

Jurij Janež¹

Multipli neuroendokrini tumorji želodca – prikaz primera

Multiple Gastric Neuroendocrine Tumors – a Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: neuroendokrini tumorji želodca, kirurško zdravljenje, sistemsko zdravljenje

Neuroendokrini tumorji želodca so redki tumorji prebavil in predstavljajo manj kot 2 % polipoidnih lezij želodca. Pogosto jih odkrijemo naključno pri gastroskopiji, lahko pa povzročajo simptomatsko anemijo ali bolečine v trebuhu. Izvirajo iz enterokromafinim celicam podobnih celic in imajo znan maligni potencial. Lahko gre za solitarne ali multiple tumorje. Neuroendokrini tumorji želodca se lahko pojavljajo sporadično, lahko pa tudi v sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije tipa 1 ali sindroma Zollinger-Ellison. Zdravljenje neuroendokrinih tumorjev želodca obsega endoskopsko, kirurško in sistemsko zdravljenje. V prispevku predstavljamo klinični primer bolnika, ki je bil prvotno diagnostično obdelan v drugi ustanovi in nato kirurško zdravljen na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani.

ABSTRACT

KEY WORDS: neuroendocrine tumors of the stomach, surgical treatment, systemic treatment

Neuroendocrine tumors of the stomach are rare tumors representing less than 2% of polypoid lesions of the stomach. They are frequently discovered incidentally on endoscopic examination, but they can also cause symptomatic anemia or abdominal pain. Gastric neuroendocrine tumors are derived from enterochromaffin-like cells and they have a known malignant potential. Usually they are multiple and associated with multiple endocrine neoplasia type 1 or Zollinger-Ellison syndrome, but they can be sporadic as well. Treatment of gastric neuroendocrine tumors can be endoscopic, surgical or systemic. In this article, we present a case report of a male patient, who was surgically treated at the Department of abdominal surgery at the University medical centre in Ljubljana.

¹ Asist. dr. Jurij Janež, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jurij.janez@gmail.com

UVOD

Epidemiologija in etiologija

Neuroendokrini tumorji (NET) želodca predstavljajo manj kot 2 % polipoidnih lezij želodca (1). Izvirajo iz enterokromafinim celicam podobnih (angl. *enterochromaffin-like*, ECL) celic in imajo znan maligni potencial (2). Kljub znanemu malignemu potencialu imajo običajno majhno mitotsko aktivnost in rastejo počasi. Razdelimo jih lahko v tri skupine. Prvo skupino NET želodca povezujejo s kroničnim atrofičnim gastritisom in perniciozno anemijo (tip 1, 70–80 %), drugo s sindromom Zollinger-Ellison ali sindromom multiple endokrine neoplazije tipa 1 (MEN-1) (tip 2, 5 %), tretjo pa s sporadičnimi NET želodca (tip 3, 15–20 %). Tipa 1 in 2 NET želodca povezujejo s prekomernim izločanjem gastrina oz. hipergastrinemijo in postopno hiperplazijo celic ECL v želodcu, kar privede do hiperplastičnih lezij in manjših, pogosto multiplih karcinoidnih tumorjev v želodcu. Sporadični NET želodca (tip 3) se pojavljajo v odsotnosti hipergastrinemije, so bolj agresivni in imajo slabšo prognozo. NET želodca tipa 1 so običajno multipli, manjši od 1 cm v premeru in ne kažejo infiltrativnega vzorca rasti; omejeni so na sluznico oz. podsluznično plast. Najpogosteje zasevajo v bezgavke in jetra, in sicer v manj kot 2,5 %. NET želodca tipa 2 so večinoma multipli in manjši od 1 cm v premeru, večinoma so omejeni na sluznico in podsluznično plast. Ti tumorji so bolj agresivni kot NET želodca tipa 1, saj v 30 % zasevajo v bezgavke, v 10 % pa v jetra in v jetra v 10 %. NET želodca tipa 3 se pojavljajo sporadično kot solitarni tumorji, so bolj agresivni in imajo slabšo prognozo. Povprečno preživetje teh bolnikov je 28 mesecev. Pogosto jih odkrijemo zaradi simptomov krvavitve iz želodčne razjede ali bolečin v trebuhu, ob odkritju so običajno večji od 1,5 cm v premeru. Pogosto vraščajo preko podsluznične plasti v mišično plast stene želodca, lahko pa tudi preraščajo vse sloje stene

želodca in vraščajo v okolna tkiva in strukture (1).

