

Carcinoid tumorok: sokszínű megjelenés és kezelési lehetőség



IGÁZ Péter, RÁCZ Károly

A carcinoidok a neuroendokrin sejtekből kiinduló ritka daganatok. Rendszerint lassan növekednek, de áttétképzésre hajlamosak. Egy részüket paraneoplasztikus szindrómák megjelenésekor ismerjük fel, amelyek a daganatok által elválasztott biogén aminok, hormonok vagy egyéb mediátorok hatására alakulnak ki. A hormonálisan inaktív carcinoid tumorokat nemritkán előrehaladott stádiumban észleljük, ilyenkor a daganatok méretbeli növekedése, áttétképzése, invazivitása a meghatározó.

A fejlődéstanon alapuló, klasszikus felosztás szerint a carcinoid daganatokat kiindulási helyüktől függően elő-, közép- és hátsóbél-carcinoidokként osztályozhatjuk (1. táblázat). A hormontermelés az elő- és közép-bél-carcinoidokra jellemző.

A carcinoid daganatok mintegy 70-80%-a az emésztőrendszerből indul ki (elsősorban vékonybél, appendix, colon, rectum, gyomor és pancreas). Az esetek körülbelül 10-20%-a tüdő-, illetve mediastinalis (thymus) eredetű. Ritkán egyéb szervekben, például a petefészekben is kialakulhatnak.

Változatos klinikai megjelenés

Aligha találunk még egy olyan daganattípust, amelynek változatosága a carcinoid daganatokéhoz lenne mérhető. Különböző paraneoplasztikus szindrómák jellegzetes tüneteiről vagy véletlen mellékleletként ismerjük fel őket, és a benignus kórlefolyású esetektől a multiplex áttéteket adó, agresszív daganatokig a klinikai megjelenés sokféle változata előfordulhat.

Meglepő módon a carcinoid daganatokat leggyakrabban appendectomy kapcsán végzett szövettani vizsgálattal ismerjük fel. Az appendixcarcinoidok hormonálisan szinte mindig inaktívak, áttétképzés nagyon ritkán fordul elő. A gyomorcarcinoidot is gyakran incidentálisan, egyéb okból végzett gyomortükrözés során észleljük. Ezek 75%-a anaemia perniciosához társuló atrophias gastritis talaján alakul ki, és ritkán képez áttétet. Az appendix- és gyomorcarcinoiddal ellentétben a vé-

1. TÁBLÁZAT

A carcinoid daganatok fejlődéstanon alapuló osztályozása

Eredet	Érintett szerv
Előbél	nyelőcső, gyomor, duodenum, pancreas, tüdő, mediastinum
Középbél	vékonybél, appendix, colon ascendens, máj, ovarium
Hátsó bél	colon transversum és descendens, rectum

konyéből kiinduló carcinoidok gyakran adnak áttétet, gyakrabban okoznak lokális szövődményt (ileus, hasi fájdalom, emésztőrendszeri vérzés) és paraneoplasztikus szindrómát. Az utóbél-kiindulású carcinoidokra szintén a kedvezőtlen kórlefolyás jellemző. A bronchialis carcinoidok ismétlődő pneumoniát, köhögést, haemoptoét, mellkasi fájdalmat okozhatnak.

A neuroendokrin eredetű daganatok sokféle mediátort termelhetnek, bár ezek egy részéhez – például a pancreas-polipeptid (PP) túltermeléséhez – nem társíthatók klinikai tünetek. A carcinoid daganatok okozta paraneoplasztikus szindrómák közül a szerotonin-túltermelés nyomán kialakuló carcinoid szindróma a legjellegzetesebb. Ezenkívül ritkábban más mediátorok túltermelése is előfordulhat, amelyek jellegzetes tünetegyütteseket okozhatnak.

Carcinoid szindróma az összes carcinoid tumoros beteg mindössze 15-18%-ában észlelhető, és elsősorban emésztőrendszeri, főként vékonybélből kiinduló carcinoidok esetében fordul elő. A carcinoid szindróma leginkább többszörös májártétek mellett alakul ki, amit a nagyobb daganattömegén kívül a májártétek által termelt mediátorok májbeli metabolizmusának hiánya magyarázhat.

A klasszikus carcinoid szindrómára rohamokban jelentkező rosszulletek jellemzőek: a felső test izzadás nélküli hirtelen elvörösödése (flushing), hasmenés és bronchoconstrictio. Tartósan fennálló, évek alatt ismétlődő rosszulletek következtében krónikus „flu-

dr. IGÁZ Péter (levelező szerző), dr. RÁCZ Károly: Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika; 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. E-mail: igapet@bel2.sote.hu

évek, évtizedek óta kezelésre alig reagáló hasmenésben szenvedő betegeknél is felmerülhet úgynevezett „endokrin hasmenés” gyanúja. Bár ennek hátterében hormonbetegség is állhat [például carcinoid szindróma, VIP-et (vazoaktív intestinalis peptid) termelő tumor, gastrinoma, medulláris pajzsmirigyrák], az esetek döntő többségében ez nem igazolható. Állandó hasmenés carcinoid szindrómára kevésbé jellemző.

A többi paraneoplasztikus szindróma esetén (például Cushing-szindróma, acromegalia) elsősorban a carcinoid daganat lokalizálása okozhat nehézséget.

