
**III Ogólnopolska Konferencja Naukowa
„Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego
oraz endokrynne nowotwory płuc”**

**3rd Polish National Scientific Conference
“Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal system
and pulmonary endocrine tumors”**

Katowice, 18–19 kwietnia 2008 roku

PROGRAM

Piątek, 18 kwietnia 2008 roku

SESJA I

1. **Pulmonary neuroendocrine tumors — histologic classification and management guidelines**
prof. G. Kaltsas (Grecja)
2. **Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic and pulmonary neuroendocrine tumors**
prof. B. Kam (Holandia)
3. **New developments in the treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors**
prof. B. Wiedenmann (Niemcy)

SESJA II

1. **Chirurgiczne leczenie guzów neuroendokrynych płuc**
prof. T. Orłowski (Warszawa)
2. **Farmakoterapia w guzach neuroendokrynych płuc**
prof. J. Kozielski (Zabrze)
3. **Rak neuroendokryny płuca z przerzutami do jajnika i mózgu — opis przypadku**
dr W. Foltyn i wsp. (Zabrze)

Sobota, 19 kwietnia 2008 roku

Sesja III

1. **Algorytm postępowania w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego w świetle aktualnych zaleceń Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynych**
prof. B. Kos-Kudła (Zabrze)
2. **Metody postępowania w guzach neuroendokrynych o nieznanym miejscu wyjścia**
dr hab. A. Hubalewska-Dydejczyk (Kraków)
3. **Praktyczne zastosowanie klasyfikacji TNM z uwzględnieniem stopnia klinicznego zaawansowania choroby (staging) i stopnia histologicznej dojrzałości GEP NET (grading)**
dr hab. A. Nasierowska-Guttmejer (Warszawa)

SESJA IV

1. **Dziedziczne zespoły guzów neuroendokrynych**
prof. B. Jarząb (Gliwice)
2. **Mutacje germinalne genów *RET*, *SDHB*, *SDHD* i *VHL* u chorych z pozornie sporadycznymi guzami chromochłonnymi i nerwiakami przyzwojowymi — doświadczenia Instytutu Onkologii w Gliwicach**
dr A. Krawczyk i wsp. (Gliwice)
3. **Różnorodność obrazu klinicznego w zespołach mnogiej gruczolakowatości jako przyczyna trudności diagnostycznych — doświadczenia jednego ośrodka**
dr E. Przybylik-Mazurek i wsp. (Kraków)

-
4. **Wyniki leczenia radioizotopowego GEP NET w Polsce**
prof. B. Jarząb (Gliwice), prof. L. Królicki (Warszawa)
 5. **Ocena skuteczności terapii z zastosowaniem znakowanego ^{90}Y -analogu somatostatyny (^{90}Y -DOTA-TATE) w leczeniu chorych z guzami neuroendokrynnymi (NET)**
dr A. Sowa-Staszczak i wsp. (Kraków)

SESJA V — PLAKATOWA

- P1. **Współwystępowanie pheochromocytoma oraz raka kory nadnerczy w obrębie jednego gruczołu nadnerczowego u pacjentki z neurofibromatozą**
dr D. Korzeniowska i wsp. (Kraków)
- P2. **Rakowiakowa choroba serca jako pierwszy, rzadki objaw kliniczny rakowiaka o umiejscowieniu *midgut***
prof. S. Rudzki i wsp. (Lublin)
- P3. **Zespół Cushinga jako pierwszy objaw raka neuroendokrynnego trzustki**
prof. S. Rudzki i wsp. (Lublin)
- P4. **Guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP) w materiale I Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej AM w Lublinie**
prof. S. Rudzki i wsp. (Lublin)
- P5. **Przypadek guza chromochłonnego z rozsiewem do kości**
dr A. Bałdys-Waligórska i wsp. (Kraków)
- P6. **Diagnostyka mutacji protoonkogenu *RET* w doświadczeniu Instytutu Onkologii w Gliwicach**
dr E. Gubała i wsp. (Gliwice)
- P7. **MEN 1 — niezwyklej obraz niezwyklej choroby**
dr S. Szpak-Ulczoek i wsp. (Gliwice)
- P8. **Analogi somatostatyny w leczeniu chorych na zaawansowane nowotwory neuroendokrynnne — porównanie z analogami znakowanymi izotopowo**
dr D. Handkiewicz-Junak i wsp. (Gliwice)
- P9. **Wady zastawkowe w przebiegu guzów neuroendokrynnnych — opis przypadku**
dr M. Trofimiuk i wsp. (Kraków)
- P10. **Guzy neuroendokrynnne o nietypowej lokalizacji**
dr M. Trofimiuk i wsp. (Kraków)
- P11. **Zespół mnogiej gruczolakowatości typu 1 (MEN 1) — doświadczenia własne**
dr E. Przybylik-Mazurek i wsp. (Kraków)
- P12. **Zespół mnogiej gruczolakowatości typu 2 (MEN 2) — obraz kliniczny i podłoże molekularne**
dr E. Przybylik-Mazurek i wsp. (Kraków)
- P13. **Trzeci nawrót rakowiaka oskrzela z mnogimi przerzutami do kości — opis przypadku**
dr hab. G. Meleń-Mucha, S. Mucha (Łódź)
- P14. **Leczenie pochodnymi somatostatyny znakowanymi itrem i lutetem guza neuroendokrynnnego (NET) płuc — opis przypadku**
dr J. Kunikowska i wsp. (Warszawa)
- P15. **Pierwotne guzy neuroendokrynnne płuc — obraz kliniczny i ocena pooperacyjna u 9 chorych**
dr M. Kurowska i wsp. (Lublin)
- P16. **Samoistna regresja raka neuroendokrynnnego miednicy małej po całkowitym usunięciu guza bańki odbytnicy — opis przypadku**
dr J. Blicharz-Dorniak i wsp. (Zabrze)

P17. Jednoczesne występowanie dwóch pierwotnych nowotworów płuc: rozlanego raka neuroendokrynnego i gruczolakoraka — opis przypadku

dr V. Matyja i wsp. (Zabrze)

P18. Rak neuroendokrynnny z komórek Merkla jako przykład trudności diagnostycznych

dr A. Zemczak i wsp. (Zabrze)

P19. Polimorfizmy eksonu 13 protoonkogenu RET u chorych z guzami chromochłonnymi i nerwiakami przyzwojowymi

dr K. Hasse-Lazar i wsp. (Gliwice)

SESJA VI

1. Metody endoskopowe w diagnostyce i leczeniu GEP NET

prof. T. Starzyńska (Szczecin)

2. Zastosowanie PET w diagnostyce i monitorowaniu leczenia NET układu pokarmowego i płuc

dr J. Ćwikła (Warszawa)

Streszczenia

SESJA I

1. Pulmonary neuroendocrine tumors — histologic classification and management guidelines

Gregory Kaltsas

Endocrine Unit, Department of Pathophysiology, University of Athens, Greece

Pulmonary NETs (carcinoids) account for approximately 1–2% of primary lung tumours and are classified along a spectrum of tumours with different biological characteristics including typical and atypical carcinoid tumours, large cell NE carcinoma and small cell lung carcinoma (SCLC). These four types of tumours are part of a biologic continuum ranging from well differentiated tumours, including the relatively indolent typical carcinoid to the more clinically aggressive atypical carcinoid, to poorly differentiated tumours such as large and small cell carcinomas. Several studies have revealed that less than 15% of typical carcinoid tumours develop local or distant metastases and the overall 5 and 10 year survival is approximately 90%. Atypical carcinoids develop local or distant metastases in 30–50% and the overall 5 and 10 year survival ranges between 40–60% and 35–50% respectively. Large-cell NE carcinomas are related to smoking, behave similarly to SCLC and exhibit an aggressive course with a relatively short survival, unless diagnosed at an early stage. A distinct feature of the well differentiated tumours is that they can be multicentric and occur in the context of inherited syndromes.

Although this histopathological classification, based on the presence of mitoses and/or necrosis, is in accordance to the criteria of TNM classification, it exerts the highest prognostic value. This is particularly true for typical carcinoids as histopathological classification is a better predictor than staging; however, the stage of the disease identifies the subgroup of atypical carcinoid at higher risk for metastatic disease. A cluster of other clinico-, morpho-, molecular and histopathological features are also used to identify high risk atypical carcinoid tumours. The majority of well differentiated tumours is usually centrally located and can cause symptoms due to mass effect (non-functioning tumours). Occasionally symptoms secondary to hormonal secretion that are not typical to the tissue of origin such as ACTH, ADH, GHRH can develop, leading to distinct clinical syndromes (functioning tumours); the carcinoid syndrome is extremely rare. Thymic carcinoids are a rare type of tumour that frequently develop metastases and have a poor outcome. Approxi-

mately 25% of these tumours develop in the context of MEN 1 syndrome, are mostly encountered in men and are related to smoking. Whenever possible, preoperative histologic diagnosis is required in distinguishing typical and atypical carcinoid tumours. This in addition to radiological staging will determine the therapeutic plan. Surgery offers the only chance of cure and remains the treatment of choice. Medical treatment is used to control hormonal secretion in the presence of a functioning tumour (pre-operative management) and in the presence of extensive disease to prevent recurrence or further tumour growth. Currently adjuvant to surgery therapy is not used for typical carcinoids as they exert an overall high 5- and 10-year survival. Although there are no available randomized trials, adjuvant therapy may be offered in patients with atypical carcinoids and lymph node involvement. Approximately 5–70% of patients may develop metastatic disease which in the case of well differentiated tumours may appear late after the initial diagnosis. Treatment for metastatic disease includes chemotherapy, somatostatin analogs, interferons, radiopeptides, combinations of these treatments and cytoreductive procedures. In addition, newer therapeutic agents are being incorporated into the therapeutic strategy. However, due to the relatively rarity of the disease, the lack of prospective designed studies, evidence based information and experience is still limited.

Guzy neuroendokrynne płuc — klasyfikacja histologiczna i zalecenia terapeutyczne

Gregory Kaltsas

Endocrine Unit, Department of Pathophysiology, University of Athens, Greece

Guzy neuroendokrynne (NET, *neuroendocrine tumors*) płuc (rakowiaki) stanowią około 1–2% pierwotnych nowotworów płuc. Są to nowotwory o zróżnicowanych właściwościach biologicznych. Zalicza się do nich rakowiaki typowe i atypowe, raka neuroendokrynne wielkokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuc (SCLC, *small cell lung carcinoma*). Te cztery typy nowotworów tworzą biologiczne *continuum* — od wysoko zróżnicowanych nowotworów, do których należą stosunkowo wolno rosnące typowe rakowiaki, przez bardziej agresywne klinicznie rakowiaki atypowe do niskozróżnicowanych nowotworów, takich jak raki wielko- i drobnokomórkowe. W badaniach klinicznych wykazano, że w przypadku typowego rakowiaka przerzuty lokalne i odległe występują u około 15% chorych, a odsetek 5- i 10-letnich przeżyć wynosi 90%.

Przerzuty lokalne i odległe występują u 30–50% chorych na atypowego rakowiaka, a odsetek 5- i 10-letnich przeżyć wynosi odpowiednio: 40–60% i 35–50%. Rozwój raka neuroendokrynnego wielkokomórkowego jest związany z paleniem tytoniu. Nowotwór ten ma podobne właściwości biologiczne do SCLC, cechuje się dużą agresywnością i jeśli nie zostanie rozpoznany we wczesnym stadium, czas przeżycia jest stosunkowo krótki. Wysokozróżnicowane nowotwory mogą rozwijać się wieloogniskowo i występować z dziedzicznymi zespołami chorobowymi. Większość wysokozróżnicowanych guzów jest zlokalizowana centralnie i może powodować objawy wynikające z efektu masy (guzy nieczynne hormonalnie). W sporadycznych przypadkach występują objawy spowodowane sekrecją hormonów nietypowych dla tkanki, z której rozwinął się nowotwór, takich jak: ACTH, ADH, GHRH, co prowadzi do powstania określonych zespołów klinicznych (guzy czynne hormonalnie); zespół rakowiaka zdarza się wyjątkowo rzadko. Rakowiak grasicy jest rzadkim typem guza, charakteryzującym się skłonnością do przerzutów i niepomyślnym przebiegiem choroby. Nowotwór ten występuje częściej u mężczyzn, wiąże się z paleniem tytoniu, a u około 25% chorych stwierdza się zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN 1, *multiple endocrine neoplasia*).

Klasyfikacja histopatologiczna nowotworów, uwzględniająca obecność podziałów mitotycznych i/lub martwicy, jest zgodna z kryteriami klasyfikacji TNM, jednak ma ona większą wartość prognostyczną. Zwłaszcza w przypadku rakowiaków klasyfikacja histopatologiczna jest lepszym predyktorem niż stopień zaawansowania klinicznego. Jednak stopień zaawansowania choroby pozwala wytypować podgrupę osób z rakowiakiem atypowym, u których występuje większe ryzyko przerzutów. W celu identyfikacji chorych z grupy wysokiego ryzyka analizuje się łącznie kliniczne, morfologiczne, molekularne i histopatologiczne cechy guza. Jeśli to możliwe należy przeprowadzić przedoperacyjne badanie histologiczne w celu zróżnicowania rakowiaków typowych i atypowych. Badanie to stanowi uzupełnienie radiologicznej oceny zaawansowania guza i ułatwia ustalenie planu leczenia. Leczeniem z wyboru jest chirurgiczne usunięcie guza. Jest to jedyna metoda dająca szansę wyleczenia. Farmakoterapię stosuje się w przypadku guzów hormonalnie czynnych (przed zabiegiem chirurgicznym) oraz w przypadku zaawansowanej choroby w celu zapobieżenia wznowie lub dalszemu wzrostowi guza. Obecnie w typowych rakowiakach nie stosuje się, oprócz leczenia chirurgicznego, terapii adiuwantowej, ponieważ odsetek chorych przeżywiających 5 i 10 lat jest i tak wysoki. Chociaż skuteczność takiego postępowania nie została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych można zastosować terapię adiuwantową u chorych z atypowym rakowiakiem i w przypadku zajęcia węzłów chłonnych. Przerzuty występują u 5–70% chorych; w przypadku guzów wysokozróżnicowanych może to nastąpić wiele lat po postawieniu diagnozy. Leczenie choroby przerzutowej obejmuje chemioterapię, analogi somatostatyny, interferon, terapię radioreceptorową, łączne stosowanie wymienionych terapii i zabiegi cytoredukcyjne. Do leczenia chorych wprowadza się również nowe leki pojawiające się na rynku. Jednak z uwagi na to, że guzy neuroendokrynnego płuca występują stosunkowo rzadko nadal brakuje perspektywnych badań i doświadczeń klinicznych.

2. Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic and pulmonary neuroendocrine tumors

Terapia radioreceptorowa w neuroendokrynnych guzach przewodu pokarmowego i płuc

Boen Kam

Department of Medicine, Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands

3. New developments in the treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors

Nowe osiągnięcia w leczeniu guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego

Bertram Wiedenmann

Department of Internal Medicine, Division of Hepatology and Gastroenterology, Interdisciplinary Center of Metabolism and Endocrinology Charite, Campus Virchow Hospital, University Medicine Berlin, Germany

SESJA II

1. Chirurgiczne leczenie guzów neuroendokrynnych płuc

Surgical treatment of pulmonary neuroendocrine tumors

Tadeusz Orłowski

Klinika Chirurgii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

2. Farmakoterapia w guzach neuroendokrynnych płuc

Pharmacotherapy in pulmonary neuroendocrine tumors

Jerzy Kozielski

Katedra i Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

3. Rak neuroendokrynnego płuca prawego z przerzutami do jajnika i mózgu — opis przypadku

Wanda Foltyn¹, Wojciech Zajęcki², Beata Kos-Kudła¹, Anna Zemczak¹, Bogdan Marek³, Dariusz Kajdaniuk³, Beata Jurecka-Lubieniecka⁴

¹Klinika Endokrynologii i ²Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

³Katedra i Zakład Patomorfologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁴Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Instytutu Onkologii, Gliwice

Opis przypadku stanowi przykład trudności w ustaleniu rozpoznania histopatologicznego raka neuroendokrynnego płuca u 73-letniej kobiety z 9-letnim wywiadem nowotworowym. W 1997 roku u chorej zdiagnozowano guza płuca prawego. Wykonano bronchoskopię (hist.-pat. rak niedrobnokomórkowy, prawdopodobnie płaskonabłonkowy) i włączono chemo-, a następnie radio-

terapię, uzyskując całkowitą regresję zmiany. Po 5 latach obserwacji stwierdzono wznowę guza w płucu prawym (hist.-pat. guz neuroendokryny) i zastosowano brachyterapię oraz teleradioterapię (2002 r.) z miernym efektem w postaci nieznacznej regresji zmiany nowotworowej. W 2004 roku chorą operowano z powodu guza w miednicy (hist.-pat. przerzut przyzwojaka w jajniku prawym), a w 2005 roku przeprowadzono zabieg usunięcia guza mózdzku (hist.-pat. przerzut przyzwojaka). Z uwagi na postępującą progresję zmian w płucu prawym oraz wątpliwości jakie budziły dotychczasowe rozpoznania histopatologiczne chorą skierowano do Kliniki Endokrynologii w Zabrze (2006 r.). Weryfikacja histopatologiczna dostarczonych preparatów (wycinek guza oskrzela, usunięty guz jajnika prawego i guz mózdzku) wykazała obecność raka neuroendokryny (chromogranina +, synaptofizyna +/-, Ki 67 20–40%) z ogniskiem pierwotnym w oskrzeli i przerzutami do mózdzku i jajnika. Nie stwierdzono czynności hormonalnej nowotworu. Wykluczono także obecność zespołów mnogiej gruczołakowatości wewnątrzwydzielniczej MEN. Badania obrazowe (TK klatki piersiowej i MR głowy) potwierdziły progresję zmian w płucu prawym oraz ujawniły obecność dwóch nowych przerzutów w prawej półkuli mózgu. W scyntygrafii receptorów somatostatynowych z użyciem ^{99}Tc Tekrotydu stwierdzono swoiste gromadzenie znacznika w rzucie nacieku nowotworowego w obrębie klatki piersiowej oraz w obrębie dwóch ognisk przerzutowych do mózgu. U chorej przeprowadzono 2-krotnie terapię znakowanym izotopowo analogiem somatostatyny ^{90}Y -DOTA-TATE oraz zastosowano radioterapię stereotaktyczną na zmiany przerzutowe do mózgu. Z uwagi na progresję zmian w płucu i znaczne zwężenie oskrzela głównego przez wrastającą masę guza chorą skierowano do oddziału torakochirurgicznego celem rozważenia paliatywnego leczenia chirurgicznego.

Neuroendocrine tumor with metastases to the ovary and brain — case report

Wanda Foltyn¹, Wojciech Zajęcki², Beata Kos-Kudła¹, Anna Zemczak¹, Bogdan Marek³, Dariusz Kajdaniuk³, Beata Jurecka-Lubieniecka⁴

¹Division of Endocrinology and ²Pathophysiology, Department of Pathophysiology and Endocrinology in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice

³Department of Pathomorphology in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice

⁴Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Institute of Oncology, Gliwice

The following case report illustrates the difficulties in establishing the diagnosis of a neuroendocrine lung tumor in a 73-year-old female with a 9-year history of cancer. In 1997, the patient was diagnosed with a tumor of the right lung. Bronchoscopy with biopsy established the diagnosis of a non-small cell carcinoma, probably squamous-cell carcinoma. The patient was treated with chemotherapy and subsequent radiotherapy. A complete regression of the lesion was achieved. After 5 years of follow-up, a recurrence of the tumor in the right lung was noted (the pathologist diagnosed a neuroendocrine tumor). The tumor was treated with brachytherapy and teleradiotherapy (2002) with only slight lesion's regression. In 2004, the patient underwent surgical excision of a pelvic tumor (metastatic paraganglioma in the right ovary) and in 2005 — resection of a tumor of the cerebellum (metastatic paraganglioma). In 2006, because of progression of lung tumor, the patient was referred to the Department of Endocrinology in Zabrze. The

re-examination of the pathologic specimens (biopsy of the bronchial tumor, resected right ovarian and cerebellar tumor) confirmed the diagnosis of neuroendocrine tumor (chromogranin (+), synaptofizyn (+/-), Ki 67 20–40%), with the primary site in the bronchus and metastases to the cerebellum and ovary. No hormonal activity of the tumor was demonstrated. Multiple endocrine neoplasia was also excluded. Imaging studies (chest CT and MRI of the head) confirmed the progression of lesions in the right lung and revealed the presence of two new metastases in the right cerebral hemisphere. The somatostatin receptor scintigraphy with ^{99}Tc Tectrotide demonstrated specific uptake in the area of the tumor infiltration in the chest and within the two metastatic brain lesions. The stereotactic radiotherapy on the brain lesion was applied and radioisotope therapy with somatostatin analog ^{90}Y -DOTA-TATE was administered, however further pulmonary tumor progression was observed. The patient was referred to thoracosurgery for palliative treatment.

SESJA III

1. Algorytm postępowania w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego w świetle aktualnych zaleceń Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynych

Beata Kos-Kudła

Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Opracowanie i przyjęcie wspólnych zaleceń dotyczących postępowania w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego (GEP NET) to osiągnięcie Konferencji Okrągłego Stołu poświęconej diagnostyce i leczeniu tych nowotworów, która odbyła się w listopadzie 2007 roku w Kliczkowie pod Wrocławiem. Zalecenia te są rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych i bazują na najnowszych osiągnięciach i wynikach badań w tej dziedzinie oraz na doświadczeniach ekspertów, którzy wzięli udział w sesjach dotyczących: 1) guzów endokrynych żołądka i dwunastnicy, 2) guzów endokrynych trzustki, 3) guzów neuroendokrynych jelita cienkiego oraz 4) guzów neuroendokrynych jelita grubego i odbytnicy. Uczestnicy konferencji pracowali nad ustaleniem nowych rekomendacji w czterech grupach: klinicznej (zajmującej się epidemiologią, symptomatyką, diagnostyką biochemiczną i farmakoterapią); chirurgicznej; patomorfologicznej (zajmującej się diagnostyką histopatologiczną i genetyczną) oraz diagnostyki lokalizacyjnej i leczenia radioizotopowego.

Powstałe zalecenia zostały opublikowane w postaci 5 osobnych artykułów w „Endokrynologii Polskiej” w lutym bieżącego roku i przedstawiają epidemiologię i charakterystykę kliniczną tych nowotworów oraz rekomendacje dla poszczególnych GEP NET w zakresie zasad postępowania diagnostycznego, z uwzględnieniem diagnostyki biochemicznej oraz lokalizacyjnej (w tym scyntygrafii receptorów somatostatynowych, endoskopowej ultrasonografii i innych metod obrazowania, zarówno anatomicznych, jak i czynnościowych). Podkreślono też rolę właściwie postawionego rozpoznania histopatologicznego, które determinuje dalsze postępowanie z chorymi z GEP NET. Terapia tych chorych wymaga wielokierunkowego postępowania, dlatego omówiono zasady leczenia chirurgicznego, bioterapii, chemioterapii oraz leczenia radioizotopowego z uwzględnieniem specyfiki NET w poszczególnych odcinkach układu pokarmowego.

The algorithm of diagnosis and treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the light of the current guidelines of the Polish Network of Neuroendocrine Tumors

Beata Kos-Kudła

Division of Endocrinology, Department of Pathophysiology and Endocrinology in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice

The development and acceptance of uniform recommendations for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP NETs) is the achievement of the Round Table Conference dedicated to the diagnosis and treatment of these tumors, held in Kliczków near Wrocław in November 2007. The recommendations have been endorsed by the Polish Neuroendocrine Tumor Network and are based upon the most recent developments and research in this area as well as upon the experience of experts participating in sessions dedicated to the following subjects: 1) endocrine tumors of the stomach and duodenum, 2) endocrine tumors of the pancreas, 3) neuroendocrine tumors of the small intestine and 4) neuroendocrine tumors of the colon and rectum. The participants of the conference worked on the development of new recommendations in four working groups: clinical (with the focus on epidemiology, symptoms, biochemical diagnosis and pharmacotherapy); surgical, pathological (with the focus on pathologic and genetic diagnosis) and one dedicated to localization methods and radioisotope treatment. The recommendations were published as 5 separate articles in the February 2008 issue of The Polish Journal of Endocrinology. They discuss the epidemiology and clinical characteristics of these tumors as well as the suggested diagnostic work-up for specific GEP NETs, including the biochemical diagnosis and localization (somatostatin receptor scintigraphy, endoscopic ultrasonography and other, both anatomical and functional imaging methods). The importance of establishing the correct tissue diagnosis which determines further management of patients with GEP NETs was also stressed. The management of these patients requires a multidisciplinary approach; therefore the principles of surgical treatment, biological therapy, chemotherapy and the therapeutic use of radioisotopes have been discussed, taking into consideration the specific characteristics of NETs in various parts of the alimentary tract.

2. Metody postępowania w guzach neuroendokrynych o nieznanym miejscu wyjścia

Management guidelines for neuroendocrine tumors of unknown origin

Alicja Hubalewska-Dydejczyk

Katedra i Klinika Endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

3. Praktyczne zastosowanie klasyfikacji TNM z uwzględnieniem stopnia klinicznego zaawansowania choroby (staging) i stopnia histologicznej dojrzałości GEP NET (grading)

Practical use of the new TNM staging of GEP tumors including a grading system

Anna Nasierowska-Guttmejer

CSK MSWiA, Warszawa

SESJA IV

1. Dziedziczne zespoły guzów neuroendokrynych Hereditary syndromes of endocrine tumors

Barbara Jarząb

Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice

2. Mutacje germinalne genów *RET*, *SDHB*, *SDHD* i *VHL* u chorych z pozornie sporadycznymi guzami chromochłonnymi i nerwiakami przyzwojowymi — doświadczenie Instytutu Onkologii w Gliwicach

Aleksandra Krawczyk¹, Kornelia Hasse-Lazar¹,
Agnieszka Pawlaczek¹, Jacek Ziaja², Elwira Przybylik-
-Mazurek³, Agata Bałdys-Waligórska³, Wiesława Wieliczko⁴,
Andrzej Januszewicz⁵, Barbara Jarząb¹

¹Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice

²Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

³Katedra Endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

⁴Poradnia Chorób Tarczycy Wojewódzkiej Przychodni Specjalistycznej, Szczecin

⁵Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa

Do nowotworów wywodzących się z tkanki chromochłonnej należą guzy chromochłonne nadnercza i nerwiaki przyzwojowe pozanadnerczowe. Mogą one występować jako guzy izolowane, mogą także stanowić składnik różnych zespołów chorobowych uwarunkowanych dziedzicznie. Według badań Neumanna i wsp. około 20–25% guzów tkanki chromochłonnej ma uwarunkowanie genetyczne i może być związane z występowaniem mutacji w następujących genach: protoonkogen *RET*, geny *SDHB*, *SDHD*, *SDHC*, *VHL* i *NF-1*. Celem pracy jest ocena częstości występowania mutacji germinalnych genów *SDHB*, *SDHD*, *RET* i *VHL* w populacji polskiej. Analizowano DNA pochodzące od 60 pacjentów diagnozowanych i leczonych w Centrum Onkologii — Instytucie w Gliwicach, skierowanych do nas z różnych ośrodków na Śląsku i w Małopolsce, a także z innych regionów (w tym Warszawa i Szczecin); w tym 52 chorych z guzem chromochłonnym i 8 z nerwiakami przyzwojowymi. DNA izolowano z leukocytów krwi obwodowej. Odpowiednie fragmenty następnie namnażano z zastosowaniem reakcji łańcuchowej polimerazy DNA (PCR). W celu sprawdzenia wyniku reakcji przeprowadzano elektroferezę w 2-procentowym żelu agarozowym z użyciem bromku etydyny. W przypadku genów *SDHB* i *SDHD* przeprowadzano analizę MSSCP (metoda przesiewowa), w przypadku eksonu 11 *RET* wykonywano analizę RFLP, a w przypadku eksonów 10, 13 i 16 *RET*, wybranych eksonów *SDHB* i *SDHD* oraz wszystkich eksonów *VHL* ustalano kolejność sekwencji DNA. Mutacje terminalne wykryto u 16 osób, co stanowi 26,7%. Najczęściej stwierdzano mutacje protoonkogeny *RET* (kodon 634 i 791), łącznie obecne były one u 18,3% badanych. Mutacje w genie *VHL* obecne były u 7,7% badanych. Najrzadziej wykrywano mutacje w genach *SDHB* i *SDHD* (po 2,6%). Uzyskane dotychczas wyniki wskazują na częsty udział predyspozycji genetycznej do wystąpienia guzów chromochłonnych i nerwiaków przyzwojowych u chorych z guzami pozornie sporadycznymi (26,7%), co potwierdza konieczność badania DNA u wszystkich chorych, nawet tych z ujemnym wywiadem osobniczym i rodzinnym.

Germinal mutations of *RET*, *SDHB*, *SDHD* and *VHL* genes in patients with apparently sporadic pheochromocytomas and paragangliomas in the experience of Institute of Oncology in Gliwice

Aleksandra Krawczyk¹, Kornelia Hasse-Lazar¹, Agnieszka Pawlaczek¹, Jacek Ziąja², Elwira Przybylik-Mazurek³, Agata Baldys-Waligórska³, Wiesława Wieliczko⁴, Andrzej Januszewicz⁵, Barbara Jarząb¹

¹Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Center of Oncology, Gliwice

²Department of General, Vascular and Transplant Surgery, Medical University of Silesia, Katowice

³Chair and Department of Endocrinology, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Cracow

⁴Regional Thyroid Diseases Outpatient Clinic, Szczecin

⁵Department of Hypertension, Institute of Cardiology, Warsaw

There are two types of neoplasms derived from chromaffine tissue: pheochromocytomas (adrenal) and paragangliomas (extraadrenal). Most often they appear sporadically, but sometimes they are associated with cancer syndromes. According to Neumann et al. about 20–25% of chromaffine tissue tumors are inherited. They may be caused by germinal mutations in *RET*, *SDHB*, *SDHD*, *SDHC*, *VHL* and *NF-1* genes. The aim of our study was to evaluate the frequency of germinal mutations in *SDHB*, *SDHD*, *RET* and *VHL* genes in our patients.

60 patients diagnosed and treated in our department were enrolled to the study. DNA was isolated from peripheral blood leukocytes. DNA fragments were then amplified with the use of polymerase chain reaction (PCR). The results of reaction were checked on 2% agarose gel and visualised by ethidium bromide. Genes *SDHB* and *SDHD* were then analyzed with the use of MSCP (screening method), exon 11 of *RET* protooncogene was analyzed by RFLP, and w for exons 10, 13 and 16 of *RET*, MSCP positive exons of *SDHB* and *SDHD* as well as for all the exons of *VHL* gene direct sequencing was performed.

Germinal mutations were detected in 16 patients (26.7%). Most common mutations were these in *RET* protooncogene (codons 634 and 791), altogether present in 18.3% of the study group. Mutations in *VHL* gene were present in 7.7% of patients. Less frequent were mutations in *SDHB* and *SDHD* genes (2.6% each).

According to our results genetic predisposition to pheochromocytomas and paragangliomas is quite frequent even in patients with apparently sporadic tumors (26.7%). This finding corroborates that DNA analysis is necessary in all patients with diagnosed chromaffine tissue tumors.

3. Różnorodność obrazu klinicznego w zespołach mnogiej gruczolakowatości jako przyczyna trudności diagnostycznych — doświadczenia jednego ośrodka

Prezentacja ustna

Elwira Przybylik-Mazurek, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Agata Baldys-Waligórska, Sylwia Kuźniarz, Bohdan Huszno

Katedra i Klinika Endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Wstęp: Zespoły mnogiej gruczolakowatości (MEN) rozpoznawane są rzadko. MEN 2 jest stosunkowo dobrze poznany, a badania

genetyczne potwierdzają rozpoznanie. Nie ma prostej definicji MEN 1 pozwalającej na postawienie rozpoznania klinicznego ze względu na możliwość kombinacji ponad 20 różnych guzów gruczolów dokrewnych. Podłożem molekularnym MEN 1 jest mutacja genu meniny zlokalizowanego w chromosomie 11. Obecnie brak jest jednolitych kryteriów rozpoznania tego zespołu. Jako podstawę rozpoznania MEN 1 przyjmuje się obecność przynajmniej 2 guzów gruczolów dokrewnych: przysadki, przytarczyc i przewodu pokarmowego — „3P” (konsensus z Gubbio), co jest uproszczeniem i prowadzi do zaniżenia faktycznych danych epidemiologicznych.

Materiał i metody: W latach 1994–2007 w Klinice Endokrynologii CM UJ w Krakowie leczono 55 chorych (15 mężczyzn i 40 kobiet) z zespołami wieloguczolowymi. U wszystkich wykonywano odpowiednie badania hormonalne i lokalizacyjne: USG, TK, MR, scyntyografię receptorów somatostatynowych (SRS).