Patohistološka razdelitev

NET želodca lahko patohistološko razdelimo povsem enako kot druge NET, ki nastanejo na drugih mestih v telesu. V grobem lahko NET želodca delimo na dobro in slabo diferencirane (1). Glede na klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije delimo NET v štiri skupine, in sicer na dobro diferencirane NET (karcinoidi), dobro diferencirane neuroendokrine karcinome (maligni karcinoidi), slabo diferencirane neuroendokrine karcinome in mešane eksokrine-endokrine tumorje (2). Maligni potencial NET določamo na osnovi števila mitoz ali določanja proliferacijskega indeksa Ki67 (2, 3).

Klinična slika in diagnostika

Klinična slika

NET želodca so večinoma asimptomatski, lahko pa povzročajo simptomatsko anemijo (1). Poleg tega lahko povzročajo tudi bolečine v zgornjem delu trebuha ali pa se kažejo z znaki krvavitve iz zgornjih prebavil, ki nastane iz želodčne razjede na mestu tumorja (3). Na splošno bolnike z NET prebavil delimo glede na hormonsko aktivnost tumorja v dve skupini: na hormonsko aktivne in hormonsko neaktivne. Klasični primer je karcinoid, ki predstavlja dve tretjini vseh tumorjev. V 30 % sprošča serotonin (lahko tudi histamin, tahikinin), v preostalih 60 % pa je hormonsko neaktiven. Klinična slika karcinoidov se zato v tretjini primerov kaže z znaki karcinoidnega sindroma (oblivanje z vročico, driska, krči v trebuhu, potenje, bronhospazem, palpitacije, pozneje tudi zapleti na srčni mišici). Pri bolnikih s karcinoidnim sindromom lahko pride do obsežnega sproščanja bioaktivnih produktov iz tumorja, kar vodi v smrtno nevarno stanje – karcinoidno krizo. Dolgotrajna prisotnost karcinoidnega sindroma lahko vodi v nastanek t. i. karcinoidnega srca (v 10 %), za katerega sta značilna fibrozna zadebelitev

endokarda (običajno desnega srca) ter stenoza trikuspidalne in/ali pulmonalne zaklopke (4).

Diagnostika

NET želodca pogosto odkrijemo naključno pri endoskopiji zgornjih prebavil (1). V diagnostiki in spremljanju bolnikov z NET se določajo tudi različni nevroendokrini markerji, najpogosteje kromogranin A (angl. *chromogranin A*, CgA) in sinaptofizin, poznani pa so še drugi biokemični markerji, in sicer 5-hidroksiindolacetna kislina (angl. *5-hydroxyindoleacetic acid*), CD56, nevronska specifična enolaza in beljakovina p53 (5). V vsakdanji klinični praksi se za spremljanje bolnikov z NET najpogosteje določa serumska koncentracija CgA, ki jo v serumu bolnikov z NET odkrijemo ne glede na hormonsko aktivnost tumorja (4). CgA je beljakovina, ki jo nevroendokrina celica potrebuje za gradnjo in sproščanje sekretornih granul. Vrednost CgA narašča s tumorskim bremenom, zato je pri metastatski bolezni zelo občutljiv. Ob zdravljenju padec ali več kot 30 % zmanjšanje izhodiščne vrednosti nakazuje daljše preživetje (4).

Za večje tumorje želodca se uporablja tudi endoskopski UZ, s katerim ocenimo globino vraščanja tumorja v steno želodca, vraščanje v sosednje strukture ter povečane regionalne bezgavke (5, 6). Od ostalih slikovnih preiskav se uporabljata še CT in MRI trebušnih organov ter scintigrafija somatostatinskih receptorjev z oktreatidom (Octreoscan) (7). Octreoscan je v diagnostiki NET najbolj občutljivejša samostojna slikovna preiskava, pozitiven rezultat pa napoveduje učinek zdravljenja z analogi somatostatina (4).

