

# A tüdő neuroendokrin daganatainak diagnózisa és kezelése

GÁLFFY GABRIELLA

Tüdőgyógyintézet, Törökbálint

## Levelezési cím:

Dr. Gálffy Gabriella, Kutatási és Oktatási Igazgató,  
Onko-Pulmonológiai Centrum vezetője, Tüdőgyógyintézet,  
2045 Törökbálint, Munkácsy Mihály u. 70. Tel.: 20-932-3169,  
e-mail: ggalffy@hotmail.com

## Közlésre érkezett:

2018. március 25.

## Elfogadva:

2018. április 12.

A tüdő neuroendokrin tumorai az összes tüdőtumor 20%-át alkotják. Nagyon heterogén a megjelenésük és a viselkedésük egyaránt. Szövettanilag négy csoportba oszthatók, a jól differenciált és alacsony malignitású típusos karcinoid, a rosszul differenciált és rosszabb prognózisú atípusos karcinoid, a magas malignitású kissejtes neuroendokrin karcinóma és a nagysejtes neuroendokrin karcinóma. Ezek közül a leggyakoribb, 15% a kissejtes tüdődaganat, 3% a nagysejtes neuroendokrin daganat előfordulása, míg 2% a tüdőeredetű karcinoidok megjelenése. A karcinoidok kezelése és prognózisa nagyon különbözik a magas malignitású kissejtes és nagysejtes neuroendokrin karcinóma kezelésétől és hosszú távú prognózisától. A közlemény a tüdő neuroendokrin daganatainak jellemzőit foglalja össze. *Magy Onkol* 62:113–118, 2018

**Kulcsszavak:** neuroendokrin daganat, tüdőkarcinoid, kissejtes karcinóma, nagysejtes karcinóma

*Lung neuroendocrine tumors comprise 20% of all pulmonary tumors. Their appearance and behavior are very heterogeneous. Histologically they are divided into four groups, well-differentiated and low-malignant typical carcinoid, poorly differentiated and worse prognosis atypical carcinoid, and highly malignant small cell neuroendocrine carcinoma and large cell neuroendocrine carcinoma. Of these, the most common is small cell lung cancer with an incidence of 15%, while those of large cell neuroendocrine tumors and lung carcinoids are 3% and 2%, respectively. The treatment and prognosis of carcinoids are very different from those of highly malignant small cell and large cell neuroendocrine carcinomas. The paper summarizes the characteristics of lung neuroendocrine tumors.*

*Gálffy G. Diagnosis and treatment of the neuroendocrine tumors of the lung. *Magy Onkol* 62:113–118, 2018*

**Keywords:** neuroendocrine tumor, lung carcinoid, small cell carcinoma, large cell carcinoma

## BEVEZETÉS

A neuroendokrin tumorok (NET) a ritka daganatok csoportjába tartoznak. Incidenciájuk 5,2/100 000 lakos (1). A NET incidenciája az elmúlt harminc évben ötszörösére emelkedett. A betegség valódi incidenciájának az emelkedése mellett ennek a háttérben a diagnosztikus lehetőségek tárházának a fejlődése, és ezzel együtt a felismert esetek számának a növekedése is áll. Sajátos patológiai és biokémiai eltéréseket mutatnak, ezenkívül jellegzetes klinikai tüneteket okozhatnak. Kiindulási hely szerint a NET-ek 74%-a az emésztőrendszerből indul ki, 27%-a tüdőeredetű, egyéb előfordulásuk ritka (2). Habár a szövettani eredetük közös, a viselkedésük, és az, hogy milyen panaszt okoznak, nagyon függ attól, hogy melyik szervből indulnak ki. A prognózisuk nagyon függ a kiindulási szervtől és a szövettani altípustól. Ez megnehezíti a diagnózis felállítását. A tüdő-NET-ek az összes tüdőtumor 18–20%-át teszik ki (3).

