

&gt; Folytatás a 23. oldalról

depléciója bizonyítottan hatásos a remisszió kiváltásában és fenn-tartásában IgG4-RD-ben. Az adagolási protokoll (375 mg/m<sup>2</sup> testfelület) 4 héten keresztül hetente, majd 2-3 havonta adott infúziókat, vagy 6 havonta két, 15 napos különbséggel alkalmazott 1000 mg-os infúziót javasol. A klinikai válasz általában a rituximabterápiát követő 4 héten belül jelentkezik. A rituximabdal történő fenntartó kezelés akár 2 évig is folytatható. Figyelni kell a mellékhatásokra, mint például az infúziós reakciók, a hipo-gammaglobulinémia és a súlyos fertőzések. Egyéb immunosuppresszív kezelések is alkalmazhatóak, mint a tiopurinok (azathioprin és 6-merkaptopurin), mycophenolat mofetil, metotrexát vagy kalcineurininhibitorok (takrolimusz és ciklosporin A). Számos új gyógyszer van kipróbálás alatt klinikai tanulmányokban, mint az inebilizumab (anti-CD19 humanizált monoklonális antitest), a belimumab (BAFF-inhibitor) vagy az orális bruton tirozin kináz inhibitor (rilzabrutinib, zanubrutinib).

DR. PAPP MÁRIA<sup>1,2,3</sup>

Debreceni Egyetem,

<sup>1</sup>Általános Orvostudományi Kar,

Belgyógyászati Intézet,

Gasztroenterológiai Tanszék,

<sup>2</sup>Klinikai Központ,

Gasztroenterológiai Klinika,

<sup>3</sup>Klinikai Központ, Ritka Májbetegségek Európai Referenciahálózata ERN

RARE-LIVER. Társult Centrum,

Debrecen

## IRODALOM

- Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, et al. UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J 2020;86:637–666. DOI: 10.1177/2050640620934911. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32552502; PMCID: PMC7437085.
- Löhr JM, Vujasinovic M, Rosendahl J, et al. IgG4-related diseases of the digestive tract. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022;193:185–197. DOI: 10.1038/s41575-021-00529-y. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34750548.
- Drzilova S, Veseliny E, Lenartova PD, et al. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis: Rarely Diagnosed, but not a Rare Disease. Can J Gastroenterol Hepatol 2021. 2021:1959832. DOI: 10.1155/2021/1959832. PMID: 34970512; PMCID: PMC8714375.
- Herta T, Kersten R, Chang JC, et al. Role of the IgG4-related cholangitis autoantigen annexin A11 in cholangiocyte protection. J Hepatol 2022;762:319–331. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.10.009. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34718050.
- Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Gastroenterology 2008;134:706–715. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.12.009. Epub 2007 Dec 7. PMID: 18222442.
- Nakazawa T, Kamisawa T, Okazaki K, et al. Clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2020: Revision of the clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2021;283:235–242. DOI: 10.1002/jbip.913. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33586343.

## Differenciáldiagnosztikai nehézségek

## A tápcsatornai neuroendokrin tumorok korszerű kezelése

A ritkán előforduló neuroendokrin daganatok többnyire a tápcsatorna és a tüdő területén található, és attól függően, hogy termelnek-e valamilyen hormonhatású anyagot, funkcionáló és nem funkcionáló altípusokat különböztethetünk meg.

## A NEUROENDOKRIN DAGANATOK KLASSZIFIKÁCIÓJA

A neuroendokrin daganatok egy sokszínű csoportot jelentenek, melybe több, egyébként ritkán előforduló tumor tartozik. Ezek döntően a tápcsatorna és a tüdő területén meg-

róma (multiple neuroendocrine neoplasia type 1), amikor a háttérben a 11q13 kromoszómán lévő Menin tumorsuppresszor gén inaktivációja áll, és ez okozza a hipofízis elülső lebenyében, a mellékpajzsmirigyben és a pancreasban kialakuló tumorokat (1).

(HCG) α,β-t stb. Mindezek közül a legáltalánosabban használt a chromogranin A meghatározás, ennek diagnosztikus szenzitivitása ugyan csak 45–70% közé tehető, ismert betegség követésére viszont jó hatásokkal ajánlható. Ugyanakkor differenciáldiagnosztikai szempontból fontos tudni, hogy emelkedett lehet veseelégtelenségben, atrófiás gastritisben, prosztatarákban, pheochromocytomában és tartós PPI-kezelés esetén is. Karcinoidszindróma kóriszmérésében van jelentősége a 24

renciátság, amely szerint elkülönítendő az angioinvasivitás +/-, a lokális invázió +/-, a multiplicitás +/-, valamint a metasztázis +/-.

