

A tüdő neuroendokrin daganatainak tüneteinek és diagnosztikája

Tamási Lilla dr. ■ Müller Veronika dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pulmonológiai Klinika, Budapest

A tüdő neuroendokrin daganatai a tüdő összes tumorainak mintegy 20%-át teszik ki. Négy fő szövettani csoportba oszthatók: típusos és atípusos carcinoid, illetve kissejtes tüdőrák és nagysejtes neuroendokrin carcinoma. A betegek körülbelül 60%-a panaszos, a leggyakoribb tüneteket a köhögés, véres köpetürítés és a társuló tüdőgyulladás jelenti. A pulmonalis neuroendokrin tumorok szekréciós terméke a kromogranin-A, amely tumormarkerként viselkedik. A kissejtes tüdőrák nem ritka, nagyon agresszív és nagy metasztatikus potenciállal rendelkezik, míg a szintén rossz prognózisú nagysejtes neuroendokrin tumorral ritkábban kell számolni. A típusos és atípusos carcinoidok összesen 1–2%-ot tesznek ki a tüdődaganatok közül, és tüneteket okozó hormontermeléssel járhatnak (például carcinoidszindróma). A kezelés legfontosabb eleme reszekábilis esetben a műtét, lokálisan előrehaladott vagy távoli áttétet adó esetben kombinált kemoterápia és szomatostatinanalóg-kezelés lehetősége jön szóba. A jelen összefoglaló közlemény a tüdő neuroendokrin daganatainak tüneteinek és diagnosztikai algoritmusát foglalja össze. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 366–370.

Kulcsszavak: tüdő, carcinoid, neuroendokrin tumor, tünetek, diagnózis

Symptoms and diagnostics of lung neuroendocrine tumors

Pulmonary neuroendocrine tumors comprise 20% of all lung cancers. They are separated into 4 subgroups: typical carcinoid tumor, atypical carcinoid tumor, large-cell neuroendocrine carcinoma, and small-cell lung carcinoma. The major symptoms present in 60% of patients are cough, hemoptysis, and obstructive pneumonia. They may also exhibit hormonally related symptoms e.g. carcinoid syndrome. Small cell lung cancer is the most common subgroup, with rapid progression, aggressive metastatic potential and the worst prognosis. Large cell neuroendocrine carcinoma is rare but also has a poor prognosis. Typical carcinoid may be accompanied with hormone related symptoms and has the best prognosis; atypical one on the contrary may cause lymph node and distant metastases in half of the cases. Elevated plasma levels of chromogranin-A are present in majority of pulmonary neuroendocrine tumors and act as tumor marker. The mainstay of treatment is radical surgery if possible. In locally advanced or metastatic disease combination chemotherapy and somatostatin-analogues may have beneficial effect. This review focuses on the general features, and current diagnostic options of pulmonary neuroendocrine tumors. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 366–370.

Keywords: lung, carcinoid, neuroendocrine tumor, diagnosis, symptoms

(Beérkezett: 2011. január 9.; elfogadva: 2011. január 22.)

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések

CgA = kromogranin-A; 5-HIAA = 5-hidroxi-indolecetsav;
NET = neuroendokrin tumor; SR = szomatostatinreceptor

A neuroendokrin tumorok (NET) ritka daganatok, amelyek sajátos patológiai, biokémiai eltéréseket, valamint jellegzetes klinikai tüneteket okoznak. Leggyakrab-

ban a gastrointestinalis traktus és hasnyálmirigy területéről (67,5%), illetve a hörgőrendszerből (25,3%) indulnak ki, egyéb előfordulásuk ritka. Szövettani eredetük közös, azonban a kiinduló szervtől függően különböző panaszokkal és klinikai tünetekkel járhatnak, ami nehezítheti a diagnózis felállítását. A kiindulási szerv és szövettani típus függvényében prognózisuk nagyon változó [1, 2].