## A NEUROENDOKRIN TUMOROK OSZTÁLYOZÁSA, PROGNÓZISA

A fejlődéstanon alapuló osztályozás szerint megkülönböztetünk elő-, közép- és utóbél-eredetű neuroendokrin tumorokat. A tüdő-NET az előbél-eredetű daganatok közé tartozik. A WHO legújabb, 2015-ös szövettani beosztása alapján három osztályba sorolja a tüdő-NET-eket, az alacsony (low grade), közepes (intermediar grade) és a magas (high grade) csoportba (4, 5). Ezen belül négy szövettani típust különböztetünk meg, az alacsony malignitású típusos karcinoidot (TC), a közepes malignitású atípusos karcinoidot (AC) és a magas malignitású csoportban a kissejtes tüdőkarcinómát (SCLC) és a nagysejtes neuroendokrin karcinómát (LCNEC). A TC és AC a jól differenciált, az SCLC és LCNEC a rosszul differenciált csoportba tartozik. A patológiai beosztás differenciálásának a három legfontosabb pillére a nekrozis jelenléte vagy hiánya, a mitózis mértéke és a Ki-67-index. A 2017-es statisztikai összesítés alapján a tüdőtumorok 15%-a kissejtes karcinóma, 1–3%-a nagysejtes neuroendokrin karcinóma és 2%-a karcinoid tumor (3). A karcinoid tumoron belül 80% típusos karcinoid. Magyarországon évente 150–200 tüdőeredetű karcinoid kerül felismerésre és kezelésre (6, 7). Leggyakrabban a 40–60 éves korosztályban jelentkezik. A TC átlagban 45 év körül, míg az atípusos 55 év körül jelentkezik. A dohányzással szoros összefüggést a kissejtes karcinóma, a nagysejtes neuroendokrin és az atípusos karcinoid mutat. Lokalizáció alapján is különböznek. A magas malignitású tüdő-NET-ek közül a kissejtes karcinóma majdnem mindig centrális elhelyezkedésű daganat, gyorsan ad áttétet, a nagysejtes karcinóma leggyakrabban perifériás elhelyezkedésű. A karcinoidok közül a típusos karcinoid centrális elhelyezkedésű, míg az atípusos karcinoid általában perifériás lokalizációjú.

A tüdőkarcinoid prognózisa a szövettantól és a stádiumtól függ. Típusos karcinoid esetében az 5 éves túlélés 87–97%, míg az atípusos változatnál 50–70%. Az irodalmi adatok

alapján negatív prognosztikai faktor az atípusos szövettan, a fiatal életkor, a női nem, a 3,5 cm-nél nagyobb daganatméret és a nyirokcsomó-érintettség, illetve távoli szervi áttét (8, 9). A legfontosabb tumormarker a kromogranin A (10).

Filosso és munkatársai 1440 tüdőkarcinoidos beteg adatát feldolgozva a típusos karcinoidok közül 90% volt N0, 6% N1 és csak 3% N2. A TC esetében I-es stádium 84%, II-es 10%, III-as 5% és csak 1% volt a IV-es stádium. AC esetében már rosszabbak voltak a túlélések, mert gyakoribb volt a nyirokcsomó-metasztázis. Míg TC esetében ez csak 9% (N1: 6%, N2: 3%) volt, addig AC esetében 39%-ban jelentkezett N1 vagy N2 (N1: 24%, N2: 15%). Ennek megfelelően AC esetében az I-es stádium 52%, II-es 28%, III-as 16% és a IV-es stádium 4%. AC esetében a nyirokcsomóstátusznak megfelelően a teljes túlélési adatok is rosszabbak (11). A magas malignitású SCLC és LCNEC ha operábilis, akkor az 5 éves túlélés 20–55% is lehet. Inoperábilis kissejtes karcinóma 5 éves túlélése extenzív esetben 2–5%, limitált betegségben 10–13%.

A hormontermelés szempontjából is feloszthatóak a NET-ek. Megkülönböztetünk nem funkcionáló és funkcionáló daganatokat. A nem funkcionáló daganatok is gyakran termelnek különböző peptidhormonokat, például kromogranin A-t vagy neuronspecifikus enolázt (NSE), azonban ezek nem okoznak jól meghatározott klinikai tüneteket. Biokémiai sajátosságuk, hogy biológiailag aktív hormonok termelésére képesek (pl. szerotonin). A karcinoid tumorok szekréciós termékei közül a kromogranin A a legjelentősebb a klinikai diagnosztika szempontjából, ez a legfontosabb tumormarker ebben a daganattípusban (12). A vizelet magas szerotoninmetabolit- (5-hidroxi-indolecetsav, 5-HIAA) szintje gyakran megfigyelhető, ami különösen a gasztrointesztinális eredetű karcinoid tumorokra jellemző, azonban – hisztamintermelés mellett vagy anélkül – bronhuskarcinoid esetén is előfordul. A karcinoid szindróma jellegzetes tünetei a biogén hormonok túltermeléséből és ezek hatásaiból adódnak (13). A karcinoid daganatok jelentős hányada hormonálisan inaktív. A kromogranin A hasznos tumormarker a hormonálisan aktív és inaktív karcinoid daganatok esetén egyaránt. A hormonálisan inaktív karcinoidokra is jellemző a szomatosztatinreceptorok expressziója, ezért szomatosztatinreceptor-szcintigráfia itt is alkalmazható a diagnosztikában, és a szomatosztatinanalóg itt is hasznos a terápiában.

