NEUROENDOKRINI TUMOR REKTUMA – PRIKAZ JEDNOG BOLESNIKA

Nataša Zdravković¹, Živa Živić¹, Vesna Grbović², Radojica Stolić³¹Interna klinika, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac²Centar za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac³Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

NEUROENDOCRINE TUMOR OF THE RECTUM - A CASE REPORT

Nataša Zdravković¹, Živa Živić¹, Vesna Grbović², Radojica Stolić³¹Internal Clinic, Clinical Center “Kragujevac”, Kragujevac, Serbia²Center of Physical Therapy and Rehabilitation, Clinical Center “Kragujevac”, Serbia³Faculty of Medicine, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

SAŽETAK

Neuroendokrini tumori predstavljaju čestu klinički enigmatsku grupu tumora, koja potiče od ćelija difuznog neuroendokrinog sistema. Incidenca pojave neuroendokrinih tumora rektuma iznosi 0,86 na 100.000 stanovnika.

U našem radu prikazan je pacijent od 58 godina, koji je gastroenterologu upućen zbog povremenog nadimanja trbuha i pozitivnog nalaza na testu fekalnog okultnog krvarenja. Gornjom endoskopijom dijagnostikovana je ulceracija u bulbusu duodenuma, koja objašnjava pozitivnost na okultno krvarenje. Kolonoskopijom je na desetom centimetru rektuma nađena sesilna polipoidna promena veličine 15 milimetara. Patohistološki nalaz pokazao je da je reč o intersticijskom kolitisu, bez elemenata malignih ćelija. Kompjuterizovana tomografija male karlice pokazala je tumorsku promenu u predelu rektuma koja je infiltrisala zid rektuma, bez propagacije u okolne strukture i bez uvećanih limfnih nodusa. Imunohistohemijski nalaz pokazao je da je reč o dobro diferentovanom neuroendokrinom tumoru, sa invazijom lamine muscularis propriae i pozitivnim bojenjem na hromogranin A i neuron specifičnu enolazu, a jedarni antigen Ki 67 bio je 17%. Vrednosti hromogranina A u serumu bile su tri puta veće od normalnih. Petnaest meseci posle hirurške resekcije tumora kompjuterizovana tomografija abdomena pokazala je multiple lezije u jetri. Octreoscan (scintigrafija somatostatinskih receptora) potvrdio je multiple lezije u jetri sa ekspresijom somatostatinskih receptora.

Prikazan je redak slučaj tumora, nespecifično dijagnostikovano, koji u vreme postavljanja dijagnoze i pored svoje veličine i infiltracije u mišićno tkivo, nije imao udaljene metastaze.

Ključne reči: neuroendokrini tumori; rektum; receptori, somatostatini.

UVOD

Neuroendokrini tumori predstavljaju klinički enigmatsku grupu tumora, koja potiče od ćelija difuznog neuroendokrinog sistema. Prema savremenoj WHO (od engl. World Health Organization) klasifikaciji razlikujemo čiste i mešovite neuroendokrine tumore, koji dalje razvijaju patohistološki koncept tipičnih i atipičnih karcinoida (1). Pojam karcinoid uveo je Obendorfer 1907. godine (2), a odnosio se na tumore creva koji su manje agresivni od adenokarcinoma, a agresivniji od adenoma

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors are a frequent and clinically enigmatic group of tumors originating from the cells of diffuse neuroendocrine system. The incidence of neuroendocrine tumors of the rectum is 0.86 per 100,000 people.

In our paper, the patient was 58 years old, sent to a gastroenterologist because of intermittent abdominal bloating and positive findings on a fecal occult test. Upper endoscopy diagnosed an ulcer in the duodenal bulb, which explained the positivity of the fecal occult test. Using colonoscopy at 10th centimeter in the rectum a sessile polypoid resizing of 15 millimeters was found, and the histopathologic findings showed that it was an interstitial colitis, without the elements of malignant cells. Computed tomography of the pelvis showed a lesion in the rectal region that had infiltrated the wall of the rectum without propagation to the surrounding structures and with no enlarged lymph nodes. Histopathological material was sent to immunohistochemistry, which showed that it were well-differentiated neuroendocrine tumors, with the invasion of the lamina muscularis propria and positive staining for chromogranin A and neuron-specific enolase, and the nuclear antigen Ki-67 was 17%. The values of chromogranin A levels in serum were three times higher than normal. 15 months after the tumor was removed surgically, computerized tomography scan showed multiple lesions in the liver. Octreoscan (somatostatin receptor scintigraphy) confirmed multiple lesions in the liver with the expression of somatostatin receptors.

A rare case of tumor was shown, diagnosed in a non-specific way, that at the time of diagnosis, despite its size and infiltration into the muscle tissue did not have distant metastases.

