

Guz neuroendokryny trzustki – opis przypadku

Pancreatic neuroendocrine tumor – a case report

Zbigniew Kula¹, Ewa Domanowska², Maciej Słupski³, Tomasz Pietrzak⁴, Andrzej Marszałek^{2,5}

¹Zakład Endoskopii Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

²Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Klinika Transplantologii i Chirurgii Ogólnej *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁴Zakład Medycyny Nuklearnej Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

⁵Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (4): 215–220

Słowa kluczowe: guzy neuroendokryny trzustki, scyntygrafia receptorów somatostatynowych, pozytonowa tomografia emisyjna/tomografia komputerowa.

Key words: pancreatic neuroendocrine tumors, somatostatin receptor scintigraphy, positron emission tomography/computed tomography.

Adres do korespondencji: dr n. med. Zbigniew Kula, Zakład Endoskopii Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, ul. dr Romanowskiej 2, 85-795 Bydgoszcz, tel. +48 52 374 32 74, faks +48 52 374 33 01, e-mail: zbigniew.kula@co.bydgoszcz.pl

Streszczenie

Guzy neuroendokryny trzustki są rzadko występującymi nowotworami tego narządu. Większość z nich nie wykazuje czynności hormonalnej. W pracy opisano przypadek 38-letniej chorej ze zmianą ogniskową w trzustce. W scyntygrafii receptorów somatostatynowych (SRS) stwierdzono ogniskowy wychwyt znacznika w głowie trzustki. W połączonym badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej i tomografii komputerowej (PET/TK) wykryto ognisko wzmożonego metabolizmu glukozy w głowie trzustki. Chorą leczono operacyjnie. W badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego stwierdzono wysoko dojrzały guz neuroendokryny trzustki. Autorzy zwracają uwagę, że w tych przypadkach obrazowanie SRS i PET/TK może skutecznie wspomagać inne dotychczas stosowane badania diagnostyczne w guzach trzustki. Duże znaczenie ma prawidłowy raport histopatologiczny, który determinuje dalsze postępowanie oraz określa czynniki prognostyczne i predykcyjne.

Wstęp

W ostatniej dekadzie neuroendokryny guzy żółdkowo-jelitowo-trzustkowe (*gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors* – GEP NET) budzą ogromne zainteresowanie ze względu na postęp związany z ich rozpoznawaniem i leczeniem. Również w Polsce, wraz z opracowaniem rodzimych zaleceń diagnostyczno-leczniczych

Abstract

Pancreatic neuroendocrine tumors are rare neoplasms of this organ. The majority of them are tumors without hormonal activity. In the present paper we present a case of a 38-year-old female patient with abnormal pancreatic mass. The somatostatin receptor scintigraphy (SRS) displayed focal radioisotope uptake in the pancreatic head. In positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) examination increased glucose metabolism in the pancreatic head, were found. In this patient surgical removal a pancreatic mass was done, and histopathological examination revealed well differentiated neuroendocrine tumor. We would like to emphasize that in these case SRS and PET/CT imaging can be effectively helpful especially in conjunction with other useful diagnostic methods which are handled in pancreatic tumor. We put emphasis on corrected and extended histopathological report which determines further management according to prognostic and prediction factors of patients with neuroendocrine pancreatic tumor.

oraz rejestru przypadków chorych na GEP NET, są one przedmiotem coraz częstszych publikacji i doniesień zjazdowych. Guzy neuroendokryny (*neuroendocrine tumors* – NET) wywodzą się z wysoko wyspecjalizowanych komórek umiejscowionych w całym organizmie człowieka i tworzących rozlany system endokryny (*diffuse endocrine system* – DES) [1]. Około 70% wszystkich NET zlokalizowanych jest w żółdku, jelitach lub trzustce