A szomatosztatin a karcinoid okozta tünetek szempontjából kiemelkedően fontos (14). A szomatosztatint élettani körülmények között a hipotalamusz, a gyomor delta-sejtjei, a hasnyálmirigy, illetve a bélsejtek termelik. Hatását tekintve inhibitor hormon, gátolja a növekedési hormon, a pajzsmirigy-stimuláló hormon, a gasztrin,olecisztokinin, szekretin, motilin, vazóaktív intesztinális peptid, illetve gasztrikus inhibitor peptid, valamint az enteroglukagon felszabadulását, lassítja a gyomorürülést, csökkenti a bél simaizmainak kontrakcióit és a bélfal vérkeringését, valamint mérsékli a glukagon és az inzulin hasnyálmirigyből történő felszaba-

dulását. A szomatosztatin csökkenti a hasnyálmirigy exokrin működését, hatást gyakorol a neurotranszmisszióra és a sejtproliferációra. A szomatosztatin mellett a karcinoid szindrómában létrejövő vazodilatáció, hipotónia, tahikardia, hasmenés és ödéma kialakulásában a prosztaglandinok és vazóaktív peptidhormonok szerepe is felmerül [15].

### A TÜDŐ NEUROENDOKRIN DAGANATAINAK TÜNETEI

A tüdő-NET-es betegek körülbelül 60%-ánál jelentkeznek panaszok. Leggyakoribb a köhögés (32%), a véres köpetürítés (26%), a társuló tüdőgyulladás (24%), ezenkívül fulladás, mellkasi fájdalom, láz és karcinoid szindróma is jelentkezhet [16, 17]. A kromogranin A, mint a NET szekréciós terméke, tumormarkerként használható.

A karcinoid tumorok, mint a TC és AC biokémiai sajátossága, hogy gyakran termelnek bioaktív aminosavakat és peptideket (pl. szerotonint, hisztamint, katekolaminokat, prosztaglandinokat, kalcitonint, kininetet, motilint, P-anyagot, VIP-t, CGRP-t, gasztrint, ACTH-t, CRH-t, GHRH-t, inzulint). A karcinoid szindróma jellegzetes tünetei e biogén hormonok túlermelődéséből adódnak, amely azonban a betegek kevesebb mint 10%-ában jelentkezik. Megjelenése és súlyossága függ a tumor méretétől, elhelyezkedésétől és az áttétképződés mértékétől is. Májmetasztázis esetén gyakoribb. A tünetek közül leggyakrabban a flush (63–94%) és a görcsös hasmenés (68–84%) jelentkezik. A típusos kipirulás, a flush az arcon, nyakon és a mellkas felső részén rohamszerűen megjelenő pirosas-lilás elszíneződés, amelyet melegségérzés és palpitáció kísérhet. Ezenkívül jelentkezhet még hasi fájdalom, hasi görcs (10–55%), kardiális eltérések, mint a jobbszívfél-elégtelenség, hipertónia (14–41%), teleangiectázia (25%), bronhokonstriktió (3–19%), cianózis (18%), artritisz (7%) és dermatitisz (5%) [18]. Karcinoid okozta szívelégtelenség is kialakulhat. Előrehaladott stádiumban miopátia, a belső szervekben kialakuló fibrózis, valamint hiperkeratotikus bőr előfordulása is megfigyelhető. Ektópiás, NET-hez kötött hormontermelés okozhat Cushing-szindrómát, akromegáliát, hiperkalcémiát vagy hipoglikémiát.

A magas malignitású LCNEC lokalizáció szerint főleg perifériásan helyezkedik el a tüdőben, így nyomási tüneteket általában nem okoz. Jelentős tünetek nélkül, alattomosan növekszik, a későbbiekben mellkasi fájdalom, véres köpetürítés, éjszakai izzadás és nehézlégzés jelentkezhet.

A magas malignitású kissejtes tüdőrák (SCLC) a legagresszívabb tüdődaganat, amely leggyakrabban centrális elhelyezkedésű, és a diagnózis időpontjában a betegek kétharmadánál már távoli metasztázisok mutathatók ki. Köhögéssel, vérköpéssel, obstrukció okozta pneumóniával, fogyással járhat. Gyakori a gyors progresszió, a növekvő tumor okozta nyomásos tünetek, a rekedtség, féloldali rekeszbénelés, diszfágia és vena cava szindróma. Gyakran paraneopláziás tünetek is jelentkeznek, mint a SIADH-szindróma és a Cushing-szindróma.

### DIAGNÓZIS

Az elmúlt évek során a tüdő-NET-nek mind a diagnosztikus, mind a terápiás lehetőségei jelentősen bővültek. Kivizsgálásában a képalkotó vizsgálatok közül elsőként a mellkas-röntgenfelvételen látott tumorgyanús eltérés igazolására kontrasztos mellkasi, hasi komputertomográfia (CT) és a korrekt staging miatt koponya-CT vagy koponya-MR-vizsgálat javasolt. Gerinc-MR-vizsgálat elvégzését javasolja az ENETS 2016-os irányelve abban az esetben, ha gerincpanaszok vannak és metasztázis merül fel [1. táblázat]. A mellkas-CT birtoká-

1. TÁBLÁZAT. A tüdő-NET diagnosztikus lehetőségei

komputertomográfia (CT)
pozitronemissziós tomográfia/komputertomográfia (PET/CT)
szomatosztatinreceptor-szcintigráfia (Octreoscan)
szomatosztatinreceptor-immunhisztokémia
szérum-kromogranin A-koncentráció
vizelet-5-HIAA (5-hidroxi-indolecetsav) meghatározás
MIBG- (131I-metajodobenzil-guanidin) scintigráfia
röntgen, UH, MRI
bronhoszkópia, CT-vezérelt core-biopsza, VATS-biopsza

ban a bronhoszkópos szövettani mintavétel elengedhetetlen. A kissejtes karcinóma és a típusos karcinoid esetében gyakran látunk endobronchiális eltérést, amiből egyszerűbb a szövettani mintavétel. Gyakorlott bronhológusnak a bronhoszkópos képből már felmerülhet a karcinoid diagnózisa. Ezek a tumorok jellegzetesen fénylő felszínűek, vérzékenyek. A kissejtes karcinómának is van jellegzetes bronhológiai képe, kiterjedten infiltrálja a nyálkahártyát, jelentős obstrukciót okozva. EBUS (endobronchiális ultrahang) segítségével ahol elérhető, könnyebb a diagnózis akkor, amikor csak indirekt endobronchiális jelek vannak (széttolt karina stb.). Ha perifériás kerekárnyék igazolható a CT-felvételen, akkor negatív endobronchiális képet kapunk, emiatt transzbronchiális biopsziát szükséges végezni. Ha ilyen úton nem tudunk mintát venni a perifériás pulmonális tumorból, akkor CT-vezérelt vastagtű-biopszia (core) elvégzése javasolt. Ha ez sem vezet diagnózishoz, akkor ha van távoli metasztázis (máj, mellékvese, csont stb.), akkor ebből javasolt szövettant végezni. Ha egyik fenti diagnosztikus technikával sem sikerül szövettani eredményhez jutni, akkor videoasszisztált torakoszkópos mintavétel, mediasztinoszkópia vagy az operálható elváltozás eltávolítása szükséges. A szövettani mintavétel a preferált, ha lehetséges, nem a citológiai, mivel a típusos és atípusos karcinoid nem különíthető el citológiai minta alapján. Az SCLC és LCNEC differenciáldiagnosztikája is egyszerűbb a szövettani mintából. A patológusnak a végleges szövettan meglétekor (AC, TC, SCLC, LCNEC) mediasztinális nyirokcsomó-érintettség esetén a korrekt staging igazolására, az operabilitás eldöntésére szükség lehet PET/CT elvégzésére. Karcinoid esetében galliummal jelölt, szomatosztatinreceptorhoz kötődő izotópot, míg kissejtes, nagysejtes karcinóma

és AC esetén a hagyományos FDG (fluoro-dezoxiglükóz) PET elvégzése javasolt. Az operabilitás eldöntése előtt légzés-funkciós vizsgálat és szív-UH végzése indikált [19].

