

Zasevni jetrni gastrinom

Gastrinoma of the liver

Pavel Skok*

Ključne besede: Zollinger-Ellison sindrom, gastrinom, jetrne novotvorbe – sekundarne

Izvleček. Gastrinom je tumor, ki sta ga prvič opisala kirurga Zollinger in Ellison leta 1955. Osnovna značilnost te bolezni je endokrini tumor prebavil, ki izloča gastrin, prekomerno izločanje želodčnega soka in ponavljajoče se razjede želodca, dvanajstnika in začetnega dela tankega črevesa. Prikazan je primer 49-letne bolnice, pri kateri smo leta 1982 ugotovili dva jetrna tumorja, velika 10 in 6 cm, ležeča v desnem in levem jetrnem režnju, in razjedo dvanajstnika. Ob eksplorativni laparatomiji je bil odvzet vzorec jetrnega tkiva, ki je bil patohistološko opredeljen kot metastatičen, drobnocelični epitelijski tumor z organoidnim endokrinim vzorcem, ki je morfološko ustrezal tumorjem serije APUD. Z imunohistokemičnimi barvanji smo dokazali gastrinom. Vrednosti gastrina v serumu so 10-krat presegle normalne vrednosti. Bolnica je odklonila vse oblike nadaljnjega zdravljenja. V naslednjih letih smo jo večkrat zdravili konzervativno zaradi zapletov razjed. Zadnja tri leta jo zdravimo ambulantno zaradi vztrajnih drisk.

Key words: Zollinger-Ellison syndrome, gastrinoma, liver neoplasms – secondary

Abstract. The gastrinoma was first described by the surgeons Zollinger and Ellison in 1955. The basic characteristics of this disease include an endocrine gastrin-secreting tumor of the gastrointestinal tract, gastric hypersecretion and recurrent gastric, duodenal and jejunal ulcers. The author reports on a 49-year-old female patient in whom a duodenal ulcer and two liver tumors, 10 and 6 cm in diameter, involving the right and the left lobe, respectively, were diagnosed in 1982. A liver biopsy specimen, obtained during explorative laparotomy, was defined histologically as a metastatic small-cell epithelial tumor with an organoid endocrine pattern. Its morphological pattern was that of a tumor of series. A gastrinoma was verified by immunohistochemical staining. Serum gastrin levels exceeded the normal range by 10 times. The patient refused any further treatment. In the following years, she received several conservative treatments for sequelae of her ulcer disease. For the past three years she has been treated on an out-patient basis, mostly for chronic diarrhea.

Uvod

Gastrinom je redek tumor, ki sodi med hormonsko aktivne tumorje prebavil (1–4). Mednje sodijo še inzulinom, glukagonom, vipom, somatostatinom in polipeptidomi trebušne slinavke. Sestavljeni so iz hormonsko aktivnih celic ter izločajo enega ali več hormonov. Zanje je značilno, da niso sestavljeni iz normalnih, zrelih endokrinih celic, pa tudi ne izvirajo neposredno iz njih. Prevladuje domneva, da izvirajo iz skupne pluripotentne matične celice. Prav ta sposobnost matične celice razlaga dejstvo, da se lahko diferencirajo v poljubno vrsto specializiranih celic. Te vrste tumorjev najdemo ponavadi v trebušni slinavki, lahko pa tudi v drugih delih prebavil. Endokrine tumorje prebavne cevi imenujemo ponavadi po tistem hormonu, ki ga v glavnem izločajo.

Gastrinom je med endokrinimi tumorji trebušne slinavke po pogostosti tik za inzulinom (3, 4). Bolezen imenujemo po obeh avtorjih, ki sta jo opisala, tudi Zollinger-Eliso-

*As. Pavel Skok, dr. med, Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.

nov sindrom. Gastrinom se v 90 % primerov pojavi v trebušni slinavki, v 5 % v dvanajstniku, v ostalih primerih pa drugje v prebavilih (3–5). V 70 % primerov se pojavlja množično in v 25 % v okviru multiple endokrine neoplazije tipa I (MEN I) (3, 4, 6). Po naravi je lahko benignen ali malignen, v 60 do 80 % primerov so ob ugotovitvi tumorja prisotni tudi že zasevki v bližnjih bezgavkah in jetrih. Gastrinomi so lahko veliki od nekaj milimetrov do 20 centimetrov, vendar velikost ni nujno povezana z izraženostjo klinične slike (3, 4).

Ime je dobil po hormonu, ki ga izloča, to je gastrinu. G celice, ki izločajo gastrin, se normalno nahajajo v sluznici preddvora želodca in sluznici dvanajstnika. V Langerhansovih otočkih odraslega človeka jih običajno ni, prisotne pa so v plodovi trebušni slinavki, kar pojasnjuje dejstvo, da se zato najpogosteje pojavijo prav v tem organu. Gastrinom, ki je sestavljen iz celic, podobnih celicam G, izloča nenadzorovano in neodvisno od fizioloških dražljajev različne vrste gastrinov. Tumorske celice gastrinoma lahko izločajo poleg tega hormona tudi druge, kot so npr. inzulin, adrenokortikotropni hormon, polipeptidi trebušne slinavke in drugi polipeptidi.

Klinična slika Zollinger-Ellisonovega sindroma je zlasti posledica čezmernega in nenadzorovanega izločanja želodčne kisline, zaradi povečane in prekomerno aktivne mase parietalnih celic.

Namen prikaza naše bolnice je opozoriti na klinično sliko tega redkega tumorja, na diagnostični postopek, ki je potreben za potrditev kliničnega suma na takšno bolezen in njen potek, ki je lahko, kot v primeru naše bolnice, zelo dolgotrajen.

Prikaz primera

Sedaj 49-letno bolnico smo leta 1982 sprejeli na interni oddelek zaradi bolečin v žlički in pod desnim rebrom. Od leta 1978 smo jo zdravili zaradi peptične razjede dvanajstnika. Težave so se leta 1982 stopnjevale, kljub redni uporabi zdravil. V zadnjih mesecih je pogosto odvajala mehko, tekoče blato.

Med zdravljenjem smo endoskopsko ponovno ugotovili razjedo dvanajstnika. Pri ultrazvočnem pregledu trebuha smo ugotovili dve hiperehogeni, cistični tvorbi, eno premera 10 cm v desnem jetrnem režnju in drugo, premera 6 cm v levem jetrnem režnju. Rezultati krvnih in biokemičnih preiskav so bili v mejah normale, prav tako tudi vrednosti tumorskih označevalcev. S slikovnimi preiskavnimi metodami nismo potrdili boleznih črevesja. Pri bolnici smo opravili jetrno biopsijo, vendar patohistološki izvid ni docela pojasnil narave opisovanih sprememb. Bolnico smo predstavili na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, na konziliju za mezenhimske tumorje. Priporočena je bila eksplorativna laparotomija za histološko opredelitev tumorjev in ocenitev operabilnosti omenjenih sprememb v jetrih. Ob operaciji smo odvzeli vzorec tkiva za histološko preiskavo. Patohistološki izvid je potrdil tumorske spremembe v jetrih kot metastatičen, drobnocelični epitelijski tumor z organoidnim endokrinim vzorcem, ki je histološko ustrezal tumorjem serije APUD (angl. *Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*). Z imunohistokemičnimi barvanji smo potrdili, da gre za gastrinom. Mesta primarnega tumorja nismo ugotovili. Bolnici smo določili vrednosti gastrina v serumu, ki so 10-krat presegle normalne vrednosti (normalne vrednosti 25–115 pg/ml). Sklep konzilija je bil, da je zdravljenje metastaz tovrstnih tumorjev sicer smiselno, vendar glede na nahajanje v obeh jetrnih režnjih izredno tvegano in dvomljivo. Bolnica je po premisleku odklonila vse nadaljnje oblike zdravljenja.

Ponovno smo jo sprejeli na interni oddelek po sedmih letih, leta 1989, zaradi izrazite slabokrvnosti, s koncentracijo hemoglobina 43 g/l. Bolnica je povedala, da je nekaj dni pred sprejemom odvajala črno, smolnato blato. Endoskopsko smo ponovno ugotovili razjedo dvanajstnika. V širokem in tankem črevesu z endoskopskimi in rentgenološkimi kontrastnimi preiskavnimi metodami nismo ugotovili sprememb, ki bi lahko bile vzrok krvavitve iz prebavil. Med zdravljenjem je prejela transfuzije, za druge oblike zdravljenja pa se ni odločila. Tudi takrat smo jo predstavili na konziliju na Onkološkem inštitutu, ki je svetoval spremljanje kliničnega poteka.