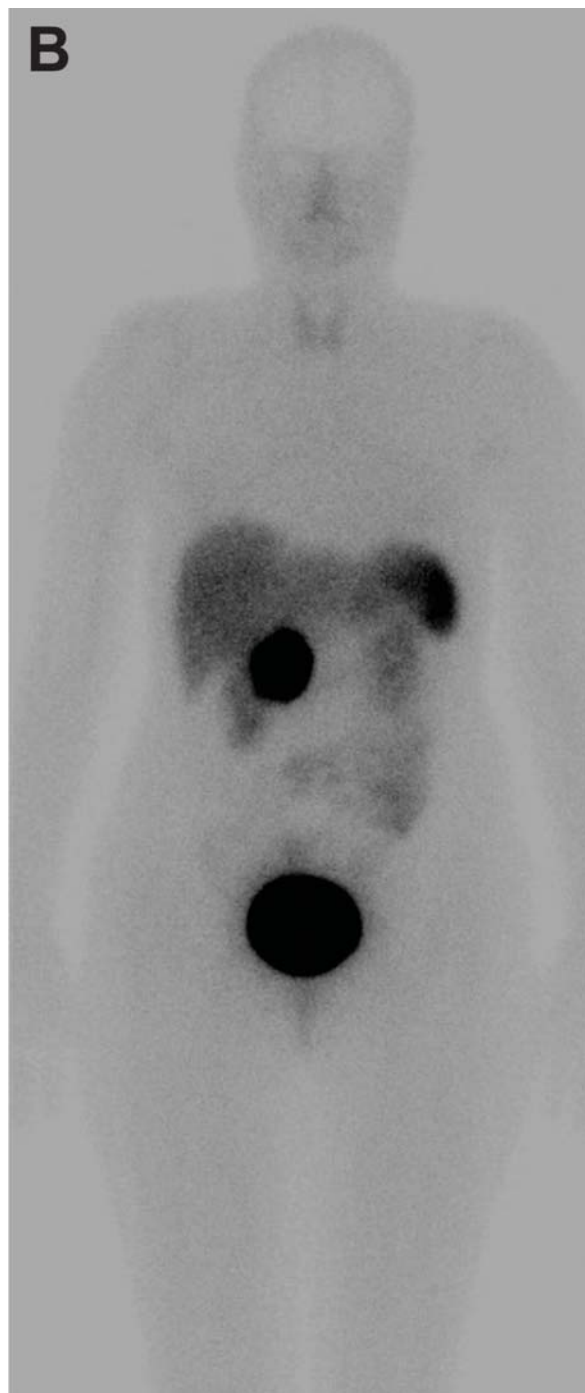
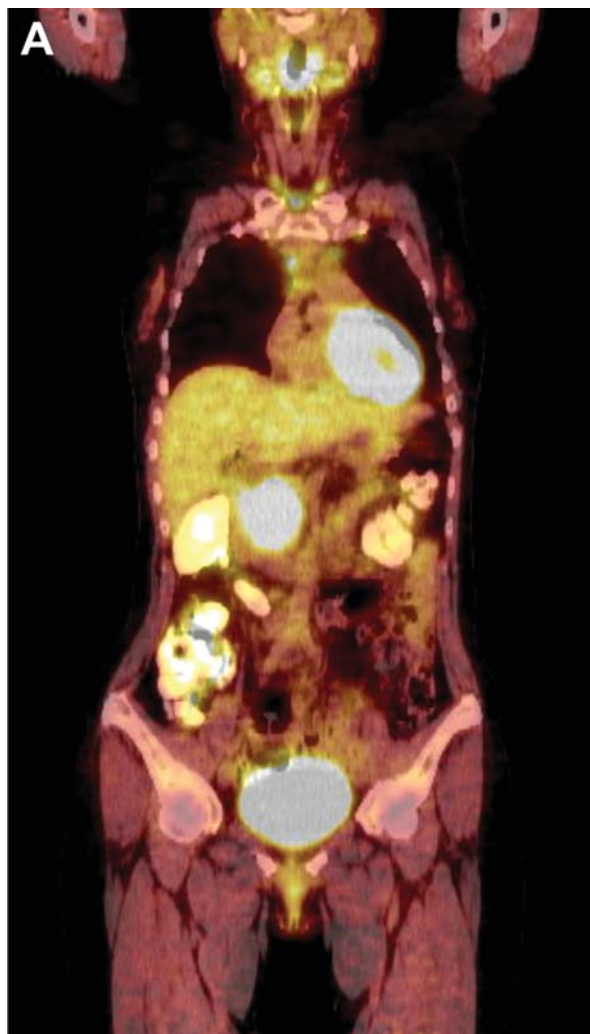
i stanowią ok. 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego [2, 3]. Częstość występowania NET trzustki wynosi 4–12 przypadków na milion populacji na rok [4, 5]. Stanowią one ok. 5% wszystkich nowotworów tego narządu. Guzy endokryne trzustki powstają najczęściej z komórek wysepek trzustkowych, a wywodzące się z nich nowotwory nazywa się wyspiakami. Wyspiaki rozwijają się z komórek typu APUD (*amine precursore uptake and decarboxylation*), które cechują się zdolnością wytwarzania, magazynowania i wydzielania hormonów peptydowych oraz amin biogennych. Z komórek β wysp trzustkowych wydzielających insulinę wywodzi się guz nazywany insulinoma, a z komórek δ produkujących gastrynę – gastrinoma. Pozostałe wyspiaki zaliczane do rzadkich hormonalnie czynnych guzów trzustki wydzielają wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP-oma), serotoninę (rakowiak), glukagon (glukagonoma), somatostatynę (somatostatinoma), polipeptyd trzustkowy (PP-oma) i inne substancje [6]. Blisko 50–80% tych nowotworów, które nie produkują wystarczającej ilości hormonów i/lub amin biogennych, aby dawać objawy kliniczne, zalicza się do guzów hormonalnie nieczynnych trzustki.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek wysoko zróżnicowanego NET trzustki ze względu na rzadkie występowanie i zastosowanie w diagnostyce czynnościowych badań obrazowych.

