

Guzy neuroendokrynne żołądka stanowią do 8,7 proc. wszystkich guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego (*gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours* – GEP NET). Na podstawie towarzyszącej patologii żołądka wyróżniamy 3 jego typy: typ I, występujący w przebiegu zanikowego zapalenia trzonu żołądka; typ II – skojarzony z mnogą gruczolakowatością wewnątrzwydzielniczą i zespołem Zollingera-Ellisona; typ III – sporadyczny, niezwiązany z żadną patologią żołądka. Klasyfikacja ta odgrywa dużą rolę w określeniu dalszego postępowania w chorobie. W pracy przedstawiono 3 przypadki NET żołądka. W 2 przypadkach rozpoznano I typ rakowiaka żołądka, a w 1 przypadku typ III rakowiaka żołądka (sporadyczny). Rozpoznanie NET ustalono na podstawie gastroskopii z pobraniem wycinków do badania mikroskopowego. Zwrócono uwagę na duże znaczenie kliniczne odróżnienia dwóch pierwszych typów NET żołądka od typu trzeciego.

**Słowa kluczowe:** guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego, żołądek.

## Guzy neuroendokrynne żołądka – analiza 3 przypadków

*Neuroendocrine tumours of the stomach – analysis of 3 cases*

Zbigniew Kula<sup>1</sup>, Alicja Weishof<sup>2</sup>, Czesław Świątczak<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zakład Endoskopii, Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka, Bydgoszcz

<sup>2</sup>Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka, Bydgoszcz

<sup>3</sup>Zakład Endoskopii, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. dr. E. Warmińskiego, Bydgoszcz

### Wprowadzenie

Guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego (*gastroenteropancreatic neuroendocrinal tumors* – GEP NET) stanowią niejednorodną grupę nowotworów, wywodzących się z gruczołów wydzielania wewnętrznego, wysp komórek endokrynych tkanek gruczołowych oraz układu rozproszonych komórek endokrynych (*diffuse endocrine system* – DES). Zapadalność na te nowotwory wynosi od 10 do 13 przypadków na milion mieszkańców rocznie. Przyjmuje się, że GEP NET stanowią ok. 2 proc. wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego i 60 proc. wszystkich guzów typu NET [1–3]. NET żołądka występuje od 1 do 2 przypadków na milion mieszkańców rocznie, co stanowi 8,7 proc. wszystkich GEP NET [4]. Guzy typu GEP NET długo mogą nie dawać żadnych dolegliwości lub ich objawy kliniczne nie są charakterystyczne. W przypadku nowotworów czynnych wydzielniczo objawy choroby mogą zależeć od aktywności wydzielanej substancji. Diagnostyka GEP NET opiera się na oznaczaniu specyficznych i niespecyficznych markerów, połączeniu nowoczesnych badań obrazowych ze scyntyografią z użyciem znakowanych izotopem analogów somatostatyny oraz na badaniach histopatologicznych i immunohistochemicznych [4, 5]. NET żołądka, dwunastnicy i jelita grubego najczęściej rozpoznawane są przypadkowo w materiale biopsyjnym pobranym podczas badania endoskopowego przewodu pokarmowego.

Celem pracy jest przedstawienie 3 przypadków NET żołądka, rozpoznanych na podstawie gastroskopii z biopsją.