A tüdőkarcinoidok kimutatására ma a legkorszerűbb eljárások közé tartozik a szomatosztatinreceptor-szcintigráfia (Octreoscan). A vizsgálat lényege, hogy az izotóppal jelölt szomatosztatinanalóg oktreotid a karcinoid tumorok mintegy 80%-ában jelen lévő 2-es típusú szomatosztatinreceptorokhoz kötődik, így a tumorok az izotóphalmozás alapján kimutathatók. Szenszitivitása 90%, specificitása 80%, de az 1 cm-nél kisebb tumorok kimutatása már nehézségekbe ütközhet. A szomatosztatinreceptor-immunhisztokémia során szintén szomatosztatinanalóggal mutatják ki a 2-es-, illetve az 5-ös szomatosztatinreceptort a szövettani mintából [20].

A laboratóriumi paraméterek közül lehetőség van a tumormarkerként kielégítő specificitású és szenszitivitású szérum-kromogranin A-koncentráció meghatározására, a vizelet 5-HIAA-szintjének meghatározására is.

A kromograninok magas glutaminsav-tartalmú savas fehérjék, melyek a neuroendokrin sejtek denz granulumainak fő komponensét képezik. A klinikai gyakorlatban RIA-val határozzák meg a kromogranin A szintjét, amely a daganattömeggel párhuzamosan változik. Így nagy szerepe van a daganat követésében és a recidíva korai jelzésében. A karcinoid tumorok 50%-ban MIBG- (131I-metajodobenzil-guanidin) szcintigráfiával is kimutathatók, amely azonban a szomatosztatinreceptor-szcintigráfiához képest ritkán nyújt új információt.

A karcinoid tüneteinek anamnesztikus fennállása irányában részletes adatfelvétel szükséges [21].

## KEZELÉSI IRÁNYELVEK

### Neuroendokrin kissejtes karcinóma kezelése

A neuroendokrin kissejtes karcinóma esetén operabilitás csak nagyon ritkán, korai stádiumban (T1-2, N0) jön szóba. Leggyakrabban már a diagnóziskor IV-es stádiumú betegségről van szó, távoli metasztázisokkal. Kezelését a tüdő kissejtes karcinómájának kezelése szerint kell végezni. I. vonalban kemoradioterápia javasolt. Kemoterápiaként a platina-etopozid javasolt hat ciklusban, irradiációval kombinálva. Progresszió esetén második vonalban topotekán vagy ciklofoszfamid-epirubicin-vinkrisztin kombináció jön szóba. A PD-1- és PD-L1-gátló immunterápiákkal és CTLA-4-gátlóval való kombinációjukkal végzett klinikai vizsgálatok első eredményei nagyon ígéretesek. A kissejtes karcinómában a szomatosztatinanalóg-kezelés és az everolimuszterápia adása nem indikált. Prognózisa rossz, az öt éves túlélés 5% alatti [22].

### Neuroendokrin nagysejtes karcinóma kezelése

Neuroendokrin nagysejtes karcinóma (LCNEC) esetén a tüdődaganat nem kissejtes protokollja szerint kell a kezelést végezni. III/A stádiumig operábilis a daganat. III/A esetén neoadjuváns kemoterápia javasolt. Lobektómia vagy pulmonektómia után az adjuváns, platinabázisú kezelés szükséges

posztoperatív I/B stádiumtól, amely egyértelműen növelte a túlélést. III/B esetében konkomitáló kemoradioterápia javasolt, míg IV-es stádiumú LCNEC esetében első vonalban platinabázisú kemoterápia javasolt újgenerációs szerrel kombinálva (gemcitabin, paklitaxel, docetaxel, pemetrexed vagy vinorebin). Itt palliatív a sugárterápia szerepe. LCNEC esetében nem törzskönyvezett az mTOR-gátló (everolimusz) adása [23].

## A tüdőkarcinoidok kezelése, típusos (TC), atípusos karcinoid (AC)

### Sebészi kezelés

Típusos és atípusos karcinoid esetében is elsődleges a műtét, ha operábilis az eltérés. Lobektómia, kiterjedt eltérés esetén pulmonektómia végzése javasolt. Ha a műtét előtti szövettan típusos karcinoidot igazol és a betegnél nem végezhető lobektómia a légzésfunkciós beszűkülés miatt, akkor atípusos reszekció javasolt. Ha atípusos karcinoid a szövettan, akkor a nem kissejtes karcinóma protokollja szerint kell operálni, ami lobektómiát, bilobektómiát, illetve pulmonektómiát jelent, nyirokcsomó-kivétellel együtt [24].

Ha a társbetegségek miatt nem operábilis a típusos karcinoidos beteg, akkor bronhoszkópos úton krioterápiával vagy endobronchiális lézerterápiával megkísérelhető a tumor eltávolítása. Szövődményként hörgőszűkülettel és magasabb recidívaarányal kell ez esetben számolni [25].

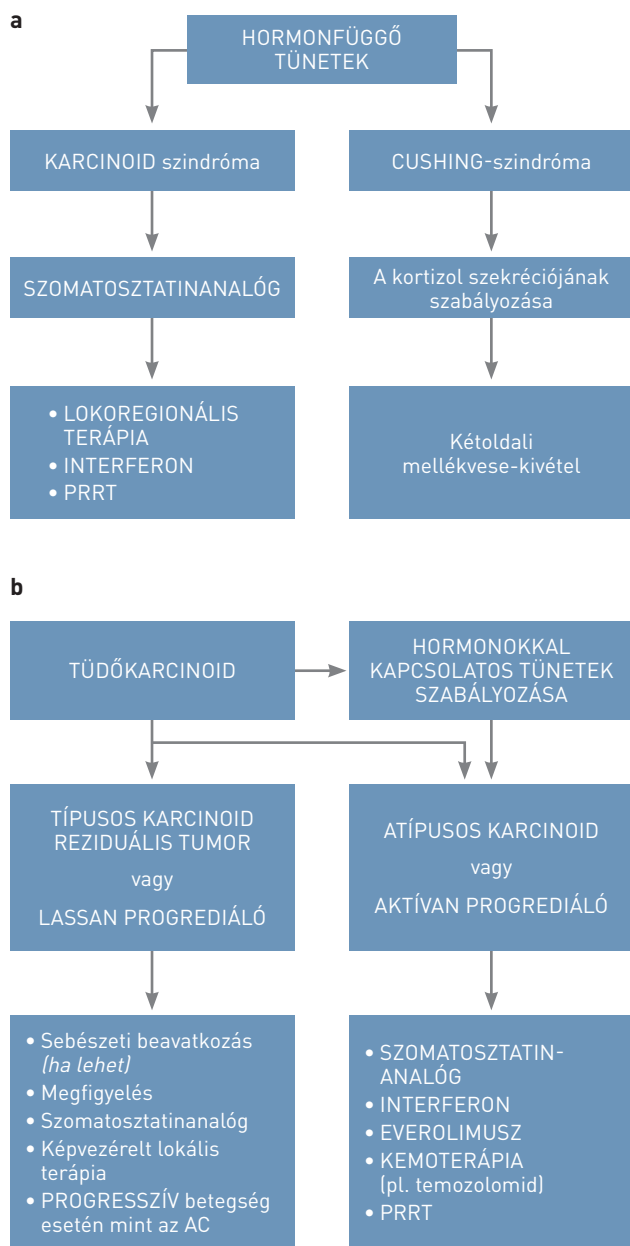
### Adjuváns kemoterápia

Kuratív műtét esetén típusos és atípusos karcinoid esetében adjuváns kezelés jelenleg nem indokolt, nem zajlottak olyan klinikai vizsgálatok, amelyek alapján javasolni lehetne.

### Előrehaladott, metasztatikus tüdőkarcinoidok kezelése

A tüdőeredetű karcinoidok terápiás ajánlására a 2016-os ENETS-irányelv a mérvadó (1. ábra). Az inoperábilis, hormontermelő karcinoidok esetében (szerotonin, bradikinin, hisztamin, VIP), amelyek karcinoid szindrómát okoznak (kipirulás, hasmenés, hörgőgörcs, vérnyomás-ingadozás) a szomatosztatinreceptor-analóg (SSA) terápia javasolt, oktreotid vagy lanreotid [26, 27].

