

Przyczyny opóźnionej diagnostyki i leczenia guzów neuroendokrynych trzustki

Anna Nasierowska-Guttmejer

Zakład Patomorfologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie

Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (4): 221–223



Odmienność guzów neuroendokrynych (*pancreatic neuroendocrine tumors* – PETs) od nowotworów części zewnątrzwydzielniczej trzustki przejawia się specyficznym przebiegiem klinicznym, makroskopowym i mikroskopowym obrazem morfologicznym, wyglądem w technikach obrazowych, obecnością receptorów somatostatynowych i czynnikami prognostycznymi określającymi ich potencjał agresywności.

Klinika

Trudności we wczesnym wykryciu PETs wynikają z rzadkiego ich występowania (2% nowotworów trzustki), powolnego przebiegu oraz zwykle wysokiego zróżnicowania histologicznego. Guzy czynne hormonalnie rozpoznawane na podstawie zespołów klinicznych wywołanych przez substancje wydzielane przez ich komórki rozpoznaje się wcześniej niż nowotwory niesekrecyjne lub wydzielające minimalne ilości aktywnych bądź nieaktywnych substancji i niemanifestujące się charakterystycznymi objawami (*nonfunctioning PETs* – NF-PETs). Ostatnie z wymienionych zwykle wykrywa się przypadkowo w badaniu ultrasonograficznym wykonanym z powodu objawów dyspeptycznych lub przerzutów, które najczęściej umiejscawiają się w węzłach chłonnych lub wątrobie (ponad 50% chorych). Około 40% pacjentów z nieczynnymi PETs nie kwalifikuje się do operacji w momencie rozpoznania z powodu miejscowego zaawansowania choroby lub przerzutów nieresekcyjnych. Pięcioletnie przeżycie chorych z wysoko zróżnicowanymi NF-PETs wynosi 65%, a 10-letnie 45%.

Obraz morfologiczny

Obraz makroskopowy PETs bywa zwykle stosunkowo typowy, niemniej w części przypadków może imitować inne łagodne lub złośliwe zmiany trzustki. Nowotwory neuroendokryne trzustki zwykle tworzą pojedynczy, lity

guz o jednolitej konsystencji o średnicy 1–5 cm. Bardzo rzadko mają włóknistą pseudotorebkę. W różnicowaniu z rakiem przewodowym trzustki istotny jest sposób naciekania przez nowotwór. Guzy neuroendokryne wykazują rozprężający margines wzrostu i uciskają lub przemieszczają przylegające struktury, takie jak przewód żółciowy lub główny trzustki, oraz duże naczynia. Rak części zewnątrzwydzielniczej trzustki zdecydowanie ma naciekający sposób szerzenia się w podścielisku i narządach otaczających. Mogą jednak swoim obrazem makroskopowym imitować inne zmiany patologiczne rozwijające się w trzustce. Guz neuroendokryny z obecnością jednej lub kilku struktur torbielowatych może być błędnie oceniony na podstawie badania zawartości płynu jako łagodny torbielowaty nowotwór lub nawet torbiel pozapalna. W innym przypadku, gdy PETs przyjmuje obraz guza włóknistego, twardego, o trudnym do określenia brzegu, może być rozpoznany jako rak przewodowy trzustki. Guzy o brunatnoczarnym zabarwieniu wywołanym złogami lipofuscyny w cytoplazmie przypominają wyglądem przerzuty czerniaka. W innych przypadkach guzy o żółtym zabarwieniu (*lipid-rich PETs*) mogą imitować przerzuty nowotworów kory nadnerczy.

Na obraz histopatologiczny nowotworu składa się układ architektoniczny tkanek guza oraz cechy tworzących go komórek. Guzy neuroendokryne w mikroskopie świetlnym zwykle odpowiadają wysoko zróżnicowanemu guzowi lub wysoko zróżnicowanemu rakowi neuroendokrynnemu. Charakterystyczne są dla niego struktury organoidne w postaci litych gniazd, układów beleczkowych, labiryntowych lub przypominających gruczoły i rozety. Towarzyszy im zmienna ilość podścieliska oraz liczne naczynia krwionośne otaczające gniazda nowotworu. Warto podkreślić, że złogi amyloidu typowe są dla guza czynnego hormonalnie typu insulinoma, natomiast struktury gruczołowo-podobne i ciątka psammomatyczne dla somatostatynoma. Powszechnie wiadomo, że cechy komórek PETs są odmienne od innych nowotworów. Charakteryzuje je mała lub średnia wielkość, kwasochłonna lub

amfocłonna i ziarnista cytoplazma. Jądro okrągłe lub owalne zwykle położone jest centralnie w komórce. Typową cechą odróżniającą PETs od raka gruczołowego jest drobnoziarnista chromatyna określana terminem „sól i pieprz”. Poza wyżej wymienionymi typowymi cechami PETs komórki mogą wykazywać odmienny obraz, tworząc warianty onkocytarne, jasnokomórkowy, *lipid-rich* lub rabdoidopodobny. Mogą wtedy przypominać czerniaka, raka jasnokomórkowego nerki czy raki kory nadnercza.

