

## Charakterystyka rakowiaków w materiale Katedry i Zakładu Patomorfologii w Zabrze SUM w Katowicach

Characteristic features of carcinoids diagnosed in Department  
of Pathomorphology SUM in Zabrze

Adrian Smędowski<sup>1</sup>, Anna Leopold<sup>1</sup>, Katarzyna Stęplewska<sup>2</sup>

### STRESZCZENIE

#### WSTĘP

Rakowiak (carcinoid) jest nowotworem neuroendokrynnym rozwijającym się w różnych narządach organizmu. Zachorowalność na rakowiaka wynosi około 1-2 przypadki na 100 000 osób na rok.

#### MATERIAŁ I METODY

Celem pracy była charakterystyka grupy rakowiaków, rozpoznanych w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii SUM w Zabrze w latach 1993-2008, pod względem podtypów histopatologicznych. W przygotowaniu pracy wykorzystano analizę preparatów histopatologicznych, oceniając typ rakowiaków.

#### WYNIKI

- Przeanalizowano 61 przypadków rakowiaków
- Średni wiek pacjentów wynosił  $52,5 \pm 13,6$  (43 kobiety, 18 mężczyzn)
- W badaniu histopatologicznym rozpoznano 34 typowe i 16 atypowych rakowiaków oskrzeli oraz 9 inwazyjnych i 1 nieinwazyjny rakowiak w zakresie układu pokarmowego
- W badanych przypadkach występuje zależność pomiędzy typem rakowiaka a lokalizacją oraz zdolnością do dawania przerzutów, jak również pomiędzy lokalizacją a parametrami morfologii krwi obwodowej

#### ADRES

##### DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Katarzyna Stęplewska  
Katedra i Zakład Patomorfologii  
41-800 Zabrze, ul. 3 Maja 13/15  
tel. 32 2714994 / 32 3704541  
e-mail: kstemplek@poczta.onet.pl

Ann.Acad.Med.Siles. 2009, 63, 4, 46-52

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny  
w Katowicach  
ISSN 0208-5607

#### WNIOSKI

Rakowiak jest rzadko rozpoznawanym typem nowotworu. Typ histologiczny, lokalizacja w organizmie oraz wiek i płeć pacjenta determinują klinikę tego nowotworu.

#### SŁOWA KLUCZOWE

rakowiak, oskrzela, przewód pokarmowy, przerzuty

## ABSTRACT

## INTRODUCTION

Argentaffinoma (Carcinoid) is neuroendocrine neoplasm being able to develop in different organs of the body. The morbidity rate is taking out about 1 - 2 cases to 100 000 persons per year.

## MATERIAL AND METHODS

The aim of this study was to describe characteristic features of carcinoids' group diagnosed in Institute of Pathomorphology in Zabrze. This research was based on analysis of 61 histopathological slides. In preparations a type of carcinoids were being assessed.

## RESULTS

- 61 cases were analysed (43 from women, 18 from men)
- In the examination there were recognised 34 typical and 16 atypical carcinoids of bronchi and 9 invasive and 1 noninvasive carcinoid within the scope of the digestive system
- The medium age of patients amounted to  $52.5 \pm 13.6$
- In studied cases a relation is appearing between the type of the carcinoid and the location and with presence of metastases and also the location and the district blood count

## CONCLUSIONS

Carcinoid is a rarely recognised type of neoplasm. Histologic type, location in the body and the age and sex of the patient determine the clinic features of this neoplasm.

## KEY WORDS

carcinoid, bronchus, digestive tract, metastases

## WSTĘP

Rakowiak (carcinoid) jest nowotworem neuroendokrynnym wywodzącym się z komórek enterochromafinowych (Kultchitsky'ego) [1]. Może rozwijać się w różnych narządach organizmu. Zachorowalność na rakowiaka wynosi około 1-2 przypadki /100 000 osób na rok.

U osób do 50 roku życia zachorowalność jest dwukrotnie większa wśród kobiet, powyżej tego wieku u mężczyzn [2], a wyjątek stanowi jedynie rakowiak wyrostka robaczkowego, gdzie zawsze częściej chorują kobiety [3].

