

Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego (GEP NET) – dyskusja wokół nazewnictwa i klasyfikacji

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP NET) – discussion around terminology and classification

Anna Nasierowska-Guttmejer¹, Małgorzata Malinowska²

¹Zakład Patomorfologii, Centralny Szpital Kliniczny, MSWiA, Warszawa; ²Zakład Patologii, Centrum Onkologii-Instytut, Warszawa

Przegląd Gastroenterologiczny 2006; 1 (1): 16–21

Słowa kluczowe: guzy układu pokarmowego, rakowiak, guz neuroendokrynny, rak neuroendokrynny.

Key words: gastroenteropancreatic tumors, carcinoid, neuroendocrine tumor, neuroendocrine carcinoma.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Anna Nasierowska-Guttmejer, Zakład Patomorfologii, CSK MSWiA, ul. Wotoska 137, 02-507 Warszawa, tel. +48 22 508 12 30, e-mail: anna.nasierowska@cskmswia.pl

Streszczenie

Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego stanowią heterogenną grupę rzadko występujących nowotworów. Początkowo, Oberndorfer w 1907 r. wprowadził termin *rakowiaka* do określenia nowotworów rozwijających się w jelicie grubym i wykazujących specyficzne cechy morfologiczne i kliniczne. W 1963 r. Williams i Handler zaproponowali klasyfikację guzów endokrynnych opartą na pochodzeniu embrionalnym, która wyróżniła guzy przedniego odcinka prajelita (*foregut* – żołądek, dwunastnicę, trzustkę, proksymalny odcinek jelita cienkiego), guzy środkowego odcinka prajelita (*midgut* – dystalny odcinek jelita cienkiego, wyrostek robaczkowy, kątnicę) oraz dolny odcinek prajelita (*hindgut* – okrężnicę i odbytnicę). W 1980 r. klasyfikacja WHO zaproponowała określenie rakowiaka dla wszystkich guzów neuroendokrynnych pochodzących z rozlanego systemu neuroendokrynego, z wyjątkiem guzów trzustki (wyspiaki), raka rdzeniastego tarczycy, *paraganglioma*, raka drobnokomórkowego płuca i raka skóry z komórek Merkla. Ostatecznie termin rakowiak został zastąpiony określeniem guzy neuroendokrynne w odniesieniu do nowotworów wykazujących różnicowanie endokrynne. W 2000 r., zaakceptowano nową klasyfikację GEP NETów. Podstawowym jej kryterium było określenie umiejscowienia guza, a kolejnym – potwierdzenie markerami immunohistochemicznymi, jak synaptofizyna i chromogranina, neuroendokrynego różnicowania. Następnym istotnym założeniem tej klasyfikacji był podział nowotworów na grupy na podstawie parametrów histopatologicznych i rokowania. Niniejsza klasyfikacja wyróżnia następujące typy GEP NETów: wysoko dojrzały guz neuroendokrynny o łagodnym przebiegu, wysoko dojrzały guz neuroendokrynny o nieznanym potencjalnie przebiegu, wysoko dojrzały rak neuroendokrynny i nisko dojrzały rak neuroendokrynny. Do kryteriów będących podstawą podziału na wymienione wyżej typy nowotworów zalicza się układ histoformatywny nowotworu, jego wielkość, indeks proliferacyjny Ki67, naciekanie tkanek otaczających, naczyń i pni nerwowych.

Abstract

Neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract (GEP/NETs) represent a rare and heterogenous group of tumors. Firstly, Oberndorfer in 1907 introduced the term “carcinoid” to describe a group of ileal tumors with a distinct clinical and morphological features. In 1963, Williams and Sandler classified gut endocrine tumors based on their ontogenic origin into foregut (stomach, pancreas, duodenum and upper jejunum), midgut (lower jejunum, ileum, appendix, caecum) and hindgut (colon, rectum). In 1980, the WHO classification of endocrine tumors applied the term carcinoid to all tumors of the diffuse neuroendocrine system, excluding pancreatic endocrine tumor (islet cell tumor), medullary carcinoma of the thyroid, paraganglioma, small cell lung carcinoma and Merkel cell tumor of the skin. Finally, the term “carcinoid” was replaced by the term “neuroendocrine tumors” for the designation of the totality of neoplasms with neuroendocrine features. In 2000, the new classification with follow comparable guidelines for GEP NETs was proposed. The first principle is that the tumors are distinguished according to the site of origin. The neuroendocrine differentiation of tumor cells is accepted by the immunohistochemical neuroendocrinal markers as synaptophysin and chromogranin. The next principle is that the tumors are separated into groups according to histopathological parameters and behaviour. The classification distinguishes well differentiated neuroendocrine tumors with benign behaviour, well differentiated neuroendocrine tumors with uncertain behaviour, well differentiated neuroendocrine carcinoma (low grade malignant), poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (high grade malignant). The criteria for these separations are the tumors histological differentiation, size, Ki67 index, extension into surrounding tissues, angio- and perineural invasion.