Markery neuroendokrynne

Szczególnego podkreślenia wymaga, że diagnostyka PETs trzustki wykracza poza standard przyjęty w gruczołorakach zewnątrzwydzielniczych. Z jednej strony produkcja przez komórki guza hormonów lub czynnych substancji, z drugiej natomiast obecność na komórkach receptorów somatostatynowych sprawiają, że rozpoznanie PETs jest procesem złożonym. Konieczne jest zbadanie markerów neuroendokrynnych guza, których wartość ma znaczenie zarówno diagnostyczne, prognostyczne, jak i predykcyjne. Do uznanych powszechnie metod należą: ocena stężenia chromograniny A w surowicy, scyntygraficzna ocena receptorów somatostatynowych (SRS) z użyciem substancji Tc-99m HYNICTOC [nazwa handlowa Tektrotyd (Polatom)] i immunohistochemiczna ekspresja chromograniny A i synaptofizyny i/lub wybranych produktów hormonów w guzach czynnych hormonalnie. Tak więc biologia komórek PETs trzustki ukierunkowuje diagnostykę i leczenie chorych. Szczególnego znaczenia nabierają wymienione metody w erze terapii celowanej. Do terapii zimnymi analogami używa się Sandostatin LAR (Novartis) lub Somatuline Autogel (Ipsen), natomiast do leczenia znakowanymi analogami SST w Polsce stosuje się Y-90 lub Lu-177 DOTATATE (octreotate). Leki hamujące receptory somatostatynowe, takie jak sandostatyna, lub leczenie radioizotopowe, likwidują objawy zespołów klinicznych guzów czynnie hormonalnych oraz powodują regresję zarówno guza pierwotnego, jak i jego przerzutów. Znajomość powyższych faktów powinna wprowadzić PETs do diagnostyki różnicowej guzów litych i torbielowatych trzustki. Chociaż dane z rejestrów nowotworów wskazują, że guzy te występują rzadko, to zwiększa się jednak ich wykrywalność, zwłaszcza w przypadkach nieczynnych hormonalnie. Zdecydowanie lepsze rokowanie PETs niż raka przewodowego trzustki oraz skuteczność leczenia sprawiają, że powinno się dążyć do lepszego wydzielenia tej grupy chorych i wczesnego postawienia diagnozy.

Czynniki prognostyczne i predykcyjne

Podstawą do zastosowania optymalnej metody leczenia PETs jest ustalenie rozpoznania histopatologicznego i stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu

opartego na wytycznych Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych (ENETs) i Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych. Podkreślenia wymaga narządowa specyfika w ustaleniu diagnozy PETs przewodu pokarmowego (GEP NET). Standardem rozpoznania PETs, podobnie jak guzów w innej lokalizacji niż układ pokarmowy, jest przeprowadzenie badania makroskopowego oraz mikroskopowego z oceną architektury i typu komórki oraz ocena immunohistochemicznej (IHC) ekspresji markerów neuroendokrynnych typowych dla wszystkich typów komórek GEP NET, takich jak chromogranina A i synaptofizyna. We wszystkich przypadkach wymagana jest również IHC i ocena aktywności proliferacyjnej komórek za pomocą indeksu Ki67 przy użyciu przeciwciała MIB1.

Rozpoznanie PETs opiera się na klasyfikacji histopatologicznej WHO z 2000 r. Dzieli ona omawianą grupę nowotworów na dwie podstawowe kategorie. Do pierwszej należą nowotwory wysoko zróżnicowane, natomiast do drugiej raki nisko zróżnicowane. Pierwsza z wymienionych kategorii zawiera wysoko zróżnicowane guzy o łagodnym lub trudnym do określenia przebiegu oraz raki wysoko zróżnicowane. Diagnoza uzupełniona o ocenę stopnia zaawansowania kliniczno-patologicznego wprowadza dodatkowe kryterium podziału chorych na grupy w zależności od ryzyka agresywności nowotworu. Druga z powyższych kategorii PETs, którą stanowią raki nisko zróżnicowane, przypomina raki drobnokomórkowe lub wielkokomórkowe neuroendokrynne rozwijające się w innych narządach. Cechują się one naciekającym charakterem wzrostu, wysoką aktywnością proliferacyjną, zwykle powyżej 20%, dużym indeksem mitotycznym oraz często immunohistochemiczną ekspresją białka TP53.

Zgodnie z akceptowanymi wytycznymi pełne i ostateczne rozpoznanie histopatologiczne PETs będące podstawą do wyboru metody leczenia chorych powinno zawierać:

- 1) typ histopatologiczny wg klasyfikacji WHO z 2000 r., z uwzględnieniem specyfiki narządu,
- 2) stopień histologicznej dojrzałości (G – *grading*) na podstawie indeksu proliferacyjnego Ki67 i liczbę figur podziału w 10 dużych polach widzenia o największym nasileniu reakcji lub mitoz,
- 3) stopień kliniczno-patologicznego (pTNM) i klinicznego zaawansowania (*staging*).