A tüdő neuroendokrin tumorai négy fő szövettani csoportba oszthatók (1. táblázat), ezek a tüdő összes daganatos betegségei közül mintegy 20%-ot tesznek ki [3, 4]. A kissejtes tüdőrák nem ritka, az összes tüdődaganat mintegy 10–15%-át jelenti [5], a típusos és atípusos carcinoidok előfordulási aránya azonban sokkal alacsonyabb, ezek összesen 1–2%-ot tesznek ki a tüdődaganatok közül (ebből típusos 80%). Nagysejtes neuroendokrin tumorral az összes tüdődaganat 1–3%-ában kell számolni [6]. Magyarországon évente körülbelül 150 bronchialis eredetű NET kerül diagnosztizálásra [7], 2009-ben a frissen felismert 6224 tüdőrák 1%-a volt igazoltan carcinoid [8].

A bronchialis carcinoidok háromnegyede a lobaris hörgők területén helyezkedik el, egytizedük a főhörgőkben és 15%-uk perifériásan található meg [9]. A nagysejtes NET agresszív, nagyon malignus daganat, szövettani metszetében nagy mitotikus aktivitással, paliszádszerűen elhelyezkedő daganatsejtekkel, általában perifériás elhelyezkedésűek a tüdőben. A kissejtes tüdőrák leggyakrabban centrális, hilus közeli előfordulását, korán nyirokcsomó- és távoli áttétet adó, nagyon agresszív daganat [4].

A tüdő neuroendokrin daganatainak tünetei

A tüdő neuroendokrin carcinomájában szenvedő betegek körülbelül 60%-a panaszos, a leggyakoribb tüneteket a köhögés (az esetek 32%-ában), véres köpetürítés (az esetek 26%-ában) és a társuló tüdőgyulladás (az esetek 24%-ában) jelentik. Emellett jelentkezhet mellkasi fájdalom, fulladás és carcinoidszindróma is. E tumorok szekréciós terméke a legtöbb esetben emelkedett szintű kromogranin-A (CgA), amely tumormarkerként viselkedik [10].

A *típusos vagy atípusos carcinoid tumorok jellemzője* – de a tüdő valamennyi neuroendokrin tumorában előfordulhat –, hogy biológiailag aktív hormonokat termelhetnek (szerotonin, hisztamin, bradikinin, VIP). A hormontermelő bronchialis eredetű carcinoid tumorok esetén kialakuló carcinoidszindróma jellegzetes tünetei a biogén hormonok túlermelődéséből és ezek hatásaiból adódnak: kipirulással járó rohamok (úgynevezett flush), vérnyomás-ingadozás, hörgőgörcs, hasmenés, és kialakulhat carcinoid okozta szívelégtelenség is. A tüne-

tek oka a szabályozó peptidek és aminok, szerotonin és tachykininek tumor által történő túlprodukciója [10, 11, 12]. Ectopiás, NET-hez kötött hormontermelés okozhat Cushing-szindrómát, acromegáliát, hypercalcaemiát vagy hypoglykaemiát is [4]. A vizelet magas szerotoninmetabolit- (5-hidroxi-indolecetsav, 5HIAA) szintje gyakran megfigyelhető, ami különösen a gastrointestinalis eredetű carcinoid tumorokra jellemző, azonban – hisztamintermelés mellett vagy a nélkül – tüdő-NET esetén is előfordul [13].

A tüdő *neuroendokrin nagysejtes carcinomája* leggyakrabban perifériás elhelyezkedésű, ennek következtében nyomásos tünetet ritkán okoz. Általában alattomosan, jelentős tünetek nélkül növekszik, a későbbiekben mellkasi fájdalom, véres köpetürítés, éjszakai izzadás, nehézlégzés alakulhat ki. A diagnózis időpontjában paraneoplasias tünettel általában ritkán jár [14].

