

Malignus vékonybél-daganatokról szerzett tapasztalataink osztályunk öt éves beteganyagában

**Dr. Fekete László orvosőrnagy,
Dr. Bánfai Károly ny. orvosalezredes,
Dr. Horváth László,
Dr. Kiss Péter**

Dr. Orgován György orvosezredes, PhD., egyetemi magántanár

Kulcsszavak: malignus vékonybél-daganatok, diagnosztika, terápiás lehetőségek, prognosztika

A vékonybél rosszindulatú elváltozásai nagyon ritkák, az emberi szervezet összes malignus daganatainak mintegy 0,3%-át, a gastrointestinalis tractus malignus daganatainak 1-2%-át teszik ki. A téma fontosságát mutatja az a tapasztalat, hogy a vékonybél tumoros elváltozásai az esetek többségében akut hasi történések – mechanikus ileus, gasztrointesztinális vérzés – képében jelentkeznek. Ugyanakkor az is ismert tény, hogy az elektíve végzett műtéti beavatkozásokat követően a morbiditási és mortalitási adatok kedvezőbbek, valamint a korai stádiumban diagnosztizált tumor esetében a várható hosszú távú prognózis is jobb.

Osztályunk 1998-tól 2002. december 31-ig terjedő időszak beteganyagát áttekintve négy malignus vékonybél daganatos megbetegedésben szenvedő esetet dolgoztunk fel. Az esetismertetések és az idevonatkozó irodalmi álláspontok bemutatásával a hasi sebészet számára is igen fontos betegcsoportra szeretnénk felhívni a figyelmet.

A malignus vékonybél daganat ritkán előforduló kórkép, évente – egy-kétmillió populációt véve alapul – mintegy 4 - 15 eset prognosztizálható [17]. Ellentmondásosnak tűnhet ez a relatív alacsony szám, mivel – a teljes gasztrointesztinális tractust tekintve – a gyomor-bélhuzam hosszának 75%-a, valamint az abszorpciós felszínének 90%-a a vékonybélhuzamra esik [9]. A tapasztalati tény

hátterében az irodalmi adatok multifaktoriális okot valószínűsítene [12]: egyrészt a táplálék rövid tranzit idejéből rövid karcinogén expozíció következik, másrészt a vékonybélben lévő kisszámú inaktív baktérium nem képes az aktív anyagokat procarcinogénné alakítani, továbbá a fokozott mikroszomális enzimentartalom detoxikálja a karcinogéneket [16].

A malignus elfajulás kialakulását tekintve fokozott kockázatot jelent a Crohn betegség, Peutz-Jeghers szindróma, a Recklighausen-féle neurofibromatosis, adenomatosis polip, vagy polyposis. A malignus folyamat megjelenését gyakran diszplázia előzi meg.

A malignus vékonybél tumörök fő hisztológiai típusai a következők: adenokarcinóma 45%, carcinoid 30%, lymphoma 14% és szarkóma 11% [16]. Külön entitásként kell megemlítenünk a vékonybél stromalis eredetű GIST (gastrointestinalis stromalis tumor) semimalignus tumorait [14].

A betegség diagnosztizálása és az első tünet között nemritkán hónapok telnek el.

A tünete szegény fejlődés miatt a felismeréskor az elváltozások közel 70%-nál már metasztázis is kimutatható [6]. A leggyakoribb tünetek a fájdalom, a fogyás. Teljes passzázs akadályt az elváltozás viszonylag ritkán okoz a tágulékony bélfal, valamint a folyékony béltartalom miatt.

Esetismertetések

1. B.L. 48 éves férfi anamnézisében jelentősebb megbetegedés nem szerepel. Kórházunk gastroenterológiai belgyógyászati osztályáról került átvételre szekunder anémiát okozó, részleges passzázs akadályt képező jejunum tumor műtéti megoldása céljából. A preoperatív végzett gasztroszkópia, kolonoszkópia negatív eredménnyel zárultak. A hasi UH, valamint CT vizsgálatok propagációra utaló jelet nem vizualizáltak. Műtét

során a Treitz-szalagtól mintegy 60 cm távolságra, a lument körkörösén szűkítő, 5 cm átmérőjű daganatot találtunk. A tumort tartalmazó 30 cm hosszú bélszakaszt reszekáltunk, megnagyobbodott nyirokcsomót, távoli metasztázist nem észleltünk. A hisztológiai vizsgálat közepesen differenciált, a muscularis réteget áttörő adenokarcinómát véleményezett, a nyirokutakat érintő invázió jelei nélkül. A beteget a 10. posztoperatív napon panaszmentesen emittáltuk. Rendszeres gondozása kórházunk onkológiai profilú belgyógyászati osztályán történik, ez idáig panasz- és tünetmentes.

