



Neuroendocrine tumors of gastrointestinal tract in own material

Piotr Myśliwiec¹, Mariusz Gryko¹, Bogusław Kędra¹, Bogdan Zalewski¹, Irina Kowalska², Janusz Myśliwiec²

¹II Department of General and Gastroenterological Surgery, Medical University, Białystok

²Department of Endocrinology, Diabetology and Internal Diseases, Medical University, Białystok

Abstract

Neuroendocrine tumors are rare gastrointestinal tract disorders, in which diagnosis and treatment are often difficult. The aim of the paper is to present two cases of patients with neuroendocrine tumor of gastrointestinal tract, who underwent surgical procedure in II Department of General and Gastroenterological Surgery of Medical University of Białystok in 2005.

A 63-year-old female patient with primary diagnosis of neuroendocrine tumor metastases in liver was not successfully investigated for primary tumor in the preoperative period. The laparotomy procedure indicated the malignant neuroendocrine tumor in the terminal ileum and metastases to the liver and to the greater omentum. The right hemicolectomy and liver metastatic segment VII and VIII resection were performed. The neurological disturbances of obscure origin were observed in the postoperative period and the patient suddenly died on the 15th day after surgery.

A 57-year-old male patient was operated on for lymph node recurrence of gastric tumor. Pathologic examination of tissue sample revealed the diagnosis of carcinoid. The patient underwent subtotal gastric resection for a pyloric ulcer, dia-

gnosed as Adenocarcinoma G2 pT2N0M0 6 years before. Liver and abdominal node metastases, confirmed by octreoscan, were observed after lymphadenectomy. The treatment of somatostatin analogues (LAR octreotide) was used. In spite of therapy the patient died.

The authors present their own experiences and show the preoperative diagnostic difficulties in patients with neuroendocrine gastrointestinal tumors. Unexpected neurological complications in the treatment course were described.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 2 (57): 166–171)

Key words: neuroendocrine tumors, diagnostic difficulties, surgical procedures, neurological complications



Piotr Myśliwiec, M.D.
II Department of General and Gastroenterological Surgery
Medical University, Białystok
ul. Bacieczki 68A, 15-685 Białystok
e-mail: mpiotr@amb.edu.pl



Guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego w materiale klinicznym

Piotr Myśliwiec¹, Mariusz Gryko¹, Bogusław Kędra¹, Bogdan Zalewski¹, Irina Kowalska², Janusz Myśliwiec²

¹II Klinika Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej, Akademia Medyczna, Białystok

²Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna, Białystok

Streszczenie

Guzy neuroendokrynne należą do rzadkich schorzeń przewodu pokarmowego, które często sprawiają kłopoty diagnostyczne i lecznicze. Celem pracy było opisanie 2 przypadków z guzem neuroendokrynnym przewodu pokarmowego operowanych w 2005 roku w II Klinice Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej AM w Białymstoku.

U 63-letniej pacjentki, u której wstępnie rozpoznano przerzuty do wątroby guza neuroendokrynnego, nie udało się w badaniach przedoperacyjnych zlokalizować dokładnie ogniska pierwotnego. Dopiero podczas operacji stwierdzono obecność guza neuroendokrynnego w końcowym odcinku jelita krętego z przerzutami do wątroby i sieci większej. Wykonano hemikolektomię prawostronną oraz częściową resekcję segmentów VII i VIII wątroby wraz z guzami przerzutowymi. W przebiegu pooperacyjnym obserwowano zaburzenia neurologiczne o niejasnym podłożu bez zmian ogniskowych w tomografii komputerowej.

U 57-letniego chorego operowanego z powodu wznowy węzłowej guza żołądka rozpoznano histopatologicznie rakowiaka. Wycięty 6 lat wcześniej guz żołądka był zdiagnozowany jako *Adenocarcinoma G2 pT2N0M0*. Po zabiegu lim-

fadenektomii obserwowano u pacjenta rozsiew do wątroby i węzłów chłonnych w jamie brzusznej, potwierdzony oktreoskanem. Rozpoczęto terapię analogiem somatostatyny (oktreotydem LAR). Mimo leczenia nastąpił zgon.

