



Unique case of caecum plasmablastic lymphoma CD138+ in patient with late diagnosed colon neuroendocrine carcinoma

Wanda Foltyn¹, Beata Kos-Kudła¹, Lucyna Siemińska², Anna Zemczak¹, Janusz Strzelczyk¹, Bogdan Marek², Dariusz Kajdaniuk², Mariusz Nowak², Małgorzata Borowska¹, Beata Jurecka-Lubienicka³

¹Division of Endocrinology Department of Pathophysiology and Endocrinology, Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice

²Division of Pathophysiology, Department of Pathophysiology and Endocrinology, Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice

³Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute and Centre of Oncology, Gliwice Branch

Abstract

Neuroendocrine tumors are frequently associated with other primary malignancies. Plasmablastic lymphoma is a rare, aggressive neoplasm, derived from large B-cell, associated with human immunodeficiency virus infection. Plasmablastic lymphoma cells share many cytomorphic and immunophenotypic features with plasmablastic cells, causing some diagnostic problems.

We present a unique case of coexisting two very uncommon neoplasms: plasmablastic lymphoma and neuroendocrine carcinoma in 54-years-old men. This is the first report of caecum localization of plasmablastic lymphoma. Presented case images diagnostic problems in rare neoplasms.

(*Pol J Endokrynol* 2006; 2 (57): 160–165)

Key words: neuroendocrine tumors, plasmablastic lymphoma CD138+



Wanda Foltyn, M.D.
Division of Endocrinology,
Department of Pathophysiology and Endocrinology
Medical University of Silesia, Katowice
ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze
tel./fax: 032 370 44 02
e-mail: wandafoltyn@poczta.onet.pl



Rzadki przypadek występowania chłoniaka plazmoblastycznego kątnicy (*plasmablastic lymphoma* CD138+) u chorego z późno rozpoznanym rakiem neuroendokrynnym jelita grubego

Wanda Foltyn¹, Beata Kos-Kudła¹, Lucyna Siemińska², Anna Zemczak¹, Janusz Strzelczyk¹, Bogdan Marek², Dariusz Kajdaniuk², Mariusz Nowak², Małgorzata Borowska¹, Beata Jurecka-Lubienicka³

¹Klinika Endokrynologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii, Zabrze, Śląska Akademia Medyczna, Katowice

²Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii, Zabrze, Śląska Akademia Medyczna, Katowice

³Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Streszczenie

Guzy neuroendokrynnie często współistnieją z innymi nowotworami pierwotnymi. Chłoniak plazmoblastyczny jest bardzo rzadkim, agresywnym nowotworem, wywodzącym się z limfocytów B, spotykanym głównie u chorych zakażonych wirusem HIV. Duże podobieństwo cytomorfologiczne i immunofenotypowe komórek tego chłoniaka do plazmoblastów stwarza istotne trudności diagnostyczne.

W niniejszym artykule przedstawiono unikalny przypadek jednoczesnego występowania dwóch niezwykle rzadkich nowotworów: chłoniaka plazmoblastycznego i raka neuroendokrynnego u 54-letniego mężczyzny. Jest to pierwsze doniesienie opisujące nietypową lokalizację chłoniaka plazmoblastycznego w kątnicy. Przypadek ten obrazuje trudności diagnostyczne rzadkich nowotworów.

(*Endokrynol Pol* 2006; 2 (57): 160–165)

Słowa kluczowe: guzy neuroendokrynnie, chłoniak plazmoblastyczny CD138+



Dr med. Wanda Foltyn
Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii
Śląska Akademia Medyczna, Katowice
ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze
tel./faks: 032 370 44 02
e-mail: wandafoltyn@poczta.onet.pl

Wstęp

Guzy neuroendokrynnie przewodu pokarmowego są rzadkimi nowotworami. Rocznie stwierdza się 10–13 nowych zachorowań na 1 000 000 mieszkańców. Nowotwory te mogą występować sporadycznie lub w przebiegu zespołów mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (*multiple endocrine neoplasia*) MEN-1 i MEN-2 [1]. Guzom neuroendokrynnym mogą towarzyszyć inne nowotwory pierwotne, na przykład rak jelita grubego, żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego, wątroby, trzustki, jajnika, sutka i pęcherza moczowego [2].

Chłoniak plazmoblastyczny jest niezwykle rzadko występującym, agresywnym chłoniakiem typu *non* Hodgkin, wywodzącym się z dużych limfocytów B. Po raz pierwszy opisano go u chorych zakażonych wirusem HIV (*human immunodeficiency virus*) w 1997 i przez wiele lat uważano, że dotyczy tylko tej grupy pacjentów [3]. Ostatnio pojawiły się pojedyncze doniesienia, które wskazują na możliwość występowania chłonia-

ka plazmoblastycznego także u chorych z obniżoną odpornością w następstwie stosowania chemioterapii lub leczenia immunosupresyjnego [4]. Nowotwór ten charakteryzuje się nietypową, pozawęzłową lokalizacją, najczęściej w obrębie jamy ustnej. Duża heterogenność w obrazie morfologicznym chłoniaka plazmoblastycznego i podobieństwo cytomorfologiczne do komórek szpiczaka są przyczyną istotnych problemów diagnostycznych [5].

Autorzy artykułu opisują niespotykany do tej pory w literaturze przypadek występowania chłoniaka plazmoblastycznego kątnicy u chorego z późno rozpoznanym guzem neuroendokrynnym odbytnicy oraz trudności diagnostyczne związane z tymi rzadkimi nowotworami.

Opis przypadku

54-letni mężczyzna zgłosił się do lekarza rodzinnego w listopadzie 2002 roku z powodu narastającego bólu brzucha. W wywiadzie chory zgłaszał utrzymujące się

od wielu lat zaparcia. W badaniu palpacyjnym stwierdzono opór patologiczny w prawym śródbrzuszu.

Badanie USG jamy brzusznej ujawniło heterogenną strukturę o wymiarach 104 × 89 mm, zlokalizowaną poniżej dolnego bieguna nerki prawej oraz hiperechogeniczną zmianę ogniskową 22 × 16 mm w lewym płacie wątroby, mogącą odpowiadać naczyniakowi. Chorego skierowano na zabieg operacyjny, który przeprowadzono w styczniu 2003 roku w Oddziale Chirurgii Ogólnej Szpitala w Gliwicach. Po otwarciu jamy otrzewnej stwierdzono duży guz obejmujący tylną ścianę kątnicy i wstępnicę do zagięcia wątrobowego z zajęciem przestrzeni zaotrzewnowej. Wykonano prawostronną hemikolektomię. Na podstawie badania histopatologicznego guza postawiono rozpoznanie: *Neoplasma malignum coeci et coli ascendentis probabiliter lymphoma cum infiltratio regionis retroperitonealis*.

Pacjenta skierowano do Kliniki Chemioterapii Instytutu Onkologii w Gliwicach, gdzie po zweryfikowaniu rozpoznania histopatologicznego i przeprowadzeniu wnikliwej diagnostyki hematologicznej (trepanobiopsja, RTG kości płaskich, proteinogram, immunofiksacja surowicy, białka monoklonalne) rozpoznano izolowaną postać szpiczaka kątnicy. Zastosowano chemioterapię (Melfalan — 10 cykli). W styczniu 2004 roku dokonano oceny dotychczasowego leczenia (trepanobiopsja, immunofiksacja surowicy, białka monoklonalne, USG jamy brzusznej) i stwierdzono niewielkie stężenie białka monoklonalnego w klasie IgG kappa oraz progresję zmian ogniskowych w wątrobie (w lewym płacie wątroby 2 hiperechogeniczne struktury wielkości 25 i 11 mm). Chorego skierowano do Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku w Katowicach w celu ustalenia dalszego postępowania terapeutycznego, w tym między innymi rozważenie chemioterapii mobilizującej do pobrania komórek macierzystych szpiku przed ewentualną autotransplantacją szpiku. Przeprowadzono ponowne badanie histopatologiczne materiału pooperacyjnego z użyciem

przeciwiał monoklonalnych i rozpoznano rzadką postać chłoniaka plazmoblastycznego kątnicy (*plasmablastic lymphoma CD138+*). Tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej ujawniła 2 hipodensyjne ogniska w lewym płacie wątroby o średnicy 30 i 20 mm, nieulegające wzmocnieniu po kontraście, które wiązano z chorobą podstawową. Zmodyfikowano chemioterapię. Pacjent otrzymał 6 cykli COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon).

W kontrolnym badaniu CT, wykonanym w maju 2005 roku, wykazano dalszą progresję zmian ogniskowych w wątrobie. Chorego skierowano do Kliniki Gastroenterologii w Katowicach w celu wykonania biopsji tych zmian. Badanie histopatologiczne pobranego materiału wykazało ogniska przerzutowe raka neuroendokrynnego. W toku dalszej diagnostyki gastroenterologicznej wykryto ognisko pierwotne tego nowotworu w małym, 4-milimetrowym polipie odbytnicy, który usunięto endoskopowo (rozpoznanie histopatologiczne: wysokozróżncowany rak neuroendokrynnny z ekspresją chromograniny).

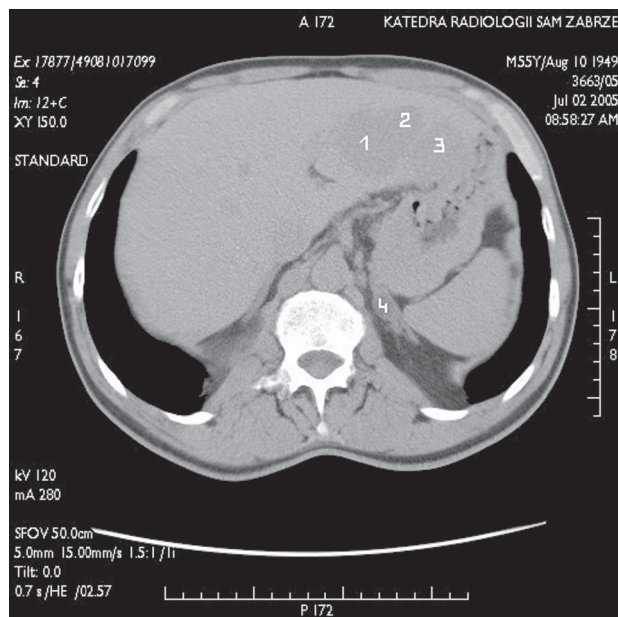
W czerwcu 2005 roku chorego skierowano do Kliniki Endokrynologii w Zabrze w celu oceny czynności hormonalnej raka neuroendokrynnego, przed ewentualną radykalizacją zabiegu chirurgicznego (planowano resekcję przednią odbytnicy z powodu podejrzenia niedoszczętnego wykonania zabiegu polipektomii oraz wykonanie lewostronnej lobektomii wątroby). Przy przyjęciu pacjent zgłaszał niecharakterystyczne objawy, takie jak: stany podgorączkowe, bóle głowy, uogólnione bóle kostno-stawowe i utrzymującą się od wielu lat skłonność do zaparć. W badaniach podmiotowym i przedmiotowym nie stwierdzono objawów endokrynopatii. Prawidłowe stężenia specyficznych i niespecyficznych markerów guzów neuroendokrynnych potwierdziły brak aktywności endokrynnego nowotworu (tab. I). Wyniki pozostałych badań oceniających funkcję gruczołów wydzielania wewnętrznego [stężenia

Tabela I
Wyniki oznaczeń wybranych markerów guzów neuroendokrynnych

Table I
Results of selected neuroendocrine tumor markers assessment

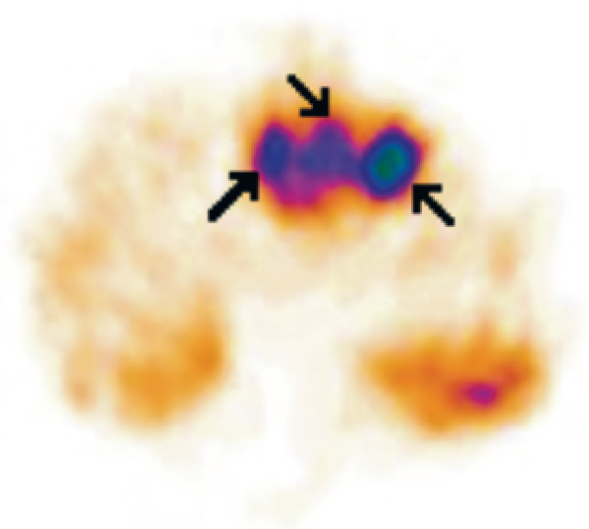
Wskaźniki guzów neuroendokrynnych	Wyniki	Zakres referencyjny	
Specyficzne	Serotonina	219,7 ng/ml	40–400
	Kwas 5-HIO	10,1 mg/24 h 12,5 mg/24 h	5–10
	Gastryna	39 pmol/l	< 60
	Substancja P	129 ng/l	40–150
	Insulina	9,3 uIU/ml	4–16
Niespecyficzne	Chromogranina A	10,6 U/L	2,0–18,0

hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), insulino-podobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), prolaktyny (PRL, *prolactine*), hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*), hormonu stymulującego tarczycę (TSH, *thyroid stimulating hormone*), hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*), hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle stimulating hormone*), kortyzolu, siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS, *dehydroepiandrosterone sulfate*), wolnej tyroksyny (fT4, *free thyroxine*), testosteronu, wapnia (Ca), fosforu (P), parathormonu (PTH, *parathormone*), insuliny, metoksykatecholamin w dobowej zbiórce moczu oraz test doustnego obciążenia glukozą] mieściły się w zakresach wartości referencyjnych. Nie stwierdzono obecności przeciwciał anty HIV. Badania obrazowe (USG tarczycy, CT klatki piersiowej, CT jamy brzusznej) wykazały dalszą progresję zmian ogniskowych w lewym płacie wątroby (zwiększenie wymiarów opisywanych poprzednio ognisk patologicznych do 53 × 41 mm i 28 × 47 mm oraz nowe ognisko hipodensyjne wielkości 10 mm w 8. segmencie wątroby). Dodatkowo stwierdzono zmianę ogniskową w lewym nadnerczu wielkości 13 × 16 mm, o niskiej gęstości, nieulegającą wzmocnieniu po podaniu kontrastu (ryc. 1). W sierpniu 2005 roku wykonano scyntyografię receptorów somatostatynowych przy użyciu ¹¹¹In-Octreotydu, w której wykazano 3 ogniska patologicznego gromadzenia znacznika w rzucie lewego płata wątroby (ryc. 2 i 3). Na podstawie obrazu klinicznego i wyni-



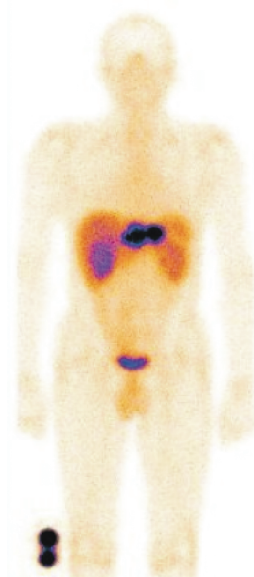
Rycina 1. Tomografia komputerowa jamy brzusznej. Widoczne 3 hipodensyjne ogniska w lewym płacie wątroby (1, 2, 3) oraz hipodensyjne ognisko w lewym nadnerczu (4)

Figure 1. CT abdomen image. Metastases in liver left lobe (1, 2, 3) and hypodense lesion in left adrenal (4)



Rycina 2. Scyntygrafia receptorów somatostatynowych z użyciem ¹¹¹In-Octreotydu. Widoczne 3 ogniska patologicznego gromadzenia znacznika w wątrobie

Figure 2. ¹¹¹In-octreotide scintigraphy of somatostatin receptors. Three liver lesions of increased uptake of radiolabeled tracer



Rycina 3. Scyntygrafia receptorów somatostatynowych z użyciem ¹¹¹In-Octreotydu — całe ciało. Brak pozawątrobowych ognisk patologicznego gromadzenia znacznika

Figure 3. ¹¹¹In-Octreotide scintigraphy of somatostatin receptors — whole body scan. There is no extrahepatic pathological uptake of radiolabeled tracer

ków badań dodatkowych ustalono rozpoznanie: wysoko zróżnicowany rak neuroendokrynnny odbytnicy z przerzutami do wątroby [typ II wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*)]; nieczynny hormonalnie guz lewego nadnercza (niewykluc-

czone ognisko przerzutowe); stan po prawostronnej hemikolektomii i następczej chemioterapii z powodu chłoniaka plazmoblastycznego CD138+ kątncy i wstępncy z naciekiem przestrzeni pozaotrzewnowej.