2. E.F. 61 éves férfi kórelőzményében kezelt hipertónia és laparoszkópos cholecystectomy szerepelnek. Sürgősséggel került felvételre osztályunkra mechanikus ileus klinikai képével. A radiológiai vizsgálatok megerősítették a passzázs akadály suspitiumát, melynek helyét a vékonybelek szintjére prognosztizálták. Akut műtétet határozva az exploráció során az ileo-coecalis átmenettől oral felé mintegy 30 cm-re a belet konstriktív szűkítő 5 cm átmérőjű idegenszövetet találtunk. 20 cm vékonybélszakasz reszekciója, valamint side-to-side instrumentális anasztomózis képzés történt. Tumoros propagációra utaló jelet nem találtunk a műtéti beavatkozás során. Az eltávolított preparátum hisztológiai vizsgálata tubulovillosus adenoma talaján kialakult jól differenciált adenokarcinómát verifikált, a nyirokutakat érintő invázió jelei nélkül. A beteget a 10. posztoperatív napon panaszmentesen emittáltuk. Gondo-

zása kórházunk onkológiai belgyógyászati osztályán történik, panasz- és tünetmentes a beteg.

3. Sz.L. 52 éves férfi kórelőzményében jelentősebb betegség nem szerepel. Osztályunkra történő felvételére sürgőséggel került sor, mintegy 4 hete tartó, 5 kg-os fogyással kísért, subileuszos panaszok miatti további sebészeti obszerváció céljából. A radiológiai vizsgálatok elvégzése után az ileo-coecalis átmenet magasságában mechanikus passzázs akadály volt valószínűsíthető. A műtéti beavatkozás során a Bauchin-billentyűtől orális irányban mintegy 50 cm-re a lument csaknem teljesen obstruáló, a mesenterium gyököt is involváló, továbbá a máj mindkét lebenyébe metasztatizáló, 8 cm átmérőjű vékonybél tumort találtunk. 20 cm vékonybélszakasz reszekciója, valamint side-to-side instrumentális anasztomózis képzés történt. A histológiai vizsgálat az elváltozást jól differenciált adenokarcinómának véleményezte, melyben a subserosus zsírszövetig tartó nyirok- és vérerinvázió jelei mutatkoztak. A beteg a posztoperatív 12. napon hagyta el osztályunkat. A gondozása kórházunk onkológiai profilú belgyógyászati osztályán történik, legutolsó kontroll radiológiai vizsgálatait további propagációra utaló eltérést nem vizualizáltak ugyan, de átmeneti javulást követően a beteg általános állapota fokozatosan romló tendenciát mutat.

4. H.Á. 47 éves nőbeteg anamnézisében kezelt hipertónia mellett myomatosis uteri miatt végzett ginekológiai csonkoló műtét szerepel. Hosz-

pitalizációjára sürgőséggel került sor, 4 napja kezdődött heves epigastriális fájdalomakkal kísért, subileuszos panaszok miatt. A radiológiai vizsgálatok a panaszok háttérében a vékonybél alsó harmadára lokalizálódó mechanikus passzázs akadályt igazoltak. Az exploráció során jejunó-ilealis határon lévő ökölnyi, a mesenteriumgyököt is érintő konglomerátumot találtunk. A hasüreg szerveiben, retroperitoneumban egyéb kóros eltérés nem mutatkozott. Tekintettel arra, hogy az elváltozás egészben csak az artéria és véna mesenterica superior törzsének sérülése árán lett volna eltávolítható, így radikális műtét nem volt kivitelezhető. Parciális jejunum reszekció, side-to-side instrumentális anasztomózis képzés történt a mesenterium részleges reszekciója mellett. A hisztológiai, immunhisztokémiai eljárások (alfa simaizom actin, desmin reakciók hasonló mintázata mellett az S-100, CD-34 reakció negativitást, míg a CD-117 / C-kit / intenzív pozitivitást mutatott) gasztrointestinális stromális tumort (GIST) igazoltak. A beteget a posztoperatív 11. napon jó általános állapotban emittáltuk. Gondozása folyamatos, jelenleg is tünet- és panaszmentes.

