

# Biokémiai markerek jelentősége a neuroendokrin daganatok felismerésében és a betegek követésében

Tőke Judit dr.<sup>1, 5</sup> ■ Czirják Gábor dr.<sup>2</sup> ■ Tóth Miklós dr.<sup>1</sup>  
Rácz Károly dr.<sup>1, 4</sup> ■ Patócs Attila dr.<sup>3, 5</sup>

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, <sup>1</sup>II. Belgyógyászati Klinika, <sup>2</sup>Élettani Intézet,  
<sup>3</sup>Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest  
Magyar Tudományos Akadémia-Semmelweis Egyetem, <sup>4</sup>Molekuláris Medicina Kutatócsoport,  
<sup>5</sup>„Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest

A vérben keringő, illetve a vizelettel ürülő neuroendokrin tumormarkerek vizsgálata kiemelt fontosságú diagnosztikai eszköz a neuroendokrin daganatok kórisméjének felállításában. Az általános neuroendokrin tumormarkerek olyan biológiailag aktív fehérjék, amelyek szintézisére minden neuroendokrin differenciálódást mutató sejt képes, ezért vizsgálatuk megfelelően érzékeny módszerek bizonyult a daganatok felismeréséhez. Az általános neuroendokrin tumormarkerek közül a legszélesebb körben a chromogranin A vizsgálata terjedt el. A legújabb eredmények szerint a chromogranin A szérumkoncentrációjának vizsgálata a kórjósolat megállapításában, a daganatellenes terápia hatékonyságának előrejelzésében, továbbá a daganatkiújulás észlelésében is fontos eszközként szolgál. Az általános tumormarker mellett a sejtspecifikus markerek is komoly jelentőséggel bírnak. Jelen közleményben a szerzők áttekintik a neuroendokrin tumormarkerek szerepét a daganatok diagnosztikájában, illetve a betegek kezelése és utánkövetése során. *Orv. Hetil.*, 2014, *155*(45), 1775–1782.

**Kulcsszavak:** neuroendokrin tumormarker, chromogranin A, 5-hidroxi-indolecetsav

## Significance of biochemical markers in the diagnosis of neuroendocrine tumours and in the follow-up of patients

Circulating markers of neuroendocrine tumours are useful tools in the diagnosis of these tumours. Laboratory tests for general biomarkers have acceptable sensitivity for the recognition of neuroendocrine tumours as these biologically active proteins are typically synthesized by all types of neuroendocrine cells. Measurement of chromogranin A is widely used not only in the diagnosis of neuroendocrine tumours but it may predict the prognosis of the diseases and the effect of the antitumor therapy. It is also a useful tool for the detection of residual tumours. Neuroendocrine tumours represent a heterogeneous group of tumours with the ability to secrete several hormones and, therefore, measurement of these hormones can also serve as neuroendocrine cell type-specific markers in routine clinical practice. In this review the authors summarize the significance of tumour markers in the diagnosis of neuroendocrine tumours as well as in the management and follow-up of patients with this disease.

**Keywords:** neuroendocrine tumour, chromogranin A, 5-hydroxyindoleacetic-acid

*Tőke, J., Czirják, G., Tóth, M., Rácz, K., Patócs, A.* [Significance of biochemical markers in the diagnosis of neuroendocrine tumours and in the follow-up of patients]. *Orv. Hetil.*, 2014, *155*(45), 1775–1782.

(Beérkezett: 2014. szeptember 2.; elfogadva: 2014. szeptember 25.)

## Rövidítések

ACTH = adrenokortikotrop hormon; CgA = chromogranin A; CgB = chromogranin B; CgC = chromogranin C; ECL = enterochromaffin-like; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; GEP = gastroenteropancreaticus; GHRH = növekedési hormon releasing hormon; hCG = humán choriogonadotropin; IGF-I = inzulinszerű növekedési faktor-I; MEN-1 = multiplex endokrin neoplasia 1-es típusa; NSE = neuronspecifikus enoláz; PP = pancreaspolipeptid; RIA = radioimmunoassay; SgII = secretogranin II; SIADH = syndrome of inappropriate ADH = antidiuretikus hormon; secretion; VIP = vazóaktív intestinalis peptid; 5-HIAA = 5-hidroxi-indolecetsav

A neuroendokrin tumorok hámeredetű, potenciálisan rosszindulatú, ritka daganatok. Leggyakrabban a gyomor-bél rendszerben és a hasnyálmirigyben (74%), valamint a hörgőkben (25%) fordulnak elő, 1%-uk egyéb szervekben jelenik meg (gége, thymus, epehólyag, epeutak, máj, lép, petefészek, here, emlő). Észak-amerikai és európai regiszterek adatai szerint a daganatok előfordulási gyakorisága a gastroenteropancreaticus (GEP) daganatokra vonatkozóan 2–3,5/100 000 fő/év, a tüdőben 1,35/100 000 fő/év. A diagnózis idején a betegek átlagéletkora a hatodik életévétizedben van [1, 2, 3].

A daganatok a szervezet diffúz neuroendokrin sejtszerekből származnak, ezért endokrin és neuralis markerek egyaránt kifejeződnek bennük. A neuroendokrin tumorsejtek egyedülálló sajátossága, hogy biogén aminok és jellegzetes peptidek (neuronspecifikus enoláz, szinaptofizin, chromogranin A, B, C), bizonyos esetekben hormonok előállítására, tárolására és szekréciójára képesek. Ezeket a termékeket általános, valamint tumorspecifikus neuroendokrin tumormarkerként csoportosítjuk (1. táblázat).

A klasszikus osztályozás szerint előbél- (thymus, bronchus, gyomor, duodenum elülső szegmense, pancreas), középbél- (duodenum distalis szegmense, jejunum, ileum, colon ascendens) és utóbél- (colon transversum, colon descendens, rectum) eredetű neuroendokrin tumorok különböztethetők meg.