## TÜNETEK ÉS DIAGNOSZTIKA

A nem típusos tünetek sokszínűsége (izzadás, hőhullám, hasmenés, intermittáló hasi fájdalom, hipoglikémia, zavartság, bronchuskonstrikció, diszpepszia, GI-vérzés, szívelégtelenség, ritmuszavarok stb.) alapján számos differenciáldiagnosztikai

A ritkán előforduló neuroendokrin daganatok többnyire a tápcsatorna és a tüdő területén található



található neuroendokrin sejtekből, a hasnyálmirigy esetén a szigetsejtekből indulnak ki, és klinikai tüneteik alapvetően attól függenek, hogy a tumor termel-e valamilyen hormonhatású anyagot, vagy nem. Ezek az ún. nem funkcionáló tumorok az esetek mintegy 15%-át jelentik, ilyenkor a daganat és az áttétek elhelyezkedése, mérete okozhatja a panaszokat. A daganatok többsége sporadikus formában jelenik meg, azonban előfordulnak örökletes kórkepek is, ilyen például az autosom domináns öröklődésű MEN-1-szind-

A legfontosabb, funkcionáló daganatok (ilyenkor a hormontúltermelés okozza a tüneteket) közé tartozik a karcinoid, a gastrinoma (Zollinger–Ellison-szindróma), az insulinoma, a glucagonoma, a somatostatinoma és a VIPoma (Verner–Morrison-szindróma).

A nem funkcionáló daganatok is termelnek vagy termelhetnek különféle polipeptideket, így például neurotensint, chromogranin A-t, synaptophysint, neuronspecifikus enolázt (NSE), pancreas polypeptidet (PP), human chorionic gonadotropin

órás gyűjtött vizeletből az 5-HIAA (5-hydroxy-indol-ecetsav) – mint a szerotonin-anyagcsere végterméke – meghatározásának. Ezzel kapcsolatban érdemes tudni, hogy számos gyümölcs, így az ananász, avokádó, banán, szilva, dió, paradicsom, ill. a kávéfogyasztás is növeli a vizelet 5-HIAA-szintjét.

Az újabb (2019-es) WHO-klasszifikáció három kategóriát állított fel:

- jól differenciált neuroendokrin tumor
- jól differenciált neuroendokrin karcinóma
- rosszul differenciált neuroendokrin karcinóma

A besorolás alapját a következő szempontok jelentik: a daganat mérete (T), például a pancreasban 2 cm-nél kisebb (T1), 2–4 cm méretű (T2) és 4 cm-nél nagyobb daganatok (T3) különíthetők el; a malignitási potenciál, amely a Ki-67 mitotikus index meghatározásán alapul: Ki-67<10%; Ki-67>60%; illetve a szövettani diffe-

## 1. táblázat. Karcinoid kezelésében használatos izotóppal jelzett octreotidváltozatok

<sup>111</sup> In-DTPA-octreotid (főként gamma-sugár)
<sup>90</sup> Y-DOTA-Tyr3-octreotid: DOTATOC (béta-sugár)
<sup>90</sup> Y-DOTA-Ianreotid: DOTALAN (béta-sugár)
<sup>90</sup> Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotate (DOTATATE) (béta-sugár)
<sup>90</sup> Y-DOTA-Tyr3-octreotate: DOTATATE (béta-sugár)
<sup>177</sup> Lu-DOTA-D-Phe1 Tyr3-octreotate (DOTATATE) (béta-sugár)

DOTA: = Tetra-aza-cyclo-dodecane-tetraacetic acid

&gt; Folytatás a 25. oldalon

Folytatás a 24. oldalról

jól érzékelhető, és mindenütt, így a csontokban, májban is jól kimutatja a neuroendokrin áttéti daganatokat is. Érzékenységet a hagyományos képalkotóknál (CT, MRI, csontszken) jobbnak tartják. A jól differenciált NET esetében pontosabbnak tartják az FDG-PET-nél is, amely viszont a rosszul differenciált neuroendokrin daganatokban bizonyulhat jobbnak. Mindez természetesen azzal is összefügg, hogy a somatostatinreceptor domináló jelenléte az egyes tumorokban jelentősen eltérő lehet, így például az insulinomákban kevesebb ilyen receptor szokott kifejeződni. Fontos metodika az intraoperatív ultrahangtechnika is. Érdekes azonban azt is hangsúlyozni, hogy a pozitronemissziós tomográfia (PET, PET-CT) sem egységes módszer, itt a különböző variációk közül a <sup>11</sup>C-5-hidroxi-tryptofán (<sup>11</sup>C-5-HTP) PET érzékenysége emelkedik ki. Mindezek mellett további, invazívabb módszerként szelektív angiográfiás mintavételek jönnek még szóba.