Kryteria powyższych parametrów diagnostycznych przedstawiono w tab. I–III.

Podsumowując, należy zwrócić uwagę, że przyczyną opóźnionej diagnostyki PETs, zwłaszcza guzów nieczynnych hormonalnie, wynikają z nietypowych objawów klinicznych oraz obrazu morfologicznego, który może imitować pierwotne łagodne lub złośliwe nowotwory trzustki oraz przerzuty do trzustki nowotworów rozwijających się w innych narządach. Rozpoznanie ustalone na podstawie

Tabela I. Kryteria oceny mikroskopowej guzów trzustki wg klasyfikacji WHO i wytycznych ENETS

Przebieg kliniczny	Klasyfikacja WHO	Przerzuty	Naciekanie tkanek okołotrzustkowych	Stopień histologicznego zróżnicowania	Wielkość guza [cm]	Angioinwazyjność	Ki67 [%]
łagodny	grupa 1a	nieobecne	nieobecne	wysoko zróżnicowany	≤ 2	brak	< 2
łagodny lub o małej złośliwości	grupa 1b	nieobecne	nieobecne	wysoko zróżnicowany	> 2	+/-	2
mała złośliwość	grupa 2	obecne	obecne	wysoko zróżnicowany	zwykle > 3	+	> 2
wysoka złośliwość	grupa 3	obecne	obecne	nisko zróżnicowany	każda	+	> 20

Tabela II. Stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania (klasyfikacja pTNM)

Cecha T – guz pierwotny	
TX	guz pierwotny nie może być zbadany
T0	nie stwierdzono obecności guza pierwotnego
T1	guz ograniczony do trzustki o średnicy < 2 cm
T2	guz ograniczony do trzustki o średnicy 2–4 cm
T3	guz ograniczony do trzustki o średnicy > 4 cm lub naciekający dwunastnicę lub przewód żółciowy wspólny
T4	guz naciekający sąsiednie narządy (żołądek, śledzionę, okrężnicę, nadnercze) lub ścianę dużych naczyń (pień trzewny lub tętnicę krezkową górną)
W przypadku mnogich guzów w każdym stopniu T należy dodać (m)	
Cecha N – regionalne węzły chłonne	
NX	okoliczne węzły chłonne nie mogą być zbadane
N0	nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych
N1	obecne przerzuty w węzłach chłonnych
Cecha M – przerzuty odległe	
MX	nie badano przerzutów odległych
M0	nie stwierdzono obecności przerzutów odległych
M1	obecne przerzuty odległe

klasyfikacji WHO dzielącej PETs na dwie podstawowe kategorie – guzy i raki wysoko zróżnicowane oraz raki nisko zróżnicowane – powinno być uzupełnione o ocenę stopnia dojrzałości (*grading*), stopnia patologicznego zaawansowania (pTNM) oraz stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu (*staging*). Wymienione klasyfikacje dzielą chorych na grupy w zależności od rokowania oraz są podstawą do wyboru odpowiedniej metody leczenia. Postęp w terapii nowotworów neuroendokrynych wynikający z możliwości stosowania leczenia celowanego prowadzącego do hamowania receptorów somatostatynowych ko-

Tabela III. Propozycja oceny stopnia klinicznego zaawansowania GEP NET trzustki wg ENETS (*staging*)

Stopień zaawansowania (<i>staging</i>)	Cecha T	Cecha N	Cecha M
I	T1	N0	M0
IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
IIIa	T4	N0	M0
IIIb	każda cecha T	N1	M1
IV	każda cecha T	każda cecha N	

mórek guza zmniejsza i/lub likwiduje objawy zespołów klinicznych w guzach czynnych hormonalnie oraz prowadzi do regresji masy guza pierwotnego i jego przerzutów. Wczesna diagnoza PETs poprawia rokowanie chorych, z jednej strony zwiększa możliwość radykalnego leczenia chirurgicznego, z drugiej natomiast efekt leczenia celowanego ukierunkowanego na receptory somatostatynowego komórek guza.

Piśmiennictwo

1. Capelli P, Martignoni G, Pedica F i wsp. Endocrine neoplasms of the pancreas: pathologic and genetic features. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 350-64.
2. Klöppel G, Rindi G, Anlauf M i wsp. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007; 451 (Suppl 1): S9-27.
3. Kos-Kudła B, Bolanowski M, Hubalewska-Dydejczyk D i wsp. Guzy endokryne trzustki. *Pol J Endocrinol* 2008; 59: 68-86.
4. Nasierowska-Guttmejer A, Malinowska M. Guzy neuroendokryne układu pokarmowego (GEP/NET) – dyskusja wokół nomenklatury i klasyfikacji. *Przeł Gastroenterol* 2006; 1: 16-21.
5. Rindi G, Klöppel G, Alhman H i wsp. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a trading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395-401.