A neuroendokrin daganatok tünetei nem specifikusak, a betegek kivizsgálása során sokszor éveket (egyes leírások szerint átlagosan 9 évet!) késik a helyes diagnózis. Ez különösen fontos gyakorlati problémát jelent, mivel egyes leírások szerint az igazolt neuroendokrin daganatok 60–80%-a már áttétes betegségként kerül felismerésre [4]. A disszeminált daganatok esetében azonban jelenleg nem ismert olyan terápiás eljárás, amely a betegség végleges gyógyulását eredményezné, ezért különösen fontos kihívás, hogy ezek a daganatok még nem áttétes tumorként kerüljenek felismerésre, amikor radikális sebészeti beavatkozással, valamint specifikus gyógyszeres és radioterápiával a végleges gyógyulás esélye jóval nagyobb [5]. Az utóbbi időben a diagnosztikus eljárások fejlődése jelentősen megnövelte a daganatok azonosításának eredményességét, amihez hozzájárult a daganatok biokémiai markereinek pontosabb megismerése is.

A neuroendokrin tumormarkerek a daganatok diagnosztikájában első vonalbeli eszközként szolgálnak, de egyes markerek monitorozása a kezelés nyomon követésére és néhány esetben a kórjóslat megállapítására is alkalmas lehet. Jelen közleményben a szerzők összefoglalják a biokémiai markerek jelentőségét a neuroendokrin daganatok diagnosztikájában, illetve a betegek kezelése és hosszú távú utánkötése alatt.

## Általános neuroendokrin tumormarkerek

### Chromograninok

A chromograninok (graninok) neuronok és neuroendokrin sejtek által termelt savas kémhatású fehérjemolekulák. A sejteken belül jellegzetes vesiculumokban tárolódnak, majd exocytosisal az extracelluláris térbe szekretálódnak. A graninok klinikai jelentőségét az adja, hogy nemcsak hormontermelő (funkcionáló, az összes neuroendokrin daganat csupán 10%-át kitevő) daganatok miatt növekedik meg a szérumban a mennyiségük, hanem olyan, kevésbé jól differenciált tumorok esetében is, amelyekben fokozott hormonelválasztás nem mutatható ki.

A graninok legfontosabb tagja a chromogranin A (CgA), egy 460 aminosavat tartalmazó glikoprotein. Az intakt molekulán kívül 5 biológiailag aktív származéka ismert, amelyek endogén proteázok által történő hasítás útján keletkeznek. A jellegzetes, úgynevezett „dense-core” neuroszekretoros vesiculumokban, ahol peptidhormonokkal és biogén aminokkal együtt tárolódik, a CgA szerepet játszik a hormonok előalakjainak tárolásá-

1. táblázat | Neuroendokrin tumormarkerek

Általános neuroendokrin tumormarkerek	Tumorspecifikus neuroendokrin tumormarkerek
Chromograninok	Carcinoid tumorok
• Chromogranin A (CgA)	• 5-hidroxi-indolecetsav (5-HIAA)*
• Chromogranin B (CgB)	• 5-hidroxi-triptofán*
• Secretogranin II (CgC)	• Szerotonin
• Secretogranin III	Insulinoma
• Secretogranin IV	• Éhomi inzulin/proinzulin
• Secretogranin V	Gastrinoma
• Secretogranin VI	• Éhomi/stimulált gasztrin
Neuronspecifikus enoláz (NSE)	Glucagonoma
Pancreas polipeptid (PP)	• Éhomi glükagon
Humán choriogonadotropin (hCG)	VIPoma
	• Éhomi VIP
	Somatostatinoma
	• Éhomi szomatostatin

\*Vizeletből mérhető neuroendokrin markerek Kanakis, G. és mtsai nyomán [24].

ban, illetve a szekretoros vesicula mátrixállományának a kialakításában.

A CgA koncentrációja szérumból vagy vérplazmából határozható meg radioimmunassay (RIA) és enzymlinked immunosorbent assay (ELISA) kitek segítségével. Fontos, hogy a mintavétel éhomi állapotban történjen. Megnövekedett CgA-koncentrációt számos betegség és kórallapot okozhat, ezeket a 2. táblázat tartalmazza [6]. Gyakorlati szempontból fontos, hogy a protonpumpagátlók szintén megnövelik a CgA mennyiségét (körülbelül 10–100-szoros növekedést okoznak, a negatív visszacsatolás kiesésének hatására fokozódó gasztrinválasztás miatt), ezért ezeknek a gyógyszereknek a szedését 10–14 napra fel kell függeszteni a mintavétel előtt [7].

A CgA szérumszintjének meghatározása alapvető eszköz a neuroendokrin daganatok *diagnosztikájában*. Mivel a CgA szintézise minden neuroendokrin differenciálódást mutató sejtben kimutatható (neuroendokrin tumorsejtek, mellékvese kromaffinsejtjei, mellékpajzsmirigysejtek, medullaris pajzsmirigy-carcinoma tumorsejtjei, neuroblastoma-tumorsejtek és néhány hypophysis-tumorsejt), a neuroendokrin daganatok észlelésére a CgA szérumszintjének meghatározása elfogadhatóan szenzitív (a leírások szerint 67–93%), de nem kellően specifikus módszer [8]. Ezzel szemben az 5-hidroxi-indolecetsav (5-HIAA) és a neuronspecifikus enoláz (NSE) specificitása közel 100%-os, azonban a szenzitivitásuk 40% alatti. Ezért a CgA tekinthető a legérzékenyebb általános neuroendokrin tumormarkereknek az elő- és középbél-eredetű GEP-tumorsejtek észlelésére [9]. A CgA és más markerek diagnosztikus érzékenységét és specificitását vizsgáló közlemények eredményeit a 3. táblázat foglalja össze. Érdekes módon az utóbél-eredetű neuroendokrin daganatokban – különösen rectumtumorsejtekben – a CgA koncentrációja ritkábban növekedik meg. Ezért a tumorok azonosításának eredményessége tovább növelhető, amennyiben a CgA-meghatározást szomatosz-tatinreceptor-szcintigráfiával kombinálják [10].

Egy közelmúltban megjelent, mintegy 1700 neuroendokrin tumoros beteg adatait feldolgozó metaanalízis ileumcarcinoidok és multiplex endokrin neoplasia I-es típusához (MEN-1-szindrómához) társuló neuroendokrin daganatok esetében mutatott ki legnagyobb CgA-koncentráció-értékeket (200-, illetve 150-szeres növekedés a normális értékhez képest). A hasnyálmirigy neuroendokrin daganatai és a gastrinomák 60–100-szoros növekedést okoznak.

A CgA a neuroendokrin daganatok felismerésének idején bizonyos esetekben a betegség kórjósolatának a becslésére is hasznos eszközként szolgálhat, így *prognosztikus markerként* is használható. Középbél-eredetű neuroendokrin daganatok esetében a jól differenciált tumoroknál nagyobb a szérumszint-CgA mennyisége, mint a rosszul differenciált daganatokban, ahol a CgA szintje akár a normális tartományon belül lehet. Ez a rosszul differenciált tumorsejtek csökkent endokrin jellegű differenciálódásával magyarázható [6]. A neuroendokrin

2. táblázat | Megnövekedett CgA-koncentrációval járó állapotok

Tumoros megbetegedések	Egyéb kórallapotok	Gyógyszerek
Neuroendokrin tumorok	Vesecélgtelenség	Protonpumpagátlók
• Hormontermelő	Parkinson-kór	Glükokortikoidok
• Hormonálisan inaktív	Kezeletlen hypertonia	
Phaeochromocytoma	Terhesség	
Medullaris pajzsmirigy-carcinoma	Glükokortikoid-túltermelés	
Mellékpajzsmirigy-adenoma	Atrophiás gastritis	
Neuroblastoma	Gyulladásos bélbetegség	
Hypophysis-adenomák	Májelgtelenség	
Prostatacarcinoma	Hyperthyreosis	
Kissejtes tüdőrák	Dohányzás	
Colorectalis carcinoma	Krónikus bronchitis	
Emlőtumorsejtek		
Májtumorsejtek		

3. táblázat | A leggyakrabban használt neuroendokrin tumormarkerek laboratóriumi vizsgálatának szenzitivitása és specificitása

	Szenzitivitás	Specificitás
<i>Általános neuroendokrin tumormarkerek</i>		
Chromograninok		
• Chromogranin A (CgA)	67–93% [8]	85–88% [8]
• Chromogranin B (CgB)	57% [19]	100% [19]
Neuronspecifikus enoláz (NSE)	100% [9]	32,9% [9]
Pancreaspolipeptid (PP)	54–57% [33]	81% [33]
<i>Tumorspecifikus neuroendokrin tumormarkerek</i>		
Carcinoid tumorok		
• 5-hidroxi-indolecetsav (5-HIAA)	100% [9]	35,1% [9]
Insulinoma		
• 72 órás standard éhezési teszt során hypoglykaemiával járó rosszullet alatt mért inzulin/proinzulin	99% [34]	–
Gastrinoma		
• Szekretinnel stimulált gasztrin	85–94% [35]	100% [35]

Szögletes zárójelben a hivatkozás sorszáma.

daganatok differenciálódásán kívül a CgA koncentrációja a tumorterheléssel is szoros összefüggést mutat. A jól differenciált neuroendokrin daganatok közül a kiterjedt, többszervi áttéteket adó tumorok a lokalizált tumoroknál nagyobb szérumszint-CgA-koncentrációt okoznak [11].

A CgA koncentrációjának meghatározása a daganatok felismerését követően, a betegség kezelése során is indokolt, mert *prediktív markerként* a terápia eredményessége is nyomon követhető általa. Egy vizsgálat kimutatta, hogy a daganat megfelelő radikalitása, úgynevezett citoreduktív sebészeti eltávolítása után a CgA mennyiségének 80%-os vagy annál nagyobb csökkenése statisztikailag is értékelhető előrejelzője a tünetek csökkenésének és a betegség stabilizálódásának [12]. A neuroendokrin daganatok gyógyszeres kezelésében ma a szomatostatinalógokat első vonalbeli készítményeknek tekintjük. Egy ajánlás szerint ezek a gyógyszerek azoknál a betegeknél használhatók jó hatékonysággal krónikus kezelésre, akiknél egyszeri, subcutan beadott octreotidininjekció után a CgA koncentrációja 30%-kal vagy annál jobban csökken [13].

A CgA monitorozása a betegek *hosszú távú követése* során is szükséges. Amennyiben egy betegnél szomatostatinalóg-terápiát alkalmaznak, a CgA-meghatározások eredményeit különös körültekintéssel kell értékelni. Ezek a gyógyszerek ugyanis közvetlenül befolyásolják a neuroendokrin tumorsejtekben a CgA termelését és kiválasztását. Ez azt jelenti a gyakorlatban, hogy amennyiben a CgA koncentrációjának csökkenése észlelhető a terápia során, akkor mérlegelni kell, hogy ezt a tumortömeg valódi csökkenése okozza-e, vagy inkább a gyógyszer közvetlen CgA-t csökkentő hatása áll a változás hátterében. Amennyiben a kezelés mellett a CgA mennyiségének növekedése tapasztalható, az azt jelenti, hogy a CgA szekréciója és/vagy a tumor növekedése kontroll nélkülivé vált, ami peptidkiáramláshoz vezet a szekretoros vesiculákból. Mindezek miatt a CgA rendszeres mérése csak fix dózisú szomatostatinalógot használó betegeknél ajánlható. Pontos összehasonlítás céljából fontos, hogy az injekció beadása és a mintavétel között minden alkalommal ugyanannyi idő teljen el és a mérés ugyanabban a laboratóriumban ugyanazzal a kittel történjék [4]. Amennyiben a tumor vagy annak egy része sebészeti beavatkozással kerül eltávolításra, a CgA szérumszintjének monitorozása a posztoperatív szakban is fontos eszköz a betegség lefolyásának követésére. A jelenleg érvényben lévő európai (2010) és észak-amerikai (2012) ajánlások 6 havonta CT-, illetve MR-vizsgálat elvégzését javasolják a betegek követése során. A szérum-CgA és a vizelettel ürülő 5-HIAA meghatározását, valamint octreotidszcintigráfia elvégzését csak megfontolás tárgyává teszik. A legújabb beszámolók szerint azonban a CgA szérumkoncentrációjának megnövekedése 6 hónappal megelőzheti a radiológiai progressziót pancreas neuroendokrin daganatok és GI stádiumú középbél-eredetű neuroendokrin tumorok esetében [14]. Egy másik vizsgálatban azt találták, hogy középbél-eredetű daganatok esetében a radikális sebészeti beavatkozás után tumormentessé tett betegekben (R0-reszekció) a CgA mennyiségének megnövekedése a képalkotó vizsgálatokat is megelőző, legkoraibb jelzője a daganat kiújulásának. Mindezek alapján azt javasolják, hogy műtéten átesett betegeknek 6 havonta történjék CgA-meghatározás. A CgA emelkedése esetén széles