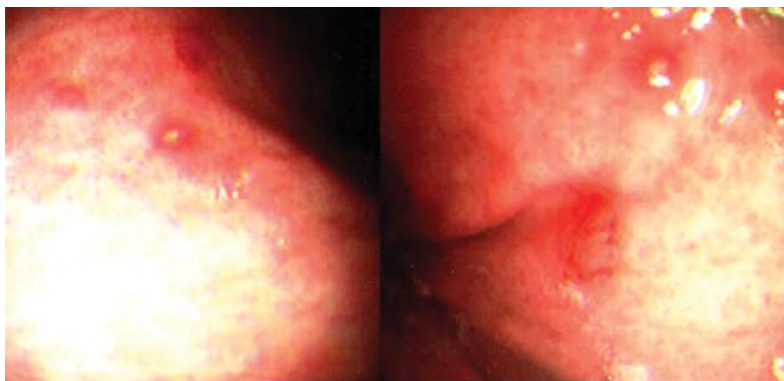
### Opis przypadków

#### Przypadek 1.

54-letnia kobieta, skierowana na gastroscopię z powodu występujących od 3 lat pobołewai i uczucia pełności w nadbrzuszu, odbijań, braku łaknienia. Z powodu cukrzycy typu 2 leczona gliklazidem. Dotychczas nie przyjmowała inhibitorów pompy protonowej ani antagonistów receptorów H<sub>2</sub>. W badaniu fizykalnym, poza niewielką tkliwością w nadbrzuszu środkowym, nie stwierdzono zmian. W rutynowych badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość megaloblastyczną niewielkiego stopnia, niskie stężenie witaminy B<sub>12</sub> – 87,6 pg/ml (norma: 190–1 000 pg/ml), podwyższoną aktywność gastryny – 1 500 pg/ml (norma: 28–185 pg/ml) oraz obecność w surowicy krwi przeciwciał przeciw komórkom okładzinowym żołądka. Wydalanie kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w dobowym moczu w normie. Wyniki badania radiologicznego klatki piersiowej, ultrasonografii i tomografii komputerowej jamy brzusznej prawidłowe. W gastroscopii stwierdzono 5 drobnych, czerwonych zmian plamisto-grudkowych o średnicy od 2 do 5 mm, zlokalizowanych w dnie żołądka oraz w górnej części trzonu, na ścianie przedniej i krzywiznie mniejszej (ryc. 1). Błona śluzowa otaczająca zmiany ścięczała z wyraźnie widocznymi naczyniami sklepienia żołądka. Wynik testu ureazowego ujemny. W obrazie mikroskopowym wycin-

Gastric neuroendocrine tumours account for 8.7% of all gastrointestinal neuroendocrine tumours (GEP NET). Three types of tumours may be distinguished on the basis of background gastric pathology: type I, which develops in atrophic body gastritis; type II, which is associated with multiple endocrine neoplasia and Zollinger-Ellison syndrome; and sporadic type III, which is not associated with any background pathology. This classification plays a major role in determining the optimal approach to these diseases. The study presents 3 patients with NET of the stomach. Two of the patients were diagnosed to have type I of gastric carcinoid and one patient – type III of gastric carcinoid (sporadic). The clinical diagnosis of NET was confirmed by gastroscopy and histopathological examination. Attention was paid to distinguish between the two first types of gastric NET and the type III.

**Key words:** gastroenteropancreatic neuroendocrinal tumors, stomach.



**Ryc. 1.** Guz neuroendokrynnny żołądka (przypadek 1). Obraz endoskopowy zmian plamisto-grudkowych trzonu żołądka

**Fig. 1.** Neuroendocrine tumour of the stomach (case 1). Endoscopic image of maculopapular lesions in the stomach

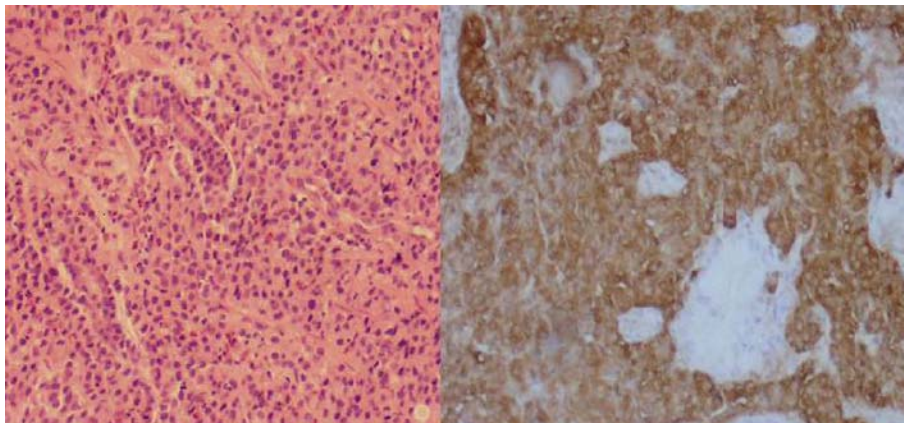
ków pobranych ze śluzówki okolicy zmian plamisto-grudkowych stwierdzono przewlekłe zapalenie zanikowe żołądka. Ocena histopatologiczna wycinków ze zmian plamisto-grudkowych trzonu żołądka była niejednoznaczna. Konsultacja preparatów prof. J. Stachury z Katedry Patomorfologii CMUJ w Krakowie: *nowotwór o utkaniu neuroendokrynnym, zbudowany z dużych komórek o obfitej cytoplazmie i okrągłym jądrze z rozproszoną chromatyną i drobnymi jąderkami. Komórki nowotworu wykazują dodatnią ekspresję chromograniny i cytokeratyny, nie wykazują ekspresji białka 5-100. Nietypowa dla tego typu nowotworów jest natomiast ekspresja cytokeratyny, która rzadko spotykana jest w tej grupie nowotworów.* Wszystkie patologiczne zmiany w żołądku zostały usunięte endoskopowo metodą elektrokoagulacji monopolarnej. Kontrolne badania endoskopowe z gastrobiopsją, w ciągu 24 mies. po zabiegu, nie wykazały wznowy.