A szomatosztatinanalóg készítmények részben a karcinoid tumorok okozta tünetek kialakulását gátolják, részben direkt tumorsejtproliferáció-gátló hatással rendelkeznek. A szomatosztatinanalógok specifikus membránreceptorokon (2. és 5. altípus) hatva gátolják a hormonelválasztást, befolyásolják az apoptózist és az angiogenezist. A karcinoid szindrómás betegek 60-70%-ában megszüntetik a klinikai tüneteket (flush, hasmenés), csökkentik a szérum kromogranin A-szintjét, és a vizelet 5-HIAA-szintjét is. A szomatosztatinhatások okozta tünetek az SSA adagolásával mérsékelhetők, illetve a betegek mintegy 15%-a esetében a terápia magát a tumornövekedést és az áttétképződést is gátolja. Az SSA-terápiával a tartós tüneti terápián kívül megfelelő életminőséget lehet nyújtani a betegeknek.



**1. ÁBRA.** A tüdőeredetű karcinoidok terápiás ajánlása a 2016-os ENETS-irányelv alapján

Ezeket a készítményeket tüdőkarcinoidok esetén, karcinoid szindróma esetén lehet használni. Antiproliferatív, tumorpropagációt csökkentő hatásukat igazolta a PROMID

és CLARINET vizsgálat, hasnyálmirigy- és középbél-eredetű NET-ekben (28, 29). A jelenleg zajló SPINET fázis III-as vizsgálat eredményei fogják bizonyítékot adni arról, hogy a lanreotidnak tüdő-NET-ben igazolódik-e az antiproliferatív hatása. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés (PFS). A nem funkcionáló inoperábilis tüdőkarcinoidok kezelésére törzskönyvezték az mTOR-gátló everolimuszt a közelmúltban. A RADIANT-4 vizsgálat volt a törzskönyvezési vizsgálat, amelybe 90 tüdőeredetű NET volt bevonva, a napi 10 mg-os everolimuszterápiát hasonlították a kontrollkarhoz (30, 31). Everolimusz mellett a medián PFS 9,2 hónap volt, míg a kontrollkaron csak 3,6 hónap. Az everolimusz szignifikáns antiproliferatív hatását igazolták tüdő-NET-ben. Az SSA- és everolimuszkezelés mellett az ENETS-irányelv kemoterápiaként a platinabázisú kemoterápia (platina+etopozid) helyett hatékonyabbnak tartja a temozolomidkombinációt. A kemoterápia a csekély eredmények miatt nem tekinthető a karcinoidok standard, elsővonalbeli terápiájának. Elsősorban súlyos, progrediáló, metasztatizáló esetekben lehet indokolt (32). Ezenkívül a peptidreceptor-radionukleotid terápia (PRRT) egy nagyon hatékony kezelési lehetőség inoperábilis tüdőkarcinoidok esetén. Az Lu-DOTATATE kezeléssel típusos karcinoid esetén 20,1, az atípusos karcinoid esetén 15,7 hónapos medián PFS-t lehetett elérni. A PRRT-kezelést nem első választásként javasolják (33). Az interferon-alfát főleg a szomatosztatinanalóg-kezelésre rezisztens esetekben használják. Súlyos mellékhatásai miatt csak második-harmadik vonalbeli terápiaként vehető számításba. Ezenkívül számos klinikai vizsgálat folyik immunterápiával (PD-1-, PD-L1- és CTLA-4-gátló) tüdő-NET-ben.

A prognózis jelentősen függ a szövettani típustól és a stádiumtól. A típusos karcinoid prognózisa a legjobb, ebben az esetben az 5 és a 10 éves túlélés is 87%. Az atípusos karcinoid 5 éves túlélése 56%, míg a 10 éves túlélés 35%. A szérumkromogranin nem csupán tumormarker ezekben a daganatokban, hanem prognosztikai értéke is van. Alacsony érték jobb, magas érték rosszabb prognózisra utal. A magas malignitású neuroendokrin tüdődaganatok, mint a nagysejtes és kissejtes karcinóma túlélése jóval szerényebb. Nagysejtes karcinóma esetén az 5 éves túlélés 27%, míg kissejtes karcinómában már csak 5% alatti az 5 éves túlélés.

A tüdőkarcinoidok a ritka daganatok közé tartoznak. A 2016-os ENETS-irányelv alapján látható, hogy bővül a terápiás lehetőségek tárháza ebben a ritka daganatban is. Ahhoz, hogy megfelelően kezeljük a tüdőeredetű NET-eket, multidiszciplináris teammunka szükséges.



