi rezekció lenne, de az esetek többségében már fennálló májmetasztázisok miatt a kezelés csak palliatív lehet. A májtranszplantáció ezekben az esetekben a perioperatív mortalitás és recidíva miatt háttérbe szorult.

A sebészi th. a cytoreduktivitáson kívül, jelentős tüneti javulást és a szövődmények (vérzés, perforáció, obstruccio) megelőzését is jelentheti.

A hosszú távú kezelés azonban a tünetek csökkentésére és az életminőség javítására fókuszál (13). Intervenciós radioterápiás eljárások: arteria hepatica kemo- vagy radioembolizációja ill. izotóppal kombinált szomatosztatin analógok. Izotópkezelésben ^{131}I -MIBG ill. ^{90}Y -DOTA-TOC-kal érték el metasztatizáló carcinoidban is 30-40%-os tüneti javulást.

Ígéretesek a célzott tumorkezelésben a radioizotópos octapeptid-analógok használata is (^{111}In - / ^{90}Y ttrium- / ^{177}Lu tetium-octreotide). Ezek használata a jelzett szomatosztatin-receptor analógok diagnosztikus sikerei miatt került előtérbe. Az előrehaladott, a kis- és nagyméretű tumorokban is hatékonyak ill. együttes alkalmazásuk növelheti a hatékonyságot (14).

Northop és Lee (USA) cikkében a 2 cm-nél kisebb, nem metasztatizáló appendix és az utóbél carcinoidok esetében elegendőnek tartja az appendectomiát és lokális rezekciót. Kiemelik a palliatív műtétek jelentőségét a primer tumorok és solitaer májmetasztázisok esetében. A multiplex májmetasztázisok sebészi kezelése sem indokolatlan, miszerint egy 50 beteget érintő vizsgálatba a 4 éves túlélés ebben a csoportban is 70%-os volt (bár a szövődmény ráta 25% körüli és a relapszus is gyakori). Ezekben az esetekben az ablatív cryotherapia, az alkohol injekció, a radiofrekvenciás abláció és az a. hepatica kemoembolizációja használható még (15).

Sebészi kezelés

Akerström, Hellman, Hessmann svéd sebészek a vékonybélben előforduló (leggyakoribb) carcinoid tumorok sebészi kezelését és prognózisát foglalták össze (16, 17).

Kiemelik, hogy a hosszú hatású szomatosztatin analógok jelentősen javították a vékonybél carcinoidos betegek életminőségét és jól kiegészítik a sebészi kezelést. A metasztázisok mellett a mesenterialis fibrózis (serotonin hatás), vékonybél-ischaemia és mesenterialis ér-compressio okozza a legtöbb késői komplikációt. A betegek felében bélobstrukció miatt végzett műtét során derül fény az addig fel nem ismert vékonybél carcinoidra. Típusos kép a kis tumor, nagy mesenterialis metasztázisokkal és fibrózissal. Javasolják a tünetmentes betegekben is a tumor és környéki metasztázisok radikális eltávolítását, egyben lehetőleg a mesenterialis erek kíméletével a limitált bélrezekciót. A carcinoid májmetasztázisok megjelenése 80%-ban jellemző 5-10 éven belül korai esetekben is, ezért SeCgA rendszeres mérése szükséges a műtét után is. A májmetasztázisok agresszív kezelését, javasolják bilaterális érintettség esetén is. Sikeresnek tartják a radiofrekvenciás ablációt (RF) akár a sebészi rezekciót kiegészítve, intraoperatív UH vezérléssel akár később percután vezérléssel is. RF abláció sok és apró metasztázis esetén nem effektív.

Lal és Chen (USA) összefoglalta az előrehaladott, metasztatikus (IV. st.) carcinoid tumorok kezelésével nyert tapasztalatokat (18).

Sebészi kezelés eredményei

A diagnózis időpontjában a betegek 75%-ban észlelnek metasztázisokat. Ezeknél a betegeknél a carcinoid sy., a fibrózis (mesenterialis, retroperitonealis, cardialis), az intesztinális obstrukció és a fájdalom jelenti a legnagyobb gondot. A sebészi th. időpontja és kiterjesztése gyakran kérdéses.

Legújabb eredmények szerint az előrehaladott carcinoid tumorokban is jelentős szerepe van a sebészi megoldásnak.

Boudreaux és Putty exploratív laparotómia után a tumor eltávolítását majd a májmetasztázisok

excisióját vagy radiofrekvenciás ablációját végezték el. 23 hónapos utánkövetés alatt a tüneti javulás: 91,5% volt. Az átlagos túlélés 51,2 hónap (19).

Touzios mtsi. a primer tumor eltávolítását követően a májmetasztázisok agresszív és non-agresszív kezelését vizsgálta (20). Az agresszív csoporton belül a betegek egyik felében a májmetasztázisok rezekciója/ablációja- a másik felében a kemoembolizációjuk történt.