Wyniki: U 18 chorych (10 kobiet i 8 mężczyzn) w wieku 22 ± 7 lat rozpoznano zespół MEN 2, a u 12 (9 kobiet i 3 mężczyzn) w wieku $47,6 \pm 12$ lat „typowy” zespół MEN 1. Dwadzieścia pięć osób (3 mężczyźni i 22 kobiety) w wieku 57 ± 9 lat mimo istnienia zaburzeń wieloguczolowych (w tym 16 guzów nadnerczy, 8 guzów przytarczyc, 7 gruczolaków przysadki, 3 guzy GEP, 21 guzów tarczycy i 15 innych) nie spełniało „klasycznych” kryteriów rozpoznania MEN 1 ani MEN 2.

Wnioski:

1. Różnorodność obrazu klinicznego zespołu MEN 1, różnicowe pojawianie się poszczególnych patologii opóźnia rozpoznanie i zaniża faktyczną zapadalność.
2. Istnieje pilna konieczność ustalenia jednolitych kryteriów rozpoznania zespołu MEN 1.
3. Długoterminowa obserwacja chorych może poprawić wykrywalność zespołów MEN 1 i zmniejszyć śmiertelność związaną z ich potencjalnie złośliwym charakterem.

On the variability of clinical presentation of multiple endocrine neoplasia (MEN 1 and MEN 2) syndrome, as observed in a single clinical centre

Elwira Przybylik-Mazurek, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Agata Baldys-Waligórska, Sylwia Kuźniarz, Bohdan Huszno

Chair and Department of Endocrinology, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Cracow

Introduction: Multiple endocrine neoplasia (MEN) is a rare disease. Of the two types of this syndrome, MEN 2 is better understood, genetic screening confirming this diagnosis. The MEN 1 gene is localised on the 11q13 chromosome and encodes menin. There is no simple definition of MEN 1 syndrome because of heterogenous combination over 20 different endocrine and non-endocrine tumours. According to the Gubbio consensus, MEN 1 is diagnosed by the occurrence of two of the three main MEN 1-related endocrine tumours: parathyroid adenomas, enteropancreatic tumours (GEP) and pituitary tumours (“3P”). This over-simplified definition leads to MEN 1 incidence being underestimated.

Material and methods: Over the years 1994–2007, 55 cases (15 male and 40 female) of MEN were treated at our Department of Endocrinology. Hormone tests and imaging (USG, CT, MRI, SRS-somatostatin receptor scintigraphy) were carried out in all patients.

Results: In 18 patients (10 female and 8 male) of mean age 22 ± 7 years, MEN 2 syndrome was diagnosed and in 12 patients (9 female and 3 male) of mean age $47,6 \pm 12$ years “classic” MEN 1 was stated. In the remaining 25 patients (22 female and 3 male) of mean age 57 ± 9 years, despite multiple endocrine disorders (including

16 adrenal tumours, 8 parathyroid adenoma, 7 pituitary adenoma, 3 GEP tumours, 21 thyroid nodules and 15 other disorders) the "classic" MEN 1 and MEN 2 criteria were not fulfilled.

Conclusions:

1. Variability of the clinical presentation of MEN 1 syndrome and variability of occurrence at different times, lead to underestimation of MEN 1 incidence.
2. Better specification of criteria for diagnosing the MEN 1 syndrome need to be urgently established.
3. Long-term observation of MEN 1 patients may increase the number of cases established and decrease mortality due to tumour progression to malignancies.

4. Wyniki leczenia radioizotopowego GEP NET w Polsce

Results of radioisotope treatment of GEP NET in Poland

Barbara Jarzqb¹, Leszek Królicki²

¹Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice

²Zakład Medycyny Nuklearnej, Akademia Medyczna, Warszawa

5. Ocena skuteczności terapii z zastosowaniem znakowanego ⁹⁰Y-analogu somatostatyny (⁹⁰Y-DOTA-TATE) w leczeniu chorych z guzami neuroendokrynnymi (NET)

Anna Sowa-Staszczak¹, Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Jolanta Kunikowska², Leszek Królicki², Renata Mikołajczak³, Dariusz Pawlak³, Danuta Fedak⁴, Małgorzata Trofimiuk¹, Agnieszka Stefańska¹, Aleksandra Gilis-Januszewska¹, Bohdan Huszno¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

²Zakład Medycyny Nuklearnej, Akademia Medyczna, Warszawa

³Ośrodek Radioizotopów POLATOM, Otwock-Swierk

⁴Zakład Diagnostyki Szpitala Uniwersyteckiego, Kraków

Terapia z zastosowaniem znakowanych analogów somatostatyny jest nowoczesną metodą leczenia chorych z rozszanym lub nieoperacyjnym NET, wykazujących ekspresję receptorów somatostatyny. Octreotate jest analogiem o wysokim powinowactwie do receptora somatostatyny typu 2 (SSTR-2), którego ekspresja występuje w większości guzów NET.

Celem pracy była ocena skuteczności oraz toksyczności leczenia z zastosowaniem ⁹⁰Y-DOTA-TATE.

Material: Do leczenia zakwalifikowano 32 chorych, z dodatnim wynikiem scyntygrafii receptorowej z użyciem [^{99m}Tc-EDDA/HYNIC]octreotate (19 kobiet i 13 mężczyzn — indeks Karnofsky'ego > 70 u 81,25% osób, u 18,75% ≤ 70). Grupa obejmowała 18 chorych z guzami typu *foregut* (w tym 9 guzów trzustki), 11 chorych z guzami typu *midgut*, 2 chorych z guzami typu *hindgut* oraz 1 NET o nieznanym punkcie wyjścia. 90,6% chorych miało stwierdzony rozsiew choroby. U trzech osób z nieoperacyjnym guzem nie stwierdzono zmian przerzutowych.

Metody: Każdy pacjent otrzymał ⁹⁰Y-DOTA-TATE w dawce 7,4 GBq/m² (200 mCi/m²), rozłożonej na 3–7 cykli (najczęściej 4–5 po 100 mCi w pojedynczym cyklu) powtarzanych co 4–9 tygodni. Celem nefroprotekcji przed i po ⁹⁰Y-DOTA-TATE stosowano wlew aminokwasów Viamin 18.

Wyniki: Po przeprowadzonym leczeniu u 11 (34,3%) osób wystąpiła częściowa remisja, u 8 (25%) stabilizacja, a u 3 (9,37%) progresja choroby. Siedem osób zmarło przed zakończeniem terapii, 3 są w trakcie obserwacji. U żadnego chorego nie stwierdzono pogorszenia parametrów nerkowych po terapii. Wartości WBC po leczeniu przejściowo obniżały się głównie po podaniu 3 i 4 dawki radioterapii. U 3 osób wystąpiła przejściowa toksyczność w stopniu 3 według WHO. Średnie wartości PLT mieściły się w normie; u jednej osoby wartość pojedynczego oznaczenia była oceniona jako stopień 3 toksyczności według WHO. U 76% pacjentów po terapii zaobserwowano spadek wartości CgA.

Wnioski:

1. Terapia ⁹⁰Y-DOTA-TATE pozwoliła na uzyskanie częściowej remisji i stabilizacji choroby u większości pacjentów.
2. Leczenie nie powodowało wystąpienia istotnej toksyczności hematologicznej czy nerkowej.

Assessment of the effectiveness of the therapy with somatostatin analogue labelled with ⁹⁰Y (⁹⁰Y-DOTA-TATE) in patients with neuroendocrine tumours (NETs)

Anna Sowa-Staszczak¹, Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Jolanta Kunikowska², Leszek Królicki², Renata Mikołajczak³, Dariusz Pawlak³, Danuta Fedak⁴, Małgorzata Trofimiuk¹, Agnieszka Stefańska¹, Aleksandra Gilis-Januszewska¹, Bohdan Huszno¹

¹Department of Endocrinology, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Cracow

²Nuclear Medicine Department, Medical Academy, Warsaw

³Radioisotope Centre POLATOM, Otwock-Swierk

⁴Department of Diagnostics, University Hospital, Cracow

Therapy with labelled somatostatin analogues is the modern approach to the patients with disseminated or unresectable NETs expressing somatostatin receptors (SSTR). Octreotate is the somatostatin analogue with very high affinity to the SSTR type 2, most commonly present in neuroendocrine tumours. The aim of the study was to assess the effectiveness and toxicity of the therapy with ⁹⁰Y-DOTA-TATE.

Material: Study included 32 patients with positive ^{99m}Tc-Hynic-Tate receptor scintigraphy (19 females, 13 males; Karnofsky's index > 70–81.25%, ≤ 70–18.75% of the patients). The study group included 18 patients with foregut tumours (among them 9 with islet cell tumours), 11 with midgut tumours, 2 with hindgut tumours and 1 with NET of unknown origin. In three patients with unresectable tumour no distant metastases were found.

Methods: Each patient received 7,4 GBq/m² (200 mCi/m²) of ⁹⁰Y-DOTA-TATE divided in 3 to 7 doses (most often in 4–5 cycles, 100mCi per cycle) repeated every 4 to 9 weeks. For nephroprotection each patient received amino-acids formula Viamin 18, before and after each cycle of ⁹⁰Y-DOTA-TATE therapy.

Results: After the treatment partial remission was observed in 11 (34.3%), stabilization in 8 (25%) and progression of the disease in 3 (9.37%) of the patients. Seven patients died before finishing the therapy, other 3 are still followed-up. No worsening in renal function was observed after the treatment. A drop in WBC was observed mostly after 3 and 4 cycle of therapy with radiolabelled analogue, with transient grade 3 toxicity (according to WHO) in 3 patients. Mean PLT count was within normal limit during the therapy. In one patient single value of PLT was assessed as toxicity grade 3 according to WHO. In 21 patients chromogranin A level was evaluated, in 16 patients decrease in its concentration was observed.

Conclusions:

1. Therapy with ⁹⁰Y-DOTA-TATE results in partial remission or stabilization of the disease in most patients.
2. Treatment with labelled somatostatin analogue does not induce clinically important haematological or renal toxicity.

SESJA V — PLAKATOWA**P1. Współwystępowanie pheochromocytoma oraz raka kory nadnerczy w obrębie jednego gruczołu nadnerczowego u pacjentki z neurofibromatozą**

Danuta Korzeniowska, Marta Kostecka-Matyja, Andrzej Budzyński, Justyna Gil, Marta Kalembkiewicz, Edyta Polak, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Danuta Karcz

Katedra i Klinika Endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Wstęp: Prezentujemy przypadek równoczesnego występowania guza chromochłonnego oraz raka kory nadnerczy w obrębie jednego nadnercza u pacjentki z neurofibromatozą. Równoczesne występowanie guzów z różnych listów zarodkowych jest wyjątkowo rzadkie.

Pheochromocytoma jest rzadkim guzem, występuje u 0,1% całej populacji chorych na nadciśnienie. Guz ten może występować sporadycznie lub rodzinie, wchodząc w skład zespołów wielogruzołowych (MEN) 2A i 2B, nerwiakowłokniowatości i zespołu von Hippel-Lindau (VHL). W 90% guz ten występuje w obrębie jednego nadnercza, natomiast w 10% przypadków zlokalizowany jest obustronnie. Kliniczna manifestacja choroby związana jest z nadmiernym wydzielaniem katecholamin przez zmianę.

Rak kory nadnerczy jest również bardzo rzadkim nowotworem występującym z częstością 1–2 przypadków na 1 milion mieszkańców. Etiologia choroby jest nadal nie do końca znana. Większość guzów jest hormonalnie czynna (ok. 60%). Najczęstszą manifestacją choroby jest nagle występujący zespół Cushinga z wirylizacją.

Opis przypadku: Pacjentka, lat 45, z neurofibromatozą oraz obustronnymi guzami nadnerczy została przyjęta do Kliniki Endokrynologii CM UJ celem potwierdzenia obecności guza chromochłonnego. Rozpoznanie zostało wysunięte na podstawie objawów napadowego nadciśnienia tętniczego oraz arytmii. Badania hormonalne (poziom metoksykatecholamin oraz kwasu wanilinomigdałowego w dobowej zbiorce moczu) potwierdziły rozpoznanie. Po odpowiednim przygotowaniu u pacjentki wykonano prawostronną adrenalectomię. Badanie histopatologiczne ujawniło współistnienie pheochromocytoma oraz raka kory nadnerczy w obrębie jednego nadnercza.

Wnioski: Współwystępowanie pheochromocytoma i raka kory nadnerczy jest niezmiernie rzadkie. Obecność ogniska raka kory nadnerczy w badaniu histopatologicznym gruczołu nadnerczowego zmienia rokowanie pacjenta oraz wymaga planowych badań kontrolnych. Należy rozważyć przeprowadzenie badań genetycznych u pacjentki i jej rodziny.

Coincidence of pheochromocytoma and adrenocortical carcinoma at the same adrenal gland at patient with neurofibromatosis

Danuta Korzeniowska, Marta Kostecka-Matyja, Andrzej Budzyński, Justyna Gil, Marta Kalembkiewicz, Edyta Polak, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Danuta Karcz
Department of Endocrinology, Collegium Medicum Jagiellonian University, Cracow

Introduction: We present the case of coincidence of pheochromocytoma and adrenocortical carcinoma at the same adrenal gland in patient with neurofibromatosis. That kind of tumors coincidence origin from different blastodermic layers is extremely rare.

It is broadly known that pheochromocytoma is rare neoplasm, occurs in 0.1% of hypertensive individuals. Pheochromocytoma may occur sporadically or in certain familial syndromes, including multiple endocrine neoplasia (MEN) 2A and 2B, neurofibromatosis, and von Hippel-Lindau (VHL) disease. Sporadic pheochromocytomas are usually unilateral, however in 10% of familiar tumors are located bilateral. The clinical manifestations of a pheochromocytoma result from excessive catecholamine secretion by the tumor.

Adrenocortical carcinoma is also very rare tumor which reveals in 1–2 cases per million. Etiology is still non elucidated. Most of the tumors are functional and usually its first manifestation is Cushing syndrome with viryilization.

Case report: The female 45 year old patient with neurofibromatosis and bilateral tumors of adrenal glands was admitted to Endocrinology Department in order to confirm pheochromocytoma. The suspicion resulted from paroxysmal blood hypertension lasting for 1 year and arrhythmia. The hormonal examinations (metanephrine and vanillin-mandelic acid in the urine collection) confirmed pheochromocytoma. After proper medical preparation the right adrenalectomy was performed. The histopathological examination revealed coincidence of pheochromocytoma and adrenocortical cancer at right adrenal gland. The left adrenalectomy was preformed. Histopathological confirm pheochromocytoma.

Conclusion: The coincidence of pheochromocytoma and adrenocortical carcinoma is unique. Finding of adrenocortical carcinoma cells in adrenal gland tissue during histopathological exam changes patients prognosis and planned follow up.

P2. Rakowiakowa choroba serca jako pierwszy, rzadki objaw kliniczny rakowiaka o umiejscowieniu midgut

Sławomir Rudzki¹, Mariusz Matuszek¹, Andrzej Tomaszewski², Tomasz Zapolski², Beata Matuszek³

¹Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej, Lublin

²Klinika Kardiologii Akademii Medycznej, Lublin

³Klinika Endokrynologii Akademii Medycznej, Lublin

Prezentujemy przypadek chorej, u której pierwszym objawem klinicznym rakowiaka o umiejscowieniu *midgut* i przerzutami do wątroby była rakowiakowa choroba serca w przebiegu zespołu rakowiaka. Pacjentka trafiła do Kliniki Chirurgii z Kliniki Kardiologii z rozpoznaniem rakowiaka jelita, przerzutami do wątroby i uszkodzeniem zastawek prawej części serca. Mając na uwadze całość obrazu klinicznego oraz wyniki badań obrazowych i biochemicznych, pacjentkę zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Chorą wypisano do domu w 10. dobie po zabiegu w stanie dobrym. Blisko roczna obserwacja wskazuje na stabilizację układu krążenia, a stan jego wydolności ocenić można na poziomie NYHA I. Wykonane ostat-

nio kontrolne badanie echokardiograficzne wykazało znaczne zmniejszenie gradientu przez zastawkę pnia płucnego z towarzyszącym zmniejszeniem stopnia niedomykalności zastawki trójdzielnej. Leczenie operacyjne ogniska pierwotnego oraz przerzutów rakowiaka skojarzone z leczeniem farmakologicznym, u naszej pacjentki, skutecznie ograniczyło występowanie objawów zespołu rakowiaka oraz zahamowało rozwój rakowiakowej choroby serca.