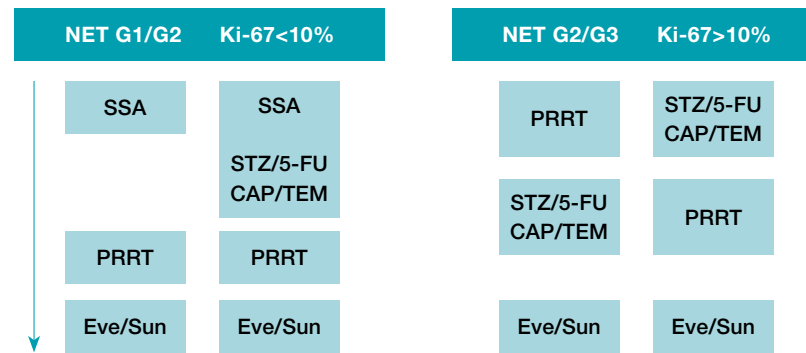
A somatostatinreceptorok izotópos felderítése ugyanakkor nem csupán diagnosztikus célokat szolgál, hanem fontos terápiás opcióként jelent meg az elmúlt évek során, ez a kezelési eljárás az ún. PRRT (peptide receptor radionuclide therapy), amelyről cikkünkben még lesz szó.

## A NEUROENDOKRIN DAGANATOK JELLEMZÉSE

Az alábbiakban néhány jellegzeteséget sorolunk föl az egyes specifikus kórképekről. A gastrinoma esetében az emelkedett szérumgastrinszint és a fokozott gyomorsavtermelés a döntő, a Zollinger–Ellison-szindrómát pedig többszörös peptikus fekély megjelenése, hasmenés, a superacid panaszok erősödése jellemzi. A peptikus fekélyek max. 1%-ának háttérben állhat gastrinoma, a betegek kb. 20%-ánál a gastrinoma a MEN-1-szindróma része, és a daganatok kevesebb mint fele bizonyul malignusnak, és ad áttétet a májban. A klasszikus kórismézésben: BAO (basic acid output) >10 mmol/óra; BAO: MAO >0,6; szérumgastrinszint >500 pg/ml; secretinteszt: 2 E/testsúly kg iv adása után pozitív esetben a basalis gastrin szint megduplázódik!

A karcinoid tumorok klinikumának háttérben a szerotonin (5-HT) túlermelődése áll. A tumorok túlnyomó többsége (~85%-a) a tápcsatornában helyezkedik el, gyakori a vékonybél különböző szakaszain, az ileumban vagy az appendixben, de a rectumban is előfordul. A „maradék” 15% a tüdőben található. A típusos karcinoid flush: rövid ideig tartó, rózsaszín kipirulás az arcon és a köldök vonalában, amelyet alkohol- vagy tyramintartalmú ételek (csokoládé, dió, banán, sajtok) váltanak ki. Az atí-

1. ábra. A GNET tumorok kezelése



pusos flush: lilás, órákig tartó kipirulás, amelyet idővel teleangiectasiák kialakulása követ a törzsön, combokon, később pedig hipertrófiás bőrelváltozások is megjelenhetnek. Mindez nem köthető kiváltó ételingerhez.

Az insulinomák jellemzője a hipoglikémia (glükóz < 2,2 mmol/l) váratlan jelentkezése, az alacsony éhgyomri vércukorszint, a magasabb proinzulinszint, ill. a magasabb proinzulinszint. Az insulinomák mintegy 10%-a malignus jellegű, és szintén kb. 10%-ban fordul elő multiplex tumor. Aránylag ritkán, 5-8%-ban része a MEN-1-szindrómának.