A tüdő *kissejtes carcinomája* leggyakrabban centrális elhelyezkedésű, és köhögéssel, vérköpéssel, obstrukció okozta pneumoniával, fogyással járhat. A betegség progressziója gyors, a növekedő tumor okozta nyomásos tünetek rövid idő alatt kialakulnak: a n. laryngeus rekurrens kompressziója rekedtséghez, a n. phrenicus kompressziója féloldali rekeszbénuláshoz, a vena cava superior összenyomása vena cava superior szindrómához, a nyelőcső összenyomása pedig dysphagiához vezethet. Gyakran észlelhető paraneoplasias tünetegyüttes is, például a fokozott adrenokortikotrop hormon produkciójával járó Cushing-szindróma vagy az excesszív antidiuretikushormon-termeléssel járó SIADH-szindróma (syndrome of inappropriate anti diuretic hormone secretion). Ez utóbbi csökkent mennyiségű, de nagyon koncentrált vizelettermeléssel, csökkent plazmazmolaritással jár [15].

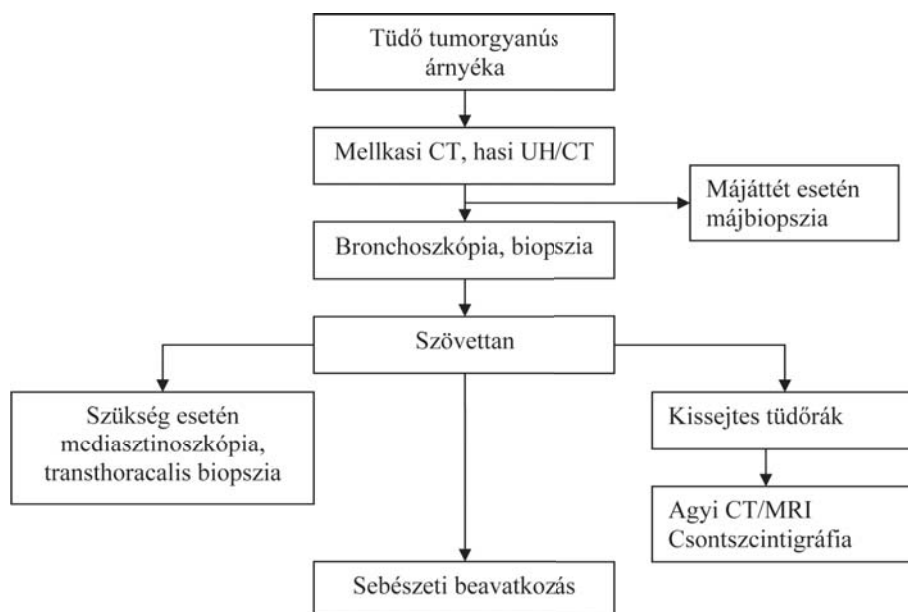
Diagnózis

A pulmonalis neuroendokrin tumorok diagnosztikájának alapja a szövettani vagy citológiai igazolás. Az első tünet általában kerek árnyék vagy egyéb tumorgyanús infiltrátum a mellkasröntgenen, illetve carcinoidszindróma, hormontermelés jelei vagy általános tüdő-tumor-tünetek megjelenése (fogyás, köhögés, vérköpés, esetleg nehézlégzés, mellkasi fájdalom). Ezt követően a bevezetendő diagnosztikus algoritmust az 1. ábra foglalja össze.

A választandó képalkotó pulmonalis NET esetén a mellkasi komputertomográfia- (CT-) vizsgálat. Mediastinalis nyirokcsomó-érintettség vagy reszekabilitás megítéléséhez esetenként szükség lehet pozitronemissziós tomográfiára (PET): carcinoid tumor esetében galliummal jelölt szomatosztatinreceptorhoz kötődő izotóp, kissejtes tüdőrákban a klasszikus fluoro-deoxi-glükóz izotóp kerül alkalmazásra. A távoli áttétek feltérképezésére a diagnózis felállításának része a hasi ultrahang- vagy CT-vizsgálat, illetve kissejtes tüdőrák vagy gyanúja esetén a csontszcintigráfia és koponya-CT is.