Carcinoid heart disease as the rare first clinical symptom of midgut localized carcinoid

Sławomir Rudzki¹, Mariusz Matuszek¹, Andrzej Tomaszewski², Tomasz Zapolski², Beata Matuszek³

¹First Department of General and Transplant Surgery Medical University, Lublin

²Department of Cardiology Medical University, Lublin

³Department of Endocrinology Medical University, Lublin

We present the case history of a female patient where the first clinical symptom of carcinoid localized „midgut” with metastasis to the liver was the carcinoid heart disease in the course of carcinoid syndrome. The patient was admitted to the Surgical Department with the diagnosis of carcinoid, metastases to the liver and right sided valvular abnormalities. Taking into consideration the full clinical picture and the results of imaging and biochemical tests the patient was qualified for surgical treatment. The patient was discharged home on the 10th day after surgery in good condition. The observation carried out for almost a year after surgery shows stabilization of the circulatory system, and its efficiency is evaluated on the level NYHA I. A recent check-up echocardiographic examination revealed a considerable decrease in the pulmonary valve gradient with the accompanying reduction in the degree of insufficiency of the tricuspid valve. In this case the surgical treatment of the primary lesion and metastases of carcinoid combined with medical treatment successfully reduced the incidence of symptoms of carcinoid syndrome and inhibited the development of carcinoid heart disease.

P3. Zespół Cushinga jako pierwszy objaw raka neuroendokrynnego trzustki

Sławomir Rudzki¹, Mariusz Matuszek¹, Beata Matuszek²

¹I Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej, Lublin

²Klinika Endokrynologii Akademii Medycznej, Lublin

W pracy przedstawiono przypadek 47-letniej chorej, która została przyjęta do I Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej AM w Lublinie celem leczenia chirurgicznego torbieli trzustki. Przed dwoma tygodniami u pacjentki wystąpiły niespecyficzne dolegliwości bólowe, a w badaniu tomograficznym jamy brzusznej stwierdzono dużą torbiel w okolicy ogona trzustki oraz zmiany ogniskowe w wątrobie o niejasnym charakterze. Przed dwoma laty pacjentka hospitalizowana była w Klinice Endokrynologii AM w Lublinie z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i klasycznymi cechami fenotypowymi zespołu Cushinga celem diagnostyki hiperkortyzolemii. Podczas tego pobytu rozpoznano u chorej ACTH zależny zespół Cushinga, a w dalszej diagnostyce różnicowej wykluczono ośrodkową postać tego zespołu, wskazując na ektopię wydzielania ACTH. Z uwagi na trudności lokalizacyjne źródła ektopii i jednocześnie nasilone objawy hiperkortyzozmu zdecydowano o wykonaniu obustronnej adrenalectomii. Chora po zabiegu nie zgłaszała się do kontroli endokrynologicznej. Po kolejnym zabiegu chirurgicznym potwierdzono, że przyczyną dolegliwości był rak neuroendokrynnego trzustki. Potwierdzono także,

że ektopowa produkcja ACTH przez niemy klinicznie guz neuroendokrynnego trzustki spowodowała przerost guzkowy nadnerczy i objawy zespołu Cushinga.

Cushing syndrome as the first clinical symptom of neuroendocrine tumor of pancreas

Sławomir Rudzki¹, Mariusz Matuszek¹, Beata Matuszek²

¹First Department of General and Transplant Surgery Medical University, Lublin

²Department of Endocrinology Medical University, Lublin

This thesis presents a case study of a patient, age 47, who was admitted to the First Department of General and Transplant Surgery and Transplantation Medical University in Lublin in order to undergo surgical treatment of pancreatic cyst.

Two weeks ago, the patient suffered from acute pain in abdominal cavity. The tomography examination showed the presence of large cyst near pancreatic tail and focal changes of unknown character in the liver.

Two years ago, the patient was hospitalized in the Endocrinology Clinic of the Medical University in Lublin, diagnosed with hypertension, diabetes, and typical phenotypic symptoms of Cushing's syndrome. Initially, she was diagnosed with the ACTH dependent Cushing's syndrome, however further examination ruled out a central form of said syndrome, indicating an ectopic ACTH production. Due to difficulties in locating the source of ectopy, and intensified symptoms of hypercortisism, it was decided that bilateral adrenalectomy should be performed. The patient did not report to the endocrinologic follow-up examination. After another surgical procedure, it was confirmed that the merkel pancreatic cancer was the cause of the ailments. It was also confirmed that the ectopic ACTH production by a clinically mute merkel pancreatic cancer caused follicular adrenal hypertrophy and symptoms of Cushing's syndrome.

P4. Guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP) w materiale I Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej AM w Lublinie

Sławomir Rudzki, Mariusz Matuszek

I Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej, Lublin

Guzy neuroendokrynnne są rzadkimi nowotworami przewodu pokarmowego i często sprawiają kłopoty diagnostyczne i lecznicze. Celem pracy jest przedstawienie własnego materiału — 22 chorych, którzy byli leczeni operacyjnie w I Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej AM w Lublinie w latach 2000–2007 z powodu guza neuroendokrynnego.

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in the material of I Department of General and Transplant Surgery Medical University in Lublin

Sławomir Rudzki, Mariusz Matuszek

First Department of General and Transplant Surgery Akademii Medycznej, Lublin

Neuroendocrine tumors are rare gastrointestinal tract disorders, in witch diagnosis and treatment are often difficult. The aim of this paper is to present our own material — 22 patients who underwent surgery in I Department of General and Transplant Surgery Medical University in Lublin in the years 2000–2007 due to gastrointestinal tumor.

P5. Przypadek guza chromochłonnego z rozszewem do kości

Agata Bałdys-Waligórska¹, Monika Buziak-Bereza¹,
Józef Roskosz², Aleksandra Krawczyk²,
Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Grzegorz Sokołowski¹,
Aleksandra Kropińska², Kornelia Hasse-Lazar²

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

²Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice

Wstęp: Guz chromochłonny występuje najczęściej w 4–5 dekadzie życia. U około 5–10% pacjentów guz ma charakter złośliwy. Celem naszej pracy jest przedstawienie przypadku młodego mężczyzny z guzem chromochłonnym nadnercza z przerzutami do kości.

Opis przypadku: Dwudziestodwuletniego pacjenta, z guzem nadnercza prawego 10 × 6,5 × 7 cm w badaniu TK i nadciśnieniem tętniczym przyjęto do Kliniki Endokrynologii w czerwcu 2005. Na podstawie obrazu klinicznego i bardzo wysokiego poziomu metoksykatecholamin w DZM (metanefryna: 18464,0 μg/24 h (N do 341,0), normetanefryna: 9509,6 μg/24 h (N do 440,0)), rozpoznano guza chromochłonnego, zakwalifikowano pacjenta do adrenalectomii. Badanie histopatologiczne potwierdziło rozpoznanie. W związku z narastaniem poziomu metoksykatecholamin (metanefryna: 2916,9 μg/24 h, normetanefryna: 1136,4 μg/24 h) obserwowanym pomimo operacji, w czerwcu 2006 wykonano scyntyografię całego ciała ¹³¹I-MIBG, w której stwierdzono gromadzenie znacznika w rzucie nadnercza lewego oraz w klatce piersiowej, a ogniskowy wychwyty widoczny w wątrobie nasuwał podejrzenie przerzutów.

W lipcu 2006 pacjenta skierowano do dalszego leczenia w IO w Gliwicach. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: poziom chromograniny (CgA) 10,7 mmol/l (N do 4), wydalanie metoksykatecholamin w DZM 3350 mcg/24 h (N do 1000). Scyntygrafia ¹²³I-MIBG z fuzją TK wykazała gromadzenie w kręgach Th4-Th5, kręgu Th9 oraz w rzucie lewego nadnercza. Badanie PET i scyntygrafia kośćca były ujemne. W okresie 2007–2008 pacjent otrzymał łącznie 1000 mCi ¹³¹I-MIBG. W scyntyografiach poterapeutycznych gromadzenie znacznika ujawniło obecność licznych zmian ogniskowych w całym kośćcu. W wykonywanych scyntyografiach kontrolnych nie stwierdzono progresji choroby. Uzyskano stabilizację poziomu CgA: 8,5–6,1 nmol/l i wydalania metoksykatecholamin: 2877–2428 mcg w DZM. Wykonane badania genetyczne: *SDH*, *RET*, *VHL* były ujemne.

Wnioski: Wczesne leczenie dużymi aktywnościami ¹³¹I-MIBG pozwala na osiągnięcie poprawy stanu klinicznego i stabilizację choroby nawet w okresie rozszewu.

A case of pheochromocytoma with bone metastases

Agata Bałdys-Waligórska¹, Monika Buziak-Bereza¹,
Józef Roskosz², Aleksandra Krawczyk²,
Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Grzegorz Sokołowski¹,
Aleksandra Kropińska², Kornelia Hasse-Lazar²

¹Department of Endocrinology, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Cracow

²Centre of Oncology, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology, Gliwice

Introduction: Pheochromocytoma occurs most frequently around age 40–50 years. In about 5–10% of patients the tumour is mali-

gnant. We present the case of a young man with pheochromocytoma and bone metastases.

Case report: A 22-year old male with CT-stated tumour of right adrenal gland (10 × 6,5 × 7 cm) and hypertension, was admitted to the Department of Endocrinology in June 2005. Based on clinical presentation and very high level of urine methoxycatecholamine excretion — metanephrine: 18464,0 μg/24 h (N up to 341,0); normetanephrine: 9509,6 μg/24 h (N up to 440,0), pheochromocytoma was diagnosed and the patient referred for adrenalectomy. Histopathology confirmed the diagnosis. As the level of methoxycatecholamine remained elevated (metanephrine: 2916,9 μg/24 h; normetanephrine: 1136,4 μg/24 h) despite the operation, in June 2006 whole body ¹³¹I-MIBG scintigraphy was performed in which tracer accumulation was observed over the left adrenal gland and thorax and liver, suggesting metastases.

In July 2006 the patient was referred to the Centre of Oncology at Gliwice for further treatment. Laboratory tests yielded chromogranin A level (CgA) of 10,7 mmol/l (N up to 4), and methoxycatecholamine level of 3350 mcg/24 h (N up to 1000). ¹²³I-MIBG scintigraphy with CT fusion revealed tracer accumulation in Th4-Th5 and Th9 vertebrae and over the left adrenal gland. PET and bone scintigraphy were negative. Over the years 2007–2008 the patient received a total of 1000 mCi ¹³¹I-MIBG. Post-treatment scintigraphy tracer accumulation showed several foci over the whole skeleton. No further progression of disease was observed in consecutive scintigraphy tests. CgA was stabilised at the level of 8.5–6.1 nmol/l and methoxycatecholamine excretion level was 2877–2428 mcg/24 h. Genetic tests for *SDH*, *RET*, and *VHL* were negative.

Conclusions: Early aggressive treatment with high activities of ¹³¹I-MIBG leads to symptomatic improvement and stabilises the disease even at the dissemination stage.

P6. Diagnostyka mutacji protoonkogenu *RET* w doświadczeniu Instytutu Onkologii w Gliwicach

Elżbieta Gubała¹, Zbigniew Wygoda¹, Agnieszka Pawlaczek¹,
Małgorzata Oczko-Wojciechowska¹, Sylwia Szpak-Ullczok¹,
Jan Włoch²

¹Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej

²Klinika Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice

Wstęp: Zespół gruczolakowatości wydzielniczej typu 2 (MEN 2) obejmuje raka rdzeniastego tarczycy i guzy chromochłonne nadnerczy, ponadto mogą występować gruczolaki przytarczyc (podtyp 2A) lub marfanoidalne cechy budowy ciała czy nerwiaki błon śluzowych (podtyp 2B).

Czynnikiem sprawczym są mutacje protoonkogenu *RET*. Celem pracy było badanie DNA w kierunku mutacji protoonkogenu *RET*. **Materiał i metody:** W gliwickim Oddziale Centrum Onkologii diagnostyka genu *RET* prowadzona jest od 1996 roku. U każdego pacjenta z rakiem rdzeniastym tarczycy wykonywana jest analiza DNA. Do tej pory analiza ta obejmowała ekson 10, 11, 13, 14 i 16, obecnie rozszerzamy ją o ekson 15. W przypadku potwierdzenia obecności mutacji, badanie jest wykonywane u członków rodziny chorego. Do chwili obecnej przebadano ponad 1000 osób, identyfikując 190 nosicieli mutacji.

Wyniki: Rozkład częstości mutacji w grupie chorych z potwierdzonym dziedzicznym rakiem rdzeniastym, przedstawiał się następująco:

Kodon	Częstość występowania
634	41%
620	3%
618	12%
611	3%
918	13%
804	8%
791	18%
790	2%
768	1%

U wszystkich chorych, u których stwierdzono obecność mutacji w kodonie 918 protoonkogenu *RET* rozpoznano jednoznacznie zespół MEN 2B, obraz choroby uzupełniał charakterystyczny fenotyp. **Wnioski:** Analiza mutacji protoonkogenu *RET* pozwala na wcześnie rozpoznanie raka rdzeniastego tarczycy i umożliwia właściwe wdrożenie leczenia u bezobjawowych nosicieli mutacji — członków rodziny chorego. Blisko 1/3 wszystkich mutacji wykrywana jest poza eksonem 10 i 11, co podkreśla konieczność badania wszystkich znanych mutacji genu *RET*.

Diagnosics of protooncogene *RET* mutation in experience of MSC Memorial Cancer and Institute of Oncology in Gliwice

Elżbieta Gubała¹, Zbigniew Wygoda¹, Agnieszka Pawlaczek¹, Małgorzata Oczko-Wojciechowska¹, Sylwia Szpak-Ulczok¹, Jan Włoch²

¹Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology

²Department of Oncological Surgery, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch

Introduction: The incidence of multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2) is characteristic in patients with medullary thyroid carcinoma (MTC) and pheochromocytomas. This disease has two subtypes with primary hyperparathyroidism in case of MEN 2A type, marfanoid habitus and neurofibromas in MEN 2B type. As protooncogene *RET* mutations are the causative factors of MEN 2 the aim of the study was to analyze DNA and find protooncogene *RET* mutations carriers.

Material and methods: *RET* diagnostics as a routine procedure was implemented in MSC Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Gliwice in 1996 year. Each MTC patient undergoes DNA analysis (exons 10, 11, 13, 14 i 16 recently also exon 15). In case of positive result patient's family members undergo DNA analysis towards *RET* mutations as well. Until now we have scrutinized 1000 patients and identified 190 *RET* mutation carriers.

Results: The incidence of frequency and codone type ratio in patients with diagnosed medullary thyroid cancer:

Codone	Frequency of incidence
634	41%
620	3%
618	12%
611	3%
918	13%
804	8%
791	18%
790	2%
768	1%

The diagnosis of MEN 2B was unequivocally diagnosed in all patients with proto-oncogene *RET* mutation in codone 918. The picture of disease was supplemented with a characteristic phenotype. **Conclusions:** The analysis of proto-oncogene *RET* mutation allows earlier diagnosis of medullary thyroid carcinoma and provides implementation of treatment in asymptomatic mutation carriers — patient's family members. Almost 1/3 of all mutations detected are not related to exons 10 and 11 which underlines how important it is to analyze all known mutations.

P7. MEN 1 — niezwykle obraz niezwyklej choroby

Sylwia Szpak-Ulczok, Kornelia Hasse-Lazar, Beata Jurecka-Lubieniecka, Ewa Paliczka-Cieślik, Aleksandra Krawczyk, Barbara Jarząb

Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut, Gliwice

Ze względu na rzadkość występowania i różnorodność obrazów klinicznych zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 często nie jest rozpoznawany. Z drugiej strony często wysuwamy podejrzenie zespołu MEN 1, mimo że kryteria rozpoznania nie są spełnione (zajęcie dwóch z trzech gruczolów kluczowych w tym zespole: przytarczyc, przysadki i endokrynnych komórek trzustki lub przewodu pokarmowego).

W kontroli naszego ośrodka pozostaje 10 chorych z pewnym rozpoznaniem zespołu MEN 1 oraz ponad 40 pacjentów, u których podejrzewamy zespół MEN 1 wobec występowania mnogich endokrynopatii. Aktualnie wdrażamy diagnostykę DNA genu MEN 1 dla rozszerzenia naszych kryteriów diagnostycznych.