Opis przypadku

Chora, lat 38, zgłosiła się do Poradni Gastroenterologicznej Centrum Onkologii w Bydgoszczy w styczniu 2007 r. ze wstępnym rozpoznaniem raka trzustki z przerzutami do wątroby. Przy przyjęciu skarżyła się na bóle głodowe w nadbrzuszu, brak łaknienia; nie stwierdzono ubytku masy ciała. Bóle brzucha i objawy dyspeptyczne występowały okresowo od ok. 6 lat. W 2002 r. z powodu żółtaczk mechanicznej w przebiegu zwężenia przewodu żółciowego wspólnego przez torbiel głowy trzustki wykonano cystogastrostomię metodą Jurasza, wycięto pęcherzyk żółciowy oraz zespolono przewód żółciowy wspólny z dwunastnicą. W wycinkach z głowy trzustki stwierdzono zmiany zapalne. W 2006 r. wystąpił nawrót dolegliwości bólowych, przebiegających z żółtaczką. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej zaobserwowano przewód żółciowy wspólny o średnicy do 10 mm oraz zmianę ogniskową o niskiej echogeniczności i wymiarach $44 \times 44 \times 51$ mm w głowie trzustki. W badaniu metodą tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej zaobserwowano ognisko lite o średnicy 17 mm w obrębie powiększonej głowy trzustki do 42 mm. Chorą leczono zachowawczo z rozpoznaniem zapalenia trzustki. We wrześniu 2007 r. hospitalizowano ją w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej,