Autorzy niniejszej pracy prezentują własne doświadczenia, obrazujące trudności w diagnostyce przedoperacyjnej guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego. Przedstawiono również nieoczekiwane powikłania neurologiczne w przebiegu leczenia.

(*Endokrynol Pol* 2006; 2 (57): 166–171)

Słowa kluczowe: guzy neuroendokrynne, trudności diagnostyczne, leczenie operacyjne, powikłania neurologiczne



Piotr Myśliwiec, M.D.
II Klinika Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej
Akademia Medyczna, Białystok
ul. Bacieczki 68A, 15-685 Białystok
e-mail: mpiotr@amb.edu.pl

Wstęp

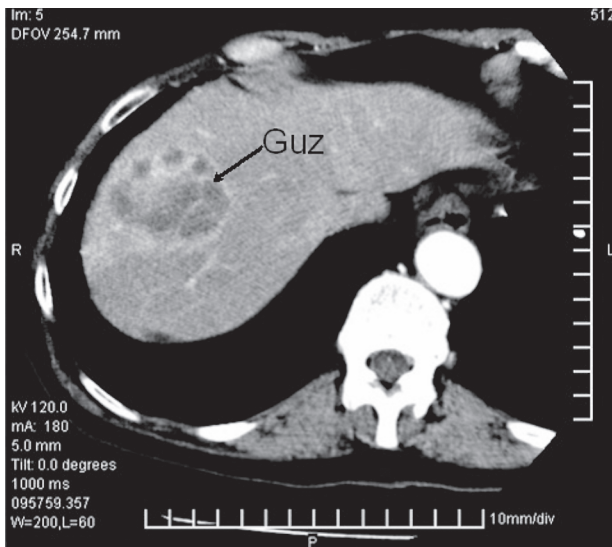
Guzy neuroendokrynne występują stosunkowo rzadko, a ich objawy są niespecyficzne przez długi okres. Często rozpoznaje się je dopiero w zaawansowanym stadium choroby [1]. U pacjentów przyjmowanych na oddział chirurgiczny nie zawsze ustalono ostateczne rozpoznanie. Dodatkowym utrudnieniem w podejmowaniu decyzji leczniczych, dotyczących między innymi zakresu zabiegu operacyjnego, jest trudność w śródoperacyjnej ocenie histopatologicznej. Często w badaniu doraźnym patomorfolog może tylko stwierdzić obecność nowotworu złośliwego. Natomiast dla chirurga rozróżnienie guza neuroendokrynnego od gruczolakoraka ma istotne znaczenie, ponieważ w pierwszym przypadku nawet w zaawansowanych zmianach są wskazane operacje cytoredukcyjne. Ze względu na zaawansowanie choroby w momencie rozpoznania rzadko można zastosować radykalne lecze-

nie operacyjne, a czasem w ogóle nie jest to możliwe. Wymaga to ścisłej współpracy pomiędzy lekarzami różnych specjalności: radiologami, chirurgami, endokrynologami i onkologami.

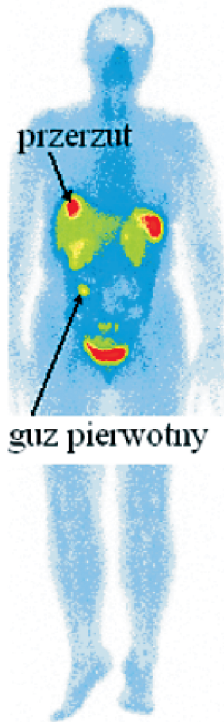
W 2005 roku w II Klinice Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej u 2 operowanych osób napotkano na istotne trudności diagnostyczne i terapeutyczne.