1. táblázat | A pulmonalis neuroendokrin (NE) tumorok felosztása

<i>Kissejtes NE-carcinoma</i> (magas malignitású)
<i>Nagysejtes NE-carcinoma</i> (magas malignitású)
<i>Carcinoid tumorok</i> (változatos malignitási fok)
– Típusos carcinoid, amely jól differenciált neuroendokrin tumor, jobb prognózissal.
– Atípusos carcinoid, amely hisztológiai roszul differenciált, rosszabb prognózisú a klinikai lefolyás tekintetében (a szövettani metszetben nagy mitotikus index, nekrozis).



1. ábra | A pulmonalis neuroendokrin tumor gyanúja esetén követendő diagnosztikus algoritmus [4]

Pulmonalis árnyék esetén az elsődlegesen elvégzendő invazív vizsgálat a hörgőtükrözés. A bronchoszkópos vizsgálat során a típusos carcinoidok vörösesbarna, az atípusos carcinoidok gyakran sárgásfekete, sima felszínű képletként domborodnak az érintett hörgő lumenébe. Erősen érezettek, mintavételi kísérlet során nagyon vérezhetnek [9]. A nagysejtes NET gyakran endobronchialisán nem látható, amennyiben igen, az egyéb tüdőtumorkok bronchoszkópos képét adja. Kissejtes tüdőrákban általában centrális, endobronchialisán látható és elérhető szövetszaporulat vizualizálható a hörgőtükrözés során.

Amennyiben az elváltozás hörgőtükrözéssel nem verifikálható, a következő vizsgálómódszerek elvégzése jön szóba a folyamat citológiai mintavételezése céljából:

- röntgenvezérelt transthoracalis vékonytű-tüdőbiopszia (2 cm-t meghaladó tumorátmérő esetén);
- CT-vezérelt transthoracalis vékonytű-tüdőbiopszia (2 cm-nél kisebb tumorátmérő esetén vagy amennyiben a röntgenvezérelt biopszia technikailag nem kivitelezhető).

A fentiek sikertelensége esetén videoasszisztált torakoszkópiás mintavétel, mediastinoszkópia, műtéti mintavétel és a reszekálható elváltozás eltávolítása jönnek szóba [4].

Biokémiai markerek

A *plazma-CgA* a pulmonalis carcinoid tumorok szenzitív (75%-ban kimutatható) markere, kissejtes tüdőrákban 60%-ban emelkedett. Álpozitív emelkedett CgA-érték mérhető veselégtelenségben, atrófiás gastritisben, valamint protonpumpagátló kezelés mellett. A neuroendokrin tumorok kezelése során a CgA – amennyiben a diagnóziskor emelkedett volt – a kezelés monitorozá-

sára alkalmas tumormarker [4, 10]. További, hormonálisan aktív NET mellett megfigyelhető biokémiai markerek a szerotonin, a vizelet-5-HIAA, kortizol [16].

A *szomatosztatin* fiziológiás körülmények között a hypothalamus, 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 intestinalis peptid, illetve gasztrikus inhibitoros peptid, valamint az enteroglükagon felszabadulását, lassítja a gyomorürülést, csökkenti a bél simaizmainak kontrakcióit és a bélfal vérkeringését, valamint mérsékli a glükagon és az inzulin hasnyálmirigyből történő felszabadulását. A szomatosztatin csökkenti a hasnyálmirigy exokrin működését, hatást gyakorol a neurotranszmisszióra és a sejtproliferációra. Szomatosztatinreceptort hordozó neuroendokrin daganat esetén tumornövekedést gátló hatása lehet [17].

Szomatosztatinreceptor-szcintigráfia

A pulmonalis neuroendokrin tumorok 80%-a hordoz a felszínén szomatosztatinreceptort (SR). Az SR-család 5 különböző G-fehérjét tartalmaz, amelyek közül leginkább az SR-2 fordul elő a NET-felszínen. Radioaktívan jelölt szomatosztatinanalóg vegyületek (octreotid, lanreotid) beadása és szcintigráfias vizsgálata alkalmas az SR-t hordozó NET-ek lokalizációjára, követésére. A vizsgálat szenzitivitása 90% körüli [18].

A kezelés alapelvei és a prognózis

A *pulmonalis carcinoid tumorok* kezelésének legfontosabb eleme a műtét. Reszekálható tumor és operábilis beteg esetén lobectomia, kiterjedt elváltozás esetén

pulmonectomia végzése szükséges. Bizonyítottan típusos carcinoid esetében a tüdőállomány megkímélése érdekében az érintett tüdőterület atípusos ékreszekciója is végezhető [19]. Komorbiditások miatt inoperábilis beteg típusos carcinoid tumorának eltávolítása bronchoszkópos úton is megkísérelhető, endobronchialis lézer- vagy krioterápia segítségével – ez azonban magasabb recidívaarány és következményes hörgőszűkület kialakulásának veszélye mellett végezhető [20].

Irreszekábilis tüdőeredetű carcinoid tumor esetében kombinált kemoterápia (első vonalban platina-etopozid kombináció; második vonalban epirubicin + streptozotocin + 5-fluorouracil tartalmú kombináció), kompressziós tünetek esetén radioterápia bevezetése jön szóba. A szomatostatinalóg készítmények részben a carcinoid tumorok okozta tünetek kialakulását gátolják, részben direkt tumorsejt-proliferációt gátló, tumornövekedés-ellenes hatással rendelkeznek. A specifikus membránreceptorokon (SR-2 és SR-5) hatva gátolják a hormonelválasztást, befolyásolják az apoptózist és az angiogenezist [1, 21]. Az octreotid szomatostatinalóg, a tünetek mérséklése mellett – különösen atípusos bronchialis carcinoid, illetve májjáttét esetén – a prognózist is javítja [22].

A bronchuscarcinoid prognózisa a szövettani típusától függ. A típusos carcinoid reszekábilis esetben jóindulatú, 98%-os ötéves túléléssel, 10% alatti nyirokcsomó- vagy távoli áttétgyakorisággal. Az atípusos carcinoidok 48%-ban adnak nyirokcsomó- vagy egyéb áttétet, prognózisuk kevésbé kedvező, ötéves túlélésük 50–60% között mozog [11, 22]. A szérumban CgA-érték nem csupán tumormarker, de prognosztikai jelentősége is van: alacsony értéke jobb, magasabb értéke rosszabb prognózisra utal [23].

A *tüdő nagysejtes neuroendokrin tumora* esetében az első választandó kezelés reszekábilis tumor (IIIA stádiumig) és operábilis beteg esetén a műtét, amely a tumor kiterjedésétől függően lobectomia vagy pulmonectomia lehet. A korai (IA) stádium felett adjuváns kemoterápia alkalmazása javasolt, amely általában platina-alapú kombináció. Lokálisan előrehaladott vagy távoli áttétet adó esetben palliatív kemoterápia alkalmazandó platina új generációs kemoterápiás szerrel történő kombinációjával (ez lehet paclitaxel, pemetrexed, docetaxel, gemcitabin vagy vinorelbin). A citosztatikus terápiát lokálisan előrehaladott tumor esetén célszerű az érintett terület irradiációjával kiegészíteni, míg távoli áttét esetén a besugárzásnak inkább palliatív, kompressziós tüneteket oldó, fájdalomcsillapító szerepe van [24, 25, 26]. Az ötéves túlélés ebben a daganattípusban 15–50% között mozog [4].

A *kissejtes tüdőrák* esetében a műtét csak korai stádium esetén javítja a túlélést (T1-2, N0), a diagnóziskor azonban általában már áttétes betegséggel találkozunk. E tumor nagyon érzékeny a kombinált kemoterápiára, első választandó kezelése platina+etopozid terápia 6 ciklusa, az érintett terület irradiációjával kiegészítve.

Progresszió esetén második vonalban topotecan vagy cyclophosphamid-epirubicin-vindristin kombináció a választandó kezelés. Prognózisa nagyon rossz, az ötéves túlélés mindössze 5% [4,5].