Od rakowiaka do guza neuroendokrynnego układu pokarmowego (GEP NET)

Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego, powszechnie zwane rakowiakami, stanowią grupę nowotworów, którą cechuje heterogenność w biologii rozwoju, przebiegu klinicznym i obrazie morfologicznym. Trudności w diagnostyce i leczeniu poszczególnych przypadków wynikają z niejednolitego spojrzenia na te nowotwory przez zespół leczących je lekarzy. Nazwę *carcinoid* po raz pierwszy wprowadził Oberndorfer w 1907 r., natomiast Williams i Sandler w 1963 r. opisali zespół rakowiaka. Autorzy ci przedstawili podział rakowiaków na 3 grupy, w zależności od cech kliniczno-patologicznych i pochodzenia embrionalnego nowotworu z określonego odcinka ściany jelita [1]:

- 1) jelita przedniego (*foregut*) – 25% przypadków, które stanowią guzy płuca, oskrzeli, grasicy, żołądka i dwunastnicy,
- 2) jelita środkowego (*midgut*) – 40 do 60% przypadków guzów jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego,
- 3) jelita tylnego (*hindgut*) – 15 do 35% przypadków guzów końcowego odcinka okrężnicy i odbytnicy.

Najczęstszym umiejscowieniem rakowiaka w ścianie przewodu pokarmowego jest wyrostek robaczkowy (35%) i jelito cienkie (25%), rzadziej spotykanymi są esica i odbytnica (ok. 12%), jelito grube (ok. 7%) oraz żołądek i przetyk (ok. 2%). Pozostałe przypadki (ok. 19%) rozwijają się w innych lokalizacjach.

W II połowie XX w. powstały liczne publikacje w piśmiennictwie światowym, dokładnie badające biologię, obraz morfologiczny i przebieg kliniczny tych nowotworów. Momentem przełomowym było odkrycie przez Pearse'a umiejętności syntezy biologicznie czynnych amin biogennych i hormonów przez komórki neuroendokrynne. Pearse przedstawił jednocześnie koncepcję dowodzącą, że komórki te tworzą w organizmie układ APUD – *Amine Precursors Uptake and Decarboxylation*, a guzy wywodzące się z nich nazwał APUD-oma [2]. Obecnie uważa się, że komórki wewnętrzwydzielnicze rozproszone są w nabłonku błony śluzowej żołądka, kosmków i krypt jelita, dróg żółciowych, tworzą wyspy w trzustce oraz występują poza przewodem pokarmowym w płucach, rdzeniu nadnerczy, tarczycy, podwzgórzcu i przysadce. Stanowią integralną część rozlanego systemu neuroendokrynnego w całym organizmie (*Diffuse Endocrine System* – DES). W 1977 r. w Lozannie podsumowano wyniki badań 18 specjalistów, badających cechy wydzielnicze komórek neuroendokrynnych [3]. Scharakteryzowano 15 typów wymienionych komórek rozproszonych w układzie pokarmowym na podstawie

ich czynności hormonalnej. Diagnostyka opierała się na badaniach ultrastrukturalnych w mikroskopie elektronowym, wykrywających ziarnistości sekrecyjne, histochemicznych na podstawie reakcji na barwienie solami srebra oraz immunohistochemicznych z użyciem przeciwciał przeciwko enolazie i chromograninie [4].