Przypadek 1

Do Kliniki zgłosiła się 63-letnia pacjentka z powodu występujących od 3 lat okresowych silnych bólów brzucha, zlokalizowanych w nadbrzuszu, z towarzyszącymi wymiotami i wzdęciem brzucha. Nie obserwowano objawów typowych dla zespołu rakowiaka, takich jak biegunka, napadowe zaczerwienienia twarzy, zmiany kardiologiczne itp. W tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej (ryc. 1) stwierdzono pojedynczy guz wątroby, oceniony w badaniu cytologicznym jako zmiana złośliwa o charakterze neuro-



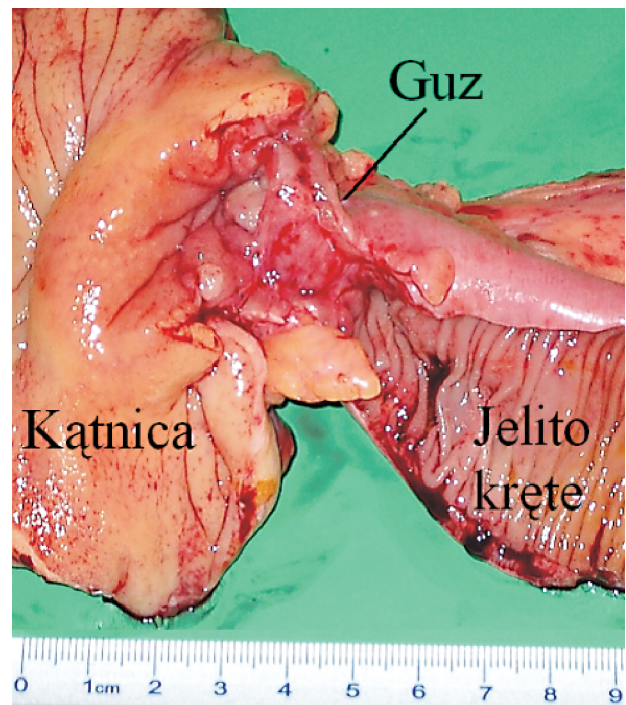
Rycina 1. Guz wątroby (przypadek 1)
Figure 1. Liver tumor (case 1)



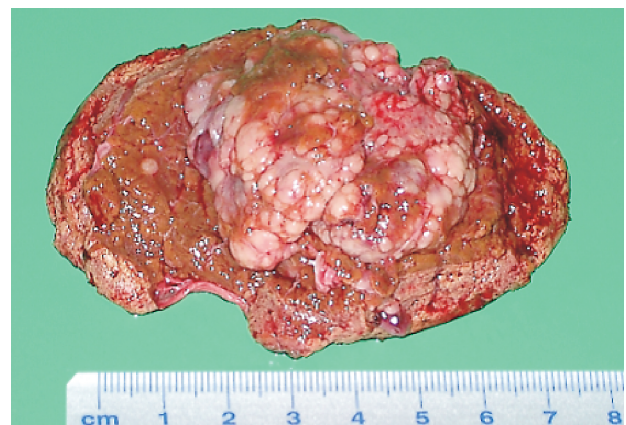
Rycina 2. Octreoscan (przypadek 1). Wskazano guz pierwotny i przerzut w wątrobie
Figure 2. Octreoscan (case 1). Primary tumor and liver metastasis are shown

endokrynnym. W scyntygrafii receptorów somatostatynowych w technice emisyjnej tomografii pojedynczego fotonu (SPECT, *single photon emission computed tomography*) (ryc. 2) wykazano 2 ogniska patologicznego gromadzenia znacznika: w rzucie prawego płata wątroby i w prawym śródbrzuszu. Chorą zakwalifikowano do zabiegu resekcji guza wątroby.