Megbeszélés

Annak ellenére, hogy a vékonybél a gasztrointestinális traktus teljes hosszának 75-80%-át, a nyálkahártya felszín 90%-át teszi ki, a tumoros elváltozások csak mintegy 3-5%-a, a malignus vékonybél daganatoknak 1%-a indul ki a vékonybél szöveteiből [2]. A vékonybél tumoros elváltozásainak ritkasága, a specifikus tünetek hiánya,

a változatos szöveti kép mind oka lehet annak, hogy ezen kórformák esetén gyakran csak akut történések során, relatíve későn jutunk diagnózishoz. Az esetleges késői felismerés a malignus és a semimalignus folyamatokat tekintve a túlélés esélyeit ronthatja [3, 5].

Etiológia, felosztás

A rosszindulatú vékonybél daganatok kialakulását vizsgálva ez idáig egyértelmű kórokat kimutatni nem sikerült. Hajlamosító állapotként tartja számon az irodalom az adenomát, a polypozisok különféle formáit, a Crohn betegséget, valamint a coeliakiát [10].

Az adenokarcinómák esetén a rizikófaktorok tekintetében szoros korreláció mutatkozik a colonkarcinómákkal. Ezen elváltozások elsősorban a proximális bélszakaszban fejlődnek ki, csaknem 50%-uk a duodenumot, dominánsan a periampullaris régiót involválják. Bizonyított tény, hogy a Vater papilla karcinómát 82%-ban adenoma előzi meg [10]. Crohn betegek között is magasabb arányban fordul elő vékonybél malignoma. A krónikus fisztulák, strikturák hajlamosak a rosszindulatú degenerációra, ezen esetekben az elváltozás biológiai viselkedése sajátos, a prognózis igen rossz [6]. Jól érzékelteti a korai diagnózis szükségességét a Collier által módosított Dukes-féle stádiumbeosztás, hiszen a tapasztalatok szerint a B1 stádiumba tartozó elváltozás esetén az 5 éves túlélés megközelíti a 80%-ot.

A karcinoid a bélhuzam leggyakoribb endokrin daganata. A vékonybél ma-

Staging:

A	az infiltráció a submucosát nem haladja meg - N0
B1	a muscularis propria inváziója - N0
B2	a muscularis propria túllepő invázió - N0
C1	B1 + N1
C2	B2 + N1
D	távoli metasztázis

II. táblázat: N0 (nincs nyirokcsomó metasztázis), N1 (van nyirokcsomó metasztázis)

lignus daganataiból 25-30%-ot képvisel. Legnagyobb számban az appendixben fordul elő. A karcinoidok klasszifikációja származásuk szerint történik, elő-, közép- és utóbél karcinoidokat különböztet meg az irodalom. A középbél (a jejunumtól a colon ascendensig) karcinoidjai – szerotonin, bradykinin, prosztaglandin, tachikinin termelésüknél fogva – funkcionális manifesztációjuként felelősek a klasszikus karcinoid szindrómáért. Megjegyzendő, hogy a szindróma csak a betegek mintegy 10%-ában fejlődik ki teljes mértékben, gyakoribb jelenség a tünetek egyenkénti előfordulása [13].

A primer vékonybél lymphoma a bélfal nyirokelemeiből induló daganat, leggyakrabban az ileumban fordul elő. Ezekben az esetekben a mediastinum, lép, valamint a máj nem érintett, a kvalitatív vérkép, a fehérvérsejtszám normális tartományban marad. Négy fő típusa ismert: western típusú lymphoma, amely az idős korúaknál gyakoribb, a bél rövid

szegmentumát érinti, többségében B sejtes elváltozás, valamint az immundeficiens állapotok hajlamosító tényezői; mediterrán lymphoma, amely rendszerint fiatal betegeken jelentkezik, immunproliferatív betegség, hajlamosító tényezői az ismétlődő parazitás bélfertőzések és az éhezés; gyermekkori lymphoma, általában Burkitt-típusú lymphomáról van szó, gyakori a perforáció és az intussusceptio [4]; Hodgkin-lymphoma, amely nagyon ritkán fordul elő, és ugyancsak sebészi beavatkozást igényel.

A vékonybél szarkómái leggyakrabban a bél simaizom állományából erednek, de természetesen bármely mesodermális eredetű komponensből is kifejlődhetnek. Kialakulásuk hátterében infekció, toxikus ágensek, genetikai eltérések valószínűsíthetőek.

A teljesség igénye nélkül említésre méltók továbbá a gasztrointesztinális stromális tumorok, és más szemimalignus elváltozások.

Feldolgozott beteganyagunkban az átlagéletkor 52 év volt. Az anamnestikus adatokat vizsgálva predisponáló tényezők nem voltak igazolhatóak, bár megjegyzést érdemel, hogy egy betegnél tubulovillosus adenoma talaján alakult ki az adenokarcinóma. Az irodalmi adatokkal egybevetően a betegek többségénél [3] a hisztológiai feldolgozás adenokarcinómát igazolt, egy esetben pedig stromális tumort (GIST).

Tünetek

A vékonybél tumoros elváltozásai ko-

rai stádiumban igen tünetszegények, legtöbbször a következményesen kialakult akut hasi katasztrófa hívja fel rájuk a figyelmet. Az elképzelhető okokra már a bevezetőben kitértünk. Korai tüneteket eredményezhetnek viszont a Vater papilla tumoros elváltozásai, (icterus, pancreatitis) továbbá a karcinoidok [13].

Eseteinket tekintve megállapítható, hogy – azonosan az irodalomban rögzítettekhez – mind a négy betegnél igen rövid, nem specifikus tüneteket felvonultató prehoszpitális időszakot, hirtelen progrediáló akut hasi történet követett, mely limitálta a kivizsgálás idejét, valamint az elvégezhető vizsgálatok sorát is.

Diagnózis

Figyelembe véve, hogy a malignus vékonybél elváltozások sokáig larváltan fejlődnek, a tartósan fennálló, vagy visszatérő, más okkal nem magyarázható, görcsös hasi fájdalom – esetleg melaena – hátterét keresve az alsó és felső intesztinum átvizsgálása során ezek okát nem találjuk, indokolt a beteg tovább vizsgálata a vékonybél tumorok irányába [10, 12].

A szelektív kettős kontrasztos enterográfia alkalmas mind az intraluminaris elváltozások, mind az esetleges vérzésforrást jelentő mucosa léziók feltérképezésére [8].

Masszív vérzést okozó tumoros elváltozások kimutatásában fontos szerep juthat az artéria mesenterica superior szelektív angiográfiás vizsgálatának. Kis intenzitású vérzés esetén jelzett vörösvértetek alkalmazásával,

izotópdiagnosztikus úton kísérlelhető meg az elváltozás vizualizálása.

Endoszkópos úton a vékonybél felső szakasza, valamint a Vater papilla régiója (panendoscopia), továbbá az ileum legutolsó szakasza kolonoszóp-pal végzett retrográd ileoscopya során biztonsággal vizsgálható [1].

A hasi ultrahangos vizsgálat, CT, MRI elsősorban a daganatos elváltozás kiterjedésének, más szerveket érintő inváziójának megítélésében nyújt segítséget.

Egyéb vizsgálatok a teljesség igénye nélkül:

Monoklonális antitest (Adnab-9), mint preneoplasztikus marker vékonybél adenokarcinómában [15]; 5-HIAA meghatározás a vizeletben, neuron spec. enolase, chromogranin reakció a karcinoid bizonyítására; Immunhisztokémiai vizsgálatok: CD 34, Vimentin, S-100 protein, Ki 67, desmin, miozin a GIST igazolására [11].

Az osztályunkon dokumentált négy beteg esetében a diagnózishoz jutás mind időben, mind terjedelmében a betegek akut műtéti beavatkozást igénylő állapota következtében szűkített volt. A végléges kórismét minden esetben a műtéti lelet biztosította. Hisztológiai, immunhisztokémiai vizsgálatokra is csak a poszt operatív időszakban nyílt lehetőségünk.

Terápiás lehetőségek

A malignus, semimalignus vékonybél tumorok kezelése dominánsan se-

bészi. Az adenokarcinómák, karcinoidok, GIST tumorok esetében az elváltozás és a regionális nyirokcsomók eltávolítása a választandó terápiás eljárás. Inoperabilitás esetén megkezdendő anasztomózis készítés.

A periampullaris adenokarcinómák, rendszerint radikális pancreato-duodenoctomiával távolíthatók el, bár az első, valamint a negyedik negyed kisméretű elváltozásai szegmentális reszekcióval és regionális lymphadenectomiával is megoldhatók [6, 17]. Palliációként gasztro-entero és/vagy bilio-digestív anasztomózis jön szóba.

A szoliter máj metasztázisok lokális destruktív, reszekcióval, esetleg transzplantációval tehetnek szükségessé. Inoperábilis esetekben lokális kemoterápia, embolizáció is végezhető [6].

Karcinoid szindróma esetén a sebészi beavatkozás mellett a szomatostatint analógok jó effektussal járnak.

A kemo- és radioterápia az esetek többségében eredményt nem hoz. Egyedül a mediterrán lymphoma esetén választandó a nagy dózisú kemoterápia, mivel sebészi megoldás nem jön szóba.

Osztályunkon a vizsgált öt éves intervallumban kezelt négy malignus vékonybél daganatban szenvedő beteg esetében három betegnél akut műtéti beavatkozásra kényszerültünk ileus mechanikus miatt. Egy esetben a beteg a passzázs nehezítettség ellenére előkészíthető volt. A három adenokarcinómában szenvedő betegnél az elváltozások széles szegmen-

tális reszekcióval eltávolíthatók voltak, a GIST a mesenterica törzs jelentős sérülésveszélye miatt nem volt maradéktalanul eltávolítható. Minden betegünk a posztoperatív időszakban tervezett onkológiai kezelésben részesült, továbbá félévenkénti kontroll vizsgálatokon esik át. Azon betegünkénél, akinél már a műtéti lelet is igazolta a máj metasztázisok meglétét kezeléseinkkel csak átmeneti javulást tudtunk elérni.

Következtetések

Az irodalom idevonatkozó közleményeinek áttekintése, valamint a saját beteganyagunk kapcsán szerzett tapasztalatainknak az irodalom adataival történő összevetése után megállapítható:

- a malignus vékonybél-daganatok előfordulása emelkedő tendenciát mutat,
- a korai felismerésben segíthet a kettős kontrasztos vékonybél vizsgálat,
- diagnosztizálásuk napjainkban már az 5-6. dekádra prognosztizálható,
- a vékonybél adenokarcinómái gyakrabban fordulnak elő a fejlett országokban és ennek pozitív korrelációja van a kolonkarcinómák prevalenciájával,
- a tünete szegény kialakulás, valamint a specifikus szimptómák hiánya mind késői diagnózist eredményeznek,
- az esetek több mint felében akut hasi történések (ileus mechanikus, GI vérzés) keretében kerülnek felismerésre,
- az elektíve végzett műtéti beavatkozások morbiditási, mortalitási adatai kedvezőbbek,
- a korai stádiumban eltávolított tumor esetén a prognózis szignifikánsan jobb,
- a fentiekből következően bizonytalan hasi panaszok esetén a vékonybél tumoros elváltozásának lehetőségét is célszerű felvetni, a beteget pedig ebben az irányban vizsgálni kell.

Figyelembe véve azon irodalmi adatot, hogy a legtöbb vékonybél-daganat műtét, vagy szekció során kerül felfedezésre, ezen tény tovább hangsúlyozza a műtét során végzendő korrekt exploráció szükségességét.