W 1980 r. klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia WHO zaproponowała nazwę rakowiaka dla wszystkich nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego, niezależnie od typu komórki, z której się wywodziły. Niewyjaśnioną zagadką pozostało jednak rokowanie tych nowotworów. Rakowiaki przewodu pokarmowego postrzegane były jako źle zdefiniowana grupa nowotworów pod względem stopnia złośliwości, charakteryzująca się wolnym, utajonym przebiegiem, niekiedy z dużym potencjałem złośliwości oraz obecnością mnogich przerzutów w momencie wykrycia.

W ostatnich latach nazwę rakowiak zastąpiło określenie żołądkowo-jelitowo-trzustkowe guzy neuroendokrynne (*Gastro-entero-pancreatic Neuroendocrine Tumors* – GEP NET). Ujednoczenie terminologii nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego wynika z przestanków klinicznych, z których najistotniejszymi są możliwości zastosowania nowych metod leczenia ukierunkowanych na receptor somatostatyny na powierzchni komórki.

Podział żołądkowo-jelitowo-trzustkowych guzów neuroendokrynnych

GEP NET-y stanowią problem diagnostyczny, zarówno dla klinicystów, jak i radiologów oraz patologów. Trudności w ich rozpoznaniu, ocenie stopnia zaawansowania oraz wyborze odpowiedniej metody leczenia wynikają z kilku przyczyn. Po pierwsze, guzy te występują rzadko, stanowią mniej niż 2% nowotworów przewodu pokarmowego. Tylko nieliczne ośrodki kliniczne na świecie mają doświadczenie w ich leczeniu. Po drugie, w części przypadków towarzyszą im charakterystyczne objawy kliniczne, w pozostałych przypadkach guzy, niekiedy rozwijające się bezobjawowo przez wiele lat, w momencie wykrycia są zaawansowane i nieresekcyjne. Dodatkowym utrudnieniem przy wyborze metody leczenia chorych jest powszechne stosowanie niejedolitych klasyfikacji klinicznych i histopatologicznych.

Podział kliniczny GEP NET-ów wyróżnia guzy wydzielające lub niewydzielające oraz czynne lub nieczynne hormonalnie [5]. Guzom sekrecyjnym i czynnym towarzyszą charakterystyczne objawy kliniczne, wywołane przez aminy i hormony produkowane przez komórki guza. Najczęściej występującym zespołem klinicznym w przebiegu GEP NET-ów jest zespół rakowiaka. Charak-

terystyczne objawy zespołu wywołane są przez substancje syntetyzowane przez komórki nowotworu, jak serotoninę, histaminę, kortykotropinę, dopaminę, substancję P, prostaglandyny, kalikreinę i motylinę. Rzadziej występujące zespoły kliniczne rozpoznawane są w czynnych hormonalnie guzach trzustki. Należą do nich zespół Zollinger-Ellisona, związany z nadmierną produkcją gastryny, zespół hipoglikemiczny w przypadku guza syntetyzującego w nadmiarze insulinę lub zespół Verner-Morrisona związany z substancją VIP produkowaną przez komórki guza.

Inny podział GEP NET-ów opiera się na parametrach anatomicznych, klinicznych i embrionalnym pochodzeniu. Dzieli on te nowotwory na dwie podstawowe grupy: I rakowiaki – guzy rozwijające się ze ściany jelita przedniego (*foregut*), jelita środkowego (*midgut*) i jelita tylnego – (*hindgut*);

II guzy trzustki:

- a) czynne hormonalnie – 60% przypadków, przebiegające z zespołami klinicznymi; insulinoma (20% przypadków), gastrinoma (10% przypadków) i sporadycznie VIP-oma, glucagonoma i somatostatynoma (1 do 2% przypadków),
- b) nieczynne hormonalnie.

Klasyfikacja histopatologiczna GEP NET

Wobec tak niejednorodności kryteriów nazewnictwa guzów neuroendokrynnych i braku ich podziału klinicznie przydatnego w leczeniu chorych, grupa patologów europejskich zaproponowała w 2000 r. nową klasyfikację histopatologiczną GEP NET-ów, łączącą anatomiczno-kliniczno-patologiczne i czynnościowe cechy tych guzów. Stworzyła ona jednolity schemat dzielący nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego na 4 kategorie. Klasyfikacja ta opiera się na cechach mających istotne znaczenie prognostyczne i determinujące wybór optymalnej metody leczenia. Należą do nich następujące cechy anatomiczne i mikroskopowe guza:

- 1) umiejscowienie guza w odniesieniu do odcinków cewy jelitowej w okresie rozwoju embrionalnego (*foregut*, *midgut*, *hindgut*),
- 2) wielkość guza,
- 3) obraz histoformatywny,
- 4) naciekanie naczyń, pni nerwowych i tkanek otaczających,
- 5) aktywność proliferacyjna określana indeksem proliferacyjnym Ki-67 na podstawie badania immunohistochemicznego z użyciem przeciwciała MIB1.

Klasyfikacja GEP NET-ów z 2000 r. [6, 7], oparta na wyżej wymienionych kliniczno-patologicznych ce-

chach guzów, wyróżnia następujące histopatologiczne ich typy:

1. wysoko dojrzały guz neuroendokryny, z indeksem proliferacyjnym poniżej 2%, dzielący się na 2 podtypy:
 - 1.1. z łagodnym przebiegiem,
 - 1.2. przebiegiem trudnym do określenia w momencie diagnostyki – łagodnym lub potencjalnie złośliwym;
2. wysoko dojrzały rak neuroendokryny, rak neuroendokryny o niskiej złośliwości, z indeksem proliferacyjnym od 2 do 15%;
3. nisko dojrzały rak neuroendokryny, rak neuroendokryny o wysokiej złośliwości, o indeksie proliferacyjnym powyżej 15%;
4. rak o mieszanej budowie egzo- i endokryny – gruczolakorak/rak neuroendokryny.

Mikroskopowe kryteria oceny GEP NET wg klasyfikacji z 2000 r. przedstawiono w tab. I [8].

Rozpoznanie histopatologiczne, wg przedstawionej klasyfikacji, jest kluczowe z klinicznego punktu widzenia. Powinno być postawione na podstawie badania wycinka z guza lub materiału operacyjnego. Materiał tkankowy pozwala na wykonanie badania mikroskopowego wraz z immunohistochemicznym, natomiast materiał cytologiczny uzyskany metodą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej jest niedostateczny do wykonania pełnej oceny. Rozpoznanie histopatologiczne GEP NET-u musi być potwierdzone badaniem immunohistochemicznym wykrywającym ekspresję markerów neuroendokrynnych komórek, do których należą synaptofizyna, chromogranina A [4, 9, 10] oraz określającym aktywność proliferacyjną przeciwciałem anti-ki-67 (MIB1). W przypadku guzów przebiegających z objawami charakterystycznymi dla określonych zespołów klinicznych, może być potwierdzone badaniem immunohistochemicznym z użyciem przeciwciała przeciw insulinie, gastrynie, VIP-owi czy glukagonowi.

Raport histopatologiczny

W 2005 r. Ramage i wsp. [8] opracowali wytyczne do diagnostyki GEP NET. Według ich opracowania, raport histopatologiczny żołądkowo-trzustkowo-jelitowych guzów neuroendokrynnych, oparty na klasyfikacji WHO powinien zawierać następujące parametry:

I Badaniem mikroskopowym materiału operacyjnego należy ocenić:

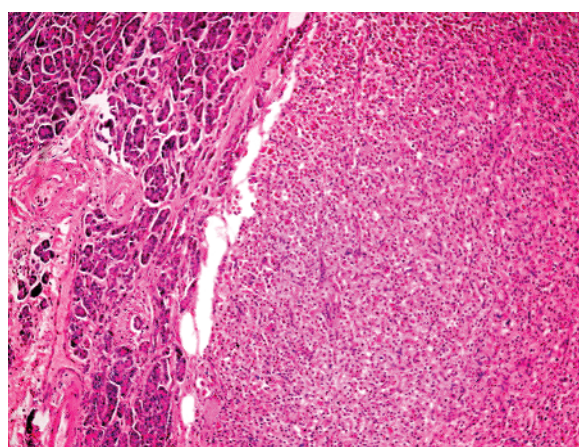
- rodzaj i wielkość badanego narządu,
- liczbę (pojedyncze lub mnogie), wielkość i wygląd (lity, torbielowaty) guza(ów),
- głębokość naciekania i stosunek do tkanek otaczających narząd będący punktem wyjścia nowotworu.