Valamennyi NET esetében elmondható, hogy a tumorszövetben megtalálható szomatostatínreceptorok jelenléte fontos prognosztikai faktor: ezek hiánya agresszívabb tumorviselkedésre utal, jelenlétük viszont felveti a szomatostatínanalóggal való tumornövekedésgátlás lehetőségét [2]. A szomatostatínanalóg-készítmények (például octreotid) részben a NET okozta carcinoidszindróma-tünetek kialakulását gátolják, részben direkt tumorsejt-proliferációt gátló hatással is rendelkeznek. Specifikus membránreceptorokon (2. és 5. altípus) hatva gátolják a hormonelválasztást, befolyásolják az apoptózist és az angiogenezist [4, 10, 26].

Következtetések

Tüdőeredetű NET esetében a diagnózis a tünetek és radiológiai jelek alapján merül fel, majd a tumor kiterjedésének megítéléséhez mellkas-CT-vizsgálatra, a stádium meghatározásához hasi ultrahang- és – kissejtes tüdőrákban – koponya-CT-vizsgálatra van szükség. Ezt követően invazív vizsgálatok – bronchoszkópia, tumorszövet-excisio vagy kefecitológia, transbronchialis, illetve transthoracalis tüdőbiopszia, esetleg műtéti mintavétel – elvégzése szükséges: a diagnózis igazolása szövettan vagy citológia útján történik. A kezelés operábilis esetben a sebészi úton történő eltávolítás. A konzervatív terápia a carcinoid okozta tünetek megfékezésében (octreotid), illetve a recidiváló, előrehaladott vagy áttétet adó neuroendokrin carcinoma progressziójának mérséklésében (octreotid, kombinált kemoterápia, sugárkezelés) játszik szerepet.

Irodalom

- [1] *Igaz P, Rácz K.*: Carcinoid tumorok: sokszínű megjelenés és kezelési lehetőség. *Lege Artis Medicinæ*, 2009, 19, 493–495.
- [2] *Righi, L., Volante, M., Tavaglione, V. és mtsai.*: Somatostatin receptor tissue distribution in lung neuroendocrine tumours: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 218 'clinically aggressive' cases. *Ann. Oncol.*, 2010, 21, 548–555.
- [3] *Bajetta, E., Catena, L., Procopio, G. és mtsai.*: Is the new WHO classification of neuroendocrine tumours useful for selecting an appropriate treatment? *Ann. Oncol.*, 2005, 16, 1374–1380.
- [4] *Gustafsson, B. I., Kidd, M., Chan, A. és mtsai.*: Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer*, 2008, 113, 5–21.
- [5] *Kovács G., Ostoros G., Szondy K.*: Tüdőrák a gyakorlatban és a mellhártya mesotheliomája. *Medicina Kiadó, Budapest*, 2006.
- [6] The US National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) data base, 1973–2004. www.seer.cancer.gov.
- [7] *Zalatnai A.*: A carcinoidtól a neuroendokrin tumorokig. *Orvosképzés*, 2006, 3.
- [8] *Strausz János (szerk.)*: A pulmonológiai intézmények 2009. évi epidemiológiai és működési adatai. www.koranyi.hu (Elérve: 2010.01.05.).