IRODALOM

- [1] *Banai J.*: A vékonybél endoscopos vizsgálata. *Orv. Hetil.* 1993, 134: 1627-1630.
- [2] *Blanchard, D., Budde, J., Hatch, G.*: Tumors of the small intestine. *W. J. S.*, 2000, 24: 421-429.
- [3] *Brent, M., Sobin, H., Hedwig, B.*: Stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1987, 11: 383-386.
- [4] *Bursics A., Sípos B., Harsányi L., Flautner L.*: A terminalis ileum invaginációját okozó vékonybél stromalis tumor. *Magy. Seb.*, 1998, 51: 241-244.
- [5] *Gonda G.*: Gastrointestinalis stroma tumor. *Lege Artis Medicinae*, 2001, 11: 230-237.
- [6] *Kiss J.*: Gastroenterológiai sebészet. *Medicina.*, 2002.
- [7] *Juhász B., Kincses Zs., Kanyári Zs., Antek Cs.*: Gasztrointesztinális stromális tumorok (GIST) klinikánk 5 éves anyagában. *Magy. Seb.*, 2002, 55: 115-216.

- [8] Makó E., Vígvári Z.: Intramurális elhelyezkedésű vékonybél tumorok kimutatása kettőskontrasztos vékonybélvizsgálattal. *Magy. Radiol.*, 1997, 67: 75-77.
- [9] Mohos E., Kovács T., Britting F., Valkó A., Nagy A.: A malignus (semimalignus) vékonybél daganatokról két esetünk kapcsán. *Magy. Seb.*, 2001, 54: 219-222.
- [10] Naef, M., Bühlmann, M., Baer, H.U.: Small bowel tumors: diagnosis, therapy and prognostic factors. *Arch. Surg.*, 1999, 384: 176-180.
- [11] Newman, P.L., Wadden, C., Fletcher, C.: Gastrointestinal stromal tumors: correlation of immunophenotype with clinicopathological features. *J. Pathol.*, 1991, 164: 107-117.
- [12] North, J.H., Pack, M.S.: Malignant tumors of the small intestine. *Am. Surg.*, 2000, 66: 46-51.
- [13] Stephen, G. Ruby: Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the small intestine, including those with focal endocrine differentiation, exclusive of carcinoid tumors, lymphomas, and stromal tumors (sarcomas). *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 124. 2000.
- [14] Sugár I., Ondrejka P., István G., Joós Á., Faller J., Bognár G.: Gasztrointesztinális stromális tumorok (GIST) előfordulása klinikánk anyagában. *Magy. Seb.*, 2001, 54: 371-374.
- [15] Tobi, M., Kaila, V., Hassan, N., Gallinger, S., Flingiel, S., Hatfield, J., Gessell, M., Sakr, W., Luk, G., Odze, R.D.: Monoclonal antibody Adnab-9 defines a preneoplastic marker in epithelium at risk for adenocarcinoma of the small intestine. *Hum. Pathol.*, 1999, 30: 467-473.
- [16] Varró: *Gastroenterologia, Medicina*, 1998.
- [17] Worthington, T. R., Williamson, R.: Small bowel tumours. *Surg.*, 1999, 44: 276-280.

**Maj. L. Fekete M.D.M.C.,
Lt.Col. (ret.) K. Bánfai,
L. Horváth M.D.,
P. Kiss M.D.,
Col. Gy. Orgován M.D.M.C., Ph.D.,
med.habil.**

Surgical treatment of malignant small bowel neoplasms – Report on four cases

Small bowel malignancies are rare with unestimated frequencies taking into account of all malignant neoplasms and localized specifically in the gastro-intestinal tract are 0.3% and 2% respectively. Many of these tumours are diagnosed at emergency surgery because of neoplasm related complications as severe bleeding or acute intestinal obstruction. Planned surgical intervention based on early and appropriate morphological and histological diagnoses offers lower surgery related complications and results better long-term prognosis.

We present the histories of four patients operated for malignant small bowel neoplasm between 1998 and 2002. Our aim is to raise attention for the possibilities and difficulties of surgical treatment and diagnostic process of this rare form of gastrointestinal tumour.

*Dr. Fekete László o.örgy.
1553 Budapest, Pf. 1.*