A glucagonomák háromnegyede malignus, és általában viszonylag nagyobb méretű tumorokról van szó, amelyek CT-n láthatók. A metastasisok felderítésében a somatostatinreceptor-scintigraphia segíthet. A kli-

## A NEUROENDOKRIN TUMOROK KEZELÉSE

A neuroendokrin tumorok kezelésében a sebészet feladata többszörös. Amennyiben a szoliter primer tumor egyértelműen lokalizálható, úgy az eltávolítása kuratív céllal mindenképpen indokolt. Azonban a klinikai tünetek háttérben nemritkán a metasztázisok – főleg a májban lévő területek – hormontermelése áll, ilyenkor a tumortömeg csökkentése is reális cél lehet, különösen a lassabban növekvő daganatok esetében, mert a tünetek javulását eredményezheti, és hozzájárulhat az adjuváns kemoterápia hatékonyságának növeléséhez. A citoreduktív sebészeti beavatkozásokat egyéb módszerekkel is ki lehet egészíteni: így szóba jöhet transzarteriális kemoembolizáció,

- 1982 Streptozotocin
- 1986 Interferon
- 1988 Ocreotid
- 2005 Temozolomid
- 2011 Sunitinib, Everolimus (in PNET)
- 2014 Lanreotid
- 2017 Telotristat
- 2018 <sup>177</sup>Lu-DOTATE (szuper PRRT)

2. ábra. Szisztémás kezelések kronológiai bemutatása

nikai képet a nekrolitikus migráló erythema, a hiperglikémia és a vénás trombózisok triádja jellemzi. Ha a szérumglucagonszint >1000 pg/ml, akkor ez diagnosztikusnak tekinthető.

A Verner–Morrison-szindrómát a vizes hasmenés, hypokaliaemia és achlorhydria jellemzi, itt a szérum vasoactive intestinalis peptide (VIP) szintje >200 pg/ml-nél tekinthető diagnosztikusnak.

A somatostatinoma az egyik legkritikább neuroendokrin tumor, amely azonban túlnyomó részben malignus jellegű és metasztatizál. A klinikai képre hasmenés, steatorrhoea, cukorbetegség és epekövesség jellemző. A somatostatin akadályozza a hasnyálmirigyen-zim és bikarbonát szekrécióját (ez vezet hiperglikémiához, és csökkenti a cholecystokinin-elválasztást, ami az epekövesség oka). Az éhgyomri somatostatinszint >100 pg/ml, ez diagnosztikusnak tekinthető (2).

radiofrekvenciás abláció, cryoabláció, alkoholos infiltráció stb. Mindezekről azonban az irodalomban csak esetközlések állnak rendelkezésre (3, 4).

Ami a nem sebészi kezelési eljárásokat illeti, itt a folyamat agresszivitása a döntő szempont. A jól differenciált folyamatok lassabban progrediálnak, ilyenkor a somatostatinanalógok alkalmazása akár évekig is elegendő lehet. Ez a kezelés egyrészt hatékonyan csökkentheti a klinikai tüneteket, másrészt mérsékelt tumorgátló hatással is rendelkezik. Az előrehaladott, illetve metasztatizáló daganatok esetén, amikor a sebészi megoldás már nem jön (nem jöhet) szóba, és a somatostatinanalógok adása mellett egyértelmű a dagantos folyamat progressziója, szisztémás kemoterápia alkalmazandó (5). Napjainkban használt készítményei a streptozotocin, fluorouracil, doxorubicin, chlorozotocin, dacarbazin, telozolomid.

A szisztémás kemoterápia vonatkozásában az utóbbi években két klasszikusnak tekinthető szer,

a capecitabin és a temozolomid kombinációja (CAPTEM) bizonyult több tanulmányban is kétszer hatékonyabbnak, mint az egy szert tartalmazó kontrollkarban. Az ECOG E2211 tanulmányban az átlagos progressziómentes túlélés például 14,4 hónapról 22,7 hónapra nőtt.

Vannak azonban olyan újabb, szisztémás kezelésre használt készítmények is, amelyek biológiai és palliatív hatékonysága előnyösen egészítheti ki az előbbieket. Idesorolhatók a tyrosin kináz gátlók közül a sunitinib, melynek antiangiogen hatása is van, illetve a „mammalian target of rapamycin” (mTOR) gátlók közül az everolimus. Az everolimus és a sunitinib néhány vizsgálatban a placebohoz képest több mint kétszeresére növelte az átlagos progressziómentes túlélést előrehaladott esetekben (4,6, ill. 5 hó vs. 11,6 hó), másrészt hatékonyabbnak tűnnek a PRRT-kezelés hatáscsökkenése esetén is, így ezzel a kezeléssel 3. vonalban is érdemes próbálkozni (1. ábra). A Karcinoidszindróma kezelésében újabb készítmény a Telotristat, amely egy orális tryptophan hydroxyláz gátló, és hatékonyabbnak bizonyult a hasmenés csökkentésében.