körű kivizsgálást kell kezdeni a recidív tumor mielőbbi pontos detektálása és az adekvát terápia megkezdése céljából [15].

Az utóbbi időben a CgA biológiailag aktív származékaik kerültek a tudományos érdeklődés előterébe. A CgA-t tároló szekretoros vesiculumokban a molekula endoproteázok által katalizált, enzimikus hasításon mehet keresztül, aminek következtében kisebb méretű, de biológiailag aktív fehérjék keletkeznek. Ezek közül a pancreastatin tűnik a legígéretesebb új neuroendokrin biomarkernek. A pancreastatint gyomorból, vastagbélből és májártétekből származó szövettani mintákban azonosították. A molekula vizsgálata előnyösnek tűnik, mivel étkezés és protonpumpagátlók használata nem befolyásolja a szérum koncentrációját. Neuroendokrin tumorok észlelésére a teszt szenzitivitása és specificitása hasonló a CgA-meghatározásához [16]. A pancreastatin szérumkoncentrációja májártéteket adó neuroendokrin tumoros betegekben szignifikánsan növekszik, és koncentrációja egyenes arányban áll a májártétek mennyiségével [17]. A pancreastatin koncentrációja már akkor megnövekszik májártétek megjelenésekor, amikor a CgA koncentrációja még normális [18]. Ezért a közeljövőben a pancreastatin meghatározása a neuroendokrin tumorok májbeli aktivitásának megfigyeléséhez, a májártétek megjelenésének mielőbbi észleléséhez nyújthat segítséget.

A graninok közé tartozó chromogranin B (CgB) használata kevésbé elterjedt, mint a CgA-molekuláé. A CgB esetleges jövőbeni széles körű használatához az ad alapot, hogy olyan betegekben is megnövekedik a mennyisége, akiknél a CgA mennyisége általában nem változik (duodenumban, rectumban elhelyezkedő neuroendokrin daganatok esetében). A CgA-val szemben a CgB meghatározását nem befolyásolja a betegek vesefunkciója és a protonpumpagátlók szedése [19].

A secretograninok szintén glikoproteinmolekulák, amelyek szerkezete némileg eltér a chromogranin A és B szerkezetétől. Klinikai jelentőségük még nem teljesen feltárt, kutatásuk intenzív vizsgálatok tárgya. A secretogranin II (SgII vagy CgC) számos neuroendokrin daganatban, viszonylag nagy mennyiségben kimutatható, ugyanakkor a keringésben meglepően alacsony koncentrációban van jelen. Ennek az a magyarázata, hogy az extracelluláris térbe jutva az intakt molekula nagy arányban hasítódik proteáz enzimek által, így főleg az SgII származékai vannak jelen a szérumban. Közülük a legígéretesebb biomarkernek a secretoneurin tűnik. Biztató eredménynek számít, hogy a secretoneurin hatékony lehet a malignus phaeochromocytoma, az appendix és rectum lokalizációjú neuroendokrin daganatok észlelésében. A secretogranin III főleg CgA-hoz kötődve fordul elő a neuroendokrin szekretoros vesiculumban, jelentősége önálló biomarkerként nem ismert. Szintén nem kellően tisztázott, hogy a secretogranin IV, V és VI miben jelenthet új lehetőséget a neuroendokrin daganatok laboratóriumi vizsgálatában. Klinikai jelentőségük a jövőben azokban a nem ritka esetekben lehet, amikor hagyomá-

nyos módszerekkel a primer tumor nem észlelhető, csupán májmetasztázisok azonosíthatók. Ilyenkor az áttétekből származó biopsziás minták immunhisztokémiai vizsgálata jelenti az egyetlen lehetőséget a primer daganat megtalálására. A secretograninokra kifejlesztett módszerek ezekben az esetekben vihetnek közelebb a primer daganat megtalálásához [20, 21].

### *Neuronspecifikus enoláz*

A neuronspecifikus enoláz (NSE) a glikolitikus hatású enolázneuronokban és neuroendokrin sejtekben megjelenő izoenzime. Elsősorban kissejtes tüdőrákban és neuroblastomában szenvedő betegekben nagyobb a szérumkoncentrációja. A GEP neuroendokrin tumorok diagnosztikájában betöltött szerepe a rosszul differenciált daganatok esetében jelentős. Ilyenkor a normális CgA-szint mellett észlelhető nagyobb NSE-koncentráció jelzi a daganat alacsony differenciáltságát. Az NSE-meghatározás szenzitivitása ugyan 100%-os – különösen kissejtes tüdőrák esetén –, azonban specificitása a neuroendokrin tumorokra vonatkozóan csupán 30% körüli [22]. A legújabb klinikai vizsgálati eredmények szerint az NSE monitorozása everolimusterápiában részesülő, előrehaladott hasnyálmirigy neuroendokrin daganatos betegekben prediktív értékű. Azok a betegek, akiknél az NSE mennyisége a kezelés elején nagymértékben csökken (több mint 30%-os csökkenés a kezelés első 4 hete után), hónapokban mérhető, hosszabb idejű, tumorprogresszió-mentes túlélésre esélyesek [23].

