

Új diagnosztikus módszer pulmonalis carcinoidban

Csiszér Eszter, Antus Balázs, Himber Gabriella, Hertel Katalin, Fillinger János

Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Budapest

A klinikai onkológiában a tumormarkerek jelentős diagnosztikai segítséget jelentenek, s a betegkövetésben a képalkotó vizsgálatok kiegészítésül szolgálnak. A neuroendokrin tumorok részeként ismert carcinoid tumorok esetén ilyen marker a chromogranin A. Irodalmi ajánlások alapján a szerzők különböző stádiumú, tüdőeredetű carcinoidos betegeknél végeztek chromogranin A-szérumszint-meghatározást. Eredményeik is azt támasztják alá, ugyan kisszámú esetben, hogy metasztázisú esetekben a chromogranin A koncentrációja megemelkedik. *Magyar Onkológia 51:225–228, 2007*

In clinical oncology tumor markers could be helpful in diagnostics, and may play a complementary role beside the imaging systems in the follow up of patients with malignant disease. Chromogranin A can be considered as a marker in neuroendocrine malignancies such as pulmonary carcinoids. Based on recommendations adopted from the literature, the authors measured chromogranin A levels in sera of patients with carcinoid tumors of different stages. Although the patient number is low, our data suggest that in cases where carcinoid metastasis can be detected, chromogranin A levels are elevated. *Csiszér E, Antus B, Himber G, Hertel K, Fillinger J. New diagnostic method in pulmonary carcinoid. Hungarian Oncology 51:225–228, 2007*



Bevezetés

Számos tumor által termelt, a keringésbe kerülő hormon, enzim, fehérje, biogén amin kimutatása segítségünkre lehet a diagnosztikában, a betegkövetésben (5, 9). A neuroendokrin tumorok esetén ilyen lehet a szérumban mért chromogranin A (CgA) (4, 8-12, 15, 16). Kórosan emelkedett értéke távoli, elsősorban májajátét jelenlétére utal. Carcinoid-eredetű áttét szövettani bizonyítása elkerülhető szomatosztatinreceptor-szcintigráfiával illetve a CgA meghatározásával (4). A tüdődagyanatok 1-5%-ában előforduló carcinoid a neuroendokrin tumorok közé került besorolásra a legújabb WHO klasszifikáció szerint (8, 20). Az irodalomból ismert CgA diagnosztikus értékét kerestük carcinoidban, amikor különböző betegcsoportokon meghatároztuk a szérumban mért értékét. Célunk volt a nehezen hozzáférhető izotópdiaosztikai vizsgálat helyett végezhető egyszerű markervizsgálat helyét meghatározni a betegkövetésben.

Közlésre érkezett: 2007. március 1.
Elfogadva: 2007. május 9.

Levelezési cím: Dr. Csiszér Eszter,
Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet III.
Tüdőbelsőosztály, 1529 Budapest, Pihenő u. 1.
Tel: 1-391-3219, fax: 1-391-3217, e-mail: csiszer@koranyi.hu

Betegek és módszer

Három betegcsoportnál végeztünk CgA-meghatározást:

1. 2006. május 1. és december 31. között intéztünk onkopulmonológiai bizottsága előtt bemutatott két IV. stádiumú betegnél;
2. a fenti időpontban 6, carcinoid miatt reszekciós tüdőműtét előtt álló betegnél;
3. 2001. január 1. és 2005. december 31. között 55, Mellkassebészeti Osztályunkon operált, szövettanilag igazolt carcinoidos beteget kerestünk meg a tumormarker-meghatározás lehetőségével; 21-en jelentkeztek. Náluk a tumormarker-meghatározással egy időben mellkasfelvétel, hasi ultrahang- és fizikális vizsgálat is történt.

A CgA-szérumszint meghatározása -20°C-on tárolt mintákból szilárd fázisú, kétoldali radioimmúnassay (RIA) módszerrel történt (CGA-RIACT, CIS Bio International). Az assay két CgA-specifikus monoklonális antitestet alkalmaz, amelyek közül az egyik a mérőcső falára tapadva köti a szérumban lévő CgA-t. Az így kialakult antitest-CgA komplex ezután egy másik, ismert mennyiségű, ¹²⁵I-vel jelölt antitesttel kerül inkubálásra. A megkötött radioaktivitás arányos a szérumban

található CgA mennyiségével. Referenciartományának a normális szérumban található 19,4-98,1 ng/ml koncentrációt tekintettük.

Eredmények

A két, ismert és bizonyítottan metasztatizált esetben (1. betegcsoport) extrém magas CgA-értéket találtunk (1. táblázat). Mindkét betegnél a májmetasztázis is ismert volt. Az emelkedett CgA-érték az irodalomból ismert tényt támasztotta alá. A betegeknek később az octreotidscan is pozitívnak bizonyult.

Valamennyi, szövettani vagy citológiai vizsgálattal carcinoidnak verifikált, metasztázist nem adó tumor miatt thoracotomia előtt álló betegnél (2. betegcsoport) normális szérumban CgA-értéket mértünk. Carcinoid-szindrómára utaló klinikai tünetük sem volt. Ebben a csoportban nem jelentett új információt a CgA-meghatározás, bár octreotidscan nem készült.

A 21 kontrollon megjelent beteg (3. betegcsoport) közül 17-nél sem a képpalkotó, sem a fizikális vizsgálattal nem merült fel távoli metasztázis gyanúja, s a markervizsgálattal sem találtunk kóros értéket. Négy esetben azonban magas CgA-értéket mértünk (2. táblázat). Közülük háromnál a laboreltéréssel egy időben a képpalkotó vizsgálatok is metasztázisra utaltak. Egyiküknél biopsziával igazolódott a májmetasztázis. Egy másik esetben az MRI-vizsgálat és az octreotidscan többszörös csigolyametasztázist jelzett. A harmadik betegnél panaszmentes állapotban a hasi UH- és CT-vizsgálat többszörös máj- és jobb oldali mellékvese-metasztázist jelzett. Bár az octreotidscan

nem igazolt receptorpozitivitást, a negatív eredménnyel zárult részletes gasztroenterológiai primertumor-kutatás, az emelkedett CgA-érték és a típusos morfológiai CT-kép alapján ezeket a korábbi carcinoid metasztázisának tartottuk. Májbiopszia nem történt. A negyedik betegnél a kisfokú CgA-szint-emelkedés miatt végzett vizsgálatainkkal sem recidivát, sem metasztázist nem találtunk, ezért a szoros követés mellett döntöttünk.

Tanulságos voltuk miatt két esetet az alábbiakban ismertettünk.

55 éves nő (1. táblázat 1. esete), pT1N0 típusos carcinoid miatt lobectomián esett át. 78 hónap elteltével csontfájdalmak miatt jelentkezett. Rtg-felvételen többszörös gerincmetasztázis került leírásra, a hasi ultrahangvizsgálat máj- és lép-áttétet jelzett. Bronchológiai vizsgálat során a hangszalag alatt kis bedomborodás volt látható, innen történt anyagvétel, a citológiai vizsgálat carcinoidot igazolt. A szérumban emelkedett CgA-szint volt mérhető (762,1 ng/ml). Palliatív sugárkezelésben és kemoterápiában részesült. Mind az elsővonalbeli (ciszplatin-etoposid), mind a másodvonalbeli (epirubicin-cyclophosphamid-vincristin) kezelés mellett progrediált a folyamat. Mivel nem volt carcinoid-szindrómára uraló klinikai tünete, szomatostatinanalógot nem kapott. Az octreotidscan-pozitivitás alapján radioaktív izotóppal jelzett szomatostatinanalóg kezelésben részesült.