Végül az egyik legújabb és leghatékonyabb kezelési lehetőség a somatostatinanalógok (octreotid, octreotid, lanreotid, edotreotid) hozzákötése radioaktív izotópokhoz (indium <sup>111</sup>In; yttrium <sup>90</sup>Y; lutetium <sup>177</sup>Lu), amelyek a receptorokhoz kötődve fejtik ki tumorgátló hatásukat. Ez az ún. PRRT- (peptide receptor radionuclide therapy) kezelés, közülük nemrég a béta-sugárzó yttrium és lutetium jelentett egyfajta áttörést a neuroendokrin tumorok kezelésében. A legsikeresebbnek a <sup>177</sup>Lu DOTATATE, a Luthatera bizonyult. Ezek a készítmények akár több lépésben is használhatók, érdemes újból próbálkozni velük, ha a tyrosine kináz gátló vagy az mTOR-gátló kezelés hatékonysága csökkenne. Fontos azonban tudni, hogy a PRRT mellett esetenként valamivel nagyobb a myelodysplasia vagy a leukémia kialakulásának kockázata (6–8) (2. ábra).

Néhány speciális kezelési kiegészítésként megemlítendő, hogy gastrinoma esetén a tumorok 85%-a az ún. gastrinoma-háromszög területén szokott elhelyezkedni, ezek közel fele a pancreas felszínén, további 30% a hasnyálmirigyen kívül. Zollinger–Ellison-szindróma esetén a megfele-

lő dózisú protonpumpagátló kezelés mellett totális gastrectomiára ritkán van szükség, de vagotomia szóba jön; a májtátek lehető eltávolítása esetén az életkilátások kedvezőek. MEN-1-szindróma részeként tartós SSA-kezelésre is szükség lehet.

Insulinoma esetén – főleg, ha a malignitas gyanúja is felmerül – mindenképpen törekedni kell a műtét kapcsán a regionális lymphadenectomia elvégzésére is. Sebészileg nem kezelhető esetek gyógyszeres palliációjára napi 3-500 mg diazoxid jön szóba. Glucagonoma esetén a nekrotizáló erythema kifejezetten jól szokott reagálni az SSA (somatostatinanalóg) kezelésre. VIP-oma esetén mindenképpen törekedni kell a lehető tumormegkisebbitő megoldásokra, mert a vasoaktív intestinalis peptid termelése szorosan összefügg a tumor méretével, és az elektrolitkezelés és az SSA-kezelés hatékonysága nagymértékben függ a residualis tumor tömegétől (4).

Ami a jövőbeli kilátásokat illeti, újabb kezelési lehetőségek vannak kibontakozóban, ezekről azonban még csak előzetes információink lehetnek. Így vizsgálatok folynak például a surufatinib nevű multi-tyrosin kináz gátló készítménnyel, cabozantinibbel, továbbá az immuncheckpoint-inhibitor készítmények – pembrolizumab, nivolumab, toripalimab stb. – kipróbálása is folyamatban van változatos kombinációkban neuroendokrin karcinómák eseteiben (9).

DR. ALTORJAY ISTVÁN

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Klinika

## IRODALOM

1. Davies K, Conlon KC. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11(2):119–127. [PubMed: 19281699]
2. PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Pancreatic Neuroendocrine Tumors (Islet Cell Tumors) Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated <08/19/2022>. Available at: <https://www.cancer.gov/types/pancreatic/hp/pnet-treatment-pdq>. Accessed <08/04/2023>. [PMID: 26389309]
3. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12(1):231–242. [PubMed: 12735141]
4. Siperstein AE, Berber E. Cryoablation, percutaneous alcohol injection, and radiofrequency ablation for treatment of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg* 2001;25(6):693–696. [PubMed: 11376399]
5. Clives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *CA Cancer J Clin* 2018;68:471–487. DOI: 10.3322/caac.21493.
6. Ichikawa Y, et al. Neuroendocrine tumor therapeutics. *Cancer Science* 2022;113:1930–1938. DOI: 10.1111/cas.15327
7. Kwekkeboom DJ, De Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [<sup>177</sup>Lu-DOTA 0,Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2124–2130. [PubMed: 18445841]
8. Bushnell DL, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1652–1659. [PMC free article: PMC4872330] [PubMed: 20194865]
9. Li YL, et al. Advances in medical treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol* 2022;28:2163–2175. DOI: 10.3748/wjg.v28.i20.2163