

SESJA I — wykłady

1. Od mikromacierzy DNA do rekombinowanego TSH: Jak biologia molekularna zmienia leczenie raka tarczycy

Barbara Jarząb

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

Postęp biologii molekularnej stymuluje i ułatwia diagnostykę i leczenie chorób. W raku tarczycy jego widomym znakiem jest upowszechnienie rekombinowanego TSH (tyreotropina alfa, Thyrogen®), stosowanego do wspomagania monitorowania raka tarczycy i leczenia jodem promieniotwórczym. Ponieważ w komórkach nowotworowych zdolność wychwyty jodu jest zachowana na bardzo niskim poziomie, potrzeba stymulacji ze strony TSH, żeby zwiększyć w nich ekspresję NIS (symportera sodowo-jodowego) i jodochwytność. TSH stymuluje także produkcję i tym samym uwalnianie tyreoglobuliny z komórek nowotworowych. Wcześniej osiągnano ten cel przez 4–6-tygodniową przerwę w stosowaniu hormonów tarczycy. Wprowadzenie tyreotropiny alfa umożliwia zarówno przeprowadzenie leczenia izotopowego w czasie leczenia tyroksyną (rejestracja leku uwzględnia wyłącznie leczenie uzupełniające), jak i skuteczne wykrycie nawrotu choroby. Zastosowanie rekombinowanego TSH jest możliwe, ponieważ komórki raka tarczycy zachowują ekspresję receptora dla tego hormonu i drogi transdukcji sygnału. Jednocześnie trzeba podkreślić, że uzyskanie rekombinowanego TSH było trudniejszym zadaniem niż wprowadzenie innych rekombinowanych hormonów (Gh, insulina), gdyż TSH jest glikoproteiną. Ponieważ zdolność glikozylowania białek jest cechą komórek eukariotycznych, nie można dla celów produkcji TSH używać komórek bakteryjnych, w tym celu stosuje się komórki jajnika chomiczego.

Ogromnym bodźcem dla rozwoju wiedzy o biologii raka tarczycy stało się wprowadzenie techniki mikromacierzy DNA. Mikromacierze, płytki z nałożonymi na nie mikrosondami molekularnymi rozpoznającymi 10–40 tysięcy ludzkich genów, powstały dzięki poznaniu ludzkiego genomu i od początku nowego wieku znajdują coraz szersze zastosowanie w onkologii. Należy podkreślić, że rak tarczycy okazał się modelowym nowotworem dla badań techniką mikromacierzy DNA. Profil ekspresji genów wykazuje bardzo istotne różnice dla raka brodawkowatego i pęcherzykowego, co wskazuje, że te dwa histotypy raka tarczycy różnią się od siebie na wielu etapach transformacji nowotworowej, chociaż wywodzą się z tej samej komórki pęcherzykowej i są leczone w bardzo podobny sposób. Można się spodziewać, że dalsze badania ekspresji genów pozwolą na lepsze zrozumienie mechanizmu powstawania raka tarczycy i pomogą nam w znalezieniu skutecznych markerów molekularnych, dzięki którym będziemy mogli przedoperacyjnie skuteczniej różnicować łagodne i złośliwe guzy tarczycy i dobrać zakres leczenia operacyjnego i typ terapii uzupełniającej. Prototypowe zastosowania technologii mikromacierzowej to próba selekcji genów markerowych dla detekcji przerzutów raka tarczycy do węzłów chłonnych oraz próby poszukiwania markerów prognostycznych związanych z rozsiewem różnicowanych raków tarczycy. W przyszłości analiza transkryptomu raka tarczycy być może doprowadzi do opracowania nowych celowanych terapii tej choroby.

2. BAC jako składowa algorytmu do wieloletniego monitorowania pacjentów z wolem guzkowym, którzy nie zostali poddani leczeniu operacyjnemu — analiza kolejnych wyników z biopsji cienkoigłowej

J. Sygut¹, K. Niemyska¹, A. Kowalska¹, J. Słusznia¹, J. Kopczyński¹, D. Sygut², S. Gózdź²

¹Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

²Uniwersytet Medyczny, Łódź

Cel: Określenie częstości zmian w rozpoznaniach BAC tarczycy i określenie przydatności tych wyników dla wieloletniego *follow-up* pacjentów leczonych zachowawczo z powodu wola guzkowego. Ponadto, celem doniesienia będzie przedstawienie własnego algorytmu opisywania i archiwizacji wyników BAC tarczycy.

Materiał i metody: W analizowanej grupie znalazło się 78 pacjentów, którzy spełniali następujące kryteria: czas jaki upłynął między pierwszą a ostatnią wykonaną biopsją cienkoigłową tarczycy był nie mniejszy niż 100 miesięcy, wszyscy pacjenci mieli wykonaną biopsję w tych samych warunkach (ten sam lekarz, taka sama technika biopsji, ten sam oceniający cytologię), wynik pierwszej wykonanej biopsji był typu „łagodny”, dostępne są kopie wyników, istnieje możliwość identyfikacji guzków poddawanych kolejnym biopsjom.

W kolejnych grupach poszukiwano pacjentów, dla których kolejne biopsje zawierały zmianę wyniku z „łagodny” na podejrzany/złośliwy. Analizowano odsetek pacjentów wypełniających powyższe założenie, poszukiwano zależności między rodzajem wola (jedno- vs. wieloguzkowe) a czasem jaki upłynął między zmianą rozpoznania = = czasem od kolejnych BAC, a zmianą rozpoznania cytologicznego.

Wyniki: Wykazano, że u 5 na 78 pacjentów w jednej z kolejnych wykonanych biopsjach nastąpiła zmiana wyniku z rozpoznania „łagodny” na podejrzany/złośliwy, co stanowi 6,3% badanej grupy. Były to następujące rozpoznania: 3 × podejrzenie *neoplasma folliculare*, 1 × *tumor oxyphillicus v. carcinoma papillare*, oraz 1 × *carcinoma papillare*. U pozostałych 73 z 78 pacjentów nie stwierdzono zmiany rozpoznania „łagodny” w kolejnych wynikach BAC. Stano- wi to 93,7% badanej grupy. Stwierdzono, że czas jaki upłynął u tych 5 pacjentów między ostatnią biopsją = „łagodny” a pierwszą = podejrzany/złośliwy wyniósł średnio 98,8 miesiąca (min. = 65 m-ca, maks. = 142 m-ce), natomiast średni czas obserwacji (od pierwszej do ostatniej BAC) = 134,2 m-ca.

Wnioski: Pojedynczy guzek tarczycy rozpoznawany jako guz pęcherzykowy, cechuje się stosunkowo niewielkim ryzykiem złośliwości z obserwacji prospektywnej (wniosek wymaga potwierdzenia na większej grupie chorych).

U żadnego pacjenta z badanej grupy nie stwierdzono cytologicznie, w kolejnych wykonywanych biopsjach tarczycy, raka anaplastycznego lub niezróżnicowanego.

Podziękowanie

Obserwacje ujęte w tym opracowaniu pochodzą w części z okresu mojej współpracy z Panem Profesorem Andrzejem Kuligiem (dawna Wojskowa Akademia Medyczna) oraz w znakomitej części z trwającej współpracy z Panem Profesorem Zbigniewem Maziarzem (dawnej WAM, obecnie Uniwersytet Medyczny w Łodzi), za co wymienionym Panom Profesorom dziękuję. Jacek Sygut.

4. Ultrasonografia 3D w skali szarości w ocenie guzków tarczycy. Możliwości metody

R.Z. Słapa¹, J. Słowińska-Srzednicka², K.T. Szopiński¹, M. Serafin-Król¹, M. Gietka-Czerneł², H. Jastrzębska², W. Jakubowski¹

¹Zakład Diagnostyki Obrazowej II Wydziału Lekarskiego, Akademia Medyczna, Warszawa

²Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Cel: Ocena różnicowa nowych i klasycznych cech ultrasonograficznych łagodnych guzków tarczycy i raka tarczycy metodą ultrasonografii 3D w skali szarości. Ocena skuteczności wizualizacji na obrazach 3D cienkiej warstwy z algorytmem powierzchniowym w porównaniu z prezentacją wielopłaszczyznową.

Materiał i metoda: 54 guzki tarczycy (11 raków, 43 guzki łagodne; 40 w wolkach wieloguzowatych i 14 pojedynczych, o maksymalnej średnicy w zakresie 8–44 mm) u 47 pacjentów oceniano retrospektywnie, w zakresie całej objętości zmiany. W wolkach wieloguzowatych analizowano guzki hipoechogeniczne i/lub z nieostrymi granicami i/lub zwapnieniami/mikrozwapnieniami i/lub zwiększonym unaczynieniem i/lub zapaleniem Hashimoto lub chorobą Gravesa-Basedowa lub z rakiem rozpoznanym w BACC. W badaniach zastosowano dedykowany ultrasonograf 4D Voluson 730 z automatyczną głowicą liniową 4D 4–11,5 MHz. Obrazy guzków oceniano interaktywnie w objętości cienkiego plastra o grubości 15–25% maksymalnej średnicy guzka. Oceniano kształt w płaszczyźnie C (równoległej do głowicy ultrasonograficznej), oraz echogeniczność, granice i ogniska hiperechogeniczne jak dla zwapnień/mikrozwapnień w płaszczyźnie A (płaszczyzna obrazowania głowicy). Do oceny zgodności obserwatorów oraz zgodności technik zastosowano statystykę kappa. Ostateczne rozpoznanie było ustalone na podstawie badania pooperacyjnego w przypadku wszystkich raków i 5 guzków łagodnych oraz wyniku BACC w przypadku 38 guzków łagodnych.

Wyniki: Obrazowanie powierzchniowe umożliwiło wizualizację kształtu guzka w płaszczyźnie C we wszystkich przypadkach, w przeciwieństwie tylko do 48% przypadków prezentacji wielopłaszczyznowej. Płatowaty kształt guzka w płaszczyźnie C miał czułość 82–100% i swoistość 47–53% w charakteryzowaniu raka. Obrazowanie powierzchniowe wykazywało więcej ognisk hiperechogenicznych jak dla zwapnień/mikrozwapnień. Poziomą zgodność pomiędzy obserwatorami i zgodności między technikami wykazał przynajmniej umiarkowaną powtarzalność (kappa $\geq 0,41$). **Wnioski:** Kształt guzka tarczycy w płaszczyźnie równoległej do głowicy może być uzupełniającym kryterium przy kwalifikacji do BACC. Trójwymiarowa ultrasonografia cienkiej warstwy z algorytmem powierzchniowym jest skuteczną metodą ultrasonograficznej oceny guzków tarczycy.

17. Profil ekspresji w raku brodawkowym tarczycy otrzymany metodą mikromacierzy DNA: metaanaliza

J. Starzyński^{1,2}, M. Oczko-Wojciechowska³, M. Jarząb⁴, E. Gubała³, A. Kukulska³, D. Handkiewicz-Junak³, A. Goc², B. Jarząb³

¹Zakład Genetyki Molekularnej i Sądowej

²Zakład Genetyki, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

³Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej

⁴Zakład Biologii Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Wstęp: Statystyczna selekcja dużej liczby genów otrzymanych przy użyciu mikromacierzy DNA jest obciążona dużą niedokładnością

oszacowania, którą określa się poprzez ryzyko wyniku fałszywie dodatniego (FDR). Dopiero porównanie wyników dla danych publikowanych przez wiele grup pozwala na wyselekcjonowanie wysoce wiarygodnych markerów molekularnych i redukcję ryzyka wyników fałszywie dodatnich. Ze względu na dużą liczbę porównywanych genów, konieczne jest zastosowanie do tego celu metod bioinformatycznych.

Cel: Celem niniejszej pracy było dokonanie metaanalizy danych dotyczących transkryptomu raka brodawkowego tarczycy i porównanie ich z własnymi wynikami.

Materiał i metody: Analizę przeprowadzono na danych dotyczących profilu ekspresji 50 tkanek — raków tarczycy i tkanek normalnych, przez ich porównanie do list genów pochodzących z badań publikowanych przez 20 grup zajmujących się genomiką funkcjonalną nowotworów tarczycy. Geny z innych publikacji zidentyfikowano za pomocą bazy NetAffx, analizę przeprowadzono za pomocą oprogramowania GeneSpring 7.2.

Wyniki: W danych pochodzących z 20 innych grup badawczych (28 publikacji) wymieniono 1036 genów. Po porównaniu 16 tkanek raka brodawkowego i 16 tkanek normalnej tarczycy (nasz zbiór uczący) 3135 transkryptów (2484 geny) wykazało istotną statystycznie różnicę w ekspresji. Kiedy podjęto analizę dla danych pochodzących z metaanalizy, zidentyfikowano 734 transkrypty (472 geny) o FDR < 5%, z których 82 transkrypty (73 geny) nie zostały zidentyfikowane w naszej wyjściowej grupie. Aż 652 transkrypty (436 geny), potwierdzone dzięki obydwu podejściom, może stanowić grupę wysoce przydatnych markerów molekularnych.

Wnioski: W raku brodawkowym tarczycy metodą mikromacierzy można zidentyfikować silne i wiarygodne markery molekularne. Najlepszy potencjał różnicujący między guzem a tkanką zdrową mają geny: *TFF3*, *FN1*, *ITPR1*, *MET*, *TIMP1*, *DUSP1*, *DUSP6*, *LGALS3*. Projekt finansowany przez Ministerstwo Nauki i Informatyzacji: PBZ-KBN-040/P04/2001

18. Przydatność oceny stężenia cztero-peptydu acetylo-seryno-asparagino-lizyno-proliny (AcSDKP) w różnicowaniu raka brodawkowego i wola guzowatego tarczycy

M. Kusiński¹, J. Wdzięczak-Bakala², H. Stępień³, J. Komorowski⁴, K. Kuzdak¹

¹Klinika Chirurgii Endokrynologicznej i Ogólnej UIM, Łódź

²Instytut Chemii Substancji Naturalnych CNRS, Gif-sur-Yvette, Francja

³Zakład Immunoenokrynologii UIM, Łódź

⁴Klinika Endokrynologii UIM, Łódź

Uzupełnieniem dla rutynowej diagnostyki cytologicznej przed operacją tarczycy może być monitorowanie czynników angiogenicznych biorących udział w rozwoju wola i nowotworów złośliwych tarczycy. Wciąż trwają poszukiwania markera, który pozwoliłby odróżnić zmiany złośliwe od łagodnych jeszcze przed zabiegiem. W pracy tej badano stężenia cztero-peptydu AcSDKP w tkance tarczycy pobranej śródoperacyjnie oraz w osoczu pochodzących od pacjentów operowanych z powodu zmian w tarczycy. Badana grupa pacjentów obejmuje 35 chorych, w tym 26 z rakiem brodawkowym tarczycy (RBT) oraz 9 z wolem guzowatym (SN), u tych chorych dokonano oznaczenia stężenia AcSDKP we krwi 4-krotnie: przed operacją, w trakcie operacji z krwi z guza tarczycy oraz z żyły obwodowej oraz 3 miesiące po operacji. Grupę kontrolną stanowiło 10 zdrowych ochotników. Niezależną grupę badaną stanowiło 20 pacjentów (10 z RBT i 10 z SN), w tej grupie pobrano śródoperacyjnie i następnie zamrożono skrawki tkankowe celem oceny ilościowej peptydu AcSDKP. Oznaczeń immunoenzymatycznych

dokonano w laboratorium Instytutu Chemii Substancji Naturalnych CNRS we Francji. Analizując wyniki pomiarów stężeń AcSDKP i VEGF, należy stwierdzić, że czynnik AcSDKP może być w przyszłości przydatny w diagnostyce różnicowej guzów tarczycy, jego zwiększone stężenie wykrywa się w tkance zmienionej nowotworowo oraz we krwi pochodzącej z guzów złośliwych oraz badania w tym zakresie wymagają jednak kontynuacji.

Praca finansowana przez Unię Europejską, grant No QLK3-CD-2002-30326 MolMed.

19. Stężenia acetylo-seryno-asparagino-lizyno-proliny (AcSDKP) oraz naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) we krwi u chorych z nowotworami tarczycy

M. Kusiński¹, K. Kuzdak¹, J. Wdźięczak-Bakala²,
H. Stępień³, J. Komorowski⁴

¹Klinika Chirurgii Endokrynologicznej i Ogólnej UIM, Łódź

²Instytut Chemii Substancji Naturalnych CNRS, Gif-sur-Yvette, Francja

³Zakład Immunoendokrynologii UIM, Łódź

⁴Klinika Endokrynologii UIM, Łódź

Badanie czynników angiogenywnych we krwi może być przydatne w diagnostyce przedoperacyjnej chorych z nowotworami tarczycy. Dotychczas nie odnaleziono bowiem pewnego markera, który pozwoliłby z dużą swoistością i czułością odróżnić zmiany złośliwe od łagodnych. Celem pracy było zbadanie stężeń dwóch czynników angiogenywnych: AcSDKP (silny aktywator angiogenezy w badaniach *in vitro* i *in vivo*) i VEGF w lokalnej i obwodowej krwi żyłnej u pacjentów przed, w czasie i po operacji leczonych z powodu zmian guzowatych w tarczycy. Badana grupa obejmowała 46 chorych operowanych w Klinice Chirurgii Endokrynologicznej i Ogólnej, w tym 30 z nowotworami złośliwymi oraz 16 z łagodnymi guzami tarczycy. Grupę kontrolną stanowiło 10 zdrowych ochotników (nieoperowanych). Stężenia cytokin mierzono 4-krotnie: przed operacją, w trakcie operacji z krwi z guza tarczycy oraz z żyły obwodowej oraz 3 miesiące po operacji. Oznaczeń immunoenzymatycznych dokonano w laboratorium ICSN CNRS we Francji oraz w Zakładzie Immunoendokrynologii w Łodzi. Tylko u chorych z rakiem zróżnicowanym i chłoniakiem tarczycy stwierdzono podwyższone stężenia AcSDKP jedynie we krwi pobieranej śródoperacyjnie z obszaru guza. Wydaje się, że w przyszłości pomiary czynnika AcSDKP, a nie VEGF mogą być przydatne w diagnostyce różnicowej stopnia złośliwości guzów tarczycy.

Praca finansowana przez Unię Europejską, grant No QLK3-CD-2002-30326 MolMed.

21. Analiza cech cytologicznych wariantu pęcherzykowego raka brodawkowatego tarczycy

E. Stobiecka, E. Chmielik, D. Lange, M. Jaworska,
K. Wołoszyńska

Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Wstęp: Wariant pęcherzykowy raka brodawkowatego tarczycy (WPRBT) jest drugą co do częstości postacią raka brodawkowatego tarczycy (RBT). Obrazy cytologiczne WPRBT są zmienne i mogą sugerować rozpoznanie guzka pęcherzykowego.

Materiał i metody: Przeanalizowano 28 diagnostycznych rozmazów cytologicznych z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej guzów rozpoznanych histologicznie jako WPRBT. Oceniono w nich 12 cech cytologicznych i porównano je z cechami cytologicznymi 9 rozma-

zów wariantu klasycznego RBT oraz 10 rozmazów gruczolaka pęcherzykowego (GP).

Wyniki: Rozmazy bogatokomórkowe WPRBT stwierdzono w 11 przypadkach (39%), układy pęcherzykowe były obecne we wszystkich przypadkach, układy zespólnopodobne w 13 przypadkach (46%) oraz układy brodawkowate w 5 przypadkach (18%). Bruzdy śródjądrowe i drobnoziarnista chromatyna były obecne we wszystkich przypadkach, inkluzje wewnątrzjądrowe w 20 przypadkach (71%), wyraźne jąderko w 9 przypadkach (32%). W 5 przypadkach (18%) obecne były ciała piaszczakowate. W rozmazach wariantu klasycznego RBT zaobserwowano podobne cechy jądrowe przy obecności odmiennych układów architektonicznych. W rozmazach GP nie stwierdzono układów papilarnych, inkluzji i licznych bruzd jądrowych.

Wnioski: Współistnienie cech jądrowych i układów pęcherzykowych jest decydujące dla rozpoznania wariantu pęcherzykowego raka brodawkowatego tarczycy w BAC.

22. Następstwa biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) w tarczycy — zmiany morfologiczne w nakłuwanych guzkach

J. Sygut, J. Kopczyński, A. Kowalik, E. Wypiórkiewicz,
A. Kowalska, J. Słusznik, S. Góźdź

Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

Wstęp: BAC jest inwazyjną metodą diagnostyczną, zatem uzyskanie tkanek przydatnych diagnostycznie wymaga mechanicznego uszkodzenia narządu. Uszkodzenia te powstają jako efekt przecinania tkanek przez końcówkę igły oraz podciśnienia obecnego w jej kanale, które wytwarzane jest przez strzykawkę. Opracowania dotyczące tych uszkodzeń opisywane są rzadko i najczęściej są to prace kazuistyczne.

Cel: Celem niniejszego opracowania jest zbadanie częstości występowania i rodzajów tych uszkodzeń w patologicznej tkance tarczycy, na reprezentatywnej próbce obejmującej rutynowe preparaty histopatologiczne z operacji wola.

Materiał i metody: Badaniem objęto 167 rutynowych zestawów preparatów histopatologicznych tarczyc resekowanych w Ś.C.O., w okresie od marca do listopada 2005 roku.

Każda z tych tarczyc, przed resekcją, była diagnozowana metodą BAC/USG, w tym niektóre wielokrotnie.

W trakcie rutynowej diagnostyki mikroskopowej poszukiwano obrazów histopatologicznych odpowiadających zmianom tkankowym, które opisywane są jako następstwo urazu mechanicznego w czasie biopsji. Nie uwzględniano rodzaju tkanki tworzącej guzek.

Wyniki: Zmiany morfologiczne zidentyfikowano w rutynowych preparatach histologicznych w 20 spośród badanych tarczyc, co stanowi 12%. W analizowanych przypadkach najkrótszy czas od biopsji do operacji wyniósł 2 tygodnie, a najdłuższy — 276 tygodni.

Następstwa tzw. wczesne zidentyfikowano w 7 przypadkach i były to: martwica skrzepowa guzka lub jego części, skupiska ziarniny, proliferacja naczyń i tylko w jednym przypadku nie obserwowano współwystępowania tych zmian. Dotyczyły one przypadków, dla których czas od daty wykonania biopsji do daty strumectomii wynosił od 2 do 14 tygodni, średnio — 9 tyg. W grupie tej znalazły się dwa przypadki z wielokrotną i różnoczasową biopsją tarczycy, dla których zmiany opisywane jako wczesne i późne nakładały się na siebie.

Następstwa tzw. późne stwierdzono w 15 przypadkach i były to: włóknienie w łączności lub bez łączności z torebką guzka obserwowane każdorazowo oraz współistnienie takich zmian, obecność złożeń hemosyderyny, obecność komórek olbrzymich wielojądrowych i skupiska komórek atypowych wśród elementów ziarniny. Dotyczyło to przypadków, dla których czas jaki upłynął od daty biopsji (pierwszej

w przypadku biopsji różnoczasowych) do daty strumektomii wyniósł od 11 do 276 tygodni, średnio 75,7 tygodnia.

Świeże wylewy krwi zidentyfikowano w 3 przypadkach i dotyczyły one tarczyc operowanych kolejno po 22, 40 i 52 tygodniach od ostatniej wykonanej biopsji, zatem wydaje się mało prawdopodobne, aby ich obecność można było łączyć z wykonaną biopsją.

Wnioski:

1. Zmiany morfologiczne mogące odpowiadać następstwom BAC zidentyfikowano mikroskopowo w 12% badanych tarczyc.
2. W 75% przypadków były to następstwa tzw. późne i polegały na dość charakterystycznym włóknieniu w obrębie guzków.
3. Zidentyfikowane następstwa tzw. wczesne obserwowano do 14. tygodnia po biopsji i najczęściej była to martwica skrzepowa całego guzka lub jego części.
4. Dalsze systematyczne badania tego aspektu BAC wydają się być celowe.

23. Diagnostyka raka rdzeniastego tarczycy — doświadczenia własne

J. Sygut, A. Kowalska, D. Gąsior-Periczak, I. Pałyga, J. Heciak, A. Kowalik, E. Wypiórkiewicz, J. Śluszniak, J. Kopczyński, S. Gózdź
Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

Wstęp: Diagnostyka raka rdzeniastego tarczycy (RRT) wymaga współpracy klinicystów, medyków nuklearnych, patomorfologów, genetyków, biologów molekularnych i powinna być przeprowadzana w ośrodku specjalistycznym dysponującym wszystkimi niezbędnymi metodami diagnostycznymi.

Cel pracy: Przedstawienie doświadczeń dotyczących kompleksowej diagnostyki RRT w ŚCO od 2001 roku.

Materiał i metody: W okresie od 2001 do 2005 roku zdiagnozowano 23 przypadki RRT. Retrospektywnie oceniono całość dokumentacji medycznej pacjentów z rozpoznaniem RRT tarczycy, oceniając kompletność diagnostyki wstępnej i prawidłowość postępowania monitorującego przebieg choroby.

Wyniki: Rozpoznanie raka rdzeniastego tarczycy postawiono na podstawie BAC u 11 chorych, u 8 na podstawie badania histopatologicznego, u 4 chorych wyłącznie na podstawie badania genetycznego (protoonkogenu RET). We wszystkich 23 przypadkach wykonano diagnostykę metodami biologii molekularnej (sekwencjonowanie DNA protoonkogenu RET), wykrywając 6 mutacji. Jedną mutację stwierdzono w eksonie 13 (Glu 768 Asp) u chorej w wieku 64 lat. Pozostałe 5 identycznych mutacji (Cys 634 Arg) wykryto u 5 sióstr w wieku od 12 do 24 lat reprezentujących zespół MEN 2A. Przedoperacyjne oznaczenie stężenia kalcytoniny przeprowadzono u 16 chorych, stwierdzając stężenie kalcytoniny w granicach od 16 do 8943 pg/ml (norma do 10 pg/ml). W operacyjnym monitorowaniu przebiegu choroby: oznaczenie stężenia kalcytoniny w teście z pentagastryną u dwóch chorych wykazało wysokie stężenie kalcytoniny świadczące o aktywnym procesie chorobowym (jeden chory przerzuty do węzłów chłonnych, jedna chora nieznanego ogniska przerzutowe). Badania diagnostyczne obejmowały: CEA, chromogranina A, USG szyi, RTG klatki piersiowej, badania izotopowe.

Wnioski:

1. Algorytm diagnostyczny przyjęty w naszym ośrodku jest zgodny z Rekomendacjami Komitetu Referencyjnego Raka Tarczycy — Szczyrk 2000 r.
2. Badania genetyczne są niezbędne, pozwalają na wczesne wykrycie RRT u nosicieli mutacji w kresie bezobjawowym (w naszym materiale 4 osoby).

24. Assessing nor activity in thyrocytes for intraoperational diagnostics of thyroid gland diseases

V.A. Basinsky

¹Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)

²Regional Research Center for Endocrinology (Grodno, Belarus)

Recently, assessment of the functional condition of cells by evaluating activity of the nucleolar organizer region (NOR) has become widespread in Histology and Cytology. Abundant data show that the NOR reflects metabolic and proliferative activity of cells and is a marker of their malignant transformation. However, in thyroid disease diagnostics this method is used but rarely. The objective was to employ the said method for differential diagnostics of thyroid nodules at the intraoperational stage.

An intraoperational study of swabs taken at the Surgery Department of the Regional Research Center for Endocrinology in Grodno (Belarus) from nodules of 73 thyroid glands was performed. The swabs were coloured with a 50% solution of AgNO₃ using the standard method of Howel, Black (1980) modified by N.N. Mamaev et al. (1984). The number of nucleoli and silver grains was counted in each thyrocyte.

The study revealed that the number of nucleoli in thyroid cancer cells was higher than in adenoma and nodular goiter cells. The difference between nucleoli quantity in adenoma and nodular goiter cases appeared insignificant. The average number of Ag-grains in nucleoli of thyroid cancer thyrocytes was also higher than the figures pertaining to adenoma and nodular goiter cases. Ag-positive grains in cancer cases were smaller and highly scattered in the nucleolus, while large grains and their tendency to gather indicated a benign process in thyroid tissue.

Absence of cells with more than 20 Ag-grains was very characteristic of adenomas and nodular goiter, implying that the contrary can be regarded as a sign of a malignant tumor.

These findings appear to suggest intraoperational study of the NOR as a tool of differential diagnostics of thyroid gland nodules.

25. Ubogowizualizacyjne inwazyjne raki tarczycy

M. Ruchała, E. Manuszewska, A. Skiba, R. Czepczyński, M. Bączyk, A. Lemke, J. Sowiński

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

Cel pracy: Prezentacja 3 pacjentów z rakiem brodawkowatym tarczycy, u których obserwowano przerzuty odległe lub do regionalnych węzłów chłonnych, pomimo braku wykładników sonograficznych ogniska pierwotnego.

Materiał i metody: U każdego pacjenta przed operacją wykonano USG szyi, BACC tarczycy, BACC zmian podejrzanych o przerzuty, pomiar stężenia TSH i FT₄ oraz RTG klatki piersiowej. W 6–8 tygodni po totalnej strumektomii wykonano USG szyi, test jodochwytności, scyntyografię całego ciała z użyciem ¹³¹I oraz ocenę stężenia TSH, Tg i aTg. Dwóch pacjentów skierowano do naszej Kliniki z powodu pakietu powiększonych węzłów chłonnych bocznych szyi. W USG szyi nie wykazano zmian ogniskowych w tarczycy. W badaniu cytologicznym/histopatologicznym węzłów chłonnych stwierdzono obecność raka brodawkowatego. Wykonano strumektomię. W badaniu histopatologicznym materiału operacyjnego wykazano obecność raka brodawkowatego w tarczycy.

U trzeciej pacjentki w rutynowym RTG klatki piersiowej uwidoczono cień okrągły średnicy około 2 cm w płucu prawym. BAC

transtorakalne wykazało ognisko przerzutowe raka brodawkowego tarczycy. W celu lokalizacji ogniska pierwotnego wykonano USG szyi, które uwidocznili jedynie zwapnienie około 2 mm w prawym płacie tarczycy. Wykonano strumektomię. W badaniu HP tarczycy — *carcinoma papillare multifocale*.

Wnioski:

1. Nie należy odstępować od diagnostyki cytologicznej małych ognisk tarczycy i podejrzanych zmian przerzutowych.
2. Rak brodawkowy tarczycy może być niemy sonograficznie, dlatego brak zmian guzkowych w tarczycy nie wyklucza obecności nowotworu złośliwego.
3. Przerzuty do węzłów chłonnych, a nawet przerzuty odległe mogą być pierwszą manifestacją mikroraka tarczycy.

26. Analiza różnicowa unaczynienia guzków tarczycy oceniana w ultrasonografii trójwymiarowej z Doplerem mocy

R.Z. Ślapa¹, J. Słowińska-Srzednicka², K.T. Szopiński¹, M. Serafin-Król¹, M. Gietka-Czerneł², H. Jastrzębska², W. Jakubowski¹

¹Zakład Diagnostyki Obrazowej II Wydziału Lekarskiego, Akademia Medyczna, Warszawa

²Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Cel: Analiza unaczynienia guzków tarczycy z zastosowaniem ultrasonografii 3D oceniana metodą cienkiego plastra. Ustalenie ewentualnych cech charakterystycznych dla raka tarczycy.

Materiał i metoda: 57 guzków tarczycy (10 raków, 47 guzków łagodnych; 42 w wolech wieloguzowatych i 15 pojedynczych, o maksymalnej średnicy w zakresie 5–44 mm) u 50 pacjentów oceniano retrospektywnie, w zakresie całej objętości zmiany. W wolech wieloguzowatych analizowano guzki hipoechogeniczne i/lub z nieostryimi granicami i/lub zwapnieniami/mikrozwapnieniami i/lub zwiększonym unaczynieniem i/lub zapaleniem Hashimoto lub chorobą Gravesa-Basedowa lub z rakiem rozpoznany w BACC. Do badań zastosowano dedykowany ultrasonograf 4D Voluson 730 z automatyczną głowicą liniową 4D 4–11,5 MHz. PRF i wzmocnienie koloru były ustawione nieznacznie powyżej poziomu szumu (PRF = 0,9 kHz). Naczynia oceniano interaktywnie w objętości cienkiego plastra o grubości 15–25% maksymalnej średnicy guzka. Oceniano konfigurację, regularność i gęstość naczyń. Ostateczne rozpoznanie było ustalone na podstawie badania pooperacyjnego w przypadku wszystkich raków i 5 guzków łagodnych oraz wyniku BACC w przypadku 42 guzków łagodnych.

Wyniki: Wśród 57 guzków tarczycy było 10 raków brodawkowych i 47 guzków łagodnych. Osiem raków było w wolech wieloguzowatych. Trzy raki nie wykazywały centralnego unaczynienia, a w 5 rakach było mało naczyń centralnych we wzorcu obwodowo centralnym. W jednym raku był chaotyczny układ naczyń we wzorcu centralnym — tej konfiguracji nie obserwowano w guzkach łagodnych. W jednym raku wariantu pęcherzykowego, który nie wykazywał podejrzanych cech w skali szarości, zwiększone unaczynienie centralne było jedynym czynnikiem sugerującym wykonanie BACC. Naczynia ze wzorcem obwodowo centralnym były widoczne w 82% guzków łagodnych. Trzydzieści osiem procent guzków łagodnych miało zwiększoną składową centralną unaczynienia.

Wnioski: Rak brodawkowy tarczycy może mieć różne wzorce unaczynienia: w większości przypadków obwodowo-centralny, rzadziej obwodowy lub centralny.

Wzorce i gęstość unaczynienia raków tarczycy i guzków łagodnych pokrywają się w dużym stopniu.

Unaczynienie guzka tarczycy może być uzupełniającym kryterium przy kwalifikacji do BACC.

Interaktywna ocena objętości cienkiego plastra w badaniu 3D Dopplera mocy pozwala na łatwą prezentację wzorca, regularności i gęstości unaczynienia guzka tarczycy.

27. Zastosowanie współczesnych metod obrazowania ultrasonograficznego w diagnostyce raka tarczycy

P. Szybiński¹, S. Kłęk¹, P. Kołodziejczyk¹, E. Hubalewska², J. Kulig¹

¹I Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej

²Katedra Endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Wstęp: Celem pracy jest ocena zastosowania metod obrazowania doplerem mocy oraz elastografii ultrasonograficznej (EU) w ocenie hipoechogenicznych guzków tarczycy oