

Rekomendacje diagnostyki i leczenia guzów neuroendokrynnych jajnika

Andrzej Szawłowski^{1, 4}, Mariusz Bidziński², Waclaw Śmiertka³, Beata Kos-Kudła^{4, 5},
Anna Nasierowska-Guttmejer^{4, 6}, Krzysztof Gawrychowski³

Recommendations for the diagnosis and treatment of neuroendocrine ovarian tumours

Wstęp

Nowotwory neuroendokryne (NET) rozwijają się najczęściej z komórek rozlanego systemu neuroendokrynnego (*diffuse endocrine system – DES*), zlokalizowanych w układzie pokarmowym i płucach. Guzy neuroendokryne jajnika są bardzo rzadką patologią tego narządu. Ich częstość występowania waha się w granicach 0,52-1,7% wszystkich NET w różnych doniesieniach [1-3]. Według zestawienia Modlina i wsp. [4], opartego na ponad 50-letniej analizie rejestrów amerykańskich ERG, TNCS i SEER, obejmującego prawie 14 tysięcy NET, nowotwory neuroendokryne zlokalizowane w jajniku wykryto w 131 przypadkach, co w wymienionych bazach danych wyniosło: 0,31%, 0,71%, 1,36% ogółu NET [4].

Obraz kliniczny

Guzy neuroendokryne jajnika manifestują się najczęściej dolegliwościami bólowymi, zlokalizowanymi w okolicy miednicy lub bólem w czasie defekacji [1, 2]. Wśród hormonalnie czynnych NET jajnika typowe objawy zespołu rakowiaka pojawiają się u około 30% chorych [2, 3]. Objawy te są zależne od wydzielania serotoniny (rzadziej wydzielanymi substancjami mogą być także ACH, histamina, dopamina, prostaglandyny, tachykininy i inne) [5]. Nasilenie tych objawów bywa bardzo zróżnicowane.

Opisywano nawet przypadki pierwotnego rakowiaka jajnika z ciężką niewydolnością zastawki trójdziennej, którą leczono z sukcesem, resekując guz pierwotny i wymieniając zajętą zastawkę [6]. Rzadziej opisywane są przypadki wydzielania innych hormonów, jak na przykład sekrecji gastryny przez NET jajnika [1].

Diagnostyka biochemiczna

Podstawą diagnostyki biochemicznej jest oznaczanie niespecyficznych i specyficznych markerów NET, uzależnione od występujących objawów klinicznych [5].

Niespecyficzne markery NET

Najczęściej oznaczanym niespecyficznym markerem NET jest chromogranina A (CgA), której stężenia są znacząco podwyższone w większości NET, jednak szczególnie wysokie wartości obserwuje się w zespole rakowiaka, gdzie stężenie CgA może być podwyższone od 100 do 1000 razy. CgA jest białkiem produkowanym, magazynowanym i uwalnianym z tkanek neuroendokrynnych. Jest ona czułym, ale niespecyficznym markerem w diagnostyce NET, ponieważ jest uwalniana z różnych typów guzów. CgA jest też ważnym markerem w monitorowaniu przebiegu choroby.

Innymi niespecyficznymi markerami mogą być: neurospecyficzna enolaza (NSE) oraz podjednostki alfa i beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG). Te ostatnie wykorzystywane są w diagnostyce guzów hormonalnie nieczynnych [5].

Specyficzne markery NET

Wśród specyficznych markerów NET jajnika najczęściej ocenia się stężenie metabolitu serotoniny, jakim jest kwas 5-hydroksyindoloocetowy (5-HIO). Oceny tej dokonuje się dwukrotnie w dobowej zbiórce moczu (DZM), po uprzednim przygotowaniu pacjentki diety wolną od produktów zawierających duże ilości serotoniny (np. pomidory, banany, kiwi, brzoskwinie, śliwki), którą stosuje się dwa dni przed planowanym badaniem. Fałszywie do-

¹ Klinika Onkologii, Oddział Chirurgii
Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

² Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych
Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

³ Klinika Onkologii, Oddział Ginekologii Onkologicznej
Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

⁴ Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych

⁵ Klinika Endokrynologii
Katedra Patofizjologii i Endokrynologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁶ Zakład Patologii
Szpital MSWiA w Warszawie

datnie wartości oznaczeń 5-HIO można zaobserwować po zastosowaniu niektórych leków (m.in. kortykotropiny, etanolu, imipraminy, inhibitorów monoaminooksydazy-MAO, fenotiazyny, aspiryny, izoniazydu, heparyny i metylodopy).

Gdy oznaczenia 5-HIO u chorych z zespołem raka wiaka są niejednoznaczne, wtedy oznaczenia stężeń serotoniny we krwi mogą okazać się pomocne, przy czym patognomiczne są dopiero stężenia wielokrotnie wyższe od zakresu wartości referencyjnych, stwierdzanych u osób zdrowych.

Kaltsas i wsp. [1] podają, że innymi specyficznymi markerami dla guzów NET jajnika są: peptyd zależny od parathormonu (PTHrP), proopiomelanokortyna (POMC) i peptyd kalcytoniny genowo-zależny (CGRP), jednak praktyczne zastosowanie, szczególnie tych ostatnich, jest ograniczone.

Diagnostyka obrazowa

Do podstawowych metod diagnostyki obrazowej, szczególnie ważnych, oprócz badania ginekologicznego, w formułowaniu wskazań do pierwotnego leczenia chirurgicznego należą:

- badanie ultrasonograficzne (USG), w tym ultrasonografia dopochwowa;
- komputerowa tomografia spiralna (KT) lub badanie rezonansu magnetycznego (MR).

Z badań pomocniczych w zależności od sytuacji klinicznej można wykonać: kolonoskopię i/lub badanie radiologiczne jelita grubego (wlew doodbytniczy), aby wykluczyć naciekanie przez ciągłość np. odbytnicy; urografię dla oceny topografii moczowodów, co jest ważnym elementem w trakcie leczenia operacyjnego/lub cystoskopię dla wykluczenia naciekania pęcherza moczowego.

Patologia guzów neuroendokrynych jajnika

Pierwotne NET jajnika występują rzadko w diagnostyce histopatologicznej, dlatego wymagają różnicowania z przerzutami złośliwych postaci NET z żołądka, wyrostka robaczkowego i jelita grubego.

Pierwotne NET jajnika dzieli się na następujące typy:

- 1) rak drobnokomórkowy, typ hiperkalcemiczny (*small cell carcinoma, hypercalcemic type*- SCC/HT);
- 2) rak drobnokomórkowy, typ płucny (*small cell carcinoma, pulmonary type* – SCC/PT);
- 3) rak wielkokomórkowy (*large cell neuroendocrine carcinoma* – LCNEC);
- 4) rakowiak (*carcinoid*).

Rak drobnokomórkowy, typ hiperkalcemiczny zwykle występuje u młodych kobiet (średnia wieku wynosi 24 lata). Przeważnie rozwija się on w jednym jajniku, rzadko obustronnie lub w postaci dziedzicznej. Rokowanie w tym typie raka jajnika jest złe. W około połowie przypadków rozpoznawany jest jako postać zaawansowana z przerzutami. Towarzyszy mu hiperkalcemia. W obrazie

mikroskopowym SCC/HT tworzy lite nacieki lub małe wyspy, struktury beleczkowe lub wstęgi. Komórki tego nowotworu zwykle są jednorodne, małe i okrągłe lub owalne z niewielką ilością cytoplazmy, hiperchromatycznym jądrem i jąderkiem. Podścielisko guza jest ubogie i włókniste, ale może być obrzęknięte lub myksoidne. W części przypadków może wystąpić składnik z dużej komórki typu epitelioidnego lub rabdomioidnego. W około 10% przypadków może być obecny nabłonek typu śluzowego. Rozpoznanie histopatologiczne SCC/HT należy potwierdzić badaniem immunohistochemicznym na obecność markerów nabłonkowych (keratyny, EMA) oraz neuroendokrynych (CgA, synaptofizyna, enolaza, *parathyroid hormone-related protein*). Dodatkowo stwierdza się ekspresję vimentyny, natomiast zwykle ujemna jest reakcja z desminą, alfa-inhibiną i S 100.

Rak drobnokomórkowy, typ płucny występuje w jajniku wyjątkowo rzadko. Zwykle pojawia się u kobiet w wieku okołomenopauzalnym lub pomenopauzalnym (średnia wieku wynosi 59 lat). Około 50% przypadków SCC/PT występuje w jajnikach obustronnie. Zwykle rozpoznawany jest w zaawansowanym stopniu i rokuje źle. Niekiedy u pacjentek występują objawy zespołów klinicznych, jak w zespole Cushing'a. SCC/PT zwykle tworzy guz o średnicy 13 do 14 cm (od 4,5 do 26 cm). Na przekroju guz jest lity, z obecnością struktur torbielowatych. Mikroskopowo stwierdza się utkanie z małych jednorodnych komórek o skąpej cytoplazmie i hiperchromatycznym jądrze. Zwykle obecne są liczne figury podziału i martwica. Dość często z SCC/PT współistnieją guzy rozwijające się z nabłonka powierzchni jajnika, zwykle rak endometrioidalny z metaplastją nabłonkowa lub śluzową. Badaniem immunohistochemicznym można stwierdzić ekspresję markerów nabłonkowych lub neuroendokrynych.

Rak wielkokomórkowy jajnika zwykle rozwija się między 22. a 77. rokiem życia (średnia wieku wynosi 48,5 lat), jako guz jednostronny. Rokowanie w przypadku LCNEC jest złe. LCNEC zwykle tworzy duży, lity, częściowo torbielowaty guz o średnicy od 9 do 30 cm (średnia wielkość 16,6 cm). Komórki nowotworu są duże lub średniej wielkości. Tworzą one sznury, struktury beleczkowe, wyspy lub wstęgi. Zwraca uwagę obecność martwicy i liczne figury podziału. Często LCNEC współistnieje z rakiem endometrioidalnym lub śluzowym, niekiedy o granicznej złośliwości. Rozpoznanie histopatologiczne należy potwierdzić badaniem immunohistochemicznym, z użyciem markerów nabłonkowych i neuroendokrynych (CgA, synaptofizyna).

Rakowiak jajnika występuje u kobiet w wieku 16-83 lat (średnia wieku wynosi 50,8 lat). Wyróżnia się trzy jego typy: komponent dojrzalego potworniaka, pierwotny rakowiak jajnika i przerzutowy rakowiak. Około 75% przypadków występuje pod postacią pierwszego wymienionego typu. Zwykle jest to guz jednostronny. Do 15% przypadków w drugim jajniku może wystąpić dojrzale potworniak pod postacią torbieli, guz typu śluzowego lub

Brennera. Istotne jest, iż około 1/4 do 1/3 przypadków przebiega z zespołem rakowiaka.

Pierwotny rakowiak jajnika występuje pod postacią 4 typów:

- 1) wyspowy,
- 2) beleczkowy,
- 3) śluzowy,
- 4) wole (*struma*).

Typ wyspowy przypomina NET, wywodzące się według podziału embriologicznego ze środkowego odcinka prajelita (*midgut*), a typ beleczkowy z przedniego (*foregut*) i tylnego (*hindgut*) odcinka prajelita [7]. Figury podziału występują w nich rzadko. Trzecią z wymienionych kategorii tworzy wariant śluzowy, przypominający rakowiaka wyrostka robaczkowego. Guzy te dzielą się na trzy podgrupy: wysoko zróżnicowany, atypowy i *adenocarcinoid*. W guzie wysoko zróżnicowanym występują komórki kubkowe (*goblet cell*), sześciennie lub walcowate. Naciekają podścielisko lub leżą w jeziorach śluzu. Atypowy śluzowy rakowiak tworzy struktury gruczołowe, sitowate lub drobnotorbielkowate ze średnią atypią jądrową. Trzecią wymienioną grupę tworzą postaci mieszane, złożone z rakowiaka i raka gruczołowego.

Czwarty typ pierwotnego rakowiaka (*struma carcinoid*) złożony jest z dwóch składników: wola pod postacią normotypowej tkanki tarczycy lub z gruczolaków/guzków pęcherzykowych oraz rakowiaka, głównie typu beleczkowego, czasem wyspowego lub śluzowego. Badanie immunohistochemiczne wykazuje ekspresję markerów neuroendokrynnych jak CgA, synaptofizyny, serotoniny i innych hormonów. W diagnostyce różnicowej, za przetrzutami zwłaszcza z układu pokarmowego przemawia obustronne zajęcie jajników, wieloogniskowość i obecność guzów poza jajnikiem.