Śródoperacyjnie stwierdzono guz końcowego odcinka jelita krętego (ryc. 3) z licznymi przerzutami do wątroby (ryc. 4) i sieci większej, których nie uwidocz-



Rycina 3. Guz jelita (przypadek 1)
Figure 3. Intestinal tumor (case 1)



Rycina 4. Guz wątroby (przypadek 1)
Figure 4. Liver tumor (case 1)

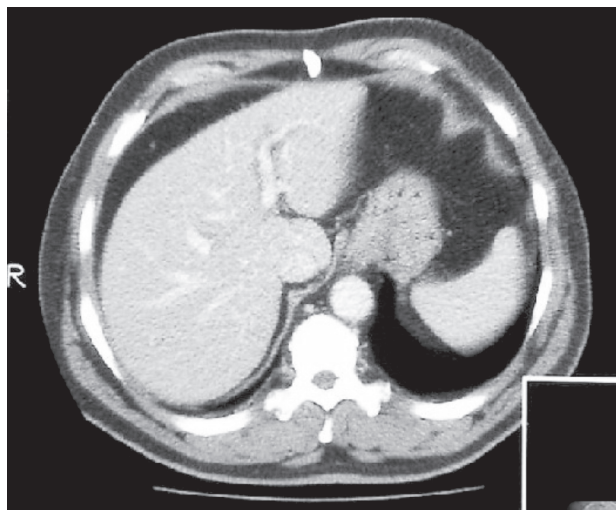
niono w CT. Wykonano hemikolektomię prawostronną oraz częściową resekcję segmentów VII i VIII wątroby zawierających guzy przerzutowe. Na podstawie badania mikroskopowego śródoperacyjnego stwierdzono *Neoplasma malignum*.

W ostatecznym badaniu histopatologicznym guza jelita krętego, guza wątroby, przerzutów do sieci większej oraz węzłów chłonnych rozpoznano *Carcinoma endocrinale bene differentiatum* oraz *Emboliae et foci neoplasmatici in tela adiposa perilymphnodularis*. W 10. dobie po zabiegu wystąpiły drgawki i krótkotrwałe utraty kontaktu bez zaburzeń krążeniowo-oddechowych. W elektroencefalografii (EEG, *electroencephalography*) stwierdzono patolo-

giczne fale w polach skroniowych. W tomografii komputerowej głowy nie wykazano zmian ogniskowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Podejrzewając przełom rakowiaka, planowano wdrożenie leczenia analogami somatostatyny. Mimo intensywnego leczenia objawowego, w 15. dobie po zabiegu wśród narastających zaburzeń neurologicznych, wystąpiła utrata świadomości przy zachowaniu innych czynności życiowych, po czym doszło do nagłego zgonu chorej. Na prośbę rodziny nie przeprowadzono badania autopsyjnego.

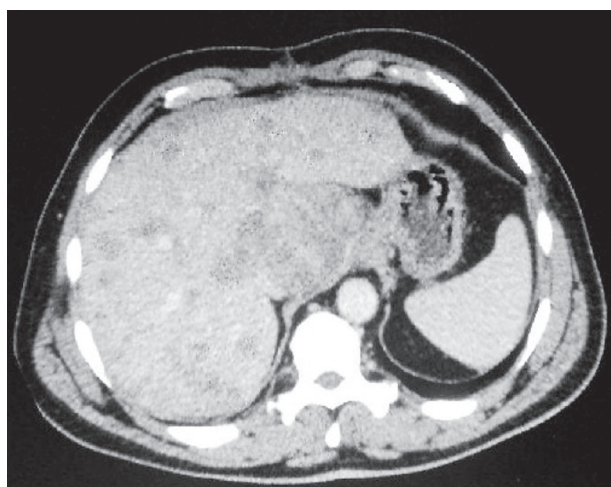
Przypadek 2

Inny przypadek guza neuroendokrynnego rozpoznano u 57-letniego chorego. U pacjenta w 1999 roku przeprowadzono resekcję 2/3 żołądka sposobem Rydygiera z powodu wrzodu okolicy odźwiernikowej żołądka. W badaniu pooperacyjnym rozpoznano *Adenocarcinoma* G2 pT2. Konsultujący wówczas onkolog nie stwierdził wskazań do leczenia uzupełniającego. Chory, 6 lat później, zgłosił się do II Kliniki Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej ze skargami na bóle nadbrzucha, wzdęcia brzucha oraz utratę masy ciała (10 kg w ciągu 3 miesięcy). Gastroskopowo nie stwierdzono zmian. W badaniu USG oraz CT (ryc. 5) wykazano zmianę litą, średnicy około 4 cm w okolicy tylnej ściany żołądka, podejrzaną o guz trzustki. Nie uwidoczniło zmian ogniskowych w obrębie wątroby. Z podejrzeniem guza trzustki chorego zakwalifikowano do planowej operacji. Podczas laparotomii stwierdzono, że opisywany w badaniach obrazowych guz to pakiet węzłów chłonnych wielkości mandarynki w okolicy pnia trzewnego. Wykonano limfadenektomię oraz wycięcie sieci większej. Patomorfolog rozpoznał



Rycina 5. Przedoperacyjna tomografia komputerowa (przypadek 2). Nie stwierdzono zmian przerzutowych

Figure 5. Preoperative computed tomography (case 2). No metastases were detected



Rycina 6. Pooperacyjna tomografia komputerowa (przypadek 2). Widoczne liczne ogniska przerzutowe

Figure 6. Postoperative computed tomography (case 2). Numerous metastatic foci are visible



Rycina 7. Octreoscan (przypadek 2). Wskazano ogniska patologicznego gromadzenia znacznika

Figure 7. Octreoscan (case 2). Foci of pathological radionuclide accumulation are shown

w wyciętych węzłach chłonnych *Carcinoma endocrinale metastaticum*. W badaniach immunohistochemicznych uzyskano następujący wynik: chromogranina (+/-), synaptofizyna (+). W kontrolnym CT wykonanym po 5 miesiącach od operacji stwierdzono przerzuty w obu płatach wątroby oraz podejrzenie guza nadnercza lewego (ryc. 6). Chorego skierowano do Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych w celu dalszej diagnostyki i leczenia. Stwierdzono 1,5-krotne zwiększenie wydalania kortykosteroidów z moczem, natomiast dobowy rytm kortyzolu i wynik testu hamowania deksametazonem, a także stężenie metoksykatecholamin w dobowej zbiórce moczu mieściły się w normie. Wykonano scyntyografię receptorów somatostatynowych metodą SPECT (ryc. 7), w której

uwidoczono nieregularne ogniska patologicznego gromadzenia znacznika w śródbrzuszu na prawo od linii pośrodkowej, w obrębie węzłów chłonnych trzewnych i zaotrzewnowych oraz niejednorodne gromadzenie radioznacznika w wątrobie. Na podstawie powyższych badań rozpoznano rozsiew guza neuroendokrynnego *foregut* i włączono leczenie analogami somatostatyny (oktreotydy LAR). Niestety po pierwszym cyklu terapii nastąpił zgon pacjenta w warunkach domowych.

Omówienie

Guzy neuroendokrynne często sprawiają trudności diagnostyczne w okresie przedoperacyjnym [1].

W pierwszym przypadku przedstawiono problemy związane z próbą identyfikacji ogniska pierwotnego raka neuroendokrynnego. Na podstawie badań obrazowych i badania biopsyjnego rozpoznano tylko ognisko w wątrobie, które okazało się zmianą przerzutową wysoko zróżnicowanego raka neuroendokrynnego. Ograniczeniem badań endoskopowych jest środkowy odcinek przewodu pokarmowego — jelito czcze i kręte. Jest on wprawdzie dostępny w badaniu metodą kapsuły endoskopowej, ale jest ono drogie i trudno dostępne [2]. Również CT nie uwidoczniała zmian w końcowym odcinku jelita krętego. Oktreoskan wykazał niewielkie ognisko zwiększonego gromadzenia znacznika w rzucie prawego śródbrzusza. Nie dał jednak dokładnej odpowiedzi, w którym narządzie jest zmiana chorobowa. Umożliwiła to dopiero laparotomia. Być może zastosowanie oktreoskanu skojarzonego z CT ułatwiłoby precyzyjną diagnostykę przedoperacyjną. Niestety badanie to nie jest jeszcze powszechnie dostępne [3].

Również okres pooperacyjny w opisywanym przypadku 1. miał niejasny przebieg. Nie stwierdzono powikłań chirurgicznych, natomiast w 10. dobie po operacji doszło do zaburzeń neurologicznych o niejasnym podłożu. Wykazano nieprawidłowe fale delta w zapisie EEG w polach skroniowych, natomiast CT głowy nie wykazało zmian ogniskowych w zakresie ośrodkowego układu nerwowego. W bazie *Medline* znaleziono tylko kilka opisanych przypadków współistnienia guza neuroendokrynnego z zaburzeniami neurologicznymi [4, 5]. Erlich i wsp. [4] opisali zespół opsokloniczno-miokloniczny współistniejący z guzem płuca o charakterze neuroendokrynnym. Po leczeniu przeciwnowotworowym nastąpiła znaczna poprawa w zakresie objawów neurologicznych. Kikuchi i wsp. [5] opisali zwyrodnienie mózdzku u 63-letniego pacjenta z rakiem żołądka. Objawiało się ono ataksją mózdzkową bez opsoklonii. Istnieją też doniesienia o przerzutach guzów neuroendokrynnych do mózgu [6–9]. Jednak w opisywanym

przypadku 1. nie tylko CT głowy, ale również oktreoskan nie wykazały zmian w obrębie mózgowia. Dotychczas nie wiadomo czy przedoperacyjne wdrożenie do leczenia analogów somatostatyny może zapobiec zaburzeniom neurologicznym, wywołanym najprawdopodobniej przełomem serotoninowym.

Drugi przypadek kliniczny również jest pouczający. U chorego leczonego operacyjnie z powodu wrzodu żołądka rozpoznano w badaniu histopatologicznym gruczolakoraka G2 pT2. Na podstawie badania węzłów chłonnych usuniętych 6 lat później rozpoznano przerzutowego raka endokrynnego. Nasuwa się pytanie, czy pierwotnie wycięty guz żołądka był gruczolakorakiem, czy rakiem neuroendokrynnym. Ocena histopatologiczna może być trudna z kilku powodów. Guzy neuroendokrynne występują relatywnie rzadko i dlatego nie każdy patomorfolog ma doświadczenie w ich diagnostyce [10]. Na podstawie oceny immunohistochemicznej komórek raka żołądka pochodzących od pacjentów wykazano, że prawie 40% spośród badanych gruczolakoraków wykazywało ekspresję chromograniny A oraz hormonów polipeptydowych, charakterystycznych dla guzów neuroendokrynnych [11]. Opisano współistnienie ognisk gruczolakoraka z rakiem neuroendokrynnym w jednym guzie żołądka [5]. Niektórzy badacze sugerują możliwość wzajemnych przemian raka gruczolowego i neuroendokrynnego żołądka [12–14]. Syder i wsp. [14], pracując na modelu doświadczalnym, opisali, że komórki raka żołądka o własnościach inwazyjnych jednocześnie wykazują cechy typowe dla komórek neuroendokrynnych. Natomiast Fossmark i wsp. [12] na podstawie badań przeprowadzonych na szczurach sugerują możliwość rozwoju raka gruczolowego żołądka z komórek enterochromafinopodobnych.