Eredmények: az agresszív sebészi kezelés a tünetmások palliációban és a túlélésben is hatékonyabb volt, legjobb eredményt az rezekció/abláció-s csoportban észlelték. Emellett azt találták, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a májmetasztázis térfogata <50%-os volt a máj egészéhez képest (a primer tumor méretétől, az érintett lebenyek számától függetlenül) javul a túlélésük agresszív sebészi th. után.

Elias és mtsi. előrehaladott carcinoidos betegek peritonealis carcinomatosisát vizsgálva azt találták, hogy a betegek 40%-a a következményes bél-obstrukció miatt halt meg és nem a tumor vagy májmetasztázisok okán (21). Ezért a maximális cytoreductiv műtéti kezelést (> 2 mm tumorok eltávolítása) + intraperitonealis kemoterápiát + a májmetasztázisok rezekcióját/ kemoembolizációját végezték. Ezzel a betegek életminőség javulását és 88%-ban a peritonealis reziduális tumorok eltűnését észlelték.

Intervenciós radioterápia

Floridai szerzők 84 carcinoid ill pancreas NET miatt kezelt májmetasztázisos beteg 161 szelektív artéria hepatica kemo-embolizációját értékelték retrospective: a tüneti javulás, a biokémiai válasz, a mellékhatások és a túlélés figyelembevételével (22). Az 55 carcinoid szindrómás beteg 80% -ában volt tüneti javulás. A 35 követett betegben 80%-ban észlelték jelentős (> 50%) biokémiai választ. Objektív radiológiai javulást betegek 44%-a mutatott. A medián túlélés 36 hónap volt az első beavatkozástól kezdve. A kezelésnek halálos szövődménye nem volt, súlyos toxikus reakció csak elvétve fordult elő. Az eredményeket jónak értékelték az inoperábilis májmetasztázisos NET-es betegekben. A kezelés morbiditása a megfelelő supportív th-val csökkenthető. Érdekes, hogy sem a posztembolizációs kemoterápiával, sem az yttrium és lutetium- conjugált octreotid th-val nem sikerült elérni a medián túlélési adatokat. Hosszú hatású szomatostatin analógot kapó betegek medián túlélése viszont 41 hónap volt szemben a nem kezelt csoport 24 hónapos medián túlélésével. Ezért kiegészítő gyógyszeres kezelést mindenképp javasolják.

Endoszkópos kezelés

Japán gasztroenterológusok <10 mm-es rectalis carcinoid tumorok endoszkópos eltávolítását végezték (23). A betegeknek nem volt kimutatható metasztázisuk és tünetmentesek is voltak. 15 beteget két csoportba randomizáltak. 7 betegnél konvencionális endoszkópos resectiót végeztek, 8 esetben pedig az endoszkópos rezekciót ligációs eszközzel végezték.

Eredmények: Minden tumor a középső ill distalis rectumban volt, 3-10 mm nagyságban. A komplett rezekció aránya 100% volt a ligációs csoportban szemben a konvencionális rezekcióval elért 57%-kal (4/7). A 3 sikertelenül kezelt beteget további kezelésnek vetették alá. A 3 éves utánkövetés során a túlélés 100%-os volt. A szerzők hasznos és biztonságos kezelésnek tartják az ilyen kicsiny rectalis carcinoidok ligációs eszközzel végzett rezekcióját.

Gyógyszeres kezelés

Az NE tumorok 80-90%-ában használhatók a szomatostatin analógok (octreotid, lanreotid, vapreotid) szintetikus nyújtott vagy depot-készítmény formájában. Inoperábilis esetekben ezek az elsőként választandó terápiát jelentik. A hormonszinteket 30-70%-ban normalizálják, a biokémiai aktivitást (CgA) jelentősen, a tumorméretet 10-20%-ban csökkentik. Nem elhanyagolható, hogy a betegek felében a tumor progresszió évekig gátolható az életminőség pedig, jelentősen javítható a fenti készítményekkel.

A szomatostatin-analógok a 2. és 5. receptorokhoz kötődve gátolják a hormonelválasztást és az angiogenezist, befolyásolva az apoptosist és a pancreas exocrin működését. Standard dózisuk: 3x 100-200 µg/nap sc. ill. Sandostatin LAR 10-30 mg/28 nap im. Emellett megjelent a lanreotid

mikrokapszulázott és autogél formában. Leggyakrabban mellékhatások: hasmenés, hasi dyscomfort, epekőképződés, CH anyagcsere zavarai.

Interferon-alfa: tüneteket és biokémiai aktivitást kb. az esetek felében, a tumorméretet 10-15%-ban csökkentik. Gyakori mellékhatások miatt háttérbe szorult.