Gastroenterologicznej i Onkologicznej Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego im. Ludwika Rydygiera w Toruniu. W kolejnym badaniu metodą TK jamy brzusznej opisano litą zmianę w głowie trzustki o wymiarach 51×43 mm, 50 H.j. Stwierdzono ponadto w wątrobie trzy zmiany ogniskowe o średnicy 10, 12 i 13 mm, o niejednorodnym wzmocnieniu się w fazie tętnicznej. We wnętrzu wątroby było obecnych kilka węzłów chłonnych o średnicy do 15 mm. Z biopsji cienkoigłowej guza głowy trzustki otrzymano rozmas z drobnych komórek tworzących układy cewkowe i sznurowe mogące odpowiadać nowotworowi wywodzącemu się z komórek wysp Langerhansa. W styczniu 2007 r. w kontrolnym badaniu metodą TK jamy brzusznej stwierdzono guz głowy trzustki z cechami rozpadu wewnątrz, a w obu płatach wątroby kilka zmian ogniskowych o średnicy 5–14 mm. W badaniu fizykalnym pacjentka była w stanie ogólnym dobrym, stwierdzono dobre odżywienie. W badaniu palpacyjnym brzuch był miękki, bolesny w nadbrzuszu, w linii środkowej ciała stwierdzono bliźnię po laparotomii – bez oporów patologicznych. Wartość stężenia chromograniny A w surowicy wynosiła 190 ng/ml. W scyntygrafii z użyciem tektreotydu znakowanego technetem ^{99m}Tc (*somatostatin receptor scintigraphy* – SRS) zaobserwowano ogniskowy wychwyty znacznika w głowie trzustki (ryc. 1B.). W połączonym badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography* – PET) z użyciem 18-fluorodeoksyglukozy (FDG) i TK (PET/TK) w głowie trzustki wykryto ognisko patologicznego metabolizmu glukozy o wymiarach $43 \times 41 \times 59$ mm o wystandaryzowanej wartości wychwyty FDG (*standardized uptake value* – SUV) do 5,6 (ryc. 1A. i 2B.) W wątrobie w segmencie II i III zaobserwowano kilka zmian hipotensyjnych niewychwytyjących radioznacznika (ryc. 1A. i ryc. 2A.). W marcu 2008 r. chorą operowano w Klinice Transplantologii i Chirurgii Ogólnej Szpitala Uniwersyteckiego im. dr. A. Jurasza w Bydgoszczy. Wykonano subtotalne wycięcie trzustki. W badaniu śródoperacyjnym w wątrobie stwierdzono naczyniaki wątroby, a w badaniu makroskopowym preparatu pooperacyjnego fragment jelita cienkiego długości 13 cm wraz z naciekającym je guzem trzustki o wymiarach $5 \times 5,5$ cm, wyciętym w zakresie tkanek zdrowych. Na przekroju preparatu wśród utkania trzustki zaobserwowano otorebkowany, lity guz o żółtej barwie, z niewielkimi ogniskami krwawych wylewów. W badaniu mikroskopowym stwierdzono utkanie nowotworu z monotonnej populacji okrągłych komórek zawierających drobnoziarnistą cytoplazmę z jądrem umieszczonym w części centralnej. Owalne i okrągłe, stosunkowo jednorodne jądra komórkowe zawierają dość równomiernie rozproszoną drobnoziarnistą chromatynę. W pojedynczych komórkach były widoczne niewielkie