Być może przerzuty w węzłach chłonnych pochodziły z innego ogniska nowotworowego niż rak gruczolowy żołądka usunięty 6 lat wcześniej. Współistnienie guzów neuroendokrynnych z rakami przewodu pokarmowego opisywano wielokrotnie [15]. Sugerowano nawet, że guz neuroendokrynnny należy traktować jako wskaźnik wyznaczający konieczność przeprowadzenia pełnej diagnostyki przewodu pokarmowego [16]. W opisywanym przypadku 2. zastanawiająca jest jednak lokalizacja usuniętych węzłów chłonnych w okolicy pnia trzewnego — bezpośrednio za żołądkiem — bardzo sugestywna dla ich związku z przebytą 6 lat wcześniej resekcją raka gruczolowego. Wskazuje to również na potrzeby obligatorycznej limfadenektomii przy resekcji żołądka z powodu guzów nowotworowych. Szybki postęp choroby (5 miesięcy) po drugiej laparotomii uświadamia jak niewiele wiadomo o naturalnej biologii tych rzadkich nowotworów.

Piśmiennictwo

1. Van Gompel JJ, Sippel RS, Warner TF i wsp. Gastrointestinal carcinoid tumors: factors that predict outcome. *World J Surg* 2004; 28: 387–392.
2. Pennazio M. Small-intestinal pathology on capsule endoscopy: tumors. *Endoscopy* 2005; 37: 1008–1017.
3. Saga T, Shimatsu A, Koizumi K i wsp. Morphological imaging in the localization of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors found by somatostatin receptor scintigraphy. *Acta Radiol* 2005; 46: 227–232.
4. Erlich R, Morrison C, Kim B i wsp. ANNA-2: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus in a patient with large-cell carcinoma of the lung with neuroendocrine features-correlation of clinical improvement with tumor response. *Cancer Invest* 2004; 22: 257–261.
5. Kikuchi H, Yamada T, Okayama A i wsp. Anti-Ri-associated paraneoplastic cerebellar degeneration without opsoclonus in a patient with a neuroendocrine carcinoma of the stomach. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2000; 91: 104–109.
6. Eggers SD, Salomao DR, Dinapoli RP i wsp. Paraneoplastic and metastatic neurologic complications of Merkel cell carcinoma. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 327–330.
7. Ikawa F, Kiya K, Uozumi T i wsp. Brain metastasis of Merkel cell carcinoma. Case report and review of the literature. *Neurosurg Rev* 1999; 22: 54–57.
8. Jacot W, Quantin X, Boher JM i wsp. Brain metastases at the time of presentation of non-small cell lung cancer: a multicentric AERIO analysis of prognostic factors. *Br J Cancer* 2001; 84: 903–909.
9. Sabo RA, Kalyan-Raman UP. Multiple intracerebral metastases from an islet cell carcinoma of the pancreas: case report. *Neurosurgery* 1995; 37: 326–328.
10. Hofler H, Stier A, Schusdziarra V i wsp. [Classification of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas and its therapeutic relevance]. *Chirurg* 1997; 68: 107–115.
11. Yao GY, Zhou JL, Lai MD i wsp. Neuroendocrine markers in adenocarcinomas: an investigation of 356 cases. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 858–861.
12. Fossmark R, Zhao CM, Martinsen TC i wsp. Dedifferentiation of enterochromaffin-like cells in gastric cancer of hypergastrinemic cotton rats. *Apmis* 2005; 113: 436–449.
13. Sugihara A, Nakasho K, Yamada N i wsp. Neuroendocrine differentiation of periodic-acid Schiff and Alcian blue-negative signet-ring cell-like cells and tubular adenocarcinoma cells within a gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 795–800.
14. Syder AJ, Karam SM, Mills JC i wsp. A transgenic mouse model of metastatic carcinoma involving transdifferentiation of a gastric epithelial lineage progenitor to a neuroendocrine phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 4471–4476.
15. Habal N, Sims C, Bilchik AJ. Gastrointestinal carcinoid tumors and second primary malignancies. *J Surg Oncol* 2000; 75: 310–316.
16. Prommegger R, Ensinger C, Steiner P i wsp. Neuroendocrine tumors and second primary malignancy—a relationship with clinical impact? *Anticancer Res* 2004; 24: 1049–1051.