

Редкий случай метастатической нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы

Кит О.И.¹, Трифанов В.С.¹, Тимошкина Н.Н.¹, Колесников Е.Н.¹, Гвалдин Д.Ю.¹, Карнаухов Н.С.¹, Кутилин Д.С.¹, Мещерякова М.Ю.²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

² Ростовский государственный медицинский университет (РостГМУ)
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение редкого спорадического случая метастатической гастриномы, ассоциированной с мутациями в генах *MEN1* и *TSC2*, у мужчины 25 лет.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ истории болезни пациента 25 лет с наличием спорадической гастриномы с высоко агрессивным клиническим течением и высоким метастатическим потенциалом. Секвенирование ДНК, экстрагированной из операционного биоптата опухоли, проводили на секвенаторе Illumina NextSeq 550 (Illumina Inc., США) со средним покрытием не менее 100× с применением таргетной панели AmpliSeq Comprehensive Cancer Panel for Illumina для исследования экзонных регионов 409 генов, мутации в которых ассоциированы с онкопатологией.

Результаты. Представлен результат комплексной диагностики и успешного лечения метастатической гастриномы с применением современных локорегиональных методов лечения и препаратов из группы аналогов соматостатина. С помощью секвенирования нового поколения и секвенирования по Сэнгеру в экстрагированной ДНК были выделены спорадические мутации в генах *MEN1* и *TSC2* с выраженным клиническим значением.

Заключение. Идентифицированные мутации, являясь драйверами опухолевого процесса, очевидно, определили нетипичное развитие представленного клинического случая – спорадического синдрома Золлингера – Эллисона. Полная морфологическая и иммуногистохимическая верификация нейроэндокринной опухоли до начала лечения определила его успешную тактику, включавшую применение аналогов соматостатина в адьювантном и неадьювантном режимах в сочетании с химиоэмболизацией печеночных метастазов.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, синдром Золлингера – Эллисона, секвенирование нового поколения, метастазы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Кит О.И., Трифанов В.С., Тимошкина Н.Н., Колесников Е.Н., Гвалдин Д.Ю., Карнаухов Н.С., Кутилин Д.С., Мещерякова М.Ю. Редкий случай метастатической нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (2): 233–238. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-233-238>.

A rare case of a metastatic neuroendocrine tumor of the pancreas

Kit O.I.¹, Trifanov V.S.¹, Timoshkina N.N.¹, Kolesnikov E.N.¹, Gvaldin D.Y.¹, Karnaukhov N.S.¹, Kutilin D.S.¹, Meshcheryakova M.Y.²

¹ National Medical Research Center for Oncology (NMRCO)
63, 14 Liniya Str., Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

² Rostov State Medical University
29, Nahichevanskiy Str., Rostov-On-Don, 344037, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study a rare sporadic case of metastatic gastrinoma associated with mutations in the *MEN1* and *TSC2* genes in a 25-year-old male.

Materials and methods. A retrospective analysis of the history of a 25-year-old patient with sporadic gastrinoma with a highly aggressive clinical course and high metastatic potential was performed. Sequencing of the DNA extracted from the surgical tumor biopsy was performed on the Illumina NextSeq 550 sequencer (Illumina Inc., USA) with the mean coverage of at least 100× using the AmpliSeq target panel for Illumina Comprehensive Cancer Panel for studying exons of 409 genes, mutations in which are associated with oncopathology.

Results. The article presents the results of complex diagnosis and treatment of metastatic gastrinoma using modern locoregional therapy and drugs from the group of somatostatin analogues. Using next generation sequencing and Sanger sequencing, sporadic mutations in the *MEN1* and *TSC2* genes with pronounced clinical significance were identified in the extracted DNA.

Conclusion. The identified mutations, being the drivers of the tumor process, apparently determined the atypical development of the presented clinical case – the sporadic Zollinger – Ellison syndrome. Complete morphological and immunohistochemical validation of the neuroendocrine tumor before treatment determined a successful treatment strategy, including the use of somatostatin analogues in adjuvant and neoadjuvant therapies in combination with chemoembolization of hepatic metastases.