61 éves férfi (2. táblázat 2. esete), pT1N0 atípusos carcinoid miatt középlebény-eltávolításon esett át. Műtét előtt nem volt szisztémás tünete, utókezelést nem kapott. Négy év múlva ambuláns kontrollra tünet- és panaszmentesen jelentkezett. Mellkasfelvételén, hasi ultrahangvizsgálatán kórosat nem észleltünk. Az elkövetkező hónapban reumatológus gerincpanaszok miatt gerinc-MRI-vizsgálatra irányította, ahol több csigolyára kiterjedően metasztázis igazolódott. A CgA-szint (1140 ng/ml) jelentősen emelkedett értékűnek bizonyult. Csontscan a csigolyákon kívül jobb oldalon sacroiliacalisán jelzett halmozást. Carcinoid-eredetű csontmetasztázisra gondoltunk, de egyéb, csontáttétet adó primer tumor kereséseként urológiai vizsgálat, PSA-meghatározás történt negatív eredménnyel. Octreotidscan-re jegyeztettük elő, de a várakozásra tekintettel a család PET/CT-t kezdeményezett, ennek eredménye negatív lett. Az octreotidscan az ismert helyeken kívül a jobb hilusban mutatott aktivitást. A mellkasi CT negatívnak bizonyult. Bronchoscopiát terveztünk és bisphosphonat, szomatostatinanalóg terápiát, de a beteg más intézetbe távozott.

Megbeszélés

A tüdődaganatok 1-5%-ában előforduló carcinoid tumorokat mind a hazai, mind a külföldi irodalomban növekvő érdeklődés övezi. A WHO legújabb klasszifikációja szerint a neuroendokrin tumorok közé sorolt carcinoid jól differenciált, alacsony malignitású, típusos, valamint közepes malignitású, atípusos carcinoidra osztható (9, 20).

1. táblázat.
Az ismert metasztatizált esetek klinikai adatai (1. betegcsoport)

Kor/nem	Tumorkiterjedés, bizonyító vizsgálat	CgA (ng/ml)	Korábbi műtét pTNM, szövettan, műtét típusa	TTP
1. 55/nő	máj-, lép-, csontáttét, helyi recidíva, recidívából biopszia	762,1	pT1N0, típusos carcinoid lobectomia	78 hó
2. 64/férfi	májáttét májbiopszia	>1200	pT2N2, atípusos carcinoid lobectomia (adjuváns kemo-radioterápia)	21 hó

TTP: a tüdőműtétől a progresszióig eltelt idő

2. táblázat. Betegkövetés során kiemelt esetek klinikai adatai (3. betegcsoport)

Kor/nem	Tumorkiterjedés, bizonyító vizsgálat	CgA (ng/ml)	Korábbi műtét pTNM, szövettan, műtét típusa	TTP
1. 72/férfi	máj-, lépáttét májbiopszia, octreotidscan	1140	pT3N0, atípusos carcinoid pulmonectomia	65 hó
2. 61/férfi	csontáttét, MRI, csont-, octreotidscan	1140	pT1N0, atípusos carcinoid lobectomia	50 hó
3. 61/férfi	máj-, mellékveseáttét egyéb primer tumor kizárása	152,0	pT2N0, környezetébe infiltráló típusos carcinoid lobectomia	40 hó
4. 58/férfi	metasztázis nem volt kimutatható	123,2	pT2N0, típusos carcinoid lobectomia	15 hó

TTP: a tüdőműtétől a progresszióig eltelt idő

A patológiai megkülönböztetés a sejtmorfológia, a tumorban észlelt mitózisszám és nekrozis alapján történik. A két tumortípus előfordulási aránya 4-5:1. A megkülönböztetés prognosztikai jelentőségű is. A típusos carcinoid 5 éves túlélése 90% feletti, míg az atípusosé 40-60% (1). Sebészi reszekció esetén jobb az eredmények, amit a nyirokcsomóstátusz, a műtéti radikalitás és a szövettani típus befolyásol (3, 6, 7, 13).

A bronchialis kiindulású carcinoidot az előbél-eredetű neuroendokrin tumorok között említik (9, 10, 18).

A neuroendokrin tumorokra jellemző a hormonok, fehérjék, biogén aminok termelése, ami patológiai metszet immunhisztokémiai vizsgálattal diagnosztikus értékű. A szisztémás keringésbe kerülve jellemző klinikai tüneteket okoznak ezek a sejtproduktumok (10). Így tumormarkerként a diagnózisban is jelentőséggel bírnak.