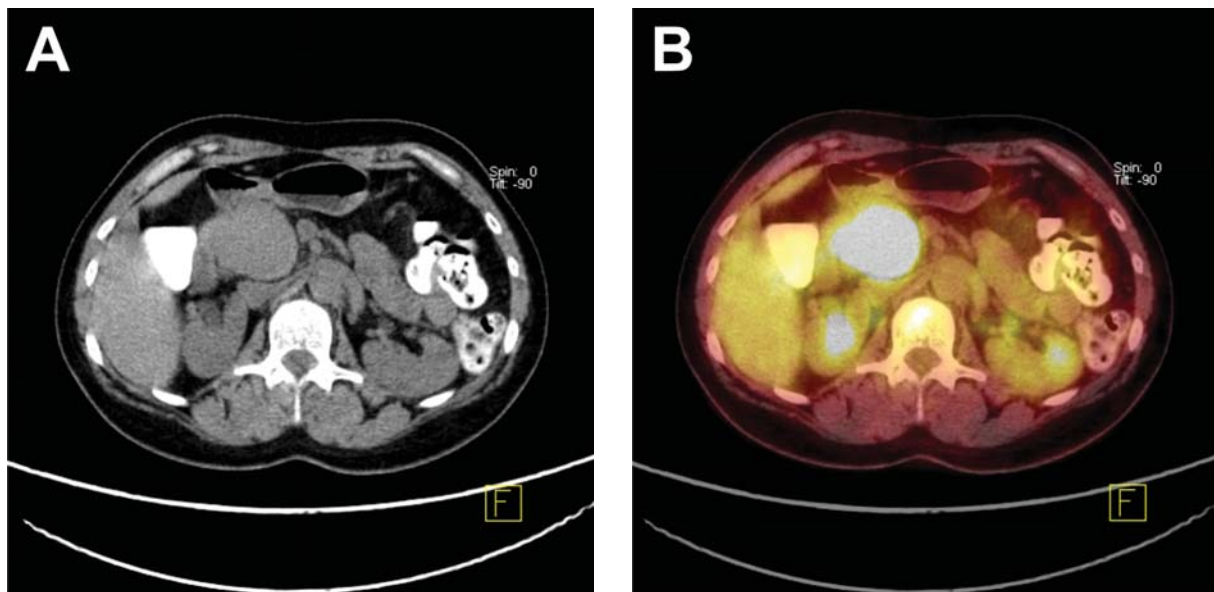


Ryc. 1. Obraz pozytonowej tomografii komputerowej/tomografii komputerowej (A) i scyntygrafii receptorów somatostatynowych (B) całego ciała w projekcji czołowej. Widoczny ogniskowy wychwyt radioizotopów w głowie trzustki

Fig. 1. Coronal of positron emission tomography/computed tomography (A) and somatostatin receptor scintigraphy (B) imaging. Presence of focal radiotracers uptake in the pancreatic head

jąderka (ryc. 3A). Aktywność mitotyczna była ograniczona do pojedynczych figur podziału w 10 dużych polach widzenia, nie stwierdzono cech angioinwazyjności. W dwóch nadeśnanych do badania węzłach chłonnych zaobserwowano zmiany odczynowe, bez obecności przerzutów komórek nowotworowych. W badaniach immunohistochemicznych odnotowano silną jednorodną dodatnią reakcję z przeciwciałami przeciwko chro-

mograninie (ryc. 3B.) i synaptofizynie (ryc. 3C.). Odczyn na serotoninę był ujemny (ryc. 3D.). Aktywność proliferacyjna badanej ekspresji Ki-67 przy użyciu przeciwciał MIB1 wynosiła poniżej 10%. Na podstawie obrazu morfologicznego i odczynów immunohistochemicznych rozpoznano wysoko zróżnicowany NET (*well differentiated neuroendocrine tumor*) głowy trzustki z przechodzeniem nacieku poza trzustkę w postaci wnikania do ścia-



Ryc. 2. Obraz tomografii komputerowej (A) i pozytonowej tomografii komputerowej/tomografii komputerowej (B) jamy brzusznej w przekroju poprzecznym. Widoczna zmiana ogniskowa (A) i ogniskowy wychwyt radioizotopu w głowie trzustki (B)

Fig. 2. *Transaxial computed tomography (A) and positron emission tomography/computed tomography (B) images of the abdominal cavity. Presence of abnormal pancreatic mass (A) and focal radioisotope uptake in the pancreatic head (B)*