Kemoterápiára a pancreas NET jobban reagál a citosztatikumokra mint a GI NET. Streptozotocin +5-FU (24 hónapos medián túlélés) ill. Streptozotocin + Adriamycin (40-60%-os válasz) vált be leginkább. Kiegészítő kezelésben sugárterápia, serotonin antagonisták, H1 és H2 blokkolók jönnek még szóba.

Carcinoid krízis (hyperaemia, shock, arrhythmia, bronchospasmus) profilaxisára műtét alatt 50 µg/óra infúzióban ív. octreotidot adnak Akerström és mtsai.

Metasztatikus carcinoidban és pancreas eredetű NET-ben ígéretes lehet az orálisan alkalmazható temozolomide (dacarbazine analóg) és thalidomide (anti-angiogeneticus hatás) kombinációja. 29 betegben próbálták ki (Matthew Kulke, USA). A CgA szint 40%-ban, a tumor-méret átlag 25%-ban csökkent (bár carcinoidban csak 7%-ban) (24).

Olasz munkacsoport 60 jól differenciált NE tumoros beteget kezelt két csoportban (open label, Phase III study) (25). Egyik csoport 3 alkalommal kapott 120 mg Lanreotide Autogel (LAN AT) sc. injekciót, hathetente. A másik csoport 6 alkalommal kapott Lanreotide microparticula (LAN MP) im. injekciót, háromhetente. A tumormarkereket, a méretet és a tüneteket vizsgálták a randomizáláskor és 18 héttel később. Eredmény: tumormarker és méret tekintetében a LAN AT hathetente adva a LAN MP háromhetenkénti adásával hasonló hatást fejtett ki. Hasonló volt a tolerálhatóság, a biztonságosság és mellékhatás profil is. A tüneti megítélésre a betegszám nem volt elegendő.

Japán kutatók számoltak be kis dózisu sc. octerotid hosszantartó fájdalomcsillapító hatásáról metasztatikus carcinoidban (26). (Valószínűleg perifériás afferens érző neuronok szomatosztatin receptorain keresztül hat). Ezen kívül IFN alfa-2b vel kiegészítve további máj- és gerinc-metasztázis csökkenést írtak le.

Bondanelli egy esettanulmányban számolt be a slow release lanreotide hatásáról (27). Ezek szerint a tüneti javuláson kívül csökkentette a májmetasztázisok méretét (CT, octreoscan) és az occult carcinoidos beteg kezdeti emelkedett Ki-67 értékét. Felveti hogy a Ki-67 szint csökkenés előre jelezheti a szomatosztatin analóg terápia várható hatékonyságát.

Szilvás és Székely (Szent János Kórház, Budapest) az elsők között számoltak be Magyarországon a Lanreotide autogel terápiás hatásáról egy metasztatizáló carcinoid tumoros beteg havonkénti rendszeres tumor marker és 3D ultrahangos utánkövetésével (30).

A jövő kezelési stratégiái: “signaling pathways”

A carcinoid és egyéb NET-ek, jellemezhetők az általuk szekretált aktív hormonokkal és növekedési faktorokkal, amelyek a cellularis szignál-utakon keresztül befolyásolják a tumor növekedését és differenciálódását. Ezen szignálok aktiválása/ gátlása terápiás lehetőségként merül fel a jövőben. Szignál-utakon befolyásolható pl. a sejtdifferenciálódás, a serotonin és a vazóaktív peptidek termelődése is. Lal és Chen közleményében ismerteti a legutóbbi évek eredményeit.

1. Raf-1/MEK/ ERK 1/2 szignál aktivációja a serotonin és chromogranin A és a synaptophysin szint jelentos csökkenését eredményezte humán carcinoid sejtekben.
2. Van Gompel és mtsi. beszámol egy Raf-1 aktivátor anyagról (ZM336372), amely a fent leírt szignál-úton keresztül in vitro csökkentette a tumorsejtek bioaktív amin termelését (28).

3. Úgy tűnik, hogy a Raf-1 szignálon keresztül a carcinoidok IGF-1 termelésének regulációja is érintett. Az IGF-1 a cellularis növekedésben és apoptózis gátlásában játszik szerepet. Így az IGF-1 blokádnak is terápiás potenciállal bír a jövőben.
4. Hasonlóan ígéretes még a Notch 1/ HES-1/ASH1 szignál aktivációja is. A Notch 1 egy multifunkcionális transzmembrán receptor, amely központi szerepet tölt be a carcinoid tumor progressziójában. Aktivációjával a carcinoid tumor növekedése és serotonin termelése gátolható ill. csökkenthető a CgA, NSE és synaptophysin szintje (29).