W pracy przedstawiamy bardzo rzadką konstelację mnogich endokrynopatii u młodej pacjentki. Objawowa hipoglikemia i badania obrazowe pozwoliły na rozpoznanie u 12-letniej dziewczynki (z ujemnym wywiadem rodzinnym) guza insulinowego trzustki, którego chirurgicznie wycięto uzyskując normalizację objawów. W kontrolnych badaniach obrazowych wykonanych u chorej w wieku 23 lat rozpoznano guza nadnercza o radiologicznych cechach złośliwości, co wobec dodatknej scyntygrafii ¹³¹I MIBG interpretowano jako obecność guza chromochłonnego. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym postawiono rozpoznanie dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynego (WHO 1) o morfologii komórek przemawiającej przeciwko pheochromocytoma. Po rozszerzeniu badań diagnostycznych rozpoznano u chorej także pierwotną nadczynność przytarczyc, co zdecydowało o rozpoznaniu MEN 1. Zabieg całkowitej paratyreoidektomii ze wszczepieniem przytarczycy w mięsień dwugłowy ramienia przyniósł remisję hiperkalcemii. W MR stwierdzono mnogie (3) drobne nieczynne hormonalnie guzy przysadki.

U przedstawionej chorej, oprócz endokrynopatii, które są częstą składową zespołu MEN 1, jak nadczynność przytarczyc i gruczolaki przysadki, wystąpił guz insulinowy oraz nieopisywany dotychczas guz neuroendokrynnny o lokalizacji nadnerczowej, który w toku 2-letniej obserwacji nie wykazuje cech rozsiewu.

MEN 1 syndrome — unusual manifestation of unusual disease

Sylvia Szpak-Ulczok, Kornelia Hasse-Lazar, Beata Jurecka-Lubieniecka, Ewa Paliczka-Cieślak, Aleksandra Krawczyk, Barbara Jarzqb

Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, MSC Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice

Because of its rarity and variety of symptoms, Multiple Endocrine Neoplasia type 1 is often undiagnosed. On the other hand, it is often suspected even if not all clinical criteria are met.

In our observation there are 10 patients with diagnosed MEN 1 and above 40 pts with suspicion of MEN 1 syndrome. We have started molecular diagnostics of MEN 1 gene in order to extend our diagnostic criteria.

In this study we present a young woman with a very rare combination of endocrinopathies. Symptomatic hypoglycemia and radiological imaging led to diagnosis of insulinoma at the age of 12, treated surgically. During the follow-up, at the age of 23, hyperdense adrenal tumor was detected by CT. Because of ^{131}I -MIBG uptake it was diagnosed as pheochromocytoma, however, postoperative histopathological examination gave the diagnosis of well-differentiated neuroendocrine tumor, no features of pheochromocytoma were stated. It was diagnosed as WHO 1 and no signs of dissemination we noticed in 2-years follow-up. Further clinical investigation revealed primary hyperparathyroidism, which allowed to diagnose MEN 1. Total parathyroidectomy with parathyroid implant into brachial muscle was carried out resulting in normocalcemia. By MR, 3 small non-functional pituitary microadenomas were diagnosed.

In this patient, apart from common endocrinopathies, such as hyperparathyroidism and pituitary microadenomas, insulinoma and a rare neuroendocrine adrenal tumor were stated.

P8. Analogi somatostatyny w leczeniu chorych na zaawansowane nowotwory neuroendokrynnne — porównanie z analogami znakowanymi izotopowo

Daria Handkiewicz-Junak, Beata Jurecka-Lubieniecka, Kornelia Hasse-Lazar, Józef Roskosz, Andrea D'Amico, Tomasz Olczyk, Aleksandra Kropińska, Sylwia Szpak-Ulczok, Barbara Jarzqb

Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice

Leczenie operacyjne należy do podstawowych metod stosowanych w terapii nowotworów neuroendokrynnnych. Jednak w przypadku zmian nieoperacyjnych i/lub przerzutów odległych brak jest skutecznych metod leczniczych. Analogi somatostatyny mają uznane miejsce w leczeniu objawów zespołu rakowiaka, ich efekt cytotoksyczny jest jednak wątpliwy. Z kolei w doniesieniach literaturowych, odsetek częściowych remisji po leczeniu znakowanymi analogami somatostatyny sięga 20%. Brak jest doniesień bezpośrednio porównujących oba typy terapii. Celem pracy jest porównanie wyników leczenia chorych na nowotwory neuroendokrynnne leczonych w retrospektywnym badaniu oceniającym terapię izoto-

pową z zastosowaniem znakowanych izotopowo analogów somatostatyny (grupa I) z retrospektywną grupą chorych leczonych nieznakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (grupa II).

Materiał i metody: U wszystkich chorych rozpoznanie nowotworu neuroendokrynnnego potwierdzone zostało w badaniu histopatologicznym lub cytologicznym. W grupie I, 22 chorych otrzymało 4 cykle leczenia ^{90}Y -DOTA-TATE (4 cykle co 12 tygodni). Szesnastu chorych w grupie II leczonych było nieznakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (8 leczonych było również ^{131}I -MIBG). W grupie I efekty leczenia oceniane były po 2. i 4. cyklu leczenia i następnie w odstępach 4–6 miesięcy. W grupie II ocenę efektów leczenia przeprowadzano co 6–12 miesięcy.

Wyniki: W grupie I regresje zmian nowotworowych uzyskano u 5/22 (33%) chorych i u żadnego w grupie II ($p < 0,05$). Czas wolny od progresji choroby nowotworowej nie różnił się znamienne i dla obu grup wynosił odpowiednio: 22 i 25 miesięcy. W grupie II u 4/8 (50%) chorych leczonych jedynie analogami somatostatyny stwierdzono progresję choroby, natomiast u chorych, którzy dodatkowo byli leczeni ^{131}I -MIBG — tylko u 1/8 (13%). Jedynie u jednego chorego leczenie nie zmniejszyło objawów zespołu rakowiaka, przy czym u chorych, u których zakończono leczenie izotopowe dalsze zmniejszenie objawów następowało po włączeniu do leczenia nieznakowanych izotopowo analogów somatostatyny. Obie grupy dobrze tolerowały leczenie, przy czym w grupie I obserwowano głównie toksyczność hematologiczną (stopień III/IV w 3/22 — 13%).

Wnioski: Leczenie analogami somatostatyny jest dobrze tolerowane przez chorych i powoduje zmniejszenie/ustąpienie objawów zespołu rakowiaka. Jednakże regresję choroby nowotworowej można osiągnąć jedynie po zastosowaniu analogów somatostatyny znakowanych izotopowo. Dalsze badania są niezbędne w celu optymalizacji leczenia izotopowego.

Somatostatin analogues in treatment of neuroendocrine cancers — comparison of pharmacological treatment with radiolabelled analogue therapy

Daria Handkiewicz-Junak, Beata Jurecka-Lubieniecka, Kornelia Hasse-Lazar, J. Roskosz, Andrea D'Amico, Tomasz Olczyk, Aleksandra Kropińska, Sylwia Szpak-Ulczok, Barbara Jarzqb

Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice

Background: Effective systemic therapy for advanced neuroendocrine cancers (NEC) is lacking. Long acting somatostatin analogues (SS) are found to be useful in the management of carcinoid syndrome but their in vivo cytotoxic activity is questionable. On the other hand radiopeptide therapy with radiolabelled somatostatin analogues is claimed to result with tumour regression in about 20% of patients and with overall response in about 80% of them. Nevertheless, studies comparing their two treatment modalities are lacking. This study compares group of NEC patients prospectively treated with radiolabelled somatostatin analogues (^{90}Y -DOTA-TATE) (group I) with a similar retrospective group treated with SS, with or without ^{131}I -metaiodobenzylguanidine (group II).

Material and methods: In all patients the diagnosis of NEC was confirmed by histopathology or cytology. 22 patients from group I were treated with ^{90}Y -DOTA-TATE. Patients were scheduled to 4 cycles of therapy administered in 3 months intervals. 16 patients in group II were treated with SS (in 8 ^{131}I -MIBG was also applied). In group I response evaluation was performed after 2 and 4 cycles of therapy and after next 4 to 6 months. In group II response was evaluated at 6 to 12 months intervals.

Results: In group I there were 5/22 (23%) regressions (including one CR) and none in group II ($p = 0.05$). In 4/22 (18%) patients from group I and in 5/16 (31%) from group II disease progressed ($p = 0.3$). Progression free survival did not differ significantly between the two groups and was 22 and 25 months respectively. When group II was subdivided, 4/8 (50%) treated with SS progressed while in the subgroup treated with SS and ^{131}I -MIBG only 1/8 (13%). In all but one patient with carcinoid syndrome symptomatic improvement was achieved, however, in group treated with ^{90}Y -DOTA-TATE the best control of symptoms was achieved when long acting somatostatin analogues were added after radiopeptide therapy. Both therapies, ^{90}Y -DOTA-TATE and SS, were well tolerated, in the group I there was haematological toxicity (grade III or IV in 3/22 — 13%).

Conclusions: Somatostatin analogues are well tolerated and give good control of carcinoid syndrome symptoms in patients with NET. However with only with radiolabelled somatostatin analogues tumour regression is possible and further studies are indicated to optimize this treatment modality.

P9. Wady zastawkowe w przebiegu guzów neuroendokrynych — opis przypadku

Małgorzata Trofimiuk¹, Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Dorota Pach¹, Marta Kalembkiewicz¹, Anna Sowa-Staszczak¹, Aleksandra Gilis-Januszewska¹, Danuta Sorysz²

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

²II Klinika Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Zastawkowe wady serca w przebiegu zespołu rakowiaka stwierdza się u około 10–20% z guzami neuroendokrynymi. Początkowo twierdzono, że stanowią one główną przyczynę zgonów pacjentów z NET, w chwili obecnej uważa się, że chorzy umierają przeważnie z powodu rozsianej choroby nowotworowej. Jednakże zwłóknienie wsierdza, w tym zastawek negatywnie wpływa nie tylko na przeżycie chorych, ale też na komfort ich życia. Do powstania wad zastawkowych w przebiegu NET dochodzi, gdy obecne są odległe przerzuty w wątrobie. Z uwagi na obecność enzymów rozkładających serotoninę i aktywne aminy w łożysku naczyniowym płuc zwłóknienie dotyczy głównie „prawego serca”. W przypadku guzów neuroendokrynych zlokalizowanych w oskrzelach wady zastawkowe mogą lokalizować się w obrębie lewej połowy serca.

Celem pracy jest prezentacja przypadku guza neuroendokrynego przebiegającego z wadami zastawkowymi w przebiegu zespołu rakowiaka.

Pacjentka P.K., lat 68, z występującymi od marca 2007 bólami brzucha, osłabieniem i biegunką, przeżyła w maju 2007 obustronną salpingoovariectomię. W badaniu histopatologicznym stwierdzono ogniska guza neuroendokrynego. Prawdopodobnym punktem wyjścia nowotworu był przewód pokarmowy. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obecność znacznych obrzęków kończyn dolnych, których nie tłumaczył nieznacznie obniżony poziom białka w surowicy krwi. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono masywną niedomykalność zastawki trójdzielnej oraz niedomykalność zastawki płucnej IV stopnia z istotnym poszerzeniem jam prawego serca. W badaniu TK jamy brzusznej stwierdzono obecność przerzutów w wątrobie, a w SRS — obecność obszarów zwiększonego wychwytu znacznika w śródbrzuszu i wątrobie.

Pacjentka leczona krótko działającymi preparatami analogów somatostatyny, a następnie preparatami o zmodyfikowanym uwalnianiu. Została zakwalifikowana do radioterapii znakowanymi analogami somatostatyny. Chora zmarła przed rozpoczęciem leczenia w wyniku zaostrzenia niewydolności krążenia.

Heart valve disease in neuroendocrine tumours — a case report

Małgorzata Trofimiuk¹, Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Dorota Pach¹, Marta Kalembkiewicz¹, Anna Sowa-Staszczak¹, Aleksandra Gilis-Januszewska¹, Danuta Sorysz²

¹Chair and Department of Endocrinology, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Cracow

²2nd Department of Cardiology, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Cracow

Involvement of the heart valves is observed in 10–20% of patients with neuroendocrine tumours. Endocardial fibrosis and its consequences were previously considered the main cause of death in patients diagnosed with NETs. Nowadays it seems that patients mostly die of disseminated neoplastic disease. However cardiac complications negatively influence not only patients survival but also their quality of life. Endocardial thickening is observed mainly in patients with distant metastases to the liver. As the lung circulation is rich in enzymes degrading serotonin and other bioactive amines, the right heart involvement is mostly noticed. The neuroendocrine tumours located in bronchi may cause fibrosis of the left heart. The aim of this report is to present a case of the neuroendocrine tumour with carcinoid syndrome and heart valve disease.

68-year old female P.K. with abdominal pains, weakness and diarrhea since march 2007 underwent in may 2007 bilateral salpingo-ovariectomy. On histopathological examination a neuroendocrine tumour was discovered. The gastrointestinal tract was the most probable primary origin of the tumour. On examination massive lower limbs oedema was noticed, which could not be explained by slightly decreased serum protein. On echocardiography a severe tricuspidal valve insufficiency and grade IV pulmonary valve insufficiency accompanied by clinically important right heart enlargement were observed. On abdominal CT multiple liver metastases and on SRS multiple lesions of the tracer uptake in upper abdomen and liver were noticed.

The patient was treated with short-acting somatostatin analogues, then she was switched to the long acting formulas. She was scheduled for radiotherapy with labeled somatostatin analogues but died because of the exacerbation of the heart failure before the treatment was started.

P10. Guzy neuroendokryne o nietypowej lokalizacji

Małgorzata Trofimiuk¹, Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Dorota Pach¹, Anna-Sowa Staszczak¹, Piotr Szybiński², Jan Kulig², Ryszard Anielski³, Stanisław Cichoń³, Maciej Matłok⁴, Danuta Karcz⁴

¹Katedra i Klinika Endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

²Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

³Klinika Chirurgii Endokrynologicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

⁴Klinika Chirurgii Endoskopowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Guzy neuroendokryne (NET, *neuroendocrine tumour*) to rzadki typ nowotworów, wywodzących się z rozproszonego układu endokrynnego. Częstość ich występowania jest określana na 2–4,5 przypadków/100 000, choć w rzeczywistości może być ona znacznie wyższa, z uwagi na często skąpoobjawowy i powolny przebieg choroby. NET najczęściej umiejscawiają się w przewodzie pokar-

mowym i oskrzelach, mogą jednak rozwijać się nieomal w każdym narządzie, w którym stwierdza się obecność komórek neuroendokrynych.

Do rozpoznania NET prowadzą: 1) objawy związane z wydzielnymi przez guz substancjami biologicznie czynnymi oraz 2) dolegliwości związane z miejscowym wzrostem nowotworu. W przypadku NET o rzadkiej lokalizacji do rozpoznania prowadzą zwykle objawy miejscowe. Należy zawsze rozważyć sytuację, w której guz o atypowej lokalizacji jest zmianą przerzutową, a także możliwość synchronicznego lub metachronicznego występowania tego typu nowotworów w przypadku zespołów wieloguczolowych. Dlatego w przypadku stwierdzenia obecności NET poza typową lokalizacją, a także rzadko występujących NET przewodu pokarmowego (pęcherzyk żółciowy, *etc.*) obowiązuje aktywne poszukiwanie innego potencjalnego ogniska pierwotnego, przede wszystkim za pomocą metod scyntygraficznych.

Celem pracy jest prezentacja rzadko występujących NET z materiału Katedry i Kliniki Endokrynologii CM UJ. Pośród zarejestrowanych dotychczas 211 przypadków, 7 stanowią guzy o nietypowej lokalizacji (nagłośnia, pęcherzyk żółciowy — 3 przypadki, przysadka, sutek, uchyłek Meckela). Wszystkie zostały wykryte przypadkowo, z powodu objawów miejscowych wywołanych obecnością guza. Na ich przykładzie zostanie omówiony proces diagnostyczny i terapeutyczny rzadko występujących NET (poza rzadkimi wyspiakami trzustki).

Neuroendocrine tumours of rare localization

Małgorzata Trofimiuk¹, Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Dorota Pach¹, Anna-Sowa Staszczak¹, Piotr Szybiński², Jan Kulig², Ryszard Anielski³, Stanisław Cichoń³, Maciej Matłok⁴, Danuta Karcz⁴

¹Chair and Department of Endocrinology, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Cracow

²Department of Gastrointestinal Surgery, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Cracow

³Department of Endocrine Surgery, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Cracow

⁴Department of Endoscopic Surgery, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Cracow

Neuroendocrine tumours (NETs) are rare neoplasm arising from dispersed endocrine system. Their incidence is estimated to be 2–4.5 cases per 100 000 people, although the true incidence may be definitely higher as the consequence of often oligosymptomatic course of disease and indolent behaviour of NETs. The most typical localization of NETs is gastrointestinal tract (including pancreas) and bronchi. However they may develop in every organ of the body containing neuroendocrine cells. The diagnosis of NET is usually made based on symptoms related to (1) the endocrine function of the tumour and the type of the secreted biologically active molecules and (2) local invasion. NETs of atypical presentation are most often found because of the local symptoms. The possibility that type of the tumour is the distant metastasis of the more common type of NETs should always be considered. One has to remember that NETs may arise in different locations, both synchronically or metachronically, particularly in patients with multiendocrine syndromes. So it is obligatory in every case of rare NET (including rare localization within gastrointestinal tract, *i.e.* gallbladder or Meckel's diverticulum) to search for other possible primary lesion, particularly by scintigraphic methods.