Chorego zakwalifikowano do leczenia znakowanymi analogami somatostatyny w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Instytutu Onkologii w Gliwicach. W dniu 31 sierpnia 2005 roku pacjent otrzymał 60 mCi 90-Y DOTA-TATE. Leczenie przebiegało bez powikłań.

Omówienie

W artykule przedstawiono niespotykany do tej pory w literaturze przypadek jednoczesnego występowania u chorego dwóch rzadkich nowotworów: chłoniaka plazmoblastycznego i guza neuroendokrynnego. Rozpoznanie chłoniaka plazmoblastycznego jest trudnym zadaniem. Nowotwór ten charakteryzuje się brakiem ekspresji antygenów typowych dla komórek chłoniaka, dużą heterogennością w obrazie morfologicznym i podobieństwem cytomorfologicznym i immunofenotypowym do komórek szpiczaka, zwłaszcza izolowanej postaci pozaszpiczkowej [6]. Z tym należy wiązać trudności w ustaleniu właściwego rozpoznania histopatologicznego u opisywanego chorego. W takich przypadkach należy wykonać szeroki panel badań immunohistochemicznych w poszukiwaniu antygenów charakterystycznych dla komórek chłoniaka plazmoblastycznego i komórek plazmatycznych.

W prezentowanym przez autorów niniejszego artykułu przypadku uwagę zwraca nietypowa lokalizacja chłoniaka plazmoblastycznego w kątncy i wstępncy. Dane z literatury wskazują, że nowotwór ten najczęściej jest umiejscowiony w obrębie jamy ustnej [7]. Stwierdzono pojedyncze przypadki występowania chłoniaka plazmoblastycznego w żołądku, płucach, jamie nosowej, zatokach i odbytnicy [8–10]. W literaturze nie ma danych na temat lokalizacji tego rzadkiego chłoniaka w początkowym odcinku jelita grubego.

W procesie diagnostyczno-terapeutycznym opisywanego pacjenta stosunkowo późno podjęto diagnostykę zmian ogniskowych w wątrobie. Początkowo sądzono, że widoczne w badaniu USG hiperechogeniczne ognisko w wątrobie jest naczyniakiem. Po ustaleniu rozpoznania, zmiany w wątrobie wiązano z chorobą podstawową. Dopiero brak regresji tych zmian, mimo stosowanej chemioterapii, skłonił lekarzy do wykonania biopsji wątroby. Guzy neuroendokrynnne i ich przerzuty do wątroby charakteryzują się bogatą siecią naczyniową i dużym komponentem lipidowym. Zmiany o takim charakterze są widoczne w badaniu USG w postaci ognisk hiperechogenicznych, a zatem mają typowy obraz naczy-

niaków i dlatego mogą być błędnie interpretowane. Przerzuty guza neuroendokrynnego do wątroby w badaniu CT charakteryzują się niską gęstością, a 20–25% tych zmian nie ulega klasycznemu wzmocnieniu w fazie tętnicznej i tętniczo-wrotnej, tak jak to autorzy artykułu obserwowali u opisywanego pacjenta. Pewne znaczenie w różnicowaniu tych zmian i ustalaniu pochodzenia ognisk w wątrobie ma badanie za pomocą rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) z możliwością wykonania obrazów T2-zależnych z saturacją tłuszczu (FAT/SAT, *fat-saturation*) oraz metodą STIR (*short tau inversion recovery*) i użyciem przesunięcia chemicznego [11]. Niemniej jednak podstawowym badaniem diagnostycznym, oceniającym charakter zmian ogniskowych w wątrobie, nadal jest biopsja i ocena histopatologiczna tych zmian. W prezentowanym przypadku badanie takie połączono z pełną diagnostyką przewodu pokarmowego, dzięki czemu wykryto ognisko pierwotne raka neuroendokrynnego w małym, 4-milimetrowym polipie odbytnicy. Jest to dość rzadki przypadek. Dane z literatury wskazują, że przerzuty do wątroby występują najczęściej u chorych z dużymi (> 2 cm) guzami neuroendokrynnymi odbytnicy (60–86% przypadków), natomiast małe guzy (< 1 cm) dają przerzuty do wątroby zaledwie u 3% chorych [12]. Niewielka progresja zmian przerzutowych w wątrobie, obserwowana u opisywanego chorego w ciągu 2 lat, wskazywała na niską złośliwość guza neuroendokrynnego. Przyczyną opóźnionego rozpoznania tego nowotworu był również bezobjawowy przebieg choroby. Guzy neuroendokrynnne, umiejscowione w dystalnym odcinku przewodu pokarmowego, są najczęściej nieczynne hormonalnie, dlatego u tych chorych występuje prawidłowe stężenie specyficznych i niespecyficznych wskaźników guzów neuroendokrynnnych [13, 14].