Zdravljenje

NET želodca brez oddaljenih zasevkov zdravimo primarno kirurško, metastatske ali recidivne tumorje pa s sistemsko terapijo (5). V njihovem sistemskem zdravljenju uporabljamo predvsem analoge somatosta-

tina, za ostale oblike sistemskega zdravljenja pa se odločamo na podlagi biološkega potenciala tumorja, klinične slike in razširjenosti bolezni (4).

Cilj zdravljenja NET želodca je popolna odstranitev tumorja (5). Tumorje, manjše od 2 cm, lahko pogosto odstranimo pri endoskopiji zgornjih prebavil (8). Za tumorje, večje od 2 cm, multiple tumorje (več kot šest tumorjev) oz. napredovale oblike NET želodca je pogosto potrebna bolj radikalna operacija z odstranitvijo dela želodca ali celotnega želodca ter področnih bezgavk (5, 9). Pri napredovalih oz. metastatskih NET želodca se uvede tudi sistemsko zdravljenje s kemoterapijo in analogi somatostatina. V zadnjem času uvajajo v zdravljenje napredovalih oblik NET tudi obsevanje in novejša tarčna zdravila, ki zavirajo angiogenezo (5).

PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

Bolnik, star 49 let, je bil s strani izbranega zdravnika napoten v našo specialistično ambulanto zaradi dogovora o nadaljnjem zdravljenju ugotovljenega malignega polipa želodca. Predhodno je bil zaradi slabosti in kolapsa diagnostično obravnavan v drugi ustanovi, kjer je bila v krvni sliki ugotovljena megaloblastna anemija. Endoskopija zgornjih prebavil (gastroskopija) je pokazala polip na mali krivini v korpusu želodca, patohistološko je šlo za adenokarcinom. Opravljena je bila tudi kolonoskopija, ki je pokazala notranje hemoroide, drugih patoloških sprememb na debelem črevesu niso ugotovili. UZ trebuha in RTG prsnih organov nista pokazala znakov za širjenje osnovne bolezni. Na UZ trebuha je bila vidna klinično nepomembna 13 mm velika enostavna cista v spodnjem polu desne ledvice. Bolnik je navajal normalen apetit, normalno prebavo, le shujšal je deset kilogramov v nekaj mesecih. Bolnik ni imel drugih pridruženih bolezni, le pred leti je bil operiran zaradi levostranskih ledvičnih kamnov. V naši ustanovi je opravil še CT trebušnih organov s kontrastom, ki je pokazal 9 mm

veliko hipervaskularno spremembo, ki se je bočila iz stene male krivine želodca v lumen; znakov širjenja osnovne bolezni v trebušni votlini ni bilo videti.

Bolnik je bil nato po predoperativni pripravi v naši ustanovi operiran. Napravljena je bila totalna gastrektomija z ezofagojejunano anastomozo po Rouxu. Okrevanje po operaciji je bilo brez posebnosti, tako da je bil bolnik sedmi dan po operaciji odpuščen v domačo oskrbo. Ob odpustu v domačo oskrbo smo mu priporočili postresekcijsko dieto, beljakovinske napitke, prejemal je preventivni odmerek nizkomolekularnega heparina skupaj 30 dni od operacije in mesečne aplikacije vitamina B12. Bolnikovo dokumentacijo smo po odpustu predstavili tudi na multidisciplinarnem konziliju za NET, kjer so svetovali redne kontrole v ambulanti za bolezen prebavil. Po operaciji smo bolnika spremljali na rednih ambulantnih kontrolah.

Patohistološki pregled odstranjenega želodca je pokazal, da gre za multiple NET želodca (karcinoide, šest tumorjev), ki so manjši od 1 cm, z nizkim proliferacijskim indeksom Ki-67 (< 1 %), brez atipij, brez invazije v mišično plast ter brez limfovaskularne invazije in se obnašajo benigno. V resekcijskih robovih ni bilo tumorske rasti (resekcija R0). Pregledanih je bilo 31 bezgavk, v nobeni ni bilo zasevkov.

RAZPRAVA IN ZAKLJUČKI

NET želodca so redki tumorji prebavil in predstavljajo manj kot 2 % polipoidnih lezij želodca (6). Večinoma gre za manjše tumorje, ki rastejo počasi. Pogosto jih odkrijemo naključno pri endoskopiji zgornjih prebavil oz. v sklopu diagnostike simptomatske anemije. Glede na posamezen tip in patohistološke lastnosti se lahko obnašajo povsem benigno, lahko pa so visoko maligni in zasevajo najpogosteje v področne bezgavke in v jetra (7). NET želodca tipa 1 in 2 pogosto odkrijemo naključno in jih večinoma lahko odstranimo pri endoskopiji zgornjih preba-

vil. Pri izbranih bolnikih s številnimi in ponavljajočimi NET tipa 1 pride v poštev odstranitev antruma želodca (antrektomija), kar zmanjša maso celic, ki izločajo gastrin, s tem pa se zmanjša stimulus za proliferacijo ECL-celic. Pri bolnikih z NET želodca tipa 3 oziroma pri napredovalih NET kombiniramo kirurško in sistemsko zdravljenje s kemoterapijo (6). Pri napredovalem NET so pogosto potrebne multivisceralne resekcije, kar pomeni, da je pri operaciji potrebno odstraniti del želodca ali celoten želodec ter sosednje organe, v katere tumor vrašča (7). Cilj kirurškega zdravljenja je popolna odstranitev tumorja z negativnimi mikroskopskimi kirurškimi robovi (resekcija R0). V primeru neradikalne operacije oziroma kirurško neodstranljivega tumorja se poslužujemo dodatnega zdravljenja z analogi somatostatina, kemoterapije, radioterapije in novejših tarčnih zdravil (zaviralci angiogeneze) (4, 5, 7). Bolnike je potrebno redno spremljati; tudi pri bolnikih po popolni kirurški odstranitvi tumorja se priporoča redno sledenje (9).

Pri našem bolniku je CT trebušnih organov pred operacijo pokazal 9 mm veliko polipoidno spremembo, ki je izraščala iz male krivine želodca in je bila patohistološko opredeljena kot žlezni rak oz. adenokarcinom. Na podlagi lege in patohistološkega izvida opisanega tumorja smo se odločili za odstranitev celotnega želodca (totalna gastrektomija) z odstranitvijo področnih bezgavk (regionalna limfadenektomija).

Pri operaciji smo opravili totalno gastrektomijo z regionalno limfadenektomijo ter rekonstrukcijo prebavne cevi po Rouxu. V resekcijskih robovih ni bilo ostankov tumorja (resekcija R0), v vseh pregledanih bezgavkah ni bilo zasevkov. Patohistološki izvid je pokazal, da gre za šest manjših NET z nizkim proliferacijskim indeksom (Ki67 < 1 %), ki se obnašajo benigno. Za našega bolnika pomeni kirurško zdravljenje dokončno zdravljenje in glede na benigno naravo tumorjev ni potrebe po dopolnilnem sistemskem zdrav-

ljenju. Prognoza je dobra in glede na benigno naravo tumorjev je verjetnost za ponovitev bolezni zelo majhna. Bolnika smo redno spremljali na ambulantnih kontrolah in je po dobrem letu od operacije brez znakov za recidiv bolezni.

LITERATURA

1. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. NANETS treatment guidelines – well differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas*. 2010; 39: 735–52.
2. Okita N, Kako K, Takahari D, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer*. 2011; 14 (2): 161–5.
3. Durczynski A, Sporny S, Szymanski D, et al. Clinical experience in surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Pol Przegl Chir*. 2010; 82 (4): 212–8.
4. Moltara ME, Ocvirk J. Neuroendokrini tumorji prebavil. *Onkologija*. 2011; 15 (2): 88–92.
5. Li TT, Qiu F, Qian ZR, et al. Classification, clinicopathologic features and treatment of gastric neuroendocrine tumours. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (1): 118–25.
6. Shaib YH, Rugge M, Graham DY, et al. Management of gastric polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11 (11): 1374–84.
7. Svorcan P, Djordevic J, Maksimovic B. A rare gastric carcinoma – neuroendocrine tumors. In: Ismaili N, ed. *Management of gastric cancer*. Reka: InTech; 2011. p. 129–46.
8. Kubota K, Okada A, Kuroda J, et al. Neuroendocrine carcinoma of the stomach: a case study. *Case Rep Med*. 2011 (2011): 1–3.
9. Christopoulos C, Papavassiliou E. Gastric neuroendocrine tumours: Biology and management. *Ann Gastroenterol*. 2005; 18 (2): 127–40.

Prispelo 15. 9. 2015