- [9] Davila, D. G., Dunn, W. F., Tazelaar, H. D. és mtsai: Bronchial carcinoid tumors. *Mayo Clin. Proc.*, 1993, 68, 795–803.
- [10] Igaz P., Rácz K., Tulassay Z.: Hatékony somatostatin analóg kezelés hormonális inaktív carcinoidos betegen: a szérumbromogranin A alkalmazása a klinikai követés során. *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 2343–2346.
- [11] Beasley, M. B., Thunnissen, F. B., Brambilla, E. és mtsai: Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Hum. Pathol.*, 2000, 31, 1255–1265.
- [12] Jensen, R. T.: Overview of chronic diarrhoea caused by functional neuroendocrine neoplasms. *Semin. Gastrointest. Dis.*, 1999, 10, 156–165.
- [13] Gálffy G., Szentkereszty M., Máté N. és mtsai: A tüdőcarcinoidok korszerű diagnosztikus és terápiás lehetőségei. *Med. Thoracalis*, 2010, 63, 52–58.
- [14] Takei, H., Asamura, H., Maeshima, A. és mtsai: Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2002, 124, 285–292.
- [15] Saini, P., Chouahnia, K., Cohen, R. és mtsai: Tumor lysis associated with sudden onset of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Clin. Lung Cancer*, 2007, 8, 282–284.
- [16] Seregni, E., Ferrari, L., Bajetta, E. és mtsai: Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann. Oncol.*, 2001, 12, S69–S72.
- [17] Jensen, R. T.: Overview of chronic diarrhoea caused by functional neuroendocrine neoplasms. *Semin. Gastrointest. Dis.*, 1999, 10, 156–165.
- [18] Granberg, D., Sundin, A., Janson, E. T. és mtsai: Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumours. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2003, 59, 793–799.
- [19] Cooper, W. A., Thourani, V. H., Gal, A. A. és mtsai: The surgical spectrum of pulmonary neuroendocrine neoplasms. *Chest*, 2001, 119, 14–18.
- [20] Bertoletti, L., Elleuch, R., Kaczmarek, D. és mtsai: Bronchoscopic cryotherapy treatment of isolated endoluminal typical carcinoid tumor. *Chest*, 2006, 130, 1405–1411.
- [21] Rea, F., Rizzardi, G., Zuin, A. és mtsai: Outcome and surgical strategy in bronchial carcinoid tumors: single institution experience with 252 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2007, 31, 186–191.
- [22] Filosso, P. L., Ruffini, E., Oliaro, A. és mtsai: Long-term survival of atypical bronchial carcinoids with liver metastases, treated with octreotide. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2002, 21, 913–917.
- [23] Pereg, I., Gergics, P., Dabasi, G. és mtsai: Serum chromogranin A reflects regression of metastatic carcinoid during prolonged octreotide treatment. *Eur. J. Gastroenterol.*, 2009, 21, 386–387.
- [24] Veronesi, G., Morandi, U., Alloisio, M. és mtsai: Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a retrospective analysis of 144 surgical cases. *Lung Cancer*, 2006, 53, 111–115.
- [25] Non-small cell lung cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. www.nccn.org (Elérve: 2010.01.05.).
- [26] Oberg, K., Hellman, P., Kwakkeboom, D. és mtsai: ESMO Guidelines Working Group: Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2010, 21 (Suppl. 5), 220–222.

(Tamási Lilla dr.,
Budapest, Diósárok út 1/C, 1125
e-mail: tamasi@pulm.sote.hu)

Tisztelt Olvasónk!

Újítsa meg előfizetését változatlan áron 2011-re is!

Köszönjük, hogy figyelemmel kíséri az **Orvosi Hetilap**ban megjelenő közleményeket. Reméljük, hogy továbbra is olvasóink, előfizetőink táborában tudhatjuk.

A 2011. évi előfizetési díj egy évre:	22 900 Ft,
fél évre:	14 520 Ft,
negyed évre:	9 160 Ft.
Nyugdíjas és ifjúsági (35 év alatti) kedvezmények:	
A 2011. évi előfizetési díj egy évre:	16 030 Ft,
fél évre:	10 140 Ft,
negyed évre:	6 395 Ft.
Egyes lapszámok ára: 760 Ft	

Az egyes lapszámok megvásárolhatók a **Mediprint Orvosi Könyvesboltban**.
1053 Budapest, Múzeum krt. 17. • Telefon: 317-4948

Az Orvosi Hetilap az alábbi elérhetőségeken rendelhető meg:
Akadémiai Kiadó Zrt. 1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 19/d, Telefon: (06-1) 464-8240, kapcsolattartó: Gulyás Andrea,
E-mail: journals@akkrt.hu