Key words: neuroendocrine tumor, Zollinger – Ellison syndrome, next generation sequencing, metastases.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Kit O.I., Trifanov V.S., Timoshkina N.N., Kolesnikov E.N., Gvaldin D.Y., Karnaukhov N.S., Kutilin D.S., Meshcheryakova M.Y. A rare case of a metastatic neuroendocrine tumor of the pancreas. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (2): 233–238. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-233-238>.

ВВЕДЕНИЕ

На ежегодном съезде American Surgical Association в Филадельфии 29 апреля 1955 г. Роберт Золлингер и Эдвин Эллисон первыми представили связь между неинсулин-продуцирующей опухолью поджелудочной железы и гиперсекрецией соляной кислоты в желудке. Опухоль вследствие способности продуцировать в большом количестве гастрин стали называть гастриномой. Клинические проявления заболевания вошли в синдром Золлингера – Эллисона (ЗЭС), хотя в настоящее время данные термины используются в качестве синонимичных. Со времени первого описания синдрома прошло всего 65 лет, но за это время было опубликовано свыше 3 300 статей, представле-

ны уникальные клинические данные более 1 тыс. пациентов. Установлено, что ежегодная заболеваемость составляет 1 случай на 1 млн населения в год [1].

Начальные признаки заболевания обычно проявляются в возрасте 30–60 лет. Время манифестации ассоциирует со статусом опухоли – спорадическим либо наследуемым [2]. ЗЭС включает эктопическую секрецию гастрин нейроэндокринной опухолью, гастриномой, первично локализованной в двенадцатиперстной кишке (60–80%) или в поджелудочной железе (10–40%). В итоге – гиперпродукция соляной кислоты и, как следствие, развитие гастроэзофагеальной рефлюксной и язвенной болезней, обычно резистентных к классической медикаментозной терапии [3].

У 30% пациентов с синдромом множественной нейроэндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1) диагностируют нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы (НЭО ПЖ), причем гастринома в данном случае развивается исключительно до 20 лет и чаще локализуется в двенадцатиперстной кишке [4, 5]. Тактика и исход лечения спорадических гастрином и гастрином, ассоциированных с МЭН-1, разнятся. Отличительной особенностью последних является небольшой размер, мультифокальный характер роста, высокий метастатический потенциал. Основным методом лечения – хирургический, но его результаты характеризуются по-прежнему низкими показателями. Признаки биохимического рецидива присутствуют более чем у 95% пациентов в течение 3 лет после операции [6].

Стоит отметить, что сочетание ЗЭС с другими наследственными синдромами является крайне редким событием. В литературе описан только один случай выявления гастриномы у 34-летнего мужчины, у которого в детском возрасте был диагностирован туберозный склероз без семейной истории. На момент постановки диагноза были выявлены множественные метастазы в печени, легких и позвоночнике. Пациент, являясь неоперабельным, умер спустя 6 мес [7]. Следует заметить, что ранняя клиническая манифестация и агрессивное течение заболевания не характерны для спорадических гастрином. В связи с этим особый интерес представляет описанный нами случай гастриномы поджелудочной железы без семейной истории с ранним развитием ЗЭС и наличием спорадических мутаций генов *MEN1* и *TSC2*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 25 лет, в сентябре 2018 г. обратился к терапевту по месту жительства с жалобами на общую слабость, головокружение, боли в животе в подложечной области, возникающие после еды, тянущие боли в правом подреберье. Была проведена эзофагогастродуоденоскопия, с помощью которой был обнаружен язвенный дефект кардиального отдела желудка и эрозивный дуоденит. На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) органов брюшной полости визуализировались новообразование хвоста поджелудочной железы ($45 \times 55 \times 42$ мм) и однотипные образования в S1 (14×20 мм) и S7 ($16 \times 16 \times 10$ мм) печени (рис. 1).

Для дальнейшего обследования и лечения пациент А. был направлен в ФГБУ «НМИЦ онкологии», г. Ростов-на-Дону (ранее РНИОИ). Проведенное морфологическое исследование биопсийного материала поджелудочной железы и печени позволило верифицировать нейроэндокринную опухоль хвоста

поджелудочной железы. По данным иммуногистохимического исследования определялись резко положительные реакции с классическими маркерами нейроэндокринного фенотипа: хромогранином А (Хр А), синаптофизин, Ki-67 = 10% (что соответствует высокодифференцированной НЭО ПЖ G2, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2017)). Помимо обязательного минимального набора маркеров, была использована расширенная панель маркеров с определением экспрессии спектра гормонов, с помощью которой идентифицировали высокие уровни экспрессии гастрина. Кроме того, на поверхности клеток первичной опухоли в большом количестве присутствовали соматостатиновые рецепторы 2А типа.