The aim of the study is to present NETs of rare localization from the material of The Chair and Department of the Endocrinology, CM UJ.

Of 211 NETs registered so far in our Department, 6 tumours are of atypical origin (including NETs of epiglottis, breast, gallbladder, pituitary and Meckel's diverticulum). All of them were diagnosed because of the local symptoms. Based on that cases authors will discuss diagnostic and therapeutic pathway in NETs of rare localization.

P11. Zespół mnogiej gruczolakowatości typu 1 (MEN 1) — doświadczenia własne

Elwira Przybylik-Mazurek, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Agata Bałdys-Waligórska, Sylwia Kuźniarz, Bohdan Huszno

Katedra i Klinika Endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Wstęp: Zespół mnogiej gruczolakowatości typu 1 (MEN 1) charakteryzuje się obecnością u jednego pacjenta guzów kilku gruczolów dokrewnych, a także guzów nie wydzielających hormonów: nerwiaków, tłuszczaków, włókniaków, oponiaków. W celu uproszczenia ustalenia rozpoznania przyjmuje się obecność co najmniej dwóch różnych guzów: przytarczyc, przewodu pokarmowego (GEP) oraz przysadki. Podłożem molekularnym zespołu jest mutacja genu *menin*.

Materiał i metody: Badaniem objęto 12 osób z podejrzeniem zespołu MEN 1: (3 mężczyzn i 9 kobiet) średnia wieku $47,6 \pm 12$ lat diagnozowanych i leczonych w Klinice Endokrynologii CM UJ w Krakowie w latach 1994–2007.

Kryterium przyjęcia rozpoznania zespołu MEN 1 było wykazanie co najmniej 2 nieprawidłowości w zakresie gruczolów dokrewnych: przytarczyc, GEP, przysadki. Często występowały inne guzy na przykład oponiaki, guzy nadnerczy, tarczycy. Oprócz badań obrazowych: USG, TK, MR, wykonywano badania scyntygraficzne z użyciem analogów somatostatyny (SRS). Badania hormonalne obejmowały oznaczanie hormonów i metabolitów kory i rdzenia nadnerczy, tarczycy, przytarczyc, przysadki oraz chromograniny A (CgA). W uzasadnionych przypadkach gastryny, insuliny i metabolitu serotoniny.

Wyniki: U 10 osób (2 mężczyzn i 8 kobiet) stwierdzono nadczynność przytarczyc, w 6 przypadkach występował guz neuroendokryny przewodu pokarmowego (4 rakowiaki, 1 somatostatynoma, 1 gastrinoma). U 10 osób rozpoznano gruczolaka przysadki (3 prolaktinoma, 3 somatoropinoma i 4 gruczolaki nieczynne hormonalnie).

Trzy osoby leczone były z powodu wola guzowatego, 2 mężczyźni miało mnogie nerwiakowłókniaki i 2 osoby powiększenie nadnerczy.

Wnioski:

1. Różnorodność obrazu klinicznego, różnoczasowe pojawianie się poszczególnych patologii, zarówno w układzie dokrewnym, jak i w innych tkankach, utrudnia rozpoznanie.
2. Dokładny wywiad chorobowy i rodzinny oraz długoterminowa obserwacja chorych z guzami przysadki, GEP oraz przytarczyc może przybliżyć ustalenie rozpoznania.

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) — experience of a clinical centre

Elwira Przybylik-Mazurek, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Agata Bałdys-Waligórska, Sylwia Kuźniarz, Bohdan Huszno

Chair and Department of Endocrinology, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Cracow

Introduction: Multiple endocrine neoplasia (MEN 1) is characterised by the occurrence of different endocrine and non-endocrine tumours

(e.g., neuroma, lipoma, fibroma, meningioma) in the same patient. In order to simplify the diagnosis of MEN 1, two of the three main MEN 1-related endocrine tumours: parathyroid adenomas, enteropancreatic tumours and pituitary adenomas, have to be stated. The molecular background of MEN 1 syndrome is mutation of the *menin* gene.

Material and methods: This study concerns 12 patients (9 female and 3 male) of mean age 47.6 ± 12 years, treated over the years 1994–2007 in our Department of Endocrinology, in whom “classic” MEN 1 was diagnosed. Apart from USG, CT and MRI imaging, somatostatin receptor scintigraphy was performed. Levels of hormones and metabolites of adrenal cortex and medulla as well thyroid, parathyroid and pituitary hormones and chromogranin A (CgA), were measured. If indicated, the levels of gastrin, insulin and serotonin metabolites were also evaluated.

Results: In 10 patients (2 male and 8 female) hyperparathyroidism was diagnosed, in 6 cases GEP was stated (4 carcinoids, 1 somatostatinoma and 1 gastrinoma). In 10 patients pituitary adenoma was found (3 prolactinomas, 3 somatotropinomas, and 4 non-functioning tumours). Three patients were treated due to thyroid nodular goiter, in two males multiple neurofibromas were found, and in two patients adrenal tumours were observed.

Conclusions:

1. Variability of clinical presentation, variability of occurrence of endocrine and non-endocrine pathologies at different times, lead to difficulties in primary diagnosis;
2. Scrupulous anamnesis of patient and his family and long-term observation of patients with tumours of pituitary, GEP and parathyroid may facilitate the diagnosis of MEN 1.

P12. Zespół mnogiej gruczolakowatości typu 2 (MEN 2) — obraz kliniczny i podłoże molekularne

Elwira Przybylik-Mazurek¹, Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Sylwia Kuźniarz¹, Barbara Jarzab², Elżbieta Gubała², Agnieszka Pawlaczek², Małgorzata Oczko-Wojciechowska²

¹Katedra i Klinika endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

²Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice

Wstęp: Zespół mnogiej gruczolakowatości typu 2 (MEN 2) jest rzadką chorobą charakteryzującą się obecnością u jednego pacjenta rdzeniastego raka tarczycy, pheochromocytoma oraz w podtypie MEN 2A nadczynnością przytarczyc, a w zespole MEN 2B marfanoidalnej budowy ciała i nerwiakowłókniaków. Podłożem molekularnym zespołu jest mutacja protoonkogenu *RET* zlokalizowana na chromosomie 10.

Materiał i metody: Badaniem objęto 18 osób z zespołem MEN 2: (10 kobiet i 8 mężczyzn) w wieku od 2 do 54 lat (5 osób MEN 2B i 13 MEN 2A). Średni czas obserwacji wynosił 10 ± 9 lat. U wszystkich chorych wykonywano badania: USG tarczycy, TK jamy brzusznej, oznaczano we krwi poziom TSH, fT_4 i fT_3 , PTH, wapnia, kalcytoniny, metoksykatecholamin w moczu oraz badania genetyczne mutacji protoonkogenu *RET*. Ponadto wykonywano badania scyntygraficzne z użyciem znakowanych analogów somatostatyny, MIBG, DMSA.

Wyniki: Zespół MEN 2 rozpoznano pierwotnie u 7 osób należących do sześciu rodzin, a u pozostałych 11 na podstawie dodatniego wyniku badania genetycznego. Obecnie 5 osób jest w stanie remisji po operacji tarczycy i dotychczas nie ujawnił się u nich pheochromocytoma. U pozostałych chorych, mimo wczesnego rozpoznania i operacji w stadium przedklinicznym, doszło do wznowy raka tarczycy jak również ujawnienia pheochromocytoma. Dwie osoby z zespołem MEN 2B zmarły z powodu progresji i powikłań choroby.

Wnioski:

1. Pierwszym objawem obu postaci zespołu MEN 2 jest zwykle rak rdzeniasty tarczycy, jednak przyczyną zgłaszania się do lekarza są objawy związane z pheochromocytoma.
2. Wczesne leczenie oparte na badaniach genetycznych poprawia bezobjawowe przeżycie i wydłuża okres remisji.
3. Rokowanie w zespole MEN 2B jest gorsze niż w zespole MEN 2A.

Multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome (MEN2) — clinical feature and genetics

Elwira Przybylik-Mazurek¹, Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Sylwia Kuźniarz¹, Barbara Jarzab², Elżbieta Gubała², Agnieszka Pawlaczek², Małgorzata Oczko-Wojciechowska²

¹Chair and Department of Endocrinology Collegium Medicum Jagiellonian University, Cracow

²Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, M. Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice

Background: Multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome (MEN 2) is a rare disease characterised by inheritance in each patient medullary thyroid carcinoma (MTC), pheochromocytoma and in type MEN 2A primary hyperparathyroidism, in type MEN 2B marfanoid habitus and neurofibromas. Mutation in *RET* proto-oncogene at chromosome 10 is a molecular cause of MEN 2 syndrome.

Methods: 18 patients with MEN 2 syndrome were enrolled: (10 women and 8 men) mean age 22 ± 7 years. An average follow-up period was 10 ± 9 years. Every patient was examined by the thyroid gland ultrasonography and computed tomography of the abdomen. TSH, fT_4 and fT_3 , PTH, calcium and calcitonin serum level were measured. Also methoxycatecholamines in urine and genetic testing were undertaken. Furthermore, scintigraphy scans were performed (SRS, DMSA, MIBG).

Results: Multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome was primary diagnosed in 7 patients and the rest 11 patients had MEN 2 diagnosed because of positive genetic findings. Currently 5 patients are in remission of disease after the thyroid gland surgery and do not reveal symptoms of pheochromocytoma so far. Rest of patients, even though early diagnosis was established and the operation was performed in preclinical stadium, have MTC relapse and symptoms of pheochromocytoma. Two patients with MEN 2B syndrome died because of progression and complication.

Conclusions:

1. The first symptom, both of MEN 2A and 2B syndrome is MTC, but the cause of the first consultation are symptoms related to pheochromocytoma.
2. Early treatment based on genetic tests improve asymptomatic survival and extend remission period.
3. The prognosis in MEN 2B is worse than in MEN 2A syndrome.

P13. Trzeci nawrót rakowiaka oskrzela z mnogimi przerzutami do kości — opis przypadku

Gabriela Meleń-Mucha, Sławomir Mucha

Zakład Immunoenkrynologii i Klinika Endokrynologii Katedry Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego, Łódź

Celem doniesienia jest przedstawienie przebiegu choroby u 60-letniego pacjenta z trzecim nawrotem rakowiaka oskrzela i mnogimi przerzutami do kości, leczonego radioizotopowo (^{153}Sm), a następnie preparatem analogu somatostatyny o przedłużonym działaniu. Guz płuca lewego rozpoznano w 1996 roku w trakcie diagnostyki krwiopłucia na podstawie badania RTG i TK klatki piersiowej. Po

usunięciu zmiany o charakterze rakowiaka (*carcinoid* — *typus histologicus trabecularis*) płata dolnego płuca lewego w listopadzie 1996 roku obserwowano całkowitą powrót do zdrowia. Bez dolegliwości do 2003 roku, kiedy to nawróciło krwiopłucie. W badaniu RTG klatki piersiowej — bez zmian, natomiast w badaniu bronchoskopowym stwierdzono guz oskrzela głównego lewego. W lipcu 2003 roku usunięto płat górny płuca lewego z oskrzelem głównym lewym. W materiale pooperacyjnym stwierdzono w oskrzeli głównym płuca lewego zlokalizowane podśluzówkowo ognisko *carcinoid typicum*, nienaciekające chrząstki. Bez dolegliwości do maja 2006 roku, kiedy to pojawiły się silne, wędrujące bóle kostne. W badaniu RTG klatki piersiowej nie wykryto wówczas zmian ogniskowych. W badaniu bronchoskopowym (marzec 2007 r.) stwierdzono w ostrodze głównej po stronie prawej i w ścianie przysrodkowej oskrzela głównego prawego liczne polipowate guzki. Badanie wycinków wykazało wznowę rakowiaka. W wykonanym w kwietniu 2007 roku badaniu TK klatki piersiowej nie stwierdzono cech wznowy, ani powiększenia węzłów chłonnych śródpiersia. W badaniu scyntygrafii receptorów somatostatyny (kwiecień 2007 r.) stwierdzono bardzo liczne ogniska zwiększonego wychwytu znacznika ^{99m}Tc-HYNIC-TOC jedynie w obrębie kośćca (nie uwidoczniło ognisk w oskrzeli). Wykonane kolejno: biopsja (maj 2007 r.) i trepanobiopsja szpiku (lipiec 2007 r.) potwierdziły obecność przerzutów guza neuroendokrynnego. Równocześnie obserwowano podwyższone stężenie chromograniny A (CgA) — 781 U/l (N: 2–18 U/l) i PTH — 102 pg/ml (N: 10–70 pg/ml), przy prawidłowych stężeniach AFP, CEA, β hCG i kalcytoniny. W kolejnym badaniu wykonanym po 4 tygodniach stwierdzono 2-krotny wzrost stężenia CgA (1524,9 U/l), a ponadto nasiliły się bóle kostne. Pacjent został zakwalifikowany do leczenia paliatywnego bólu i otrzymał 1,9 GBq ¹⁵³Sm (lipiec 2007 r.). Po 3 tygodniach stężenie CgA uległo znacznemu obniżeniu (379,1 U/l). Leczenie radioizotopowe przyniosło bardzo krótkotrwały efekt przeciwbólowy, po 2 miesiącach bóle nasiliły się i wymagały zastosowania środków narkotycznych. Jednocześnie obserwowano znaczny wzrost CgA do 955,5 U/l (wrzesień 2007 r.). Od listopada 2007 roku pacjent otrzymuje comiesięczne wstrzyknięcia analogu somatostatyny o przedłużonym działaniu (Sandostatin LAR 20 mg) z dobrym efektem przeciwbólowym. Dalsze leczenie chorego będzie zależało od skuteczności obecnej terapii.

The third recurrence of a bronchial carcinoid with numerous bone metastases — case report

Gabriela Meleń-Mucha, Sławomir Mucha

Department of Immunoendocrinology and Department of Clinical Endocrinology, Chair of Endocrinology, Medical University, Lodz

The aim of this presentation is to describe the course of the disease in a 60-year-old man with the third recurrence of a bronchial carcinoid with numerous bone metastases, who has been treated with a radioisotope (¹⁵³Sm) and then with the long-acting somatostatin analog. A tumor of the left lung was detected on X-ray and CT scans of the chest during the diagnosis of hemoptysis (1996). In November the same year, the patient underwent surgery (inferior lobectomy of the left lung) and bronchial carcinoid was described in postoperative material. Between 1996 and 2003 the patient had no clinical signs of the disease, but in 2003 the patient suffered again from hemoptysis. The X-ray image of the chest was normal, but during bronchoscopy, a tumor of the left main bronchus was detected. In June 2003 the patient underwent second surgery (superior lobectomy of the left lung) and the histopathological examination revealed submucosal bronchial typical carcinoid. Once again complete

recovery was stated. Since May 2006 the patient suffered from migratory pain of the bones. The X-ray of the chest was normal, but during bronchoscopy (March 2007) three small foci of the carcinoid were discovered in the right main bronchus. The CT scans of the chest (April 2007) did not show any signs of a tumor nor adenopathy. Somatostatin receptor scintigraphy (^{99m}Tc-HYNIC-TOC) demonstrated many foci of higher uptake in different bones such as: vertebral column, ribs, pelvis, long bones and others. No foci outside the bones were found and even the foci in the main bronchus were invisible. To exclude other pathology of the bones (primary tumors), myelogram and trepanopuncture were performed and confirmed the metastases of the carcinoid to the bones. Hormonal examination showed elevated levels of Chromogranin A (CgA — 781 U/l — N: 2–18 U/l) and PTH (102 pg/ml — N: 10–70 pg/ml). Simultaneously, normal levels of AFP, CEA, β hCG and calcitonin were stated. Four weeks later, CgA levels increased up to 1524,9 U/l. In June 2007 the patient was dosed with 1,9 GBq ¹⁵³Sm to relief pain, but the effect of the radioisotope was limited and short-lasting (only 2 months). Three weeks after this therapy, significant decrease in CgA level was observed (379,1 U/l), but after the next two months pain returned and narcotic drugs had to be administered. Moreover, CgA level increased up to 955,5 U/l (September 2007). Since November 2007 the patient has been treated with monthly injections of a long-acting somatostatin analog (Sandostatin LAR 20 mg) with a good analgesic effect. Further management of the patient depends on the efficacy of the present medication.