Bolnico smo bolnišnično zdravili še leta 1992, zaradi desnostranskega plevralnega izliva in slabokrvnosti. Opravili smo punkcijo plevralnega prostora in pri tem odstranili 1000 ml tekočine. Citološki pregled tekočine ni potrdil prisotnosti malignih celic. Z ultrazvočno preiskavo trebuha smo ugotovili povečanje obeh sprememb v desnem in levem jetrnem režnju. Zadnja tri leta se bolnica zdravi le ambulantno, v ospredju so bolečine pod desnim rebri in občasne driske. Prejema zaviralce protonske črpalke, preparate folne kisline in železa ter injekcije vitamina B₁₂. Kontrolne vrednosti gastrina v serumu 20-krat presegajo normalne vrednosti. Opravila je kontrolne CT-preiskave zgornjega trebuha in ultrazvočne preglede jeter. Obe slikovni metodi sta potrdili izrazito povečanje tumorskega procesa v obeh jetrnih režnjih. Zadnja ultrazvočna kontrola je pokazala, da tumor zajema skoraj celotna jetra. Preiskavo smo opravili z ultrazvočnim instrumentom HDI® 3000 (ATL – *Advanced Technology Laboratories*), uporabili smo ultrazvočno sondo s frekvenčnim območjem 2–4 MHz (slika 1, slika 2, slika 3 in slika 4).



Slika 1. Cističen tumor, zasevek gastrinoma v desnem jetrnem režnju.



Slika 2. Cističen tumor; zasevek gastrinoma v levem jetrnem režnju.



Slika 3. Del zasevka v desnem jetrnem režnju.



Slika 4. Prikaz ožiljenosti dela tumorja z metodo barvnega, energijskega žilnega prikaza.

Razpravljanje

Klinično sliko, v kateri prevladuje prekomerno izločanje želodčne kisline, ponavljajoče se razjede želodca, dvanajstnika in zgornjega dela tankega črevesa ter tumor trebušne slinavke, ki ne izloča inzulina, sta prvič opisala leta 1955 kirurga Zollinger in Ellison (1, 2). Bolezen imenujemo od takrat tudi Zollinger-Ellisonov sindrom. Leta 1967 sta Gregory in Tracy ugotovila hormon, ki ga ta tumor izloča, in ga označila kot gastrin (5). Razen v trebušni slinavki lahko gastrinom najdemo tudi v dvanajstniku, takrat je pogosto povezan z MEN I. V primeru MEN I morajo biti prisotni tudi hiperplazija ali adenom občitnic, adenom hipofize in endokrini tumorji trebušne slinavke (gastrinom, inzulinom, redkeje drugi) (3, 4, 6). MEN I je prisotna pri 25–30 % bolnikov z gastrinomom. Gastrinom je le pri 0,1 % bolnikov z razjedami v prebavilih vzrok ponavljanja le-teh (5). Natančnih podatkov o pogostosti in pojavnosti ni (5).

Etiologija gastrinoma je neznana. Mnenja se zlasti razhajajo pri tem, ali hormonsko aktivni tumorji prebavil nastanejo iz pluripotentnih matičnih celic ali v primeru tumorjev trebušne slinavke iz Langerhansovih otočkov. Gastrinom, kot neuroendokrini tumor izloča nekatere vrste gastrinov. Pojem neuroendokrini označuje lastnost endokrinih celic, da izločajo hormone, ki jih najdemo v značilnih endokrinih organih, ali peptide, ki jih najdemo v živčevju. Embriološko izvirajo hormonsko aktivne celice prebavil iz nevalne vreče, iz katere se razvijejo tudi celice hipotalamusa, hipofize, češarike, perifernih in osrednjih nevronov, celice C ščitnice, celice občitnic in sredice nadledvične žleze. Vse našteje celice imajo sposobnost prevzemanja aaminskih prekurzorjev in njihove dekarbok-

silacije, kar jih uvršča v celice sistema APUD (3, 4). Pri večini bolnikov z gastrinomom (75 %) je v trebušni slinavki en sam tumor, bistveno redkeje pa najdemo takšen tumor v steni dvanajstnika. Redkost so gastrinomi, ki ležijo v želodcu, zgornjem delu tankega črevesa, mezenteriju, v jajčnikih ali jetrih (5). Zlasti gastrinomi dvanajstnika so pogosto tako majhni, da jih ob operacijah lahko prezremo.

Osnovna značilnost gastrinoma kot neuroendokrinega tumorja je nenadzorovana tvorba in sproščanje gastrina. Tumorska celica je izgubila sposobnost skladiščenja svojega hormona in ga nenadzorovano izplavlja v krvni obtok. Razumljivo je torej, da je znotrajcelična koncentracija hormonov oz. količina skladiščenega hormona v tumorskih celicah majhna, če primerjamo te celice s tistimi, ki v normalnih okoliščinah tvorijo in izplavljajo hormon.

Povišana koncentracija gastrina v serumu vodi v pomnožitev parietalnih celic želodca in povečano izločanje želodčne kisline. Gastrinom označujemo tudi kot ulcerogeni tumor, saj so temeljna značilnost tega obolenja ponavljajoče se razjede, tudi na neznanih mestih (1–5). Pogosti zapleti ulkusne bolezni so krvavitve iz razjed in njihovo predrtje.

Najpogostejši klinični simptomi pri bolnikih s Zollingerjem-Ellisonovim sindromom so bolečine v trebuhu, bruhanje, vztrajne driske in izločanje maščob v blatu. Sum na gastrinom nam morajo vzbuditi zlasti bolnikovi podatki o ponavljajočih se razjedah in vodnih driskah, ki se pogosto pojavljajo v poznih nočnih ali zgodnjih jutranjih urah. Driska je posledica stalnega draženja in vnetja sluznice tankega črevesa zaradi nizkega pH črevesne vsebine. Izločanje maščob v blatu je običajno posledica inaktivacije lipaze trebušne slinavke in motenega delovanja žolčnih soli.

V diagnostičnem postopku je najpomembnejša določitev koncentracije gastrina v serumu in ocena izločanja želodčnega soka. Koncentracija gastrina v serumu je običajno močno povišana (tudi 1000-krat). Hipergastrinemija je lahko povezana tudi z nekaterimi drugimi boleznimi, kot so atrofični gastritis, nezadostno delovanje ledvic in hiperplazija celic G želodčnega preddvora, kar moramo upoštevati pri vrednotenju gastrinemije. Mnenja avtorjev o uporabnosti metode meritve izločanja želodčnega soka v bazalnih pogojih in po spodbujanju so deljena (3, 4). Za dokončno potrditev gastrinoma, je smiselno opraviti test s sekretinom (5, 7). Pri bolnikih, ki jim intravenozno vbrizgamo sekretin, spremljamo v rednih minutnih intervalih koncentracijo gastrina v serumu. Pri skoraj vseh bolnikih v 2–10 minutah po vbrizganju sekretina ugotovimo paradokсно izplavljanje gastrina iz tumorja, to pomeni porast koncentracije za več kot 100 % v primerjavi z bazalnimi vrednostmi (5). Pri vrednotenju tega testa je treba opozoriti, da lahko pri bolnikih, ki imajo že bazalno močno povišane vrednosti, ta porast gastrina tudi izostane.

Če smo z laboratorijskimi diagnostičnimi postopki gastrinom potrdili, moramo s slikovnimi diagnostičnimi metodami ugotoviti tudi mesto nahajanja tumorja. Pri tem najpogosteje uporabljamo endoskopske preiskavne metode, endoskopski ultrazvok in ultrazvočne preiskave trebuha (4, 5, 8). V diagnostičnem postopku so uporabne metode tudi CT-preiskava trebuha, magnetno resonančno slikanje in angiografija. Če z naštetimi preiskavnimi metodami ne ugotovimo gastrinoma, je učinkovita metoda scintigrafija somatostatinskih receptorjev (4, 5, 9, 10). Metoda temelji na lastnosti endokrinih tumorjev preba-

vil, da imajo na membrani tumorskih celic receptorje somatostatina. Po vbrizganju označenega analoga somatostatina lahko scintigrafsko dokažemo tumorje, ki imajo te receptorje izražene na celicah. Tudi s to metodo pa ne moremo potrditi tumorjev, ki so manjši kot 5 mm (5). Prednost metode je nedvomno v tem, da lahko v primeru malignega tumorja odkrijemo tudi oddaljene zasevke.