Leczenie

NET jajnika należą do nowotworów litych i w tych przypadkach główną metodą leczenia była i jest chirurgia. Jako leczenie uzupełniające (adiuwantowe) stosuje się chemioterapię lub chemioradioterapię.

Wskazania do leczenia chirurgicznego

1. NET łagodny – wycięcie jajnika wraz z guzem (*ovariectomy*).
2. NET złośliwy – wycięcie macicy wraz z przydatkami i siecią większą (*extirpatio uteri cum adnexis et omentectomy*).

Wskazania do chemioterapii

Wskazaniem do stosowania chemioterapii uzupełniającej leczenie chirurgiczne są złośliwe postaci NET jajnika. Należy do nich szczególnie rak drobnokomórkowy (SCC/TH i PT), a także rak wielkokomórkowy (LCNEC), nawet we wczesnych stadiach klinicznego zaawansowania (rekomendacja IA) [8].

W przypadku postaci złośliwych (w tym postaci mieszanej – *adenocarcinoid*) zaleca się pierwotne leczenie chirurgiczne z następową chemioradioterapią.

Wśród leków chemicznych optymalnym programem leczenia jest program 2-lekowy: cisplatylna z etopozydem. Programy 3-lekowe (np. paklitaksel + karboplatyna + etopozyd) cechują się wysoką toksycznością (mielosupresja), przy podobnej skuteczności w sensie odpowiedzi na leczenie do programów 2-lekowych i dlatego nie są one rekomendowane [9].

Rokowanie

Raki drobnokomórkowe i wielkokomórkowe rokują źle (średni czas przeżycia: 11,2-14,5 miesiąca), dlatego wymagają leczenia skojarzonego dla poprawy przeżycia.

Rokowanie w pierwotnych rakowiakach jajnika, ograniczonych do narządu pierwotnego, jest zwykle dobre. Typ śluzowy, zwłaszcza postać mieszana (*adenocarcinoid*), wiąże się z gorszym rokowaniem.

Podsumowanie

NET jajnika to rzadkie nowotwory, dlatego zwykle rozpoznawane są dopiero na podstawie pooperacyjnego badania histopatologicznego. Jeśli jednak objawy kliniczne sugerują taki typ guza (np. guzy hormonalnie czynne) to wśród badań diagnostycznych przed leczeniem stosuje się oznaczanie markerów biochemicznych i badania obrazowe. Badania te mogą służyć również monitorowaniu leczenia. W diagnostyce biochemicznej wykorzystuje się oznaczenia niespecyficznych markerów, takich jak przede wszystkim chromogranina A (CgA), zaś wśród specyficznych markerów kwas 5-hydroksyindoloocetowy (5-HIO). Z badań obrazowych zastosowanie ma głównie ultrasonografia (w tym przezpochwowa) i komputerowa tomografia spiralna.

Leczenie, jak we wszystkich guzach litych, polega głównie na chirurgii z uzupełniającą chemioterapią, szczególnie w źle rokujących rakach drobnokomórkowych.

Prof. dr hab. med. Andrzej Szawłowski

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458-511.
2. Soga J, Osaka M, Yakuwa Y. Carcinoids of the ovary: an analysis of 329 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; 19: 271-80.
3. Somak R, Shramana M, Vijay S i wsp. Primary carcinoid tumor of the ovary: a case report. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277: 79-82.
4. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-9.

5. Kos-Kudła B, Bolanowski M, Handkiewicz-Junak D i wsp. Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Grupę Guzów Neuroendokrynych). *Endokrynologia Polska* 2008; 59: 41-56.
6. Bonaros N, Muller S, Bonatti J i wsp. Primary ovarian carcinoid heart disease curatively treated with a two-stage procedure. *Thoracic Cardiovasc Surg* 2007; 55: 467-9.
7. Kos-Kudła B, Szawłowski A. Guzy neuroendokryne. W: Jeziorski A, Szawłowski AW, Towpił E (red.), *Chirurgia onkologiczna*. Warszawa: PZWL; 2009, tom 4, rozdz. 52.
8. Tundr P, Fischerowa D, Povysil C i wsp. Primary pure large-cell neuroendocrine carcinoma of the ovary. *Pathol Res Practice* 2008; 204: 133-7.
9. Hainsworth JD, Spigel DR, Lithy S i wsp. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: A Minnie Perl Cancer Research Network Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3548-54.

Otrzymano i przyjęto do druku: 4 lutego 2010 r.