Aby wykluczyć zespół mnogiej gruczolakowatości, w skład którego może wchodzić guz neuroendokrynnny, autorzy artykułu wykonali wiele badań oceniających funkcję gruczolów dokrewnych, nie stwierdzając żadnej patologii. W badaniach tych wykluczono również czynność hormonalną guza lewego nadnercza. Z uwagi na obecność 2 nowotworów u opisanego pacjenta należy rozważyć możliwość przerzutu do nadnercza, a badaniem rozstrzygającym o charakterze zmiany byłaby biopsja guza.

W każdym przypadku nowotworu neuroendokrynnego z przerzutami do wątroby zaleca się wykonanie scyntygrafii receptorowej [12, 13]. Badanie to umożliwia ocenę zaawansowania procesu chorobowego i ułatwia podjęcie decyzji dotyczącej dalszej terapii. Obecność receptorów somatostatynowych w obrębie guza i jego przerzutów umożliwia zastosowanie analogów somatostatyny (w przypadku istnienia czynności hormonalnej guza) lub włączenie terapii radioizotopowej.

Podsumowanie

Autorzy artykułu przedstawili unikalny przypadek jednoczesnego występowania 2 niezwykle rzadkich nowotworów: chłoniaka plazmoblastycznego i nowotworu neuroendokrynnego. Jest to pierwsze doniesienie, w którym opisano nietypową lokalizację chłoniaka plazmoblastycznego w kąticy. Prezentowany przypadek obrazuje trudności diagnostyczne rzadkich nowotworów, wymagających zastosowania nowoczesnych badań immunohistochemicznych, laboratoryjnych i obrazowych.

Piśmiennictwo

1. Calender A. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 (supl 1): 3–18.
2. Prommegger R, Ensinger C, Steiner P i wsp. Neuroendocrine tumors and second primary malignancy — a relationship with clinical impact? *Anticancer Res* 2004; 24 (2C): 1049–1051.
3. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F i wsp. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997; 15; 89 (4): 1413–1420.
4. Teruya-Feldstein J, Chiao E, Filippa DA i wsp. CD20-negative large-cell lymphoma with plasmablastic features: a clinically heterogeneous spectrum in both HIV-positive and -negative patients. *Ann Oncol* 2004; 15 (11): 1673–1679.
5. Lin O, Gerhard R, Zerbini MC i wsp. Cytologic features of plasmablastic lymphoma. *Cancer* 2005; 105 (3): 139–144.
6. Vega F, Chang CC, Medeiros LJ i wsp. Plasmablastic lymphomas and plasmablastic plasma cell myelomas have nearly identical immunophenotypic profiles. *Mod Pathol* 2005; 18 (6): 806–815.
7. Scheper MA, Nikitakis NG, Fernandes R i wsp. Oral plasmablastic lymphoma in an HIV-negative patient: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100 (2): 198–206.
8. Pruneri G, Graziadei G, Ermellino L i wsp. Plasmablastic lymphoma of the stomach. A case report. *Haematologica* 1998; 83 (1): 87–89.
9. Lin Y, Rodrigues GD, Turner JF i wsp. Plasmablastic lymphoma of the lung: report of a unique case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125 (2): 282–285.
10. Chetty R, Hlatswayo N, Muc R i wsp. Plasmablastic lymphoma in HIV+ patients: an expanding spectrum. *Histopathology* 2003; 42 (6): 605–609.
11. Ćwikła J. Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynnych. *Onkologia po Dyplomie (wydanie specjalne)* 2005; 31–41.
12. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25 (3): 458–511.
13. Kos-Kudła B. Guzy neuroendokrynnne. *Endokrynol Pol* 2004; 55: 492–499.
14. Kos-Kudła B. Diagnostyka biochemiczna — markery guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego. *Onkologia po Dyplomie (wydanie specjalne)* 2005; 19–24.