Key words: neuroendocrine tumors; rectum; receptors, somatostatin.

iste lokalizacije. Endokrinološke manifestacije ovih tumora prepoznao je Rapport 1948. (3) sa izolovanjem serotonina iz seruma, a Lembeck 1953. godine (1–3) dokazuje serotonin u ćelijama ilealnog karcinoida. Serotonin se razgrađuje u jetri i plućima enzimom monoamino-oksidaza (MAO) i izlučuje mokraćom u vidu 5 hidroksi-indolsirćetne kiseline (5 HIAA) koji je glavni metabolit serotonina i predstavlja najbrži metabolički test za otkrivanje karcinoidnih tumora (4).

Primena imunohistohemije kao metode za detekciju opštih markera neuroendokrine diferencijacije ćelija tumora omogućava brže postavljanje dijagnoze ovih tumora. Najčešće korišćeni citoplazmatski markeri jesu neuron-specifična enolaza i PGP9.5, dok su opšti markeri iz sekretornih granula, hromogranin A i sinaptofizin (4). Specifične karakteristike tumorskih ćelija zahtevaju primenu imunohistohemijskog bojenja. Tumori koji proizvode i luče hormone klinički se prezentuju endokrinim sindromom i nazivaju se funkcionalni tumori. Tumori koji ne proizvode hormone, ili ih proizvode ali ih ne luče u cirkulaciju, nazivaju se klinički nefunkcionalni tumori (5). Step en ekspresije jedarnog antigena Ki-67 u ćelijama koje se dele predstavlja nezavisni prediktor biološkog ponašanja tumora i preživljavanja pacijenata. Određivanje proliferativnog indeksa (PI) važan je parametar za donošenje odluke o načinu lečenja pacijenata (6).

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent od 58 godina upućen je gastroenterologu zbog povremenog nadimanja trbuha i pozitivnog nalaza na testu fekalnog okultnog krvarenja. Reč je o dugogodišnjem hipertoničaru koji prima redovnu terapiju i Cardipirin 100 miligrama. Laboratorijske analize (kompletna krvna slika, faktori hemostaze i tumorski markeri) bile su u referentnim vrednostima, a kardiološki status stabilan. Gornja endoskopija pokazala je plitku ulceraciju u bulbusu duodenuma, veličine oko 0,5 centimetara, prekrivenu fibrinom. Test na *Helicobacter pylori* bio je pozitivan, uključena je eradikacija. Ehotomografski nalaz abdomena pokazao je svetliji parenhim jetre i pankreasa, a ostali nalaz bio je u granicama normale. Urađena je totalna kolonoskopija i na 10. centimetru od anokutane linije nađena je sesilna polipoidna promena veličine 15 milimetara, intaktne sluznice (slika 1). Ostala sluznica kolona bila je uredna.

Slika 1. Polip rektuma (neuroendokrini tumor rektuma)

Patohistološki nalaz biopsirane promene ukazivao je na to da je reč o intersticijskom kolitisu, bez elemenata malignih ćelija. Kompjuterizovana tomografija abdomena i male karlice pokazala je tumorsku promenu u predelu rektuma koja je infiltrisala zid rektuma, ali bez propagacije u okolne strukture i bez uvećanih limfnih nodusa. Ostali nalaz kompjuterizovane tomografije bio je u granicama normale. Zbog toga je patohistološki materijal poslat na imunohistohemiju koja je pokazala da je u pitanju dobro diferentovan G2 neuroendokrini tumor, sa invazijom *laminae muscularis propriae* i pozitivnim bojenjem na hromogranin A i neuron-specifičnu enolazu, a jedarni antigen Ki 67 bio je 17%. Vrednosti hromogranina A u serumu bile su 250 mikrograma po litru, što su tri puta veće vrednosti od normalnih za osobe muškog pola. Pacijentu je posle dve nedelje hirurški uklonjena tumorska promena. Kontrolne kolonoskopije posle šest i 12 meseci pokazale su uredan endoskopski nalaz. Vrednosti hromogranina A u šestom mesecu bile su u okviru referentnih vrednosti, u 12. mesecu 100 mikrograma po litru, a u 15. mesecu 150 mikrograma po litru, zbog čega je ponovo urađena kolonoskopija. Nalaz je bio uredan. Urađen je radiografski nalaz pluća koji je takođe bio uredan. Međutim, kompjuterizovana tomografija abdomena pokazala je multiple lezije u jetri. Tada je pacijent upućen na Institut za endokrinologiju u Beogradu gde je urađena scintigrafija somatostatinskih receptora koja je potvrdila multiple lezije u jetri sa ekspresijom somatostatinskih receptora (slika 2).