Tabela I. Klasyfikacja WHO guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego
Table I. WHO Classification of GEP NET

Umiejscowienie	Wysoko dojrzały guz neuroendokryny (przebieg łagodny)	Wysoko dojrzały guz neuroendokryny (przebieg trudny do przewidzenia)	Wysoko dojrzały rak neuroendokryny (nisko złośliwy rak)	Nisko dojrzały rak neuroendokryny (wysoko złośliwy rak)
trzustka	ograniczony do trzustki <2 cm <2 figur podziału/10 dpw <2% Ki67 (+) bez cech angioinwazyjności	ograniczony do trzustki ≥ 2 cm >2 figur podziału/10 dpw >2% Ki67 (+) lub cechy angioinwazyjności	wysoko lub średnio dojrzały rak; miejscowa inwazja i/lub przerzuty; aktywność mitotyczna wysoka (2–10/10 dpw) >5% indeks Ki-67	rak drobnokomórkowy obecna martwica >10 figur podziału /10 dpw >15% indeks Ki67; cechy angioinwazyjności i/lub naciekanie pni nerwowych
żołądek	naciek w błonie śluzowej i/lub podśluzowej ≤ 1 cm bez cech angioinwazyjności	naciek w błonie śluzowej i/lub podśluzowej >1 cm lub cechy angioinwazyjności	wysoko lub średnio dojrzały rak; inwazja warstwy mięśniowej i/lub przechodzenie poza nią lub przerzuty	rak drobnokomórkowy
dwunastnica, jelito cienkie – odcinek górny	naciek w błonie śluzowej i/lub podśluzowej ≤ 1 cm; brak cech angioinwazyjności	naciek w błonie śluzowej i/lub podśluzowej >1 cm lub cechy angioinwazyjności	wysoko lub średnio dojrzały rak; inwazja warstwy mięśniowej lub przechodzenie poza nią lub przerzuty	rak drobnokomórkowy
dystalny odcinek jelita cienkiego, okrężnica, odbytnica	naciek w błonie śluzowej i/lub podśluzowej; ≤ 1 cm (jelito cienkie); ≤ 2 cm (jelito grube); brak cech angioinwazyjności	naciek w błonie śluzowej i/lub podśluzowej; >1 cm (jelito cienkie); > 2 cm (jelito grube) lub cechy angioinwazyjności	wysoko lub średnio dojrzały rak; inwazja warstwy mięśniowej lub przechodzenie poza nią lub przerzuty	rak drobnokomórkowy
wrostek robaczkowy	nieczynny hormonalnie, ograniczony do ściany wyrostka ≤ 2 cm; bez cech angioinwazyjności	produkcja enteroglukagonu; ograniczony do tkanek podsurowicówkowych; >2 cm lub cechy angioinwazyjności	wysoko lub średnio dojrzały rak; naciekanie surowicówki wyrostka lub przechodzenie poza nią lub przerzuty	rak drobnokomórkowy

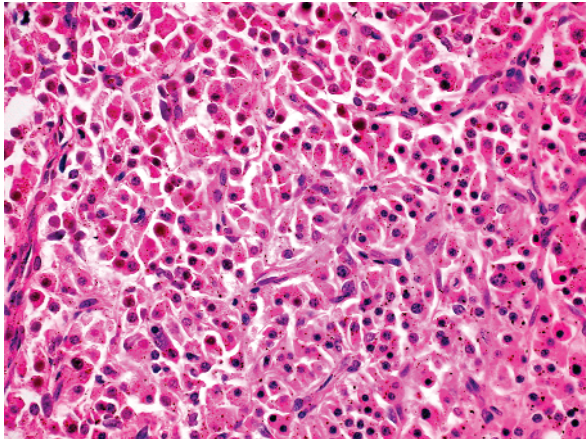
II Badaniem mikroskopowym należy opisać:

- ogólny obraz morfologiczny,
- obecność ogólnych markerów neuroendokrynnych – synaptofizyny, chromograniny,
- ekspresję specyficznych markerów immunohistochemicznych określających profil wydzielniczy guza; w guzach trzustki zaleca się badanie ekspresji insuliny, glukagonu, polipeptydu trzustkowego, somatostatyny, gastryny, VIP, ACTH i prolaktyny,
- aktywność mitotyczną liczoną w 10 dużych polach widzenia (40x),
- indeks proliferacyjny Ki67 (% komórek),
- naciekanie naczyń krwionośnych, limfatycznych i przestrzeni okołonewrowych,
- stopień resekcyjności guza,
- naciekanie tkanek otaczających,
- stan węzłów chłonnych,
- obecność przerzutów odległych.