P14. Leczenie pochodnymi somatostatyny znakowanymi itrem i lutetem guza neuroendokrynnego (NET) płuc — opis przypadku

Jolanta Kunikowska¹, Alicja Hubalewska-Dydejczyk², Anna Sowa-Staszczak², Leszek Królicki¹, Małgorzata Kobylecka¹, Joanna Mączewska¹

¹Zakład Medycyny Nuklearnej SP CSK, Warszawa

²Katedra i Klinika Endokrynologii, Pracownia Medycyny Nuklearnej, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Guzy neuroendokrynnego (NET) oskrzela stanowią około 2% pierwotnych guzów płuc. Odkrycie występowania na powierzchni komórek guzów neuroendokrynnych różnych układów receptorowych oraz rozwój technik radiochemicznych otworzył nową drogę w diagnostyce i terapii.

Obecnie w terapii stosowane są 2 izotopy, emiter promieniowania β o dużej energii i zasięgu do 10 mm — itr (⁹⁰Y) oraz lutet (¹⁷⁷Lu) o niższej energii i zasięgu do 4 mm. Połączenie obu typów izotopu wydaje się być obiecującą drogą rozwoju terapii izotopowej.

Celem doniesienia jest przedstawienie przebiegu choroby u 57-letniej pacjentki z wieloletnim wywiadem w kierunku NET oskrzela. W 1996 roku wykonano lobektomię prawostronną, stwierdzając w badaniu hist.-pat. *carcinoid bronchii*. W 2002 roku z powodu nacieku pozagłokowego NET, przeprowadzono radioterapię galek ocznych (5000 rad w 25 frakcjach). W 2004 stwierdzono zmiany o typie meta do wątroby i płuc oraz objawy zespołu rakowiaka (flush, biegunka), powodujące wyniszczenie i ciężkie zaburzenia elektrolitowe. W badaniach biochemicznych poziom kwasu 5-hydroksyindoloctowego 220 umol/24 h, chromograniny A > 10 000 U/L.

W wykonanym badaniu scyntygraficznym całego ciała oraz SPECT jamy brzusznej i klatki piersiowej z ^{99m}Tc-HYNIC-TATE o aktywności 740 MBq (20 mCi) stwierdzono liczne, rozsiane ogniska zwiększonego gromadzenia znacznika. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia radioizotopowego znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny.

Zaplanowano terapię o łącznej radioaktywności 7,4 GBq/m² powierzchni ciała, z zastosowaniem *octreotate*, znakowanego ⁹⁰Y.

Protekcynie, ze względu na nefrotoksyczność radioaktywnego itru, wprowadzono wlew mieszanki aminokwasów. Pięć dni po podaniu analogu somatostatyny znakowanego izotopowo włączano długodziałający analog „zimny” (Sandostatin LAR 20–30 mg).

Trzy tygodnie po podaniu 2. kursu terapii stwierdzono leukopenię 1,7 tys./mm³ oraz spadek poziomu płytek z 200 tys./mm³ do 110 tys./mm³. Parametry te w ciągu 4 tygodni uległy normalizacji. W kontrolnym badaniu scyntygraficznym całego ciała po podaniu ^{99m}Tc-HYNICTATE i TK stwierdzono stabilizację procesu chorobowego. Przeprowadzono kolejne kursy leczenia do uzyskania wyliczonej dawki 280 mCi. Parametry morfologiczne i biochemiczne krwi były stabilne. Po zastosowanej terapii uzyskano znaczną poprawę stanu ogólnego chorej i zmniejszenie objawów, umożliwiające powrót do pracy zawodowej.

Ze względu na wzrost stężenia chromograniny A w kontroli po 12 miesiącach (wzrost z 6900 U/ml po zakończonej terapii do 26537 U/ml) zdecydowano się na podanie kolejnych 2 dawek preparatu łączonego ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE o łącznej aktywności 200 mCi. Nie obserwowano w trakcie terapii znamienych wahań w wartościach parametrów morfologicznych oraz biochemicznych.

Obecnie chora czuje się dobrze i pozostaje pod stałą opieką.

Co 6 miesięcy wykonywane są kontrolne badania obrazowe (scyntygrafia i TK) oraz badania morfologiczne i biochemiczne krwi, a także oznaczanie poziomu CgA.

Somatostatin analogs therapy radiolabelled with itrium and lutetium in bronchial neuroendocrine tumor — case report

Jolanta Kunikowska¹, Alicja Hubalewska-Dydejczyk², Anna Sowa-Staszczak², Leszek Królicki¹, Małgorzata Kobylecka¹, Joanna Mączewska¹

¹Departament of Nuclear Medicine, Medical University, Warsaw

²Nuclear Medicine Unit, Chair and Department of Endocrinology, Collegium Medicum Jagiellonian University, Cracow

Approximately 2% of primary tumors in pulmonary system consist of bronchial neuroendocrine tumors (NET). The discovery of expression of different kind of membrane receptors and great progress in radiochemistry enable the new possibilities in diagnosis and therapy. In radioisotope therapy two beta emitters are used: yttrium (⁹⁰Y) with high energy (range to 10 mm) and lutetium (¹⁷⁷Lu) with lower energy (range to 4 mm). It seems that treatment with mixed radioisotopes open a new chapter in radioisotope therapy. In our study we present a case of 57 years old woman with bronchial NET. In 1996 she underwent right-sided lobectomy and histopathology revealed *carcinoid bronchii*. In 2002, the patient underwent radiotherapy (5000 rad in 25 courses) because of retrobulbar infiltration. In 2004, CT scan showed multiple metastases in the chest and liver and simultaneously the clinical symptoms of carcinoid syndrome was observed (flush, diarrhoea). The biochemical tests showed: 5-HIAA-220 umol/24 h, chromogranin A > 10 000 U/L. SRS with ^{99m}Tc-HYNIC-TATE (740 MBq) revealed multiple foci of increased tracer uptake throughout entire body and subsequently patient was enrolled in radiolabelled somatostatin analog treatment. Therapy with ⁹⁰Y labeled octeotate, up to total dose of 7,4 GBq/m² was scheduled. Mixed amino acid infusion was used for nephroprotection. Five days after treatment with radiolabelled compound, „cold” long-acting somatostatin analog was used (Sandostatin LAR 20–30 mg).

Three weeks after 2nd course of treatment leucopenia 1,7 × 10³/mm³ and decrease of PLT level from 200 × 10³/mm³ to 110 × 10³/mm³ were observed. During 4 weeks follow up above parameters returned to initial values. Imaging with SRS and CT revealed stabilization of disease. The treatment was continued up to total calculated dose of 280 mCi. Hematology and biochemical laboratory tests were stable. After therapy the regression of clinical symptoms and improvement in quality of life were observed and patient returned to normal work. After 12 months of follow up an increase of chromogranin A level (from 6900 U/ml after therapy to 26537 U/ml) was detected and for this reason additional 2 courses of mixed treatment ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE was given (total activity 200 mCi). During second treatment no significant changes in hematological and biochemical parameters were observed. Currently the patient remains in good clinical condition, however she is still under close follow-up. Imaging with SRS and CT as well as laboratory test with CgA level are performed every 6 months.

P15. Pierwotne guzy neuroendokrynne płuc — obraz kliniczny i ocena pooperacyjna u 9 chorych

Maria Kurowska¹, Jerzy S. Tarach¹, Joanna Malicka¹, Andrzej Wrona², Elżbieta Korobowicz³, Witold Cholewiński⁴

¹Klinika Endokrynologii

²Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej

³Zakład Patomorfologii

⁴Katedra i Zakład Medycyny Nuklearnej, Akademia Medyczna w Lublinie

Wstęp: Pierwotne guzy neuroendokrynne płuc stanowią niejednorodną grupę chorób, powodujących liczne problemy diagnostyczne i terapeutyczne. Aby poprawić tę sytuację WHO w roku 1999 zaproponowała ich nową klasyfikację. W ostatnich latach obserwuje się rosnące zainteresowanie wczesnym wykrywaniem oraz leczeniem tych guzów.

Cel pracy: Podsumowanie własnego doświadczenia w rozpoznawaniu i leczeniu guzów neuroendokrynnych płuc.

Materiał: Dziewięciu (6 K; 3 M) chorych, wiek 42 do 69, średnio 54,4 ± 9,3 lata. Rozpoznanie ustalono: u 6 chorych w 2007, u 1 chorej w 2006; u 2 chorych w 2005 roku.

Metody: Retrospektywna ocena objawów klinicznych oraz wyników przed- i pooperacyjnych procedur diagnostycznych.

Wyniki: U 6 chorych guz stwierdzono przypadkowo na zdjęciu klatki piersiowej. Zgłaszane dolegliwości stanowiły: sporadyczny kaszel (3 chorych), okresowa duszność (4), chrypka (1), nawracające biegunki (2), napadowe zaczerwienienie skóry (2). Guz płuca rozpoznano u 7 (P-4; L-5); guz oskrzela u 2 (P-1; L-1) chorych. Wielkość zmiany w CT od 1 do 8 cm. U wszystkich chorych ostateczne rozpoznanie ustalono dopiero na podstawie pooperacyjnego badania histopatologicznego: *carcinoid typicum* — 6; *atypicum* — 2; wielkokomórkowy rak neuroendokrynny — 1. Zabieg operacyjny: pulmonektomia — 2; lobektomia — 2; bilobektomia — 1; klinowa resekcja płata — 2; resekcja guza — 1; nieoperacyjny — 1 chorej. Ocena pooperacyjna (co najmniej 3 miesiące po zabiegu); u 6 — CT i octeoscan bez zmian. U 2 chorych stwierdzono wychwyty znacznika przez widoczną w CT masę patologiczną lub przez rozległy obszar obejmujący ścianę dolnej części klatki piersiowej.

Wnioski: Brak przedoperacyjnej charakterystyki scyntygraficznej i hormonalnej guza utrudnia późniejszą ocenę chorego. Dla planowania dalszej obserwacji i kwalifikacji do leczenia pilnie potrzebny jest przed- i pooperacyjny standard diagnostyczny.

Primary neuroendocrine pulmonary tumors — clinical picture and post-surgical assessment in 9 patients

Maria Kurowska¹, Jerzy S. Tarach¹, Joanna Malicka¹, Andrzej Wrona², Elżbieta Korobowicz³, Witold Cholewiński⁴

¹Department Endocrinology

²Department Chest Surgery

³Department Pathomorphology

⁴Department Nuclear Medicine, Medical University, Lublin

Introduction: Primary pulmonary neuroendocrine tumors represent a heterogeneous group of disorders causing problems in diagnosis and treatment. In order to improve this situation, the new WHO classification of lung tumors has been published in 1999. During the last years, the increasing interest in the early detection and management of them is observed.

The aim: to summarize own experiences in diagnosis and treatment of neuroendocrine pulmonary tumors.

Material: Nine patients (6 F; 3 M), aged 42–69 y (mean 54.4 ± 9.3). The diagnosis was established: 2007—6; 2006—1 and 2005—2 patients.

Methods: A review of clinical picture and pre as well as post-surgery diagnostic procedures.

Results: In 6 patients, tumors have accidentally been revealed in the chest x-ray. The following complaints were reported: sporadic cough (3 subjects), dyspnoea (4), hoarseness (1), recurrent diarrhea (2) and flushing (2). Seven pulmonary (right—4, left—3) and two bronchial tumors (right—1, left—1) were found. In CT the tumor size was 1–8 cm. In all patients, the diagnosis was established upon the post-surgical histopathological examination: carcinoid typical-6; atypical-2; the large cell neuroendocrine carcinoma-1. Surgery: pulmonectomy—2; lobectomy—2; bilobectomy—1; wedge lobe resection—2; tumor resection—1; microthoracotomy—1 patient. Post-operative evaluation (3 month after surgery): in 6 patients—CT and octreoscans without pathological lesions. In 2 patients, the radiotracer uptake by CT visible pathologic masses or by diffuse lesion connected with the lower part of chest were discovered.

Conclusions: The lack of preoperative scintigraphy and hormonal studies made subsequent evaluation of the patient difficult. The pre- and postoperative diagnostic standard to afford latter follow-up and choose of treatment is urgently needed.

P16. Samoistna regresja raka neuroendokrynnego miednicy małej po całkowitym usunięciu guza bańki odbytnicy — opis przypadku

Jolanta Blicharz-Dorniak¹, Wanda Foltyn¹, Wojciech Zajęcki², Anna Zemczak¹, Violetta Matyja¹, Janusz Strzelczyk¹, Lucyna Siemińska¹, Beata Kos-Kudła¹

¹Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

²Katedra i Zakład Patomorfologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Opis przypadku 25-letniego mężczyzny M.B., u którego w maju 2007 roku podczas diagnostyki różnicowej stanów gorączkowych (do 40°C) trwających przez okres 3 tygodni oraz uporczywego bólu w czasie mikcji wykonano między innymi TK miednicy małej, które ujawniło obecność guza o wymiarach 14 × 10 cm, powodującego ucisknięcie i przemieszczenie pęcherza moczowego na stronę lewą. Wykonano zabieg operacyjny (12 czerwca 2007 r.) — usunięto nie-

radycznie opisywaną zmianę guzową w miednicy oraz dodatkowo wykonano całkowitą resekcję wykrytego śródoperacyjnie 15 mm guza kanału odbytu. W badaniu hist.-pat. materiału pooperacyjnego (guz bańki odbytnicy i guz okolicy przypęcherzowej) stwierdzono wysokorozóżnicowanego raka neuroendokrynnego (chromogranina (+), synaptofizyna (+), NSE (+), Ki 67: 2–3%) oraz przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych. Pacjenta przyjęto do Kliniki Endokrynologii celem poszerzenia diagnostyki. W badaniu podmiotowym nie stwierdzono objawów zespołu rakowiaka. Prawidłowe stężenia markerów guzów neuroendokrynnych potwierdziły nieczynny charakter guza. Wykluczono współistnienie zespołów MEN. Wynik badania hist.-pat. konsultowano z patomorfologiem — nie rozstrzygnięto wątpliwości dotyczących lokalizacji ogniska pierwotnego (bańka odbytnicy? miednica mała?). W kontrolnym badaniu MR jamy brzusznej (31 lipca 2007 r.) stwierdzono pozostłość guza w okolicy przypęcherzowej (2,3 × 2,1 × 3,4 cm) oraz powiększone regionalne węzły chłonne. Scyntygrafia receptorów somatostatynowych (SRS) nie wykazała ognisk patologicznego gromadzenia radioznacznika. Ze względu na ujemny wynik SRS oraz brak kwalifikacji do ponownego zabiegu operacyjnego (z powodu lokalizacji zmiany) rozważano włączenie chemioterapii. Przed planowanym leczeniem wykonano ponownie kontrolne MR jamy brzusznej (23 października 2007 r.), w którym opisano regresję zmiany ogniskowej opisywanej we wcześniejszym badaniu (1,3 × 1,5 × 2,5 cm). Zalecono obserwację oraz powtórzenie badań obrazowych za 3 miesiące. W kolejnym badaniu MR jamy brzusznej (21 stycznia 2008 r.) opisywana zmiana uległa dalszej regresji (0,9 × 1,1 × 1,5 cm), w związku z tym ponownie odstąpiono od chemioterapii i zalecono wykonania ponownych badań kontrolnych za 3 miesiące.

Spontaneous regression of a neuroendocrine cancer of the lesser pelvis after complete excision of a tumor of the rectal ampulla — a case report

Jolanta Blicharz-Dorniak¹, Wanda Foltyn¹, Wojciech Zajęcki², Anna Zemczak¹, Violetta Matyja¹, Janusz Strzelczyk¹, Lucyna Siemińska¹, Beata Kos-Kudła¹

¹Division of Endocrinology, Department of Pathophysiology and Endocrinology in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice

²Department of Pathomorphology in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice

We submit a case report of a 25-year old male patient (M.B.) in whom a CT of the lesser pelvis performed in May 2007 as part of the work-up of fever (up to 40°C) of 3 weeks duration and persistent pain on micturition revealed the presence of a tumor measuring 14 × 10 cm with compression and displacement of the urinary bladder to the left. During surgery performed on the 12th of June 2007, the pelvic mass was partially removed and another, 15 mm tumor of the anal canal found intraoperatively was completely resected. The pathologic examination of the surgical specimen (both the perivesicular tumor and the rectal tumor) revealed a highly differentiated neuroendocrine cancer (chromogranin (+), synaptophysin (+), NSE (+), Ki 67: 2–3%) with metastases to the regional lymph nodes. The patient was admitted to the Division of Endocrinology for further evaluation. The history was negative for any symptoms of carcinoid syndrome. The concentrations of neuroendocrine tumor markers were normal and thus the non-active character of the tumor was confirmed. A co-existing MEN syndrome was excluded. The pathologic report was discussed with a pathologist — the localization of the primary lesion could not be unequivocally settled (rectal ampulla? lesser pelvis?). A follow-up MRI of the abdomen performed on the 31st of July 2007 demonstrated a residual mass in the perivesicular area (2.3 × 2.1 × 3.4 cm) and

enlargement of regional lymph nodes. Somatostatin receptor scintigraphy (SRS) showed no areas of pathologic accumulation of radioisotope. In view of the negative SRS and the absence of indications for repeated surgery (because of tumor location), chemotherapy was considered. Before the planned treatment, another MRI of the abdomen was performed on the 23rd of October 2007. The focal lesion found in the previous study had shrunken and now measured 1.3 × 1.5 × 2.5 cm. Further observation with a follow-up examination after 3 months was recommended. As the next MRI on the 21st of January 2008 demonstrated further regression of the lesion (0.9 × 1.1 × 1.5 cm), chemotherapy was again postponed and a follow-up imaging study after 3 months was again recommended.

P17. Jednoczesne występowanie dwóch pierwotnych nowotworów płuc: rozlanego raka neuroendokrynnego i gruczolakoraka — opis przypadku

Violetta Matyja¹, Wanda Foltyn¹, Wojciech Zajęcki³, Anna Zemczak¹, Jolanta Blicharz-Dorniak¹, Janusz Strzelczyk¹, Bogdan Marek², Joanna Głogowska-Szeląg², Beata Kos-Kudła¹

¹Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

²Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

³Katedra i Zakład Patomorfologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Wstęp: Rakowiaki płuc stanowią 2–5% wszystkich pierwotnych nowotworów płuc, natomiast rak gruczolowy występuje 10-krotnie częściej (20–30%).

Cel: Przedstawienie przypadku chorej z rozlanym rakiem neuroendokrynnym płuca współistniejącym z gruczolakorakiem płuca.

Opis przypadku: Sześćdziesięcioletnia chora z rozpoznaniem w marcu 2005 roku guzem płuca prawego, leczona operacyjnie w kwietniu 2005 (hist.-pat.: rakowiak atypowy), została poddana następczej chemioterapii (4 cykle Cisplatyna, Vepesid) i radioterapii (54 Gy). W lutym 2006 roku w badaniu USG i TK jamy brzusznej stwierdzono zmianę ogniskową w głowie trzustki (19 × 14 mm) oraz obecność naczyniaka w wątrobie. Wykonano zabieg pankreatoduodenektomii metodą Whipple'a (hist.-pat.: przerzut raka neuroendokrynnego płuca w trzustce i okolicznych węzłach chłonnych, Ki 67 10–20%). W kontrolnym badaniu TK klatki piersiowej (kwiecień 2006 r.) uwidoczniono policykliczny guz: średnicy 1,5 cm w segmencie VIII płuca prawego. Scyntygrafia receptorów somatostatynowych wykazała wzmożone gromadzenie znacznika w miejscu opisywanego guza. W lipcu 2006 przeprowadzono zabieg resekcji segmentu VIII płuca prawego. W badaniu hist.-pat. stwierdzono obecność dwóch różnych nowotworów płuca: gruczolakoraka oraz przerzuty raka neuroendokrynnego płuca usuniętego w kwietniu 2006 roku. W kontrolnym badaniu TK klatki piersiowej (listopad 2006 r.) niepokój onkologiczny wzbudziły widoczne w prawym płucu pogrubienie opłucnej i obecność kilku małych guzków podopłucnowych (do 5 mm), których obraz nie uległ zmianie w kolejnym badaniu TK (luty 2007 r.). Ponadto w wykonywanych 2-krotnie kontrolnych badaniach TK jamy brzusznej, poza naczyniakiem wątroby, nie stwierdzano innych patologicznych struktur. Brak objawów klinicznych zespołu rakowiaka, prawidłowe stężenie hormonów i markerów guzów neuroendokrynnych potwierdziły nieczynny charakter raka neuroendokrynnego płuca i wykluczyły współistnienie zespołów MEN.

W związku z pojawieniem się u chorej kolejnego ogniska meta w skórze głowy (hist.-pat.: przerzutowy rak neuroendokrynnego) zaplanowano kontrolne badania obrazowe i czynnościowe (m.in. TK, MRI, scyntygrafia receptorów somatostatynowych). Dalsze postępowanie w zależności od uzyskanych wyników.

The simultaneous occurrence of two primary lung malignancies: a disseminated neuroendocrine carcinoma and an adenocarcinoma — a case report

Violetta Matyja¹, Wanda Foltyn¹, Wojciech Zajęcki³, Anna Zemczak¹, Jolanta Blicharz-Dorniak¹, Janusz Strzelczyk¹, Bogdan Marek², Joanna Głogowska-Szeląg², Beata Kos-Kudła¹

¹Division of Endocrinology, Department of Pathophysiology and Endocrinology in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice

²Division of Pathophysiology, Department of Pathophysiology and Endocrinology in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice

³Department of Pathomorphology in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice

Background: Lung carcinoids represent 2–5% of all primary lung tumors, whereas pulmonary adenocarcinoma is ten times more frequent (20–30%).

Objective: To present a case of a female patient with disseminated pulmonary neuroendocrine carcinoma co-existing with adenocarcinoma of the lung.

Description: 65-year-old female patient with a tumor of the right lung diagnosed in March 2005 was treated surgically in April 2005 (pathologic examination: atypical carcinoid). The patient then underwent chemotherapy (4 cycles of cis-platin and vepesid) and radiotherapy (54 Gy). Abdominal ultrasound and computed tomography performed in February 2006 demonstrated a focal lesion in the head of the pancreas, measuring 19 × 14 mm and the presence of a liver hemangioma. A pancreatoduodenectomy (Whipple operation) was performed (pathologic examination: metastasis of pulmonary neuroendocrine carcinoma in the pancreas and the regional lymph nodes, Ki 67: 10–20%). A follow-up CT of the chest (April 2006) showed a polycyclic mass 1.5 cm in diameter in the 8th segment of the right lung. Somatostatin receptor scintigraphy demonstrated increased accumulation of isotope in the tumor area. In July 2006, a resection of the 8th segment of the right lung was performed. The microscopic examination revealed the presence of two distinct pulmonary malignancies: an adenocarcinoma and metastases of the pulmonary neuroendocrine carcinoma resected in April 2006. Another follow-up chest CT, performed in November 2006, was significant for thickening of the right pleura and the presence of several small subpleural nodules (up to 5 mm in diameter). Those findings were unchanged in the subsequent CT (February 2007). Two follow-up abdominal CT examinations were also performed and revealed no pathology other than the previously known liver hemangioma. The absence of clinical symptoms of carcinoid syndrome, the normal concentration of hormones and neuroendocrine tumor markers confirmed the functionally inactive character of the pulmonary neuroendocrine carcinoma and ruled out the presence of a MEN syndrome. As another metastatic tumor in the skin of the head appeared (pathology: metastatic neuroendocrine carcinoma), follow-up imaging and functional studies have been planned (among others: CT, MRI, somatostatin receptor scintigraphy). Further management will depend on the results of those studies.

P18. Rak neuroendokryny z komórek Merkla jako przykład trudności diagnostycznych

Anna Zemczak¹, Wanda Foltyn¹, Wojciech Zajęcki³, Violetta Matyja¹, Janusz Strzelczyk¹, Jolanta Blicharz-Dorniak¹, Mariusz Nowak², Beata Kos-Kudła¹

¹Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

²Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

³Katedra i Zakład Patomorfologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Pięćdziesięcioletni chory J.K. diagnozowany od września 2006 roku z powodu powiększonych prawostronnych węzłów pachowych. W badaniu histopatologicznym wycinka pobranego z wyżej wymienionych węzłów rozpoznano przerzut raka neuroendokrynnego, z sugestią uwzględnienia w diagnostyce różnicowej przerzutu raka Merkla (IHC: CgA [+], SYN [+]; cytokeratyna 20 [+]). W celu lokalizacji ogniska pierwotnego i oceny stopnia zaawansowania choroby wykonano szereg badań anatomicznych i czynnościowych (TK jamy brzusznej i klatki piersiowej, MRI szyi i głowy, kolonoskopię, USG dołów pachowych, SRS, PET), w których wykazano powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia i dołów pachowych, obecność podopłucnowego guzka płuca prawego (4 mm), zmianę ogniskową w trzonie trzustki (15 mm), zmianę o charakterze naczyń w wątrobie (10) oraz obecność 3 polipów w jelicie grubym. W badaniu histopatologicznym polipa zagięcia odbytniczo-esiczego wykazano naciek nowotworu neuroendokrynnego w obrębie błony mięśniowej jelita z CK (+). W związku z podejrzeniem raka Merkla, którego ognisko pierwotne najczęściej zlokalizowane jest w obrębie skóry głowy i szyi, choremu pobrano wycinek z małej 8 mm zmiany skórnej okolicy skroniowej prawej, w którym nie znaleziono komórek nowotworowych. W wykonanych w trakcie hospitalizacji badaniach laboratoryjnych stwierdzono prawidłowe stężenia markerów guzów neuroendokrynnych (CgA, 5-HIAA i in.). Po konsultacji histopatologicznej preparatów wycinków pobranych z węzłów chłonnych pachowych oraz błony śluzowej zagięcia odbytniczo-esiczego postawiono ostateczne rozpoznanie raka Merkla o nieznanym ognisku pierwotnym z obecnością przerzutów w obrębie jelita grubego. W postępowaniu terapeutycznym należy rozważyć leczenie paliatywne z lub bez: chemioterapii, leczenia chirurgicznego i radioterapii.

Diagnostic difficulties in a case of Merkel cell carcinoma

Anna Zemczak¹, Wanda Foltyn¹, Wojciech Zajęcki³, Violetta Matyja¹, Janusz Strzelczyk¹, Jolanta Blicharz-Dorniak¹, Mariusz Nowak², Beata Kos-Kudła¹

¹Division of Endocrinology, Department of Pathophysiology and Endocrinology in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice

²Division of Pathophysiology, Department of Pathophysiology and Endocrinology in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice

³Department of Pathomorphology in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice

A 55-year old male patient (J.K.) had been evaluated since September 2006 because of enlarged right axillary lymph nodes. Based on the pathologic examination of a lymph node biopsy, the diagnosis of metastatic neuroendocrine carcinoma was made with the sug-

gestion to consider a metastasis of Merkel cell carcinoma in the differential diagnosis (IHC: CgA [+], SYN [+], cytokeratin 20 [+]). Several imaging and functional studies (computed tomography of the chest and abdomen, MRI of the head and neck, colonoscopy, ultrasound of the axillae, SRS and PET) were performed to determine the location of the primary lesion and extent of the disease. The findings included the enlargement of mediastinal and axillary lymph nodes, a subpleural nodule of the right lung (4 mm), a focal lesion in the pancreatic corpus (15 mm), a hepatic hemangioma (10) and three polyps in the colon. The pathologic examination of the polyp located in the rectosigmoid junction revealed infiltration by a neuroendocrine cancer within the muscle layer of the intestine, with positive staining for cytokeratin (+). In view of the clinical suspicion of Merkel cell carcinoma, the primary site of which is usually located in the skin of head and neck, a biopsy of a small 8 mm right temporal skin lesion was performed. No neoplastic cells were found. Laboratory tests performed during hospitalization showed normal concentrations of neuroendocrine markers (including CgA and 5-HIAA). After re-examination of pathologic specimens of axillary lymph nodes and the mucosa of the rectosigmoid junction a final diagnosis of Merkel cell carcinoma of unknown primary site with metastases to the colon was established. Therapeutic options include palliative treatment with or without chemotherapy, surgery and radiotherapy.

P19. Polimorfizmy eksonu 13 protoonkogenu RET u chorych z guzami chromochłonnymi i nerwiakami przyzwojowymi

Kornelia Hasse-Lazar¹, Agnieszka Pawlaczek¹, Aleksandra Krawczyk¹, Jacek Ziaja², Lech Cierpka², Andrzej Januszewicz³, Mariola Pęczkowska³, Aleksander Preibisz³, Barbara Jarzab¹

¹Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice

²Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantologii Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

³Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa

Mutacje protoonkogenu *RET* leżą u podstaw uwarunkowanych dziedzicznie postaci raka rdzeniastego tarczycy — występującego jako jedyny element zespołu lub jako składowa zespołów MEN 2. Rola polimorfizmu *RET* w predyspozycji do sporadycznego raka rdzeniastego czy sporadycznego guza chromochłonnego nadnerczy jest kontrowersyjna. Najwięcej badań wykonano w raku rdzeniastym, wskazując na różne SNP. W naszych poprzednich pracach nie wykazaliśmy zwiększonej częstości występowania polimorfizmu *RET* 769 CTT > CTG u chorych ze sporadycznym rakiem rdzeniastym tarczycy w porównaniu z grupą kontrolną (23% vs. 27%). W aktualnej pracy badano częstość występowania polimorfizmu *RET* 769 u 113 chorych z pozornie sporadycznymi guzami chromochłonnymi i nerwiakami przyzwojowymi, u których wykluczono mutacje germinalne protoonkogenu *RET*, genu *VHL* oraz genów *SDHB-D*. DNA izolowano z leukocytów krwi obwodowej. Polimorfizm 769CTT > CTG znaleziono u 45 chorych, co stanowi 40% grupy badanej i dotyczyło 40% chorych z guzami chromochłonnymi i 43% chorych z nerwiakami przyzwojowymi. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę ($p < 0,05$) w porównaniu z osobami zdrowymi (27% z 90) oraz chorymi ze sporadycznym rakiem rdzeniastym (23% ze 180). **Wnioski:** Polimorfizm eksonu 13 protoonkogenu *RET* jest związany z występowaniem pozornie sporadycznych postaci guzów chromochłonnych i nerwiaków przyzwojowych.

RET exon 13 germline polymorphism in patients with pheochromocytoma and paraganglioma tumors

Kornelia Hasse-Lazar¹, Agnieszka Pawlaczek¹, Aleksandra Krawczyk¹, Jacek Ziąja², Lech Cierpka², Andrzej Januszewicz³, Mariola Pęczkowska³, Aleksander Preibisz³, Barbara Jarzqb¹

¹Departament of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, MSC Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice

²Departament of General, Vascular and Transplant Surgery, Medical Silesian University, Katowice

³Departament of Hypertension, National Institute of Cardiology, Warsaw

Germinal mutations in protooncogene RET are associated with the inherited medullary thyroid carcinoma which occurs as a sole manifestation of disease or, more frequently as a part of multiple endocrine neoplasia (MEN 2). The contribution of RET polymorphism to the occurrence of apparent sporadic medullary thyroid carcinoma is controversial. In our previous study we have found out that the frequency of RET 769 CTT > CTG polymorphism in patients with sporadic medullary thyroid carcinoma is not significantly higher when compared to control group (23% vs. 27%).

In the present study we analyzed RET 769 polymorphism in 113 patients with apparent sporadic pheochromocytomas or paragangliomas, in whom known germline RET, VHL and SDHB-D mutations were excluded.

DNA was isolated from peripheral blood leucocytes. Polymorphism 769 CTT > CTG was found in 45 patients (40%). Its frequency was 40% in patients with pheochromocytomas and 43% in the group of paragangliomas. Simultaneously, its frequency was 23% in patients

with sporadic medullary thyroid carcinoma (n = 180) and 27% in the control group of healthy blood donors (n = 90). The difference was statistically significant (p < 0.05).

Conclusions: The protooncogene RET exon 13 polymorphism is associated with the occurrence of apparent sporadic pheochromocytomas and paragangliomas.

SESJA VI

1. Metody endoskopowe w diagnostyce i leczeniu GEP NET

Endoscopic methods in the diagnostics and treatment of GEP NET

Teresa Starzyńska

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin

2. Zastosowanie PET w diagnostyce i monitorowaniu leczenia NET układu pokarmowego i płuc

The use of PET in the diagnostics and treatment monitoring of NET of the gastrointestinal system and the lungs

Jarosław Ćwikła

CMKP i CSK MSWiA, Warszawa