Naravni potek gastrinoma je zelo raznolik, nanj pomembno vpliva hitrost rasti zasevkov, v manjši meri pa velikost primarnega tumorja (4, 5). V literaturi so opisani bolniki, ki so kljub številnim zasevkom preživeli več kot 10 let po odkritju gastrinoma (5). Zdravljenje gastrinomov je običajno kirurško in simptomatsko (3, 4, 5). Cilj kirurškega zdravljenja je odstranitev gastrinoma, vendar je metoda uspešna le v 20–40 % primerov (4, 5). Pri simptomatskem zdravljenju skušamo učinkovito zavreti izločanje želodčne kisline. Zlasti uspešni so zaviralci protonske črpalke, kot so omeprazol, pantoprazol in lansoprazol (5, 11, 12). Gastrinome lahko zdravimo tudi s kemoterapevtiki (streptozocinom in doksorubicinom) ali analogi somatostatina (npr. octreotid) (4, 5, 9, 10, 13, 14). S kemoterapevtiki želimo upočasniti rast tumorja in zasevkov. Učinkovitost zdravljenja z analogi somatostatina lahko ocenimo šele po 3 mesecih (5). Kot možnost zdravljenja se omeñajo v literaturi tudi kemoembolizacija tumorja, uporaba interferona alfa in tudi nekatere druge oblike zdravljenja, ki pa so še v poskusni fazi (5, 13).

Sklep

Čeprav je res, da hormonsko aktivni tumorji prebavil s stališča razširjenosti niso pomemben zdravstveni problem, pa bistveno krñijo kakovost življenja teh bolnikov. Nedvomno je treba na takšne bolezni pomisliti nekoliko pogosteje in klinični sum v ciljanem diagnostičnem postopku ovreči ali potrditi.

Zahvala

Avtor se zahvaljuje dr. Petru Borinu, predstojniku Oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo Splošne bolnišnice Maribor, za posluš in razumevanje pri delu.

Literatura

1. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumors of pancreas. *Ann Surg* 1955; 142: 709–28.
2. Ellison EH, Wilson D. The Zollinger-Ellison syndrome: reappraisal and evaluation of 260 registered cases. *Ann Surg* 1964; 160: 512–8.
3. Mrevlje F. Gastrointestinalni hormoni in hormonsko aktivni tumorji trebušne slinavke. In: Kocijančič A, eds. *Endokrinologija*. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 1987; 190–200.
4. Mrevlje F. Gastrointestinalni hormoni in hormonsko aktivni tumorji prebavil. In: Kocijančič A, Mrevlje F, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: EWO, 1993; 402–407.
5. Arnold R. Zollinger-Ellison syndrom (Gastrinom). In: Hahn EG, Riemann JF, eds. *Klinische Gastroenterologie*. New York: Georg Thieme Verlag, 1996; 780–4.
6. Pipeleers-Marichal M, Somers G, Willems G, et al. Gastrinomas in the duodenum of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. *New Engl J Med* 1990; 322: 723–7.
7. Lamers LB. Clinical usefulness of the secretin provocation test. *J Clin Gastroenterol* 1981; 3: 255–9.

8. Rösch Th, Lightdale CJ, Botet JF, et al. Localisation of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *New Engl J Med*, 1992; 326: 1721–26.
9. Arnold R, Frank M, Kajdan U. Management of gastroenteropancreatic endocrine tumors: the role of somatostatin analogues. *Digestion* 1994; 55: 11–23.
10. Scherübl H, Bäder M, Fett U, et al. Somatostatin – receptor imaging of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Gastroenterology* 1993; 105: 1705–9.
11. Lamberts CBH, Lind WT, Moberg S, Jansen BMJ, Olbe J. Omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome. *New Engl J Med* 1984; 310: 758–61.
12. McArthur KE, Collen MJ, Maton PN, et al. Omeprazole: effective convenient therapy for Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1985; 88: 939–44.
13. Von Schrenk T, Howard TJ, Doppman HL, et al. Prospective study of chemotherapy in patients with metastatic gastrinoma. *Gastroenterology* 1988; 94: 1326–34.
14. Saltz L, Trochanowsky G, Buckley M, et al. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and non – functional neuroendocrine tumors. *Cancer* 1993; 72: 244–8.

Prispelo 14. 11. 1996