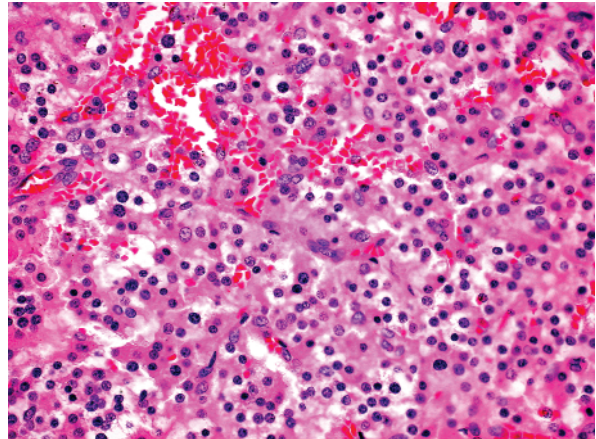


Ryc. 1. Rak neuroendokryny trzustki, H&E, 100X

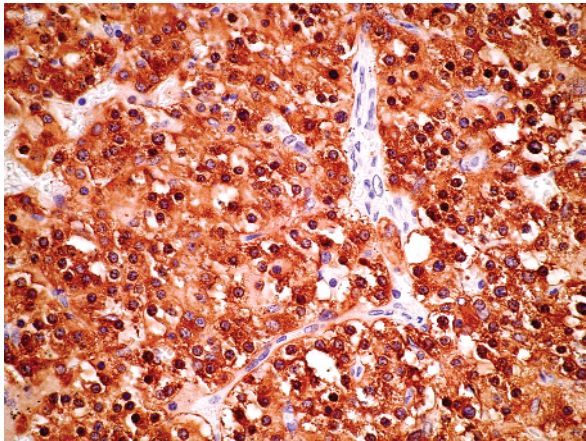
Fig. 1. Carcinoma neuroendocrinale pancreas, H&E, 100x



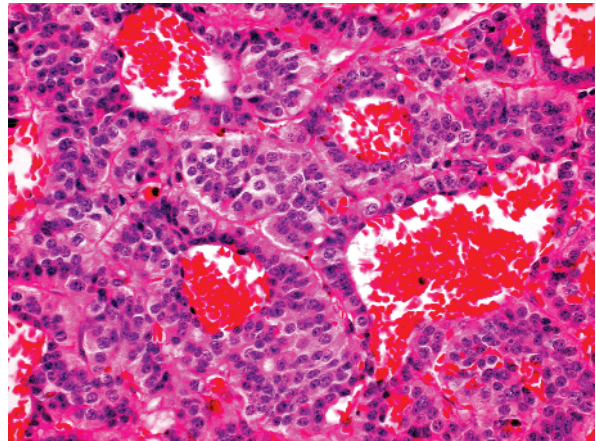
Ryc. 2. Rak neuroendokryny trzustki, H&E, 400X
Fig. 2. Carcinoma neuroendocrinale pancreas, H&E, 400x



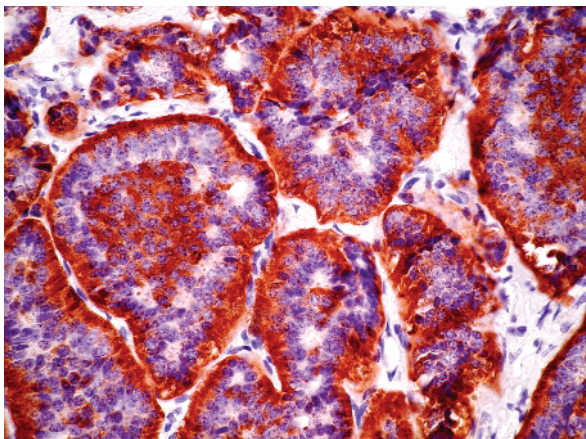
Ryc. 3. Rak neuroendokryny trzustki, H&E, 400X
Fig. 3. Carcinoma neuroendocrinale pancreas, H&E, 400x