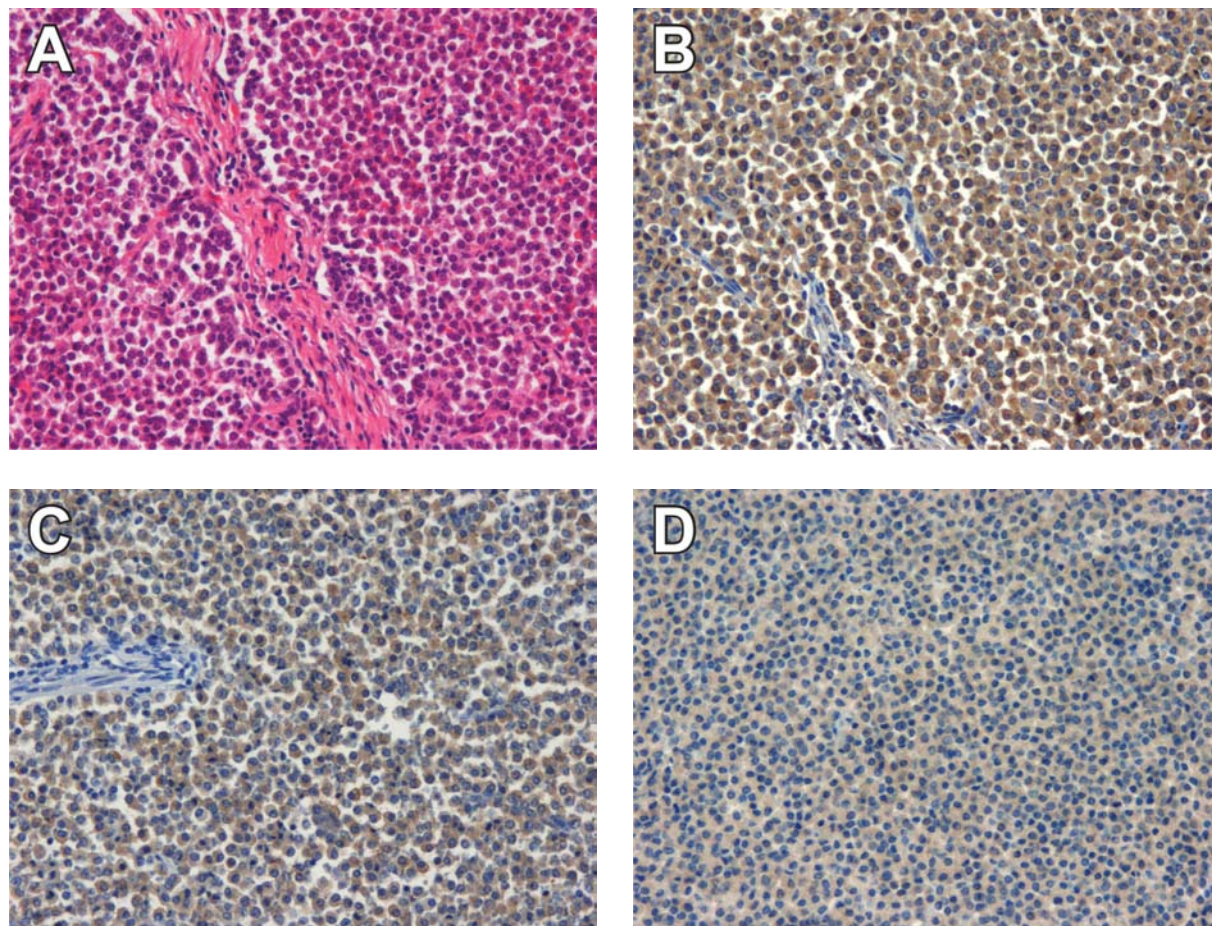
ny dwunastnicy. Stopień histologicznej dojrzałości G1, stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania pT3N0M0, stopień klinicznego zaawansowania IIIa. Oceny stopnia złośliwości histologicznej oraz stopnia zaawansowania klinicznego dokonano zgodnie z ostatnio opublikowanymi zasadami [7]. W kontrolnych badaniach 6 i 12 mies. po leczeniu obejmujących oznaczanie chromograniny A w surowicy, TK jamy brzusznej i SRS nie stwierdzono przerzutów i wznowy miejscowej.

Omówienie

Wykrywalność guzów hormonalnie nieczynnych trzustki wynosi 3,5–4 przypadków na milion mieszkańców na rok. Największa zapadalność przypada na 5. dekadę życia, z podobną częstością u obu płci. Najczęściej guzy te lokalizują się w głowie trzustki, rzadziej w trzonie i ogonie tego narządu. Według ustaleń klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) z 2000 r. i Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynych (*The European Neuroendocrine Tumor Society* – ENETS) z 2004 r. NET trzustki nieczynne i czynne hormonalnie podzielone są na cztery grupy [6, 7]. Do grupy 1. wg WHO zalicza się wysoko zróżnicowane NET trzustki, które dzielą się na dwa podtypy – 1A z łagodnym przebiegiem i 1B o niepewnym ro-

kowaniu i małej złośliwości. Do tej grupy należy przypadek opisany przez autorów niniejszej pracy. Do grupy 2. wg WHO należą wysoko zróżnicowane raki neuroendokryne, które stanowią większość NET trzustki nieczynnych hormonalnie. Nisko zróżnicowane raki trzustki (grupa 3. wg WHO) są rzadziej występującymi guzami, które stanowią 1% złośliwych guzów trzustki i 2–3% wszystkich NET tego narządu. Również częściej umiejscawiają się w głowie trzustki. Zwykle naciekają sąsiednie narządy i dają przerzuty.