Az embrionális előbél-eredetű carcinoidok többnyire hormonálisan inaktívak, ritkán okoznak szerotonintermeléssel magyarázott carcinoid-szindrómát, a vizeletben ritkán mérhető kóros értékű szerotoninmetabolit (5-HIAA). Hormonaktív esetekben ektópiás ACTH, növekedési hormon, gasztrin termelése folytán jellemző klinikai tünetek jelennek meg (1). Klinikai diagnosztikai szempontból a legjelentősebb a carcinoid tumorok leggyakoribb szekréciós terméke, a chromogranin A (9, 19). Kimutatásának specificitása a szomatosztatinreceptor-szcintigráfiával egyenértékűnek tartható (4, 11). A szérum-CgA a primer tumor hormonaktivitásától függetlenül mind az elő-, közép- és hátsóbél-eredetű carcinoidoknál, elsősorban máj- vagy csontmetasztázis megjelenésekor emelkedést mutat (1). A RIA módszerrel meghatározott szérumszintből a tumor méretére, a metastatizálódásra lehet következtetni (11, 17). Májmetasztázis esetén legkifejezettebb a koncentráció-növekedés (14). Saját, kis számú esetünk is ezt támasztotta alá. Mind az öt betegünkönél, ahol metastatizásra derült fény, a szérum-CgA emelkedett volt. A hat emelkedett szérum-CgA-szint mögött 5 betegnél volt ismert távoli metastatizis.

Az operált beteg onkológiai utókövetésében is felhasználható, ezért a képalkotó diagnosztikai vizsgálatok mellett javasolt a CgA-szérumszint meghatározása (12, 16). Kellő klinikai tapasztalat esetén az invazív úton végzett szövettani bizonyítás váltható ki a markervizsgálattal (4), illetve feleslegessé válhat más primer tumor keresése. Kellő terápiás hatás elérését a szérumszint csökkenése jelezheti (11).

A carcinoid tumorok lokalizálására, kiterjedésére, metastatizálására keresésére izotópos vizsgálatok állnak rendelkezésünkre, mint a szomatosztatinreceptor-szcintigráfia (octreotidscan vagy ¹¹¹In-pentetretotid) vagy a ¹²³I-metajódbenzilguanidin (MIBG)-szcintigráfia. Pozitivitásuk terápiás konzekvenciával jár. Szomatosztatinanalóg-terápiától ezekben az esetekben tumorregresszió, -stabilizálás remélhető, illetve a carcinoid-szindrómás tünetek kedvezően befolyásolhatók. Izotóppal jelölt szomatosztatinanalógokkal terápiás

próbálkozások folynak, illetve pozitív MIBG-szcintigráfia esetén ¹³¹I-MIBG-kezelés végezhető (12). Az endoradioterápiaként végzett beavatkozások egyelőre kísérleti fázisban vannak. Azokban az esetekben jön szóba alkalmazásuk, ahol már a szokásos terápia (sebészi, kemoterápia, szomatosztatinanalóg) mellett is progresszió következik be. Pulmonális carcinoidban a javasolt kemoterápia a kissejtes carcinomában használttal egyezik, sajnos kevés eredmény várható (21). Saját négy esetünkben sem az első-, sem a másodvonalbeli kezelés nem volt eredményes.

A PET/CT érzékenysége és eredményessége a használt tracer függvénye, a hazánkban jelenleg használatos nem alkalmas a lassú anyagcsereaktivitásátú carcinoid lokalizációjára.