#### Przypadek 2.

64-letnia chora, skierowana na gastroscopię z powodu okresowo występujących pobołowań w nadbrzuszu. Dotychczas leczona z powodu nadciśnienia tętniczego. W badaniu fizykalnym bez odchyłeń od stanu prawidłowego. W rutynowych badaniach laboratoryjnych bez odchyłeń od normy. W gastroscopii stwierdzono liczne drobne polipy trzonu i sklepienia żołądka wielkości do 3x3x3 mm, w większości umiejscowione od strony krzywizny większej. Błona śluzowa żołądka o cechach zapalenia zanikowego. Wszystkie polipy usunięto kleszczykami do gorącej biopsji. W badaniu histopatologicznym stwierdzono dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego; barwienie na chromograninę A (+) dodatnie (ryc. 2.). Badanie wycinków z okolicy polipów wykazało zapalenie zanikowe żołądka. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej poszerzenie aorty brzusznej na całej długości do 35 mm średnicy. W tomografii komputerowej dystalna część aorty piersiowej poszerzona do 32 mm, aorta brzuszna o krętym przebiegu, o szerokości do 34 mm. Chora nie została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego. Nie zgłosiła się na kontrolne badanie endoskopowe.

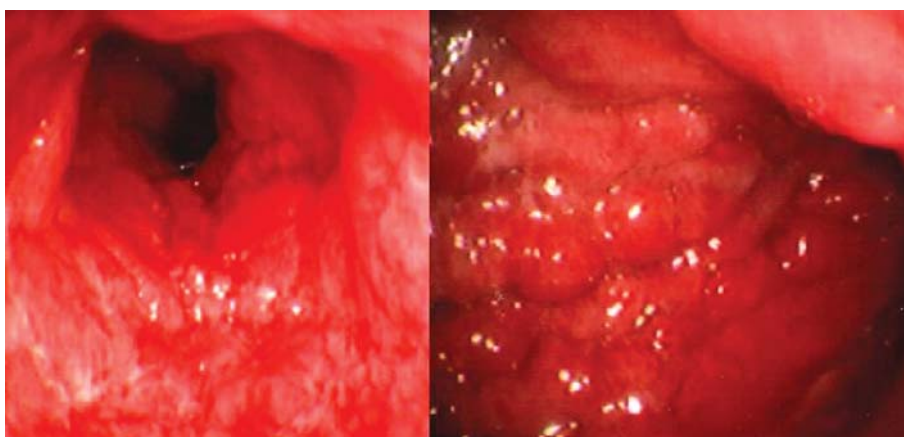
#### Przypadek 3.