Według wytycznych ENETS klinicznie przydatne z onkologicznego punktu widzenia jest – poza rozpoznaniem mikroskopowym NET na podstawie oceny preparatów barwionych hemotaksyliną i eozyną oraz badań immunohistochemicznych ekspresji synaptofizyny i chromograniny A – także określenie typu guza zgodnie z klasyfikacją WHO z 2000 r., stopnia kliniczno-patologicznego zaawansowania (pTNM), stopnia histologicznej dojrzałości (*grading*) oparte na aktywności mitotycznej i aktywności proliferacyjnej oraz stopnia klinicznego zaawansowania (*staging*) [6, 7]. Wszystkie powyższe elementy raportu histopatologicznego uwzględnili autorzy niniejszej pracy, co pozwala określić czynniki prognostyczne i predykcyjne nowotworu oraz stanowi podstawę do decyzji terapeutycznych.



Ryc. 3. Obraz mikroskopowy guza neuroendokryny trzustki. Barwienie HE, powiększenie 20× (A). Dodatni wynik badania immunohistochemicznego dla chromograniny (B) i synaptofizyny (C). Ujemny wynik dla serotoniny (D)

Fig. 3. Histologic slides of pancreatic neuroendocrine tumor. HE staining, magnif. 20× (A). Positive result of immunohistochemical examination for chromogranin (B) and synaptophysin (C). Negative result for serotonin (D)

Guzy neuroendokryny wykazują duże zróżnicowanie pod względem stopnia złośliwości, umiejscowienia i przebiegu klinicznego. Z tego powodu wymagają one zastosowania różnych metod obrazowania zarówno anatomicznego, jak i czynnościowego. W przypadku opisanym przez autorów zasadnicze znaczenie miało ustalenie etiologii guza trzustki i zmian ogniskowych w wątrobie. Wyniki zastosowanych badań, takich jak ultrasonografia i TK, sugerowały rozpoznanie raka trzustki z przerzutami do wątroby. Istotnym elementem w diagnostyce różnicowej było wykonanie badania metodą SRS, w którym wykazano, że guz trzustki zbudowany jest z komórek mających receptory somatostatynowe. Ich obecność jest charakterystyczną cechą wysoko dojrzałych NET. Za pomocą badania metodą PET/TK również potwierdzono rozpoznanie guza trzust-

ki, chociaż wysoko dojrzałe NET najczęściej nie są obrazowane w metodzie PET z użyciem FDG [8]. Zastosowanie łączne badaniami metodami SRS i PET/TK z większą dokładnością pozwoliło na ocenę operacyjności guza trzustki ze względu na niewystarczającą czułość i swoistość każdej z tych metod osobno. Oba badania wykluczyły obecność przerzutów do wątroby, co pozwoliło zakwalifikować chorą do leczenia operacyjnego. Należy jednak podkreślić, że badanie metodą PET/TK nie określiło precyzyjnie zaawansowania miejscowego nowotworu w postaci naciekania ściany dwunastnicy.

W opisanym przez autorów niniejszej pracy przypadku interesujące jest to, czy przyczyną pierwszego incydentu żółtaczk mechanicznej był guz trzustki. Pobrany materiał z głowy trzustki w trakcie pierwszej operacji nie potwierdził procesu nowotworowego. Być mo-

że mały, wolno rosnący guz był przyczyną powstania torbieli zastoinowej trzustki. Nie można jednak wykluczyć także współwystępowania torbieli trzustki i NET trzustki.