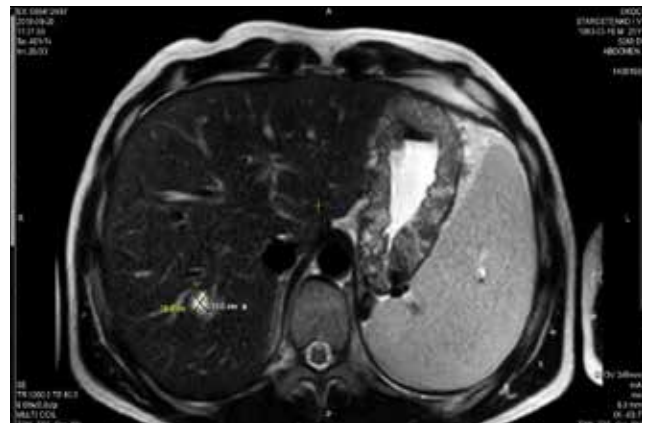


Рис. 1. МРТ органов брюшной полости. Визуализация метастатического очага в паренхиме печени

Таким образом, по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований была верифицирована функционально-активная НЭО ПЖ – гастринома – с клинической картиной ЗЭС. Был поставлен диагноз нейроэндокринной опухоли хвоста поджелудочной железы pT3N1M1(hep) IV стадии с метастатическим поражением регионарного лимфатического узла и печени.

ЛЕЧЕНИЕ

Решением консилиума «НМИЦ онкологии» было рекомендовано проведение хирургического лечения в объеме корпорокаудальной резекции поджелудочной железы со спленэктомией и атипичной резекцией S1 и S7 печени.

В качестве предоперационной подготовки пациенту был назначен ланреотид, на фоне которого Хр А в сыворотке крови снизился с 500 до 34 нмоль/л. Через 1 мес приема ланреотида была выполнена операция. При лапаротомии визуализировалась опухоль хвоста поджелудочной железы, подрастающая к воротам селезенки до 1,5 см в диаметре (рис. 2).

Опухолевый конгломерат включал в себя селезеночные артерию и вену, интимно прилежал к левой боковой полуокружности верхней брыжеечной и воротной вен. Основание селезеночной артерии было свободно от опухоли. Определялись увеличенные паракавазные лимфатические узлы. После мобилизации связки Трейца и рассечения брюшины над брыжейкой тонкой кишки визуализировалась верхняя брыжеечная вена, которая была расположена дорзомедиально от опухоли. Операция проведена в объеме корпорокаудальной резекции поджелудочной железы, спленэктомии, резекции брыжейки толстой кишки, паранефральной клетчатки и левого надпочечника. Была выполнена атипичная резекция S1 и S7 печени.



Рис. 2. Макропрепарат опухоли хвоста поджелудочной железы

В постоперационном периоде пациент продолжал получать терапию ланреотидом, на фоне которой через 3 мес была зафиксирована прогрессия заболевания: на плановой МРТ визуализировалось новообразование в S7 печени размерами 12 × 11 × 10 мм (рис. 3).

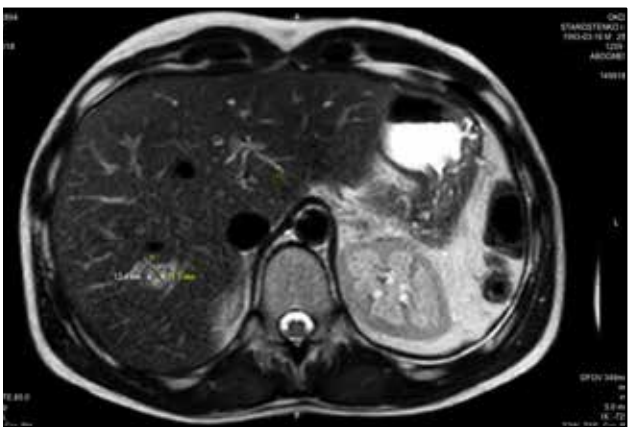


Рис. 3. МРТ органов брюшной полости через 3 мес после проведения корпородуоденальной резекции поджелудочной железы и атипичной резекции печени с демонстрацией прогрессирования заболевания в S7 печени

Решением консилиума «НМИЦ онкологии» было рекомендовано проведение трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) печени с применением эмульсии из липиодола и цисплатина. Учитывая прогрессирующее метастатическое поражение в печени, было решено в дополнение к проводимому лечению добавить химиотерапию по схеме GEMOX.