Najczęstszą lokalizacją rakowiaka są kolejno [1,4,5]:

- przewód pokarmowy ~ 67%
  - jelito cienkie (jelito kręte) 25%
  - wyrostek robaczkowy 12%
  - odbytnica 14%
- układ oddechowy ~ 25%
- rzadko: grasica, przełyk, trzustka, wątroba i drogi żółciowe, nerka, krtań, piersi, miednica mniejsza, skóra

Obecnie nazwa „rakowiak” budzi wiele kontrowersji. Przyjmuje się, że prawidłowo mianem rakowiaka (carcinoid) można określić jedynie nowotwory wywodzące się z prajelita środkowego (midgut) - jelita cienkiego, wyrostka robaczkowego i wstępnicy, wydzielające dodatkowo serotoninę. Dla zmian wywodzących się z prajelita przedniego i tylnego stosuje się obecnie nazwę guzów neuroendokrynnych [6].

W leczeniu rakowiaków wykorzystuje się poza metodami chirurgicznymi analogi somatostatyny, interferon alfa i radioterapię, wpływające nie tylko na zahamowanie objawów klinicznych, ale także rozwój samego guza [7].

## MATERIAŁ I METODY

Przeanalizowano 61 przypadków pacjentów z rakowiakami (43 kobiety i 18 mężczyzn) badanych w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii SUM w Zabrzu w latach 1993-2008.

10 przypadków pochodziło z przewodu pokarmowego, 50 z oskrzeli, 1 z guza przerzutowego do kanału kręgowego o pierwotnej lokalizacji w oskrzelach. Średni wiek pacjentów wynosił  $52,5 \pm 13,6$  lat. Analizie poddano preparaty histopatologiczne barwione rutynowo hematoksyliną i eozyną oceniając typ rakowiaków wg klasyfikacji WHO z uwzględnieniem następujących kryteriów histopatologicznych wprowadzonych w 2000 roku [8,9,10,11]:

- w obrębie oskrzeli
  - C. atypicum – ogniska martwicy, 2-10 mitoz/mm<sup>2</sup>
- w obrębie jelita cienkiego
  - C. invasivum – średnica > 1 cm, naciekanie błony podśluzowej lub przerzuty
- w obrębie jelita grubego
  - C. invasivum – średnica > 2 cm, naciekanie otrzewnej lub przerzuty
- w obrębie wyrostka robaczkowego
  - C. invasivum – średnica > 2 cm, naciekanie błony mięśniowej właściwej, > 2 mitoz/10 pól widzenia (400x)

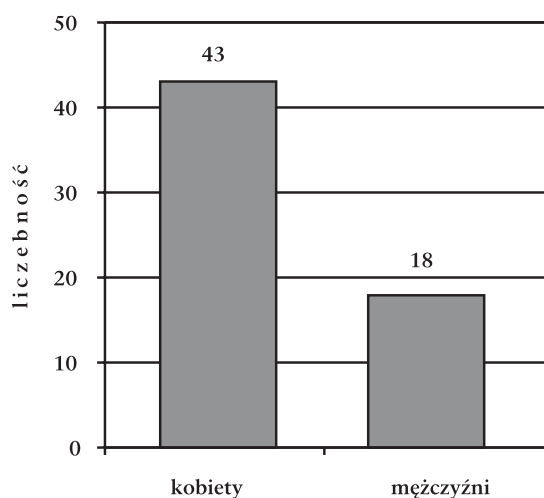
Badania immunohistochemiczne wykonano z użyciem przeciwciała monoklonalnego Ki67 (M7240) firmy DAKO z zastosowaniem metody trójstopniowej ABC (Avidyn-Biotyn-Complex). Procedura reakcji immunohistochemicznych była zgodna z instrukcjami producenta. Jako dodatknią kontrolę zastosowano do oceny ekspresji Ki67 tkankę migdałka podniebiennego. Podczas oceny mikroskopowej analizowano liczbę dodatnich reakcji (w postaci ciemnobrązowo zabarwionych jąder komórkowych) na 1000 komórek rakowiaka pod dużym powiększeniem (x400). Wynik podano w procentach jako liczbę jąder komórkowych z dodatnią reakcją na 100 analizowanych komórek. Oceny reakcji dokonywał zespół dwóch osób. Do analizy wykorzystano także dane kliniczne pacjentów.

W opracowaniu statystycznym wyników wykorzystano program Statistica 8.0 i następujące testy: test t dla prób niezależnych oraz test U-Manna Whitneya.

## WYNIKI

W grupie badanej były 43 kobiety i 18 mężczyzn. Najliczniej reprezentowanym przedziałem wiekowym (21 pacjentów) był przedział między 51 a 60 rokiem życia, przy średnim wieku pacjentów 52,5 lat (ryc.1 i 2), 4 pa-

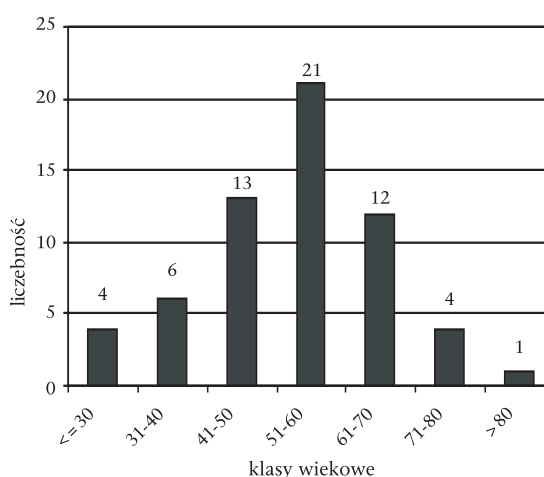
cientów pochodziło z klasy wiekowej poniżej 30 lat, a 1 powyżej 80. Liczba rozpoznawanych rakowiaków na przestrzeni lat 1993-2008



Rycina 1. Liczebność grupy wg płci

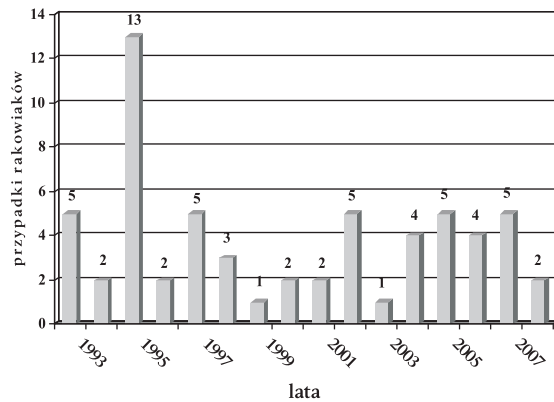
Figure 1. Abundance of the group according to the sex

kształtowała się średnio na poziomie 3,8 przypadków/rok, wykazując duże zróżnicowanie – od 1 przypadku w latach 1999 i 2003 do 13 w 1995 roku (ryc.3). Spośród 51 rakowiaków oskrzeli, 34 prezentowało cechy rakowiaka typowego (fot.1), a 17 atypowego (fot.2). W grupie 10 rakowiaków przewodu pokarmowego w 9 przypadkach rozpoznano rakowiaka inwazyjnego (fot.3 i 4), a w 1 przypadku nieinwazyjnego. Rozkład typów histopatologicznych w grupie rakowiaków - ryc.4.



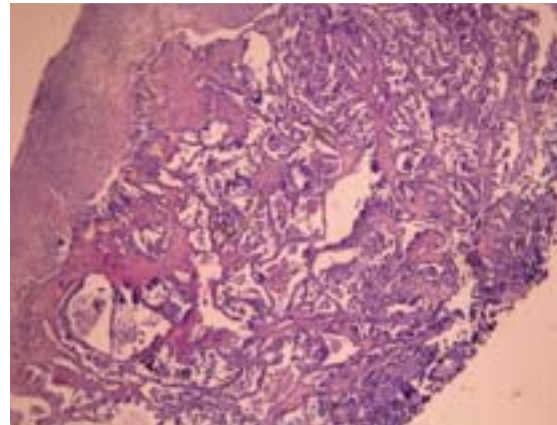
Rycina 2. Liczebność grupy wg wieku

Figure 2. Abundance of the group according to the age



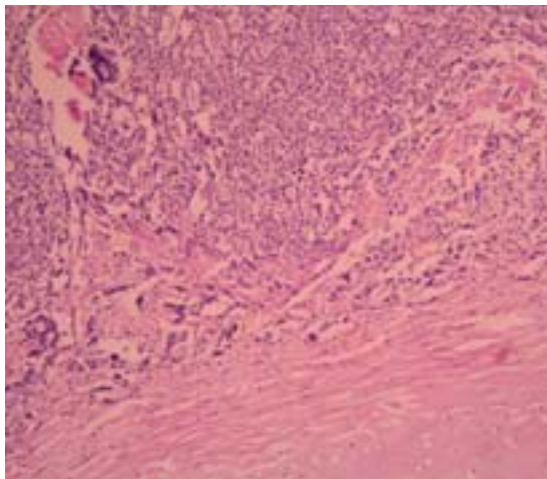
**Rycina 3.** Częstość rozpoznawania rakowiaków w latach 1993 – 2008

**Figure 3.** Frequency of recognizing carcinoids in years 1993 – 2008



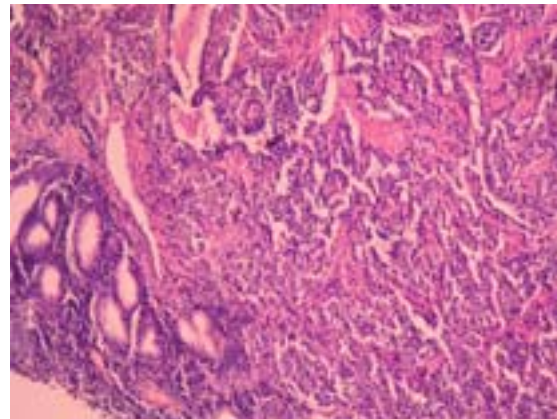
**Fotografia 3.** Rakowiak inwazyjny jelita krętego, barwienie H-E, 40x

**Photo 3.** Invasive carcinoid of ileus, staining H-E, 40x



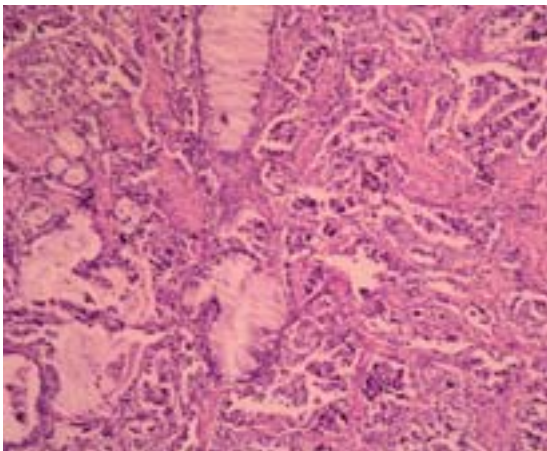
**Fotografia 1.** Rakowiak typowy, barwienie H-E, 100x

**Photo 1.** Typical carcinoid, staining H-E, 100x



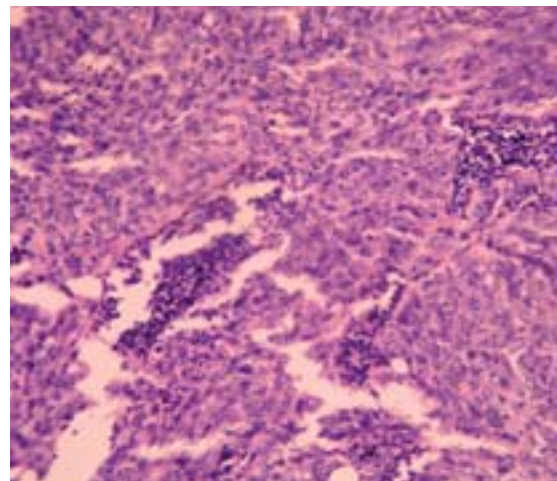
**Fotografia 4.** Rakowiak inwazyjny w polipie żołądka, barwienie H-E, 100x

**Photo 4.** Noninvasive carcinoid in gastric polyp, staining H-E, 100x



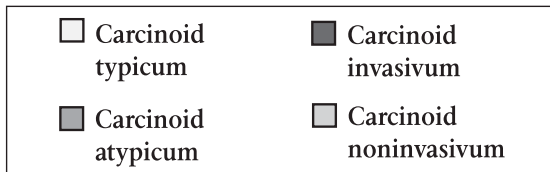
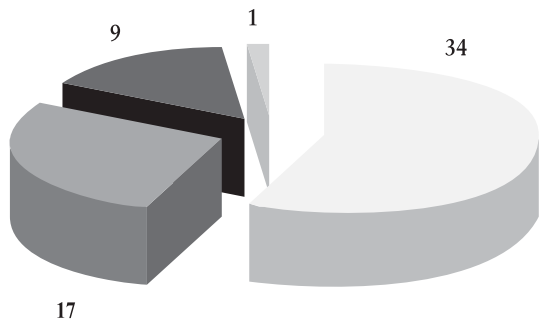
**Fotografia 2.** Rakowiak atypowy, barwienie H-E, 100x