78-letnia chora, skierowana na gastroscopię z powodu dolegliwości dyspeptycznych, braku łaknienia, ubytku masy ciała ok. 18 kg w ciągu roku. Przed 8 laty przeżyła amputację prawej piersi z powodu raka (pT2N1M0), radioterapię oraz leczenie hormonalne. Przed 2 laty przeżyła radykalne wycięcie guzka skóry w okolicy łuku żebrowego lewego o utkaniu raka płaskonabłonkowego. W badaniu fizykalnym stwierdzono bolesność uciskową w nadbrzuszu. W gastroscopii ściana całego żołądka sztywna, twarda, trzon żołądka przewężony, okolica przedodźwiernikowa lejkowato zwężona, błona śluzowa o wybitnie nierównej powierzchni, z licznymi wyniosłościami, wykazującą niewielkie krwawienia kontaktowe (ryc. 3.). W badaniu histopatologicznym stwierdzono wysoko dojrzałego raka neuroendokrynnego. Odczyn immunohistochemiczny



**Ryc. 2.** Obraz mikroskopowy guza neuroendokrynnego żołądka (przypadek 2.). Barwienie HE, pow. 20x (strona lewa). Pozytywny wynik badania immunohistochemicznego z chromograniną A, pow. 20x (strona prawa)

**Fig. 2.** Microscopic view of a neuroendocrine tumour of the stomach (case 2). HE staining, magnif. 20x (left). A positive result of the immunohistochemical examination with chromogranina A, magnif. 20x (right)



**Ryc. 3.** Guz neuroendokrynnego żołądka (przypadek 3.). Obraz endoskopowy ściany trzonu żołądka

**Fig. 3.** Neuroendocrine tumour of the stomach (case 3). Endoscopic image of the gastric corpus wall

z chromograniną A (+) dodatni. Wynik badania radiologicznego klatki piersiowej w normie. W ultrasonografii jamy nie stwierdzono zmian, poza znaczną hipoechogenicznością ściany żołądka oraz jej pogrubieniem do 17 mm. Chora przebyła laparotomię zwiadowczą w Klinice Chirurgii Onkologicznej CM UMK Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Śródoperacyjnie stwierdzono: nacieki nowotworowe obejmujące cały żołądek i otaczające tkanki, nieruchome w stosunku do trzustki, liczne guzki nowotworowe w sieci i krezce poprzecznej. W jamie brzusznej stwierdzono ok. 0,5 litra sromkowego płynu. Chora nie została zakwalifikowana do leczenia uzupełniającego. Zmarła z powodu uogólnienia choroby nowotworowej.

### Omówienie

Najczęściej występującym guzem neuroendokrynnym przewodu pokarmowego jest rakowiak (ok. 50 proc. guzów GEP NET), rzadziej insulinoma, gastrinoma, VIP-oma i inne [1–3]. Nazwy rakowiak użył po raz pierwszy Oberndorfer w 1907 r. dla określenia guzów jelita charakteryzujących się odmiennym obrazem morfologicznym i łagodniejszym przebiegiem klinicznym niż gruczolakorak [1]. Rakowiaki tradycyjnie klasyfikuje się na podstawie ich pochodzenia embrionalnego, na wywodzące się z proksymalnego (*foregut*), środkowego (*midgut*) oraz dystalnego (*hindgut*) odcinka cewy jelitowej. Ponieważ historyczna nazwa rakowiak nie określała istotnych cech morfologicznych, czynnościowych i rokowniczych tej grupy guzów, zmieniono ich nazwę na guzy neuroendokrynnego. Postuluje się stosowanie określenia rakowiak wyłącznie do guzów wydzielających serotoninę, wywodzą-

cych się ze środkowej cewy jelitowej. W 2000 r. Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization – WHO*) przyjęła klasyfikację guzów GEP NET, w której wyodrębniono guzy wysoko dojrzałe, wysoko dojrzałe raki neuroendokrynnego, nisko dojrzałe raki neuroendokrynnego i mieszane raki egzokrynnego-endokrynnego [7]. Nadal obowiązuje podział na 3 różne typy rakowiaków żołądka różniące się etiopatogenezą, obrazem klinicznym, histopatologicznym i rokowaniem [6, 8]. Typ I stanowi ok. 70–80 proc. NET żołądka i rozwija się u poniżej 1 proc. chorych z zapaleniem zanikowym trzonu żołądka. Typ II związany jest z zespołem Zollingera-Ellisona w mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (*multiple endocrine neoplasia – MEN I*), dotyczy ok. 5 proc. NET żołądka. Typ III, zwany także sporadycznym rakowiakiem żołądka, występuje w 25 proc. chorych z NET żołądka i nie jest związany z żadną patologią błony śluzowej żołądka.