Пациент был включен в исследование генетического профиля НЭО ПЖ методом массового параллельного секвенирования (next-generation sequencing, NGS). Секвенирование ДНК, экстрагированной из операционного биоптата опухоли, проводили на приборе Illumina NextSeq 550 (Illumina Inc., США) со средним покрытием не менее 100× с применением таргетной панели AmpliSeq Comprehensive Cancer Panel for Illumina для исследования экзонных регионов 409 генов, мутации в которых ассоциированы с онкопатологией. Аналитическая чувствительность детекции мутаций – 5%. Патогенность выявленных нуклеотидных замен оценивали согласно рекомендациям ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) и AMP (Association of Molecular Pathology) [8].

В исследованном образце ДНК был обнаружен 1 041 вариант нуклеотидных последовательностей, два из которых в генах *MEN1* и *TSC2* были определены как патогенные мутации с сильно выраженным клиническим значением согласно классификации ACMG и AMP. Делеция со сдвигом рамки считывания в гене *MEN1* с.248delT (p.Leu83ArgfsTer36) была описана в работах по исследованию опухолей поджелудочной железы [9, 10]. Обнаруженный вариант представлен мозаичной формой (частота альтернативного аллеля (VAF) равна 12,6%). В 3'-акцепторном сайте интрона 4 гена *TSC2* выявлена мутация с.337-1G>A (rs45517105), представленная в мозаичной форме (VAF = 7,6%) и ассоциированная с туберозным склерозом [11].

В дальнейшем идентифицированные патогенные мутации были верифицированы методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Подтверждено наличие их в опухоли и отсутствие в лейкоцитах крови. Таким образом, был подтвержден диагноз sporadic гастриномы с ЗЭС. В настоящее время пациент находится под наблюдением, признаки прогрессирования заболевания отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай sporadic гастриномы обладает высокой ценностью с научной точки зрения. Редкость данного типа нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы здесь сочетается

с ее высоким злокачественным и метастатическим потенциалом, развитием полной клинической картины ЗЭС на фоне достаточно молодого возраста пациента. Раннее развитие гастриномы обычно ассоциируется с наличием наследуемых синдромов, проявления которых отсутствовали у больного. Но с помощью NGS и прямого секвенирования по Сэнгеру были детектированы спорадические мутации генов *MEN1* и *TSC2* с сильно выраженным клиническим значением, типично ассоциированные с развитием МЭН-1 и туберозного склероза соответственно. Очевидно, сочетание двух патогенных мутаций предопределило высокую агрессивность течения заболевания.

Появление новых локорегиональных методов лечения печеночных метастазов НЭО, таких как трансартериальная химиоэмболизация, позволило подбирать тактику лечения строго индивидуально и без агрессивного воздействия на всю паренхиму печени. В пользу высокой эффективности этого метода свидетельствует отсутствие прогрессирования заболевания у описанного пациента в течение 16 мес наблюдения после ТАХЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ellison E.C., Johnson J.A. The Zollinger – Ellison syndrome: A comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr. Probl. Surg.* 2009; 46 (1): 13–106. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2008.09.001.
2. Shao Q., Zhao B., Dong L., Cao H., Wang H. Surgical management of Zollinger – Ellison syndrome: Classical considerations and current controversies. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25 (32): 4673–4681. DOI: 10.3748/wjg.v25.i32.4673.
3. Ito T., Cadot G., Jensen R.T. Diagnosis of Zollinger – Ellison syndrome: Increasingly difficult. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (39): 5495–5503. DOI: 10.3748/wjg.v18.i39.5495.
4. Stevenson M., Lines K.E., Thakker R.V. Molecular Genetic Studies of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: New Therapeutic Approaches. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2018; 47 (3): 525–548. DOI: 10.1016/j.ecl.2018.04.007.
5. Albers M.B., Manoharan J., Bartsch D.K. Contemporary surgical management of the Zollinger – Ellison syndrome in multiple endocrine neoplasia type 1. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 33 (5): 101–318. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101318.
6. Norton J.A., Foster D.S., Ito T., Jensen R.T. Gastrinomas. Medical or surgical treatment. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2018; 47 (3): 577–601. DOI: 10.1016/j.ecl.2018.04.009.
7. Schwarzkopf G., Pfisterer J. Metastasizing gastrinoma and tuberous sclerosis complex. Association or coincidence? *Zentralbl. Pathol.* 1994; 139 (6): 477–481.
8. Li M.M., Datto M., Duncavage E.J., Kulkarni S., Lindeman N.I., Roy S., Tsimberidou A.M., Vnencak-Jones C.L., Wolff D.J., Younes A., Nikiforova M.N. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J. Mol. Diagn.* 2017; 19 (1): 4–23. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002.
9. Gleeson F.C., Voss J.S., Kipp B.R., Kerr S.E., van Arnam J.S., Mills J.R., Marcou C.A., Schneider A.R., Tu Z.J., Henry M.R., Levy M.J. Assessment of pancreatic neuroendocrine tumor cytologic genotype diversity to guide personalized medicine using a custom gastroenteropancreatic next-generation sequencing panel. *Oncotarget.* 2017; 8 (55): 93464–93475. DOI: 10.18632/oncotarget.18750.
10. Jiao Y., Yonescu R., Offerhaus G.J., Klimstra D.S., Maitra A., Eshleman J.R., Herman J.G., Poh W., Pelosof L., Wolfgang C.L., Vogelstein B., Kinzler K.W., Hruban R.H., Papadopoulos N., Wood L.D. Whole-exome sequencing of pancreatic neoplasms with acinar differentiation. *J. Pathol.* 2014; 232 (4): 428–435. DOI: 10.1002/path.4310.
11. Niida Y., Wakisaka A., Tsuji T., Yamada H., Kuroda M., Mitani Y., Okumura A., Yokoi A. Mutational analysis of TSC1 and TSC2 in Japanese patients with tuberous sclerosis complex revealed higher incidence of TSC1 patients than previously reported. *J. Hum. Genet.* 2013; 58 (4): 216–225. DOI: 10.1038/jhg.2013.3.

Вклад авторов

Кит О.И. – анализ научной работы, критический пересмотр содержания. Трифанов В.С. – лечащий врач, разработка концепции, написание рукописи статьи. Тимошкина Н.Н. – составление черновика рукописи, проведение молекулярно-генетических исследований. Колесников Е.Н. – разработка концепции и планирование лечения. Гвалдин Д.Ю. – проведение молекулярно-генетических исследований, биоинформационный анализ данных. Карнаухов Н.С. – анализ морфологического материала. Кутилин Д.С. – биоинформационный анализ NGS-данных. Мещерякова М.Ю. – составление черновика рукописи, подготовка иллюстраций.

Сведения об авторах

Кит Олег Иванович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, генеральный директор НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0003-3061-6108.

Трифанов Владимир Сергеевич, канд. мед. наук, врач-хирург, отделение абдоминальной онкологии № 1, вед. науч. сотрудник, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону.

Тимошкина Наталья Николаевна, канд. биол. наук, зав. лабораторией молекулярной онкологии, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0001-6358-7361.

Колесников Евгений Николаевич, канд. мед. наук, зав. отделением абдоминальной онкологии № 1, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0001-9749-709X.

Гвалдин Дмитрий Юрьевич, канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярной онкологии, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону.

Карнаухов Николай Сергеевич, канд. мед. наук, зав. патологоанатомическим отделением, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0003-0889-2720.

Кутилин Денис Сергеевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной онкологии, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0002-8942-3733.

Мещерякова Милана Юрьевна, студентка, РостГМУ, г. Ростов-на-Дону.

(✉) **Трифанов Владимир Сергеевич**, e-mail: trifan1975@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.06.2020

Подписана в печать 28.12.2020