Irodalom:

1. Tulassay Zs, Rácz K.: Carcinoid Tumorok MBA supplementum 2006/1
2. Zalatnai A.: A carcinoidtól a neuroendokrin tumorokig. Orvoseképzés. 2006;3:137:-24
3. Musunuru S, Carpenter JE, Sippel RS: A mouse model of carcinoid syndrome and heart disease. J Surg Res 2005;126:102-105
4. Mizuno S, Kimitoshi K, Hashimoto A et al: Expression of Cyclo-oxygenase-2 in gastrointestinal carcinoid tumors J Gastroenterol Hepatol 2006;21 (8):1313-1319
5. Helland SK et al: Carcinoid tumors in gastrointestinal tract - a population-based study from Western Norway. Scand J Surg. 2006;95:158-61
6. Jennifer A. et al.: Large bowel carcinoid tumors Curr Opin Gastroenterol 2007;23:74-78
7. I. Modlin, A.K.C Chan et al: Gastrointestinal Carcinoids: The Evolution of Diagnostic Strategies J Clin Gastroenterol 2006;40:572-582
8. L. Michael et al: Dull Abdominal pain Caused by Non-functional Metastatic Neuroendocrin Tumor IMAJ 2006;8:716-717
9. Modlin I., Murren J, Lyle K et al: 111Indium-labeled somatostatin analogues: a novel advance in the management of unresectable NETs. Cancer 2006 In press
10. Varas Lorenzo M.J. et al: Preoperative detection of gastrointestinal neuroendocrine tumors using endoscopic ultrasonography. Rev Esp Enferm Dig 2006 ;98 828-836
11. Akerström G: Midgut carcinoid tumors: surgical treatment and prognosis Best Practice and Research 2005 Vol19, No.5pp 717-728
12. Bailey A. et al: Am.J. Gastroenterol 2006;101:2237-2243
13. Modlin IM, Latich I, Kidd M, Zikosuka M, Eick G: Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:526-4
14. Oberg K. , Eriksson B: Nuclear medicine in detection, staging and treatment of gastrointestinal carcinoid tumors best Pract Res Clin Endocrin Metab 2005;19:265-276
15. Northop J.A. , Lee J. H: Large bowel carcinoid tumors Curr Opin Gastroenterol 2007;23:74-78
16. Akerström G., Hellman P., Hessman O: Midgut carcinoid tumors: surgical treatment and prognosis Best Practice and Research 2005 Vol19, No.5pp 717-728
17. Akerström G. et al: Endocrine Surgery 3rd edition, Elsevier, 2006
18. Lal A., Chen H: Treatment of advanced carcinoid tumors Curr. Opin Oncol 2006;18:9-15
19. Touzios JG, Kieli JM Pitt S et al: Neuroendocrin hepatic metastases: does aggressive management improve survival? Ann Surg 2005;241 776-783
20. Touzios JG, Kieli JM Pitt S et al: Neuroendocrin hepatic metastases: does aggressive management improve survival? Ann Surg 2005;241 776-783
21. Elias D, Sideris L, Liberale G: Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis from well-differentiated digestive endocrine carcinomas. Surgery 2005 137;411-416.
22. Strosberg J.R., Choi J, Kvols A: Selective hepatic artery embolization for treatment of patients with

- metastatic carcinoid and pancreatic endocrine tumors. *Cancer Control* 2006;13 (1):72-76
23. Sakata H., Iwakiri R, Ootani A, et al: A pilot randomized control study to evaluate endoscopic resection using a ligation devices for rectal carcinoid tumors *World J Gastroenterol* 2006; 12 (25):4026-8
 24. Kulke M. et al: New oral regimen active against pancreatic neuroendocrine tumor *J. Clin Oncol* 2006;24:401-406
 25. Bajetta E, Procopio G, Catena L et al: Lanreotide autogel every 6 weeks compared with Lanreotide microparticles every 3 weeks in patients with well differentiated neuroendocrin tumors: a Phase III study. *Cancer* 2006;107 (10):2474-81
 26. Katai M, Sakurai A, Inaba H: Octreotide as a rapid and effective painkiller for metastatic carcinoid tumor *Endocr J* 2005;52:277-280
 27. Bondanelli M, Ambrosios MR, Zatelli MC: Regression of liver metastases of occult carcinoid tumor with slww release lanreotide therapy. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2041-2044
 28. Van Gompel JJ et al: ZM336372, a Raf-1 activator, suppress growth and neuroendocrine hormone levels in carcinoid tumor cells. *Molecular Cancer Therapeutics* 2005;4:910-917
 29. Kunnimalayiaan M, TraegerK, Chen H: Conservation of the Notch 1 signaling pathway of gastrointestinal carcinoid cells. *Am J PhysiolGastrointest Liver Physiol* 2005; 289:G636-G642
 30. Szilvás Á, Székely Gy.: Lantreotide autogel therapy in metastatic carcinoid tumour controlled by ultrasonography and tumour markers. *Z Gastroenterol* 2006;43:411-458