Kezelési lehetőségek

A carcinoid daganatok kezelésében több szempont érvényesítése szükséges. Teljes gyógyulás csak a daganat in toto sebészi reszekciója esetén várható, ezért lokalizált, kiterjedt metasztázisokkal nem járó esetekben műtét javasolt. A jelenleg rendelkezésünkre álló vizsgálatokkal nem lokalizálható vagy műtéttel nem eltávolítható primer daganat vagy többszörös áttétek esetén a kezelés célja kettős: egyrészt paraneoplasztikus szindróma esetén a klinikai tünetek megszüntetése vagy enyhítése, másrészt a daganat és az áttétek méretének csökkentése, illetve a daganatnövekedés gátlása.

A klinikai tüneteket nem okozó, véletlenül felfedezett carcinoid daganatok kezelése komoly tudományos viták tárgya. Szükséges-e reoperáció és kiterjesztett műtét, ha appendectomia kapcsán a szövettani vizsgálattal appendixcarcinoidot észlelünk? A jelenlegi álláspont szerint 1 cm-nél (mások szerint 2 cm-nél) kisebb appendixcarcinoid esetén nincs szükség további kezelésre, ha a carcinoid az appendix distalis részén helyezkedik el, és nincsenek lokoregionális nyirokcsomóáttétek. Ha az appendixcarcinoid 2 cm-nél nagyobb, a nyirokcsomókra való tekintet nélkül kiterjesztett műtét (jobb oldali hemicolecotomia) indokolt.

A gyógyszeres kezelés lehetőségei között első helyen a szomatostatinanalógok (octreotid, lanreotid) említhetők, amelyek hatékonyan csökkenthetik a tüneteket, gátolhatják a daganat növekedését, de a daganatméretet ritkán csökkentik. Tapasztalatunk szerint a hosszú hatástartamú (kéthetente vagy havonta egyszer adandó) depókészítmények nagyon jól tolerálhatók. Az interferon hatékonysága a szomatostatinanalógokéhoz hasonló, de mellékhatásai súlyosabbak és nehezebben tolerálható. A szomatostatinanalógok és az interferon együttesen is alkalmazhatók.

A carcinoid daganatok kezelésében az utóbbi évek egyik legjelentősebb előrelépése az izotóppal (90-ittrium, 177-lutécium) kapcsolt szomatostatinanalógok bevezetése volt. Az izotóppal jelölt szomatostatinanalógok nagy specificitással kötődnek a carcinoid daganatok sejtfelszíni szomatostatinreceptoraihoz, majd internalizáció révén bejutnak a daganatsejtekbe, ahol lokális roncsoló hatást fejtenek ki (endoradioterápia). A kezelést előrehaladott, többszörös áttétekkel társuló daganatok esetében alkalmazzák. Az endoradioterápiával korábban kezelhetetlennek vélt, igen rossz prognózisú áttétes daganatok esetén is többéves túlélést sikerült elérni.

Gyakorlatunkban néhány, a hagyományos kezelési eljárásokra refrakter carcinoid daganatos beteg esetében sikeres endoradioterápiát végeztek a bázeli (Svájc) egyetem nukleáris medicina intézetében. A kezelések nyomán érdemi mellékhatást nem észleltünk.

A carcinoid tumorokhoz gyakran társuló májáttétek kezelésében a sebészi módszerek mellett intervenciósi radiológiai eljárások is hatékonyan alkalmazhatók (intraarterialis kemoterápia, kemoembolizáció, rádiófrekvenciás ablatio, cryoablatio). Multiplex májáttétek esetén májtranszplantáció is szóba jöhet. A szisztémás kemoterápia eredményei rendszerint szerények.

Prognózis

A carcinoid daganatok nemcsak klinikai megjelenésüket, hanem prognózisukat tekintve is nagyon változatosak. Míg appendixcarcinoid esetén az öt éves túlélés 90% feletti, a colorectalis carcinoidok esetében körülbelül 80%-os, vékonybél-kiindulásúaknál körülbelül 50%-os öt éves túléléssel számolhatunk. A bronchialis carcinoidok viszonylag jó prognózisúak, az öt éves túlélés 70%.

Összegzés

A carcinoidok mind klinikai tüneteik, áttétképző hajlalmuk, mind prognózisuk tekintetében rendkívül sokszínűek. A különböző paraneoplasztikus szindrómák mellett elhelyezkedésük változatossága is sokféle tünetet okozhat. A hormontermelő carcinoid tumorok klinikai gyanúja rendszerint a ritka paraneoplasztikus szindrómák észlelésekor merül fel. A hormonálisan inaktív carcinoidokat gyakran váratlan leletként a szövettani vizsgálat deríti ki.

AJÁNLOTT IRODALOM

1. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocrine Relat Cancer* 2004;11:1-18.
2. Dierdorf SF. Carcinoid tumor and carcinoid syndrome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003;16:343-7.
3. Gore RM, Berlin JW, Mehta UK, et al. GI carcinoid tumours: appearance of the primary and detecting metastases. *Best Pract Res Endocrinol Metab* 2005;19:245-63.
4. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004;25:458-511.
5. Kvols L. Carcinoids of the appendix. *Neuroendocrinology* 2004;80:33-4.
6. Öberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004;15:966-73.
7. Öberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:753-81.
8. Schnirer II, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid. A comprehensive review. *Acta Oncol* 2003;42:672-92.
9. Tóth M, Prónai L, Németh AM, et al. Carcinoid tumorok. *Orv Hetil* 2002;143:1087-92.