Leczeniem z wyboru w NET trzustki jest postępowanie chirurgiczne. W opisanym przypadku zastosowano terapię z intencją wyleczenia (radykalnego) – wycięcie głowy trzustki i dwunastnicy. Przedstawiona chora nie wymagała leczenia uzupełniającego. Niemniej jednak w NET nieoperacyjnych należy rozważyć leczenie cytoredukcyjne (zmniejszenie masy nowotworu o ok. 90%) oraz leczenie paliatywne (wycięcie przerzutów, ablacja, embolizacja, transplantacja wątroby, protezowanie, zespolenia omijające i inne zabiegi). Następnym etapem może być leczenie systemowe lub bioterapia (analogi somatostatyny, interferon). Terapię znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny stosuje się w przypadkach dużego klinicznego zaawansowania nowotworu oraz przy nieoperacyjności wznowy i/lub progresji mimo leczenia konwencjonalnego. Autorzy podkreślają jednak, że NET trzustki należą do nowotworów lepiej rokujących, które można leczyć z lepszym efektem przy zastosowaniu nowoczesnych metod diagnostycznych i terapeutycznych niż typowego raka przewodowego trzustki.

Monitorowanie leczenia NET trzustki powinno obejmować badania kliniczne, laboratoryjne oraz metody obrazowe. W opisanym przypadku wykonane 6 i 12 mies. po zabiegu oznaczenia stężenia chromograniny A oraz wyniki badań obrazowych (SRS, TK jamy brzusznej) nie wykazały wznowy miejscowej i przerzutów odległych.

Większość NET trzustki występuje sporadycznie, ale 10–30% u osób z zespołem mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (*multiple endocrine neoplasia 1* – MEN1) i poniżej 1% u osób z zespołem von Hippel-Lindau [9]. Niezwykle rzadkim nowotworem neuroendokrynnym jest rakowiak trzustki. Dotychczas opublikowano opisy jedynie kilkudziesięciu przypadków tego nowotworu. W japońskim rejestrze guzów GEP NET (*Niigata Registry for Gut-Pancreatic Endocrinomas*) zebrano 156 przypadków rakowiaków trzustki spośród 165 przypadków zarejestrowanych na świecie [10]. Należy pamiętać, że obecnie nazwa rakowiak przestaje być stosowana i powinna być zastąpiona nazwą guz neuroendokrynnny. W terminologii histopatologicznej nazwa rakowiak dopuszczalna jest jedynie w przypadku wysoko zróżnicowanego NET wydzielającego serotoninę oraz w przypadku zespołu objawów klinicznych wywołanych nadmiernym wydzielaniem tego hormonu (zespół rakowiaka). Autorzy niniejszej pracy wykluczyli rakowiak trzustki na podstawie ujemnego wyniku badań immunohistochemicznych w kierunku obecności serotoniny.

Podsumowując, autorzy zwracają uwagę na rolę klinicysty w diagnostyce NET oraz dużą wartość metod

obrazowych, radioizotopowych, cytologicznych i histopatologicznych w tych nowotworach. W przypadku diagnostyki NET trzustki raport histopatologiczny powinien stanowić kluczowy punkt odniesienia, pozwalający na podejmowanie właściwych decyzji terapeutycznych, a także określenie czynników prognostycznych i predykcyjnych.

Piśmiennictwo

1. Kos-Kudła B, Bolanowski M, Handkiewicz-Junak D i wsp. Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). *Endokrynol Pol* 2008; 59: 41-56.
2. Bordi C, D'Adda T, Ardill J i wsp. Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. W: *Update neuroendocrinology*. Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G (red.). Udine Centro UD 2004; 65-96.
3. Parri P, Cavaliere F, Botti C i wsp. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. W: *Update in neuroendocrinology*. Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G (red.). Udine Centro UD 2004; 483-512.
4. Eriksson B, Arnberg H, Lindgreen PG i wsp. Neuroendocrine pancreatic tumours: clinical presentation, biochemical and histopathological findings in 84 patients. *J Intern Med* 1990; 228: 103-13.
5. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-59.
6. Kos-Kudła B, Bolanowski M, Handkiewicz-Junak D i wsp. Guzy endokrynnne trzustki (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). *Endokrynol Pol* 2008; 59: 68-86.
7. Rindi G, Klöppel G, Alhman H i wsp. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395-401.
8. Kula Z, Pietrzak T, Małkowski B. Initial evaluation of combined positron emission tomography and computed tomography by using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor patients. *Gastroenterol Pol* 2006; 13: 349-53.
9. Alexakis N, Neoptolemos JP. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 183-205.
10. Soga J. Carcinoids of the pancreas. An analysis of 156 cases. *Cancer* 2005; 104: 1180-7.