Slika 2. Scintigrafija somatostatinskih receptora (Octreoscan): propagacija bolesti u jetru

DISKUSIJA

Incidenca pojave neuroendokrinih tumora rektuma iznosi 0,86 na 100.000 stanovnika. Oni čine 18% svih neuroendokrinih tumora, a oko 27% svih neuroendokrinih tumora lokalizovano je u gastrointestinalnom traktu. Poslednjih godina uočava se porast incidence rektalnih neuroendokrinih tumora, ali se smatra da je to delimično posledica kolonoskopskog skrininga kolorektalnog karcinoma i polipektomija svih polipa uočenih kolonoskopskim pregledom. Prosečna starost pacijenata s

neuroendokrinim tumorom rektuma iznosi oko 56 godina, što je slučaj i sa našim pacijentom. Pokazuje se da je ova populacija bolesnika znatno mlađa u trenutku dijagnoze od drugih pacijenata s neuroendokrinim tumorom (7).

Soga je 2005. godine analizirao 1.914 pacijenta s malim (manjim od 10 mm) neuroendokrinim tumorima u gastrointestinalnom traktu. Uočeno je da je 10,6% pacijenata u trenutku dijagnoze imalo metastaze, a od rektalnih metastaze je imalo njih 9,7%. Petogodišnje preživljavanje u celoj seriji iznosilo je 96,7% (8). Naš pacijent je tek u 15. mesecu od postavljanja dijagnoze razvio udaljene metastaze. Saito i sar. su pokazali primer submukozne promene od 7 mm u rektumu koja je dala pararektalne metastaze u okolne limfne čvorove, za razliku od našeg pacijenta, kod koga je promena bila dvostruko veća, bez pararektalnih metastaza u regionalne limfne noduse (9). Onogawa i sar. su opisali slučaj rektalnog karcinoida veličine 13 mm s pararektalnim metastazama koje su uklonjene zajedno sa uočenom promenom i pacijent nije imao komplikacije u naredne dve godine (10). Incidenca pararektalnih metastaza iznosi 1,5–3,4%, pa se smatra da većinu tih promena treba rešavati lokalnom ekscizijom, s tim da se prethodno utvrdi eventualna proširenost u limfne noduse (11).

Neuroendokrini tumori rektuma su retki, a njihovi simptomi, dijagnostika i terapijski tretman razlikuju se u poređenju sa ostalim neuroendokrinim tumorima i adenokarcinomima creva. Često se neuroendokrini tumori kolona pogrešno dijagnostikuju, kao i u našem slučaju, pa su terapijski tretmani samim tim različiti (12). Kato i sar. su opisali slučaj pacijenta s polipoidnom promenom u rektumu kod koga je patohistološki nalaz opisao ćelije adenokarcinoma. Posle resekcije u materijalu je pronađeno preklapanje ćelija adenokarcinoma i karcinoida, zbog čega je bitno da se svaki deo uklonjenog polipa iz kolona pošalje na patohistološku obradu (13).

ZAKLJUČAK

Prikazani slučaj neuroendokrinog tumora nije specifičan. Pozitivan nalaz stolice na fekalno okultno krvarenje protumačen je kao mikroskopsko krvarenje iz ulcerativne promene u bulbusu duodenuma. Patohistološki nalaz polipoidne promene u rektumu ukazivao je na zapaljensku promenu. Kompjuterizovanom tomografijom karlice opisana je tumorska promena koja infiltriše zid rektuma. Imunohistohemijskom analizom potvrđeno je da je reč o neuroendokrinom tumoru, koji i pored svoje veličine i infiltrativnog rasta nije dao udaljene metastaze.

LITERATURA

1. Kloppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth P. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007; 451(Suppl 1): S9–27.
2. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dunndarms. *Frankf Zschr Pathol* 1907; 1: 426–30. (in German)
3. Rapport MM, Green AA, Page IH. Serum vasoconstrictor, serotonin: isolation and characterization. *J Biol Chem* 1948; 176: 1243–51.
4. Feldman JM, O'Dorisio TM. Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med* 1986; 81: 41–8.
5. Liu C, Crawford JM. The gastrointestinal tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds. *Robins and Cotran Pathologic basis of disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 797–875.
6. Damjanović S, Micev M, Petakov M, Đuranović S, Macut Đ. *Gastroenteropankreatični neuroendokrini tumori, dijagnostika i lečenje*. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2011.
7. Kawahara M, Kammori M, Kanauchi H, et al. Immunohistochemical prognostic indicators of gastrointestinal carcinoid tumors. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 140–6.
8. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 2005; 103: 1587–95.
9. Saito T, Ikenaga M, Yasui M, et al. A case of 7 mm rectal carcinoid with lymph node metastasis. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009; 36: 2251–3.
10. Onogawa S, Tanaka S, Kitadai Y, et al. Small rectal carcinoid with lymph node metastasis diagnosed prior to treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 195–7.
11. Tomoda H, Furusawa M, Hayashi I, Okumura K. A rectal carcinoid tumor of less than 1 cm in diameter with lymph node metastasis: a case report and a review of the literature. *Jpn J Surg* 1990; 20: 468–71.
12. Vogelsang H, Siewert JR. Endocrine tumours of the hindgut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 739–51.
13. Kato M, Nishida T, Tsutsui S, et al. Collision tumor of a carcinoid and carcinoma in the rectum]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2010; 107: 61–9. (in Japanese)