Pierwsze dwa przedstawione przypadki zaliczyliśmy do rakowiaka żołądka typu I, związanego z przewlekłym zanikowym zapaleniem żołądka, co potwierdziliśmy w badaniu histopatologicznym wycinków pobranych z błony śluzowej okolicy grudek i polipów trzonu żołądka. Nasze obserwacje potwierdzają, że typ I rakowiaka żołądka najczęściej rozpoznawany jest przypadkowo w wieku 60–70 lat u osób poddanych gastrokopii z powodu objawów dyspeptycznych lub niedokrwistości. W pierwszym opisanym przypadku stwierdziliśmy typową dla tej grupy chorych niedokrwistość megaloblastyczną, niskie stężenie witaminy B<sub>12</sub>, wysokie stężenie gastryny oraz wykazaliśmy obecność przeciwciał prze-

ciwko komórkom okładzinowym. Reprezentowane w tej grupie rakowiaki najczęściej są wielomiejscowe, związane z achlorhydrią, powodującą zwiększenie aktywności komórek G części antralnej żołądka i hipersekrekcje gastryny, co z kolei prowadzi do proliferacji komórek enterochromafinopodobnych (*enterochromaffin-like cell* – ECL) oraz może być przyczyną etapowego procesu kancerogenezy od hiperplazji, przez dysplazję do NET. Komórki ECL w przeciwieństwie do komórek srebrochłonnych (*enterochromaffin cell* – EC) jelita zamiast serotoniny produkują histaminę. Zespół rakowiaka w przebiegu NET żołądka występuje rzadko i ma odmienny przebieg kliniczny. Jeżeli u chorych występują objawy napadowego zaczerwienienia skóry proponuje się pomiar stężenia metabolitów w moczu. Obraz endoskopowy stwierdzony u naszych chorych w postaci matych polipów i płaskich zmian w trzonie i dnie żołądka jest typowy dla typu I rakowiaka żołądka. W obu przypadkach w badaniu histopatologicznym stwierdziliśmy dobrze zróżnicowany guz neuroendokryny. Obserwacja kliniczna potwierdziła łagodny przebieg choroby. Przerzuty u tych chorych występują bardzo rzadko do okolicznych węzłów chłonnych, a 5-letnie przeżycie jest podobne, jak w ogólnej populacji. Chorzy z typem I rakowiaka żołądka najczęściej są leczeni endoskopowo (usunięcie kleszczykami biopsyjnymi, polipektomia, mukozektomia, miejscowa koagulacja), rzadziej operacyjnie (całkowite lub częściowe wycięcie żołądka) oraz analogami somatostatyny. Dotychczas nie ma jednoznacznie przyjętej strategii postępowania w typie I NET żołądka. Nasze dwie chore były leczone metodami endoskopowymi. Do leczenia tego kwalifikujemy chorych ze zmianami mniejszymi niż 1–2 cm, ograniczonymi do błony śluzowej i podśluzowej. Zaletą takiego postępowania jest mała inwazyjność tej metody leczenia, zaś wadą konieczność długoletniej obserwacji, powtarzanie badań gastroscopowych i zabiegów endoskopowych w przypadku wznowy.