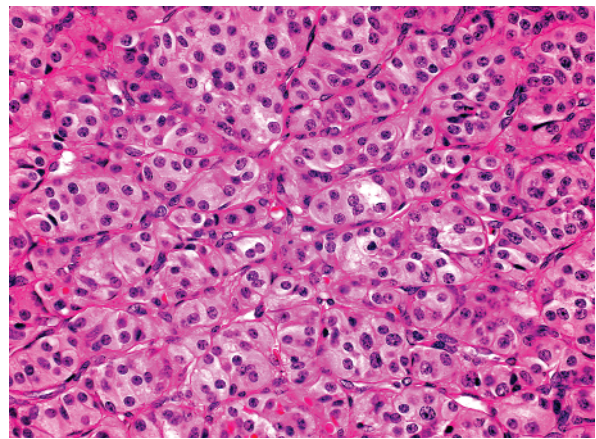
Ryc. 4. Rak neuroendokryny trzustki, barwienie immunohistochemiczne – synaptofizyna, 400X
Fig. 4. Carcinoma neuroendocrinale pancreas. Immunohistochemical expression of Synaptophysin, 400x



Ryc. 5. Rak neuroendokryny trzustki – typ wyspowy, H&E, 400x
Fig. 5. Carcinoma neuroendocrinale pancreas – insular type, H&E, 400x



Ryc. 6. Rak neuroendokryny trzustki, barwienie immunohistochemiczne – synaptofizyna, 400X
Fig. 6. Carcinoma neuroendocrinale pancreas. Immunohistochemical expression of Synaptophysin, 400x



Ryc. 7. Rak neuroendokryny trzustki, H&E, 400X – typ beleczkowy
Fig. 7. Carcinoma neuroendocrinale pancreas – trabecular type, x 400

Podsumowując wieloletnią dyskusję na temat nazewnictwa i kryteriów diagnostycznych guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego należy stwierdzić, iż określenie *rakowiak* winno być ograniczone do nowotworów wywodzących się z komórki wydzielającej serotoninę, czyli większości GEP NET wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita i tylko sporadycznych nowotworów o innej lokalizacji. W części przypadków guzom towarzyszy zespół objawów klinicznych zwanych zespołem rakowiaka. Jednak dla ujednoczenia nazewnictwa, należy stosować do wszystkich guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego klasyfikację histopatologiczną z 2000 r., dzielącą tę grupę nowotworów na 4 kategorie, w zależności od stopnia ich histologicznej dojrzałości. Jest to jedyny, akceptowany powszechnie podział GEP NET-ów, oparty na klinicznie przydatnych parametrach, decydujących o wyborze metody leczenia.

Piśmiennictwo

1. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1963; 1: 238-9.
2. Pearse AGE, Polak JM. The diffuse neuroendocrine system and the APUD concept. W: Bloom SR (wyd.). *Gut Hormones*. Edinburgh, Churchill Livingstone 1978; 33-9.
3. Solcia E, Polak JM, Pearse AGE i wsp. Lausanne 1977 classification of gastroenteropancreatic endocrine cells. W: Bloom SR (wyd.). *Gut Hormones*. Edinburgh, Churchill Livingstone 1978; 40-8.
4. Lloyd RV, Mervak T, Schmidt K i wsp. Immunohistochemical detection of chromogranin and neuron-specific enolase in pancreatic endocrine neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 607-14.
5. Rindi G, Kloppel G. Endocrine tumors of the gut and pancreas tumor biology and classification. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (suppl 1): 12-15.
6. Kloppel G, Heitz PU, Capello C i wsp. Endocrine tumours of the pancreas. In Solcia E, Kloppel G, Sobin L (wyd.). *Histological typing of endocrine tumours*. Berlin, Springer-Verlag 2000; 56-60.
7. Solcia E, Capella C, Kloppel G i wsp. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. W: Solcia E, Kloppel G, Sobin L (wyd.). *Histological typing of endocrine tumours*. Berlin: Springer-Verlag 2000; 61-8.
8. Ramage JK, Davies AH, Ardill J i wsp. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54 (Suppl 4): 1-16.
9. Modlin IM, Kidd M, Latic I i wsp. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-51.
10. Wiedenmann B, Franke WW, Kuhn C i wsp. Synaptophysin: a marker protein for neuroendocrine cells and neoplasms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 3500-4.