**Photo 2.** Atypical carcinoid, staining H-E, 100x



**Fotografia 5.** Przerzuty rakowiaka atypowego do węzła chłonnego, barwienie H-E, 100x

**Photo 5.** Lymph node, metastases of atypical carcinoid, staining H-E, 100x



Rycina 4. Rozkład typów histopatologicznych w grupie rakowiaków

Figure 4. Histopathological types of carcinoids

Średni wiek w grupie kobiet wynosił 52,2 lat, a w grupie mężczyzn 53,2 lat i nie różnił się istotnie statystycznie (tabela I).

Wykazano natomiast istotną statystycznie różnicę pomiędzy wiekiem pacjentów z rozpoznaniem rakowiakiem oskrzeli (50,5 lat), a rakowiakiem przewodu pokarmowego (61,8 lat) (tabela II).

Lokalizacja rakowiaka (oskrzela lub przewód pokarmowy) miały wpływ na niektóre badane parametry krwi obwodowej, istotne statystycznie różnice wykazano dla wartości RBC, Hb, MCHC, MCV (tabela III).

wiek kobiet	wiek mężczyzn	p
52,2 ± 13,5 lat	53,2 ± 14,5 lat	0,8

Tabela I – Zależność pomiędzy wiekiem a płcią

Table I – Relation between age and sex

wiek-oskrzela	wiek-p. pokarmowy	p
50,5 ± 12,3	61,8 ± 15,9	0,01

Tabela II. Zależność pomiędzy wiekiem a lokalizacją rakowiaków

Table II. Relation between age and the location of carcinoids

parametry	p. pokarm	oskrzela	p
RBC	3,2450	4,33727	0,033676
WBC	4,9500	6,64545	0,366302
Hb	9,6500	13,00909	0,017766
Hct	37,1500	40,18182	0,535261
MCV	108,5000	95,71818	0,049314
MCH	28,5500	30,17273	0,265956
MCHC	26,4000	31,67273	0,020076

Tabela III. Zależność pomiędzy lokalizacją rakowiaków a parametrami morfologii krwi obwodowej

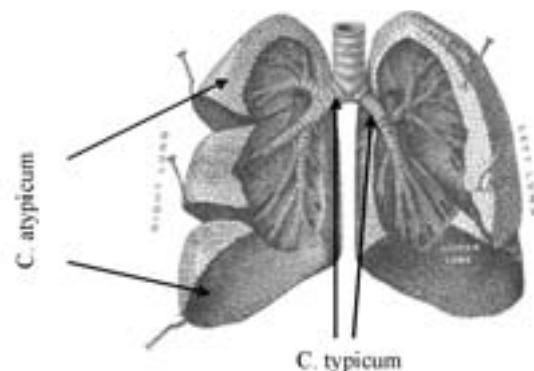
Table III. Relation between location of carcinoids and parameters of the district blood count

W badanych przypadkach występuje istotna zależność pomiędzy typem rakowiaka a lokalizacją w oskrzelach (tabela IV, ryc. 5). Odległe przerzuty stwierdzano jedynie w przypadku rakowiaków atypowych oskrzeli (fot.5).

Lokalizacja C. typicum – średni kod	Lokalizacja C. atypicum – średni kod	p
1,441	1,773	0,02

Tabela IV. Zależność pomiędzy typem rakowiaków oskrzeli a lokalizacją (kod 1 – oskrzele główne, kod 2 – poza oskrzelem głównym)

Table IV. Relation between type of carcinoids of bronchi and location (code 1 – main bronchus, code 2 – besides main bronchus)



Rycina 5. Lokalizacja rakowiaków oskrzeli z uwzględnieniem ich typu

Figure 5. Location of carcinoids of bronchi including their type

## DYSKUSJA

W 1838 roku Merling jako pierwszy opisał nowotwór strukturalnie przypominający rakowiaka [5,12,13]. W 1867 roku Langhans opisał guz jelita cienkiego odpowiadający dzisiejszym kryteriom rakowiaka [5,13,14]. Jednak pierwszy szczegółowy opis makro i mikroskopowy podał w 1888 roku Lubarsch [5,13,15]. Nazwa „rakowiak” po raz pierwszy zastosował w roku 1907 Oberndorfer. „*Karzinoide*” miał oznaczać guz przewodu pokarmowego mniej agresywny niż gruczolakorak [5,13,16]. Obecnie nazwy tej używać się powinno dla zmian wywodzących się z prajelita środkowego wydzielających serotoninę, w praktyce jednak często używa się jej w szerszym znaczeniu [6]. Rok 2000 przyniósł zaproponowaną przez WHO zmianę klasyfikacji rakowiaków dzieląc je na podtypy w zależności od cech histopatologicznych, uzależnione to było od różnic w przebiegu klinicznym i stosowanego leczenia [17,18].

W latach 1993 – 2008 rozpoznano w Zakładzie Patomorfologii w Zabrze 61 rakowiaków, biorąc pod uwagę rozpiętość czasową (15 lat) jest to liczba niewielka (3,8 przypadków/rok), co pokrywa się z roczną rozpoznawalnością w innych ośrodkach [19]. Średni wiek pacjentów 52,5 lat również odpowiada cytowanemu w literaturze charakterystycznemu przedziałowi wiekowemu dla występowania tego nowotworu (między 40 a 60 rokiem życia) [19,20] i jest wyraźnie niższy niż dla raka płuc. Występowanie dwóch szczytów (pomiędzy 15 a 25 i 65 a 75 rokiem życia) [21] zachorowania na rakowiaka powoduje dużą rozpiętość wieku w chwili postawienia rozpoznania - najmłodszy pacjent miał 21 lat, najstarszy 82, co również obserwuje się w innych ośrodkach (pomiędzy 23 a 67, 17 a 69) [19,20]. W badanej grupie stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 2,4:1, co jest zgodne z doniesieniami o częstszej zapadalności kobiet [19,20,22]. W oskrzelach dominującym jest rakowiak typowy (68%), co stanowi wartość niższą niż w analizowanej literaturze (~90%) [22]. Dominującą lokalizacją rakowiaków oskrzeli jest płuco prawe (w szczególności środkowy płat) [20,23]. W badanych przypadkach rakowiaki atypowe zlokalizowane są bardziej obwodowo niż typowe. W analizowanej literaturze nie wykazano jednoznacznej zależności pomiędzy typem rakowiaka a lokalizacją w oskrzelach

[20,22], z wyjątkiem jednego źródła, które podobną zależność opisuje [24]. Niższe wartości wybranych parametrów morfologii krwi obwodowej u pacjentów z guzami przewodu pokarmowego, można tłumaczyć częstszymi epizodami obfitych krwawień z guza niż w przypadku rakowiaków oskrzeli. W badanej grupie rakowiaków oskrzeli przerzuty występowały tylko w przypadkach rakowiaków atypowych, co jednak nie jest dowodem na brak potencjału przerzutowego rakowiaków typowych, które również (bardzo rzadko) mogą dawać odległe przerzuty [25].

## WNIOSKI

1. Rakowiak jest rzadko występującym nowotworem neuroendokrynnym, w latach 1993 – 2008 rozpoznano średnio 3,8 przypadków w skali rocznej.
2. Wiek pacjentów w grupie mężczyzn i kobiet nie różni się w sposób istotny, przy czym występuje duże zróżnicowanie wieku w chwili postawienia rozpoznania – najmłodszy pacjent miał 21 lat, najstarszy 82. Rakowiaka częściej diagnozowano u kobiet.
3. W obrębie układu oddechowego przeważają rakowiaki typowe, a w obrębie przewodu pokarmowego rakowiaki inwazyjne. W badanej grupie rakowiaki typowe lokalizują się w pobliżu oskrzeli głównych, rakowiaki atypowe bardziej obwodowo.
4. Zmianom zlokalizowanym w oskrzelach w porównaniu do zmian pochodzących z przewodu pokarmowego towarzyszą:
  - a. wyższe wartości RBC, Hb, MCHC
  - b. niższe wartości MCV.
5. W badanej grupie przerzuty rakowiaków oskrzeli stwierdzano jedynie w przypadkach rakowiaków atypowych.
6. Im starsi pacjenci, tym rakowiak częściej występuje w obrębie przewodu pokarmowego.

## PODZIĘKOWANIA

Autorzy składają serdeczne podziękowania za pomoc w powstaniu pracy Panu Prof.dr hab. n.med. Wojciechowi Rokickiemu oraz Panu Prof.dr hab.n.med. Jerzemu Kozielskiemu.

## PIŚMIENICTWO

1. Modlin I.M., Kidd M., Latich I., Zikusoka M.N., Shapiro M.D.: Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717.
2. Lips C.J., Lentjes E.G., Hoppener J.W.: The spectrum of carcinoid tumours and carcinoid syndromes. *Ann. Clin. Biochem.* 2003; 40: 612.
3. Stinner B., Rothmund M.: Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2005; 19: 729.
4. Modlin I.M., Shapiro M.D., Kidd M.: An analysis of rare carcinoid tumors: clarifying these clinical conundrums. *World J. Surg.* 2005, 29, 92.
5. Mielczarek P.; Bałaj M.; Bogdanowicz E.; Morawska L.: Carcinoid of the Appendix. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2003; 12, 6: 825-832
6. Solcia E., Kloppel G., Sobin L.H. i wsp.: Histological typing of endocrine tumors. WHO classification of endocrine tumors. New York, Springer-Verlag, 2000.
7. Szczelbowska D.: Diagnostics and treatment of neuroendocrine tumors of the digestive tract in the light of the present standards. *Pol Merkur Lekarski.* 2007; 22: 437-41.
8. Beasley M., Thunnissen F., Hasleton Ph. i wsp.: Carcinoid tumours, in: WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, IARC Press, Lyon, 2004: 59-62.
9. Capella C, Solcia E, Sobin L. i wsp.: Endocrine tumours of the small intestine, in: WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, IARC Press, Lyon, 2000: 77-82
10. Capella C, Solcia E, Sobin L. i wsp.: Endocrine tumours of the appendix, in: WHO Classification of tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, IARC Press, Lyon, 2000: 99-101
11. Capella C, Solcia E, Sobin L. i wsp.: Endocrine tumours of the Colon and Rectum, in: WHO Classification of tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, IARC Press, Lyon, 2000: 137-139
12. Merling F. Anatomie pathologique de l'appendice du caecum. *Expérience*, Paris 1838: 337-343.
13. Klöppel G, Oberndorfer and His Successors: From Carcinoid to Neuroendocrine Carcinoma. *Endocr Pathol* 2007; 18: 141-144.
14. Langhans T. Ueber einen Drüsenpolyp im Ileum. *Virchows Arch.* 1887; 38: 559 - 560.
15. Lubarsch O: Ueber den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberculose. *Virchows Arch* 1888; 111: 280-317.
16. Oberndorfer S.: Karzinoide des Dünndarms. *Frankfurt Ztschr Pathol* 1907; 1: 426-432.
17. Thomas CF Jr, Tazelaar HD, Jett JR.: Typical and atypical pulmonary carcinoids : outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest.* 2001; 119(4):1143-50.
18. Nasierowska-Guttmejer A.: Rola klasyfikacji histopatologicznej w diagnostyce i rokowaniu guzów neuroendokrynych, I Ogólnopolska Konferencja Naukowa GUZY NEUROENDOKRYNNE PRZEWODU POKARMOWEGO. 2005.
19. Sternau A., Chwirot P., Tomaszewski D. i wsp.: Operacje bronchoplastyczne u chorych na rakowiaka oskrzela. *Ann. Acad. Med. Gedan.* 2006; 36: 175-181
20. Sinem Gungor, Ebru Damadoglu, Ayşun Aybatli i wsp.: Typical pulmonary carcinoid tumors: Presentation and outcome of 24 cases. *Med Sci Monit*, 2006; 12: CR315-318
21. Zuetenhorst JM, Taal BG: Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. *Oncologist.* 2005; 10:123-31.
22. Bakhshayesh Karam M., Zahirifard S., Tahbaz M. i wsp.: Bronchial Carcinoid Tumors: Clinical and Radiological Findings in 21 Patients. *Iran. J. Radiol.* 2005; 2: 111
23. Krysiak B., Okopień B., Herman Z.: Współczesne poglądy na temat diagnostyki i leczenia rakowiaka. *Przegląd Lekarski* 2007; 64: 2, 103
24. Sharma S, Mahajan R, Negi A, i wsp.: Atypical Peripheral Bronchial Carcinoid. *Ind J Radiol Imag* 2006; 16: 211-214
25. Jeung MY, Gasser B, Gangi A. i wsp.: Bronchial carcinoid tumors of the thorax: spectrum of radiologic findings. *Radiographics.* 2002; 22: 351-65.