Trzeci opisany przez nas przypadek zaliczyliśmy do typu III NET żołądka, który rozwija się w prawidłowej błonie śluzowej. W literaturze najczęściej opisywany jest jako pojedynczy i duży guz średnicy powyżej 2 cm. W naszym przypadku obraz endoskopowy był typowy dla raka włóknistego (*linitis plastica*). Od początku obserwowaliśmy typowy dla typu III rakowiaka żołądka agresywny przebieg z naciekaniem całej ściany żołądka, przerzutami i szybkim zgonem chorego. W guzach typu III zalecane jest możliwie szerokie, radykalne postępowanie chirurgiczne. W badaniu histopatologicznym stwierdza się wysoko dojrzałego raka neuroendokryny, lub nisko dojrzałego raka neuroendokryny o wysokiej złośliwości. Obie postaci wymagają badań immunohistochemicznych w kierunku synaptofizyny, gdyż charakteryzują się brakiem ekspresji chromograniny. W opisanym przez nas przypadku rozpoznaliśmy wysoko dojrzałego raka neuroendokryny charakteryzującego się litymi i mieszanymi strukturami, średnim polimorfizmem komórkowym, ogniskowo występującymi figurami podziału, ogniskowo występującą martwicą, naciekaniem naczyń i wysokim indeksem mitotycznym. W typie III rakowiaka żołądka do wstępnego potwierdzenia rozpoznania i monitorowania leczenia służyć może oznaczenie chromograniny A, swoistego markera guzów endokryny.

Typ II NET żołądka, który przebiega również w postaci matych, często mnogich polipów żołądka, do 2 cm średnicy, wy-

kluczyliśmy u naszych chorych na podstawie oznaczenia wapnia zjonizowanego w surowicy krwi oraz braku przestanek klinicznych do podejrzenia zespołu MEN-1. W tych przypadkach stwierdza się zwiększone wydzielanie soku żołądkowego i dodatni wynik próby sekretynowej. Zastosowanie znajduje również scyntygraficzna ocena receptora somatostatynowego, która daje pozytywny wynik u 76–95 proc. badanych chorych.

Leczenie NET żołądka w okresie rozsiewu choroby jest przedmiotem badań z uwagi na stosunkowo dobre wyniki leczenia radioizotopowego ( $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE) guzów GEP NET wykazujących ekspresję receptorów somatostatynowych, a także terapia analogami somatostatynowymi i interferonem alfa [9, 10]. Większość rakowiaków słabo odpowiada na chemioterapię. Korzyści mogą przynieść zabiegi prowadzące do zmniejszenia masy guza (chemoembolizacja tętnicy wątrobowej, usunięcie przerzutów do wątroby). W leczeniu objawów zespołu rakowiaka zastosowanie znajduje analogi somatostatynowych.

Podsumowując, pragniemy podkreślić duże znaczenie kliniczne odróżnienia dwóch pierwszych typów NET żołądka od typu trzeciego oraz praktyczne zastosowanie jednolitego podziału WHO guzów neuroendokryny przewodu pokarmowego, opartego na danych kliniczno-patologicznych.

#### Piśmiennictwo

1. Perri P, Cavaliere F, Botti C, et al. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. In: Update in Neuroendocrinology. Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G (red.). Udine Centro UD 2004; 483-512.
2. Monson JP. The epidemiology of endocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7: 29-36.
3. Bolanowski M, Kos-Kudła B. Etiologia, występowanie, podział kliniczny i objawy guzów GEP. *Onkologia po Dyplomie 2005*; wydanie specjalne: 7-10.
4. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-59.
5. Kos-Kudła B. Diagnostyka biochemiczna – markery guzów neuroendokryny przewodu pokarmowego. *Onkologia po Dyplomie 2005*; wydanie specjalne: 19-24.
6. Nasierowska-Guttmejer A. Patomorfologia guzów neuroendokryny układu pokarmowego. *Onkologia po Dyplomie 2005*; wydanie specjalne: 25-30.
7. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 13-27.
8. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 659-73.
9. Kos-Kudła B, Bolanowski M. Farmakoterapia guzów GEP. *Onkologia po Dyplomie 2005*; wydanie specjalne: 47-51.
10. Ćwikła JB. Celowana terapia radioizotopowa guzów neuroendokryny przewodu pokarmowego za pomocą znakowanych analogów receptora somatostatynowego. *Onkologia po Dyplomie 2005*; wydanie specjalne: 52-54.

#### Adres do korespondencji

dr n. med. **Zbigniew Kula**  
Zakład Endoskopii  
Centrum Onkologii im F. Łukaszczyka  
ul. dr I. Romanowskiej 2  
85-796 Bydgoszcz  
tel. +48 52 374 32 74  
e-mail: z.kula@abas.pl, zbigniew.kula@neostrada.pl