### *Pancreaspolipeptid*

A pancreaspolipeptid (PP) az endokrin pancreas és a gyomor-bél rendszer neuroendokrin sejtjei által termelt egy láncú, 36 aminosavból álló peptidmolekula. A CgA alkalmazásának elterjedése előtt a PP mérése jelentette az egyetlen lehetőséget a neuroendokrin daganatok laboratóriumi azonosítására. Használata körültekintést igényel, mivel a szérumbeli koncentrációja nemcsak neuroendokrin daganatok miatt növekedhet meg, hanem cukorbetegségben, veseelégtelenségben, krónikus gyulladással járó kórképekben is. Szekréciója megnövekedik közvetlenül fehérjedús táplálkozás, mozgás és akut hypoglykaemia után, ezzel szemben intravénás glükóz, valamint parenterálisan adott szomatosztatin után az elválasztása csökken. Mindezek miatt a PP laboratóriumi vizsgálata nem specifikus a neuroendokrin daganatok diagnosztikájában. Alkalmazása elsősorban egyes inaktív hasnyálmirigy-daganatok azonosítására hasznos, amikor a többi általános neuroendokrin tumormarker mennyisége normális [24].

### *Humán choriogonadotropin*

A humán choriogonadotropin (hCG) a- és b-alegységeit a neuroendokrin sejtek is szintetizálhatják. Az a-alegység

szérumkoncentrációja agyalapi tumorok következtében, míg a b-alegység mennyisége jellemzően hasnyálmirigy-tumorok esetén növekedik meg. A hCG mérése a neuroendokrin daganatok azonosítására nem elterjedt, mivel szenzitivitása és specificitása rosszabb, mint a CgA hasonló értékei [24].

### **Specifikus tumormarkerek**

Az érvényben lévő ajánlások szerint a specifikus tumormarkereknek a daganatok diagnosztikájában kiemelt jelentőségük van, mivel a neuroendokrin tumorok mérete nemritkán a radiológiai kimutathatóság határa alatt van. Ilyenkor a jellegzetes panaszokkal orvoshoz forduló beteg kivizsgálásakor a biomarkerek vizsgálata jelenti az egyetlen támpontot a neuroendokrin daganat felismeréséhez. Különösen így van ez azokban az esetekben, amikor csak májáttétek mutathatók ki. Az alábbiakban a tumorspecifikus neuroendokrin biokémiai markereket a tumorok kiindulási helye szerint foglaljuk össze. Nem foglalkozunk a phaeochromocytomákkal és a medullaris pajzsmirigy-carcinomával, amelyeket hagyományosan külön fejezetben tárgyal az endokrinológia.

### *A tüdő és a thymus neuroendokrin daganatainak tumormarkerei*

A különböző szervek közül leggyakrabban a tüdőben fordulnak elő neuroendokrin tumorok. Többnyire véletlenszerűen – általában mellkas-röntgenvizsgálat alkalmával – kerül felismerésre a tüdő vetületében kerek árnyék vagy tumorgyanús infiltrátum. Ritkábban a betegek panaszai és tünetei miatt indul kivizsgálás. A panaszok részben általános tüdőtünetekkel kapcsolatosak (köhögés, vércöpes, fogyás, nehézlégzés, mellkasi fájdalom), részben a daganatok által termelt hormonok és bioaminok által okozott jellegzetes szindrómák képében jelentkeznek. A diagnózis alapját klasszikus radiológiai eljárások (CT, MRI, octreotidszcintigráfia) és a tumorból származó szövetminták patológiai és immunhisztokémiai vizsgálata jelenti. A tumormarkerek vizsgálatának jellegzetes klinikai szindrómát okozó hormontermelő daganatok esetében és a terápia nyomon követésében van jelentősége [25].

A tüdő neuroendokrin tumorai négy szövettani típusba sorolhatók. A *típusos és atípusos carcinoid tumorok* jól differenciált daganatok, amelyek az összes tüdőtumor 1-2%-át teszik ki. Immunhisztokémiai vizsgálatokkal jellegzetes neuroendokrin markerek expressziója mutatható ki bennük (CgA, synaptophysin, NSE). A daganatok körülbelül 50%-a hormontermelő. Ezekben az esetekben a különböző hormonok (adrenokortikotrop hormon [ACTH], növekedési hormon releasing hormon [GHRH], vazopresszin) és biogén aminok (szerotonin, hisztamin) termelése jellegzetes endokrin szindrómák kialakulásához vezethet (Cushing-szindróma, acromegalia, syndrome of inappropriate ADH secretion [SIADH]),

carcinoid szindróma). Klinikai gyanú esetén a plazma ACTH, GHRH, inzulinszerű növekedési faktor-I (IGF-I) koncentrációja, valamint a vizelettel ürülő kortizol, 5-hidroxi-indolecetsav (5-HIAA) és hisztaminmetabolitok mennyisége vizsgálható. A CgA szérumbeli koncentrációja rendszerint megnövekedett, a CgA monitorozása a terápia nyomon követésére alkalmas. A *nagysejtes neuroendokrin carcinoma és a kissejtes tüdőrák* jóval agresszívebb, rosszul differenciált daganatok. A kissejtes tüdőrák a leggyakoribb neuroendokrin bronchopulmonalis daganat (az összes tüdőtumor 15-20%-a), míg a nagysejtes neuroendokrin carcinoma gyakorisága a carcinoidokhoz hasonló. Ezeknek a daganatoknak jellemzően nincs specifikus biokémiai tumormarkere, a CgA és különösen az NSE meghatározása adhat diagnosztikus segítséget.

A thymus neuroendokrin tumorai ritkák, MEN-I-szindrómához csatlakozhatnak. Biokémiai profiljuk hasonló a bronchuscarcinoidokéhoz, a betegek egyharmadában ACTH-túltermelés miatt Cushing-szindróma alakul ki [2].