A ritka előfordulás miatt a pulmonális carcinoidról kevés tapasztalat gyűjthető össze 1-1 centrumban. A prospektív vizsgálatokat is a kis esetszám nehezíti. Az irodalomban is a retrospektív elemzésekből születnek vélemények, következtetések (2, 3, 6, 7, 13, 21). Ezért érdemes lenne a pulmonális kiindulású carcinoidok vonatkozásában, hasonlóan a gasztroenterológiai eredetű carcinoidokhoz, ahol a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium irányítása alatt már folyik, azaz szakmai alapokon munkacsoportot létrehozni az azonos elveken történő diagnosztika, a terápia és a betegkövetés kialakítására (20). Az operált betegek utókövetésében helye lenne a szérum-CgA meghatározásának is (5, 14, 15, 17), hiszen a reszekciós műtét utáni ellenőrző vizsgálatok során végzett képalkotó vizsgálatokkal egybehangzóan vagy előre jelezheti az áttétképződést. Neuroendokrin tumorokban specificitása magas, 86-96%, míg érzékenysége alacsonyabb, 68-92% az irodalmi adatok alapján (9, 11). Hazai tapasztalatszerzéshez nagyobb betegszámon való vizsgálatra lenne szükség.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk Rácz Károly professzor úrnak, hogy lehetővé tette a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika Endokrin Izotóp Laboratóriumában a vizsgálat elvégzését. A technikai kivitelezésért asszisztensnőjének, Kovács Istvánnának tartozunk köszönettel.

Irodalom

1. André S, Correia JM, Raposo M, et al. Pulmonary carcinoid tumours. *Breathe* 2:323-331, 2006
2. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: A prognostic spectrum. *J Clin Oncol* 24:70-76, 2006
3. Cardillo G, Sera F, Di Martoni M, et al. Bronchial carcinoid tumors: Nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg* 77:1781-1785, 2004
4. Cimitan M, Buonadonna A, Cannizzaro R, et al. Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role. *Ann Oncol* 14:1135-1141, 2003
5. Eriksson B, Öberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 62:33-38, 2000
6. Fiala P, Petraskova K, Cernohorsky Z, et al. Bronchial carcinoid tumors: long-term outcome after surgery. *Neoplasma* 50:60-65, 2003

7. Filosso PL, Rena O, Donati G, et al. Bronchial carcinoid tumors: Surgical management and long-term outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123:303-309, 2002
8. Hage R, de la Rivière AB, Seldenrijk CA, van den Bosch JM. Update in pulmonary carcinoid tumors: A review article. *Ann Surg Oncol* 10:697-704, 2003
9. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Rev* 25:458-511, 2004
10. Öberg K, Astrup L, Eriksson B, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (Including bronchopulmonary and thymic neoplasms). *Acta Oncol* 43:617-625, 2004
11. Öberg K, Stridsberg M. Chromogranins as diagnostic and prognostic markers in neuroendocrine tumors. In: *Chromogranins: Functional and Clinical Aspects*. Ed. Helle and Aunis. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2000, pp 329-337
12. Rác K. Carcinoid tumorok. *LAM* 15:11-20, 2005
13. Schrevels L, Vansteenkiste J, Deneffe G, et al. Clinical-radiological presentation and outcome of surgically treated pulmonary carcinoid tumours: a long-term single institution experience. *Lung Cancer* 43:39-45, 2004
14. Seregni E, Ferrari L, Bajetta E, et al. Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 12(Suppl 2):S69-72, 2001
15. Stivanello M, Berruti A, Torta M, et al. Circulating chromogranin A in the assessment of patients with neuroendocrine tumours. A single institution experience. *Ann Oncol* 12(Suppl 2):S73-77, 2001
16. Syversen U, Ramstad H, Gamme K, et al. Clinical significance of elevated serum chromogranin A levels. *Scand J Gastroenterol* 39:969-973, 2004
17. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med* 348:1134-1149, 2003
18. Tóth M, Prónai L, Németh AM, Tulassay Zs. Carcinoid tumorok. *Orvosi Hetilap* 143(Suppl 2):1087-1092, 2002
19. Tulassay Zs, Rác K. Carcinoid tumorok. *Magy Belorv Arch* 60:S3-12, 2006
20. Zalatnai A. A carcinoidtól a neuroendokrin tumorokig. *Orvosképzés* 3:225-233, 2006
21. Wirth LJ, Carter MR, Jänne PA, et al. Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. *Lung Cancer* 44:213-220, 2004