## IRODALOM

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "Carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 26:3063–3072, 2008
2. Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol* 20:1–12, 2008
3. Korányi Bulletin, 2017
4. Rekhman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med* 134:1628–1638, 2010
5. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press, Lyon 2015
6. Zalatnai A. A carcinoidtól a neuroendokrin tumorokig. *Orvosképzés* 81:225–233, 2006
7. Csizsér E, Antus B, Himber G, et al. A tüdőcarcinoid új diagnosztikus eljárása. *Magy Onkol* 51:225–228, 2007
8. Öberg K. Carcinoid tumors: molecular genetics, tumor biology, and update of diagnosis and treatment. *Curr Opin Oncol* 14:38–45, 2002
9. Bartusek D, Gálffy G. Atipusos carcinoid ritka klinikai lefolyása. *Omega* 16:33–35, 2009
10. 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* 31:186–191, 2007
11. Filosso PL, Ferolla P, Guerrera F, et al. Multidisciplinary management of advanced lung neuroendocrine tumors. *J Thorac Dis* 7(Suppl 2):S163–171, 2015
12. Tamási L, Müller V. A tüdő neuroendokrin daganatainak tünetei és diagnosztikája. *Orv Hetil* 152:366–370, 2011
13. Igaz P, Rácz K. Carcinoid tumorok: sokszínű megjelenés és kezelési lehetőség. *LAM* 19:493–495, 2009
14. Jensen RT. Overview of chronic diarrhoea caused by functional neuroendocrine neoplasms. *Semin Gastrointest Dis* 10:156–165, 1999
15. Moertel CS, Rubin J, Kvols LK. Therapy of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome with recombinant leukocyte A interferon. *J Clin Oncol* 7:865–870, 1989
16. Gálffy G, Szentkereszty M, Máté N, et al. A tüdőcarcinoidok korszerű diagnosztikus és terápiás lehetőségei. *Med Thorac* 63:52–58, 2010
17. Igaz P, Rácz K, Tulassay Z. Hatékony somatostatin analóg kezelés hormonális inaktív carcinoidos betegen: a szérum chromogranin A alkalmazása a klinikai követés során. *Orv Hetil* 148:2343–2346, 2007
18. de Herder WW. Tumours of the midgut (jejunum, ileum and ascending colon, including carcinoid syndrome). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19:705–715, 2005
19. Caplin ME, Baudin E, Ferolla, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 26:1604–1620, 2015
20. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23(Suppl 7):vii120–123, 2012
21. García-Yuste M, Matilla JM, Cueto A, et al. The Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung for the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). Typical and atypical carcinoid tumours: analysis of the experience of the Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 31:192–197, 2007
22. NCCN-irányelv: Non-small cell lung cancer, 2018/2
23. NCCN-irányelv: Small cell lung cancer, 2018
24. Cooper WA, Thourani VH, Gal AA, et al. The surgical spectrum of pulmonary neuroendocrine neoplasms. *Chest* 119:14–18, 2001
25. Bertolotti L, Elleuch R, Kaczmarek D, et al. Bronchoscopic cryotherapy treatment of isolated endoluminal typical carcinoid tumor. *Chest* 130:1405–1411, 2006
26. Uhlyarik A, Pápai Zs. A neuroendokrin daganatok kórisméje és kezelésének irányelvei. *Orv Hetil* 154:1549–1555, 2013
27. Tóth M. A neuroendokrin tumorok kezelésének lehetőségei. *LAM* 23:503–517, 2013
28. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PROMID): results of long-term survival. *Neuroendocrinology* 104:26–32, 2017
29. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocr Relat Cancer* 23:191–199, 2016
30. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 387:968–977, 2016
31. Fazio N, Buzzoni R, Delle Fave G, et al. Everolimus in advanced, progressive, well-differentiated, non-functional neuroendocrine tumors: RADIANT-4 lung subgroup analysis. *Cancer Sci* 109:174–181, 2018
32. Pusceddu S, Lo Russo G, Macerelli M, et al. Diagnosis and management of typical and atypical lung carcinoids. *Crit Rev Oncol Hematol* 100:167–176, 2016
33. Lanniello A, Sansovini M, Severi S, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE in advanced bronchial carcinoids: prognostic role of thyroid transcription factor 1 and <sup>18</sup>F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43:1040–1046, 2016