### *A gyomor neuroendokrin daganatainak tumormarkerei*

A gyomorban többféle neuroendokrin sejt is megtalálható. A G-sejtek az antrumban, a D-sejtek a corpusban és az antrumban, az ECL-sejtek (enterochromaffin-like) a corpusban és a fundusban fordulnak elő, ezenkívül ide tartoznak még az EC-sejtek, a D1-sejtek, a parietalis sejtek és az X-sejtek. A neuroendokrin daganatoknak 3 típusa fordul elő a gyomorban, amelyek kialakulását eltérő patomechanizmus okozza. Az *1-es típusú daganatok* háttérben atrophias gastritis és ezzel összefüggő achlorhydria áll. A gasztrinelválasztás ilyenkor negatív visszacsatolás hiányában folyamatossá válik, ami hypergastrinaemiához vezet. A megnövekedett gasztrinmennyiség az ECL-sejtek hyperplasiájához vezet, amiből ECL-adenoma alakulhat ki. Ezek a daganatok általában kisméretű, jó prognózisú, multiplex tumorok. A gyomor *2-es típusú daganatai* olyan betegekben alakulnak ki, akikben gastrinoma is fennáll. A gastrinoma gyakran MEN-I-szindróma részjelensége. A megnövekedett gasztrinmennyiség és a következményes hyperaciditas ebben az esetben is ECL-hyperplasiát okoz. Az 1-es és 2-es típusú daganatokban megnövekedett szérumszintje általában normális [22, 26].

### *A duodenum neuroendokrin daganatainak tumormarkerei*

A duodenumban ritkán fordulnak elő neuroendokrin daganatok. Öt különböző típusuk ismert. A *gastrinomák*

a duodenum proximalis harmadában elhelyezkedő, szoliter sporadikus tumorok, vagy gyakran MEN-I-szindróma részeként kialakuló multiplex daganatok. Legfontosabb markerük a szérumszintje és CgA. A *somatostatinomák*, a *gangliocytás paragangliomák* és a *rosszul differenciált carcinomák* a Vater-papilla környékén helyezkednek el. A somatostatinomák gyakran neurofibromatosis-I részeként fordulnak elő, a szérumban ilyenkor megnövekedett somatostatin-koncentráció észlelhető. Az *inaktív duodenum neuroendokrin daganatoknak* nevezett csoportba tartozó tumorok esetleg szerotonint termelhetnek [26].

### *A pancreas neuroendokrin daganatainak tumormarkerei*

Az összes neuroendokrin daganat körülbelül 6%-a a hasnyálmirigyben fordul elő. Az esetek közel felében a *tumor hormonálisan inaktív*. Ezekben az esetekben a pancreas polipeptidkoncentrációja megnövekedhet, a többi tumormarker koncentrációja gyakran normális. A CgA szérumszintje elsősorban rosszindulatú tumor esetében magasabb.

A hormonálisan aktív pancreasdaganatok közül az insulinoma és a gastrinoma a leggyakoribb. Az *insulinomák* 80%-a jó prognózisú daganat, ritkán MEN-I-szindróma részeként fejlődnek ki. A laboratóriumi diagnózis az alacsony vércukor-koncentráció mellett mérhető nagy mennyiségű inzulin, proinzulin és C-peptid kimutatásán alapul. A diagnózisalkotást segíti a 72 órás standard éhezési teszt elvégzése. Az éhezés során kóros esetben tünetekkel járó hypoglykaemia provokálódik. A rosszullét alkalmával vérmintát kell venni vércukor-, széruminzulin-, szérumszintje és szérumszintje meghatározására. Amennyiben a fenti eltérések igazolódnak, biztossá válik az insulinoma diagnózisa. A CgA koncentrációja elsősorban malignus daganatok esetében növekedik meg. A *gastrinomák* harmada MEN-I-szindrómához csatlakozik, ezenkívül az esetek több mint fele malignus kórlefoylást mutat. A daganatok mérete azonban gyakran a radiológiai kimutathatóság határa alatt marad, így gyanú esetén a helyes diagnózist sokszor csak laboratóriumi módszerekkel lehet megállapítani. A gastrinomák legfontosabb gyanújele a terápia-refrakter fekélybetegség kialakulása. A betegekben *Helicobacter pylori*-fertőzés nem mutatható ki, ugyanakkor a gyomor, a duodenum és a jejunum kezdeti szakaszán bárhol ismételt ulceratio alakul ki a hyperaciditas következtében. Ezek a betegek majdnem minden esetben protonpumpagátló kezelésben részesülnek a panaszok csökkentése érdekében. A szérumszintje vizsgálatához azonban ezeket a szereket el kell hagyni, majd leghamarabb az 5. gyógyszermentes napon kell mintát venni. Gastrinoma esetén a hyperaciditas ellenére a gasztrin koncentrációja megnövekedett marad. Nem ritka azonban, hogy a gasztrin szérumszintje a normális tartomány felső határát csak kismértékben haladja meg (körülbelül 20%-os emelkedés). Ilyenkor szekretinprovokációs

teszt végezhető a gasztrinelválasztás serkentése céljából. Kóros esetben a szérumgasztrin koncentrációja a kiindulási értéket 50%-kal meghaladja. A betegekben a CgA és a pancreas polipeptidszérumszintje is magasabb lehet.

A hasnyálmirigy többi hormontermelő daganata rendkívül ritka, vasoaktív intestinalis peptidet (VIPoma), szomatostatint (somatostatinoma), glükagont (glucagonoma) és pancreaspolipeptidet (PPoma) termelhetnek [22, 26].

Amennyiben hasnyálmirigy neuroendokrin daganat igazolódik, minden esetben javasolt MEN-I-szindróma irányában szűrővizsgálatot végezni néhány egyszerű laboratóriumi vizsgálattal (szérumkalcium- és -parathormonmeghatározás primer hyperparathyreosis igazolására, szérumprolaktin-meghatározás hypophysadenoma-gyanú tisztázására) [27].

Azokban az esetekben, amikor kimutatható primer tumor nélkül májmetasztázisok igazolódnak, a hasnyálmirigy neuroendokrin daganat irányába történő szűrővizsgálat a szérum CgA, gasztrin, pancreaspolipeptid, inzulin/proinzulin, C-peptid, glükagon mennyiségének meghatározását foglalhatja magába. A tesztek együttes alkalmazásának szenzitivitása 70% körüli [28].

### *A vékonybél neuroendokrin daganatainak tumormarkerei*

A tüdő tumorai után a vékonybél és az appendix területén elhelyezkedő daganatok a leggyakoribb neuroendokrin tumorok. A régi nevezéktan szerint hagyományosan ezeket a daganatokat hívták carcinoid tumoroknak. A mai felfogás szerint ezek a daganatok mindig rosszindulatúak, de lassú növekedést mutatnak; a daganatsejtek jellemzően szerotonint, továbbá tachykinineket (neurokinin A, „P-anyag”) termelnek. Klasszikus carcinoid szindróma az esetek 10-30%-ában alakul ki, általában rosszindulatú, már májtájtéteket adó daganatok esetében. A kisméretű, áttétet még nem adó, radiológiai és/vagy endoszkópos módszerekkel gyakran nem detektálható tumorok inkább atípusos tüneteket okoznak (rohamszerű, görcsös hasi fájdalom, intermittáló bélobstrukció mesenteriumfibrosis miatt).

A vékonybél-eredetű tumorok legfontosabb diagnosztikus markerei a szérum-CgA és a vizelettel ürített 5-HIAA. A primer tumor által termelt szerotonin a portalis keringésen keresztül a májba jut, ahol enzimatisz átalakulással biológiailag inaktív 5-hidroxi-indolecetsavvá (5-HIAA) alakul, amely a vizelettel ürül a szervezetből. Az 5-HIAA-nak a 24 órás vizeletgyűjtésből történő meghatározása tehát indirekt jelzője a daganat szerotonin-termelésének. A módszer megbízhatóan specifikus a vékonybél-carcinoidok kimutatására, mivel az előbél-eredetű tumorok ritkán, az utóbél-eredetűek szinte soha nem termelnek szerotonint. Áttétes betegségben a szerotonin közvetlenül a szisztémás keringésbe jut a máj tumorsejtjeiből. A carcinoid szindróma tüneteit a szerotonin és a tumor által termelt vasoaktív peptidok okoz-

zák, így érthető, hogy miért csak áttétes betegség esetén alakul ki a tünetegyüttes. A szérum szerotoninkoncentrációjának mérése azonban nem elég megbízható módszer, így ilyenkor is a vizelettel ürülő 5-HIAA meghatározása adja a diagnózis alapját [29].

### *A colon és a rectum neuroendokrin daganatainak tumormarkerei*

A distalis colon és a rectum neuroendokrin daganatai rendszerint apró, lassú növekedést mutató, hormonálisan inaktív tumorok. A daganatoknak specifikus biomarkere nincs, a CgA és májmetasztázist adó rosszindulatú tumorokban a pancreastatin használható a daganatok felismerésében.

### **A neuroendokrin tumorok legújabb biomarkerei**

A mindennapi klinikai gyakorlatban jelenleg is nagy kihívást jelent a neuroendokrin betegségek korai, még nem áttétes stádiumú felismerése, a kezelés eredményességének megállapítása és a sebészeti beavatkozás után esetleg visszamaradt vagy kiújuló tumorszövet mielőbbi kimutatása. Ezért jelenleg is intenzív kutatások tárgya olyan markerek azonosítása, amelyek megoldást adhatnak ezekre a problémákra. A molekuláris biológiai technológiák gyors fejlődésével új lehetőségek kínálkoznak ezeknek a tumoroknak a jobb megismerésére. Génszekvenálással például DAXX/ATRAX és MEN-I-génmutációkat sikerült azonosítani pancreastumorokban, amelyek szerepet játszhatnak a tumorok kialakulásában [30]. Mások a vékonybél neuroendokrin tumorszövetek microarray vizsgálatával 6 olyan gént azonosítottak, amelyek expressziója eltért az egészségesek mintáitól (PNMA2, SPOCK1, SERPINA10, GRIA2, GPR112, OR51E1) [31]. Más vizsgálatban szérumprotein-analízissel sikerült olyan fehérjéket azonosítani, amelyek alkalmasak lehetnek egészséges egyének és áttétet még nem adó, vékonybél neuroendokrin daganatos betegek elkülönítésére (IGF1, IL1a, SHKBP1, EGR3) [32].

*Anyagi támogatás:* „Lendület” pályázat, KTIA\_AIK-10\_2012-0010 pályázat.

*Szerzői munkamegosztás:* T. J.: A hipotézis felállítása, a kézirat elkészítése. C. G.: A kézirat szerkesztése, egyes részeinek megszövegezése, javítása. T. M.: A hipotézis és a kézirat koncepciójának kidolgozása, a kézirat véleményezése, javítása. R. K.: A hipotézis módosítása, a kézirat javítása, egyes részeinek megszövegezése. P. A.: A hipotézis és a kézirat szerkezetének kialakítása, a kézirat javítása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a Magyar Tudományos Akadémiának („Lendület” pályázat) és a Nemzeti Fejlesztési Ügynökségnek (KTIA\_AIK-10\_2012-0010) a munkához nyújtott támogatásért.

## Irodalom

- [1] Hauso, O., Gustafsson, B. I., Kidd, M., et al.: Neuroendocrine tumor epidemiology. Contrasting Norway and North America. *Cancer*, 2008, 113(10), 2655–2664.
- [2] Oberg, K., Hellman, P., Ferolla, P., et al.: Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2012, 23 (Suppl. 7), vii120–vii123.
- [3] Lawrence, B., Gustafsson, B. I., Chan, A., et al.: The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2011, 40(1), 1–18.
- [4] Vinik, A. I., Woltering, E. A., Warner, R. R., et al.: NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas*, 2010, 39(6), 713–734.
- [5] Tóth, M.: A neuroendokrin tumorok kezelésének lehetőségei. *Lege Artis Med.*, 2013, 23(10–11), 503–516. [Hungarian]
- [6] Modlin, I. M., Gustafsson, B. I., Moss, S. F., et al.: Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann. Surg. Oncol.*, 2010, 17(9), 2427–2443.
- [7] Giusti, M., Sidoti, M., Augeri, C., et al.: Effect of short-term treatment with low dosages of the proton-pump inhibitor omeprazole on serum chromogranin A levels in man. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004, 150(3), 299–303.
- [8] Stridsberg, M., Eriksson, B., Oberg, K., et al.: A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. *J. Endocrinol.*, 2003, 177(2), 337–341.
- [9] Bajetta, E., Ferrari, L., Martinetti, A., et al.: Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer*, 1999, 86(5), 858–865.
- [10] Stokkel, M. P., Rietbergen, D. D., Korse, C. M., et al.: Somatostatin receptor scintigraphy and chromogranin A assay in staging and follow-up of patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. *Nucl. Med. Commun.*, 2011, 32(8), 731–737.
- [11] Campana, D., Nori, F., Piscitelli, L., et al.: Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25(15), 1967–1973.
- [12] Jensen, E. H., Kvols, L., McLoughlin, J. M., et al.: Biomarkers predict outcomes following cytoreductive surgery for hepatic metastases from functional carcinoid tumors. *Ann. Surg. Oncol.*, 2007, 14(2), 780–785.
- [13] Massironi, S., Conte, D., Sciola, V., et al.: Plasma chromogranin A response to octreotide test: prognostic value for clinical outcome in endocrine digestive tumors. *Am. J. Gastroenterol.*, 2010, 105(9), 2072–2078.
- [14] Rossi, R., Garcia-Hernandez, J., Martin, N., et al.: PTH-093 chromogranin-A: Can it predict radiological progression in neuroendocrine tumours? *Gut*, 2014, 63(Suppl. 1), A251.
- [15] Welin, S., Stridsberg, M., Cunningham, J., et al.: Elevated plasma chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors. *Neuroendocrinology*, 2009, 89(3), 302–307.
- [16] Rustagi, S., Warner, R. R., Divino, C. M.: Serum pancreastatin: the next predictive neuroendocrine tumor marker. *J. Surg. Oncol.*, 2013, 108(2), 126–128.
- [17] McGrath-Linden, S. J., Johnston, C. F., O'Connor, D. T., et al.: Pancreastatin-like immunoreactivity in human carcinoid disease. *Regul. Pept.*, 1991, 33(1), 55–70.
- [18] O'Dorisio, T. M., Krutzik, S. R., Woltering, E. A., et al.: Development of a highly sensitive and specific carboxy-terminal human pancreastatin assay to monitor neuroendocrine tumor behavior. *Pancreas*, 2010, 39(5), 611–616.
- [19] Stridsberg, M., Eriksson, B., Fellström, B., et al.: Measurements of chromogranin B can serve as a complement to chromogranin A. *Regul. Pept.*, 2007, 139(1–3), 80–83.
- [20] Portela-Gomes, G. M., Grimelius, L., Wilander, E., et al.: Granins and granin-related peptides in neuroendocrine tumours. *Regul. Pept.*, 2010, 165(1), 12–20.
- [21] Conlon, J. M.: Granin-derived peptides as diagnostic and prognostic markers for endocrine tumors. *Regul. Pept.*, 2010, 165(1), 5–11.
- [22] Vinik, A. I., Silva, M. P., Woltering, E. A., et al.: Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas*, 2009, 38(8), 876–889.
- [23] Yao, J. C., Pavel, M., Phan, A. T., et al.: Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, 96(12), 3741–3749.
- [24] Kanakis, G., Katsas, G.: Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2012, 26(6), 791–802.
- [25] Tamási, L., Müller, V.: Symptoms and diagnostics of lung neuroendocrine tumors. [A tüdő neuroendokrin daganatainak tünete és diagnosztikája.] *Orv. Hetil.*, 2011, 152(10), 366–370. [Hungarian]
- [26] Ardill, J. E., O'Dorisio, T. M.: Circulating biomarkers in neuroendocrine tumors of the enteropancreatic tract: application to diagnosis, monitoring disease, and as prognostic indicators. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2010, 39(4), 777–790.
- [27] O'Toole, D., Salazar, R., Falconi, M., et al.: Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology*, 2006, 84(3), 189–195.
- [28] Katsas, G. A., Besser, G. M., Grossman, A. B.: The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr. Rev.*, 2004, 25(3), 458–511.
- [29] Strosberg, J.: Neuroendocrine tumours of the small intestine. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2012, 26(6), 755–773.
- [30] Jiao, Y., Shi, C., Edil, B. H., et al.: DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science*, 2011, 331(6021), 1199–1203.
- [31] Leja, J., Essaghir, A., Essand, M., et al.: Novel markers for enterochromaffin cells and gastrointestinal neuroendocrine carcinomas. *Mod. Pathol.*, 2009, 22(2), 261–272.
- [32] Darmanis, S., Cui, T., Drobin, K., et al.: Identification of candidate serum proteins for classifying well-differentiated small intestinal neuroendocrine tumors. *PLoS One*, 2013, 8(11), e81712.
- [33] Panzuto, F., Severi, C., Cannizzaro, R., et al.: Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *J. Endocrinol. Invest.*, 2004, 27(1), 6–11.
- [34] Service, F. J., Natt, N.: The prolonged fast. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85(11), 3973–3974.
- [35] Berna, M. J., Hoffmann, K. M., Long, S. H., et al.: Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. Evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)*, 2006, 85(6), 331–364.

(Patócs Attila dr.,  
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088  
e-mail: patocs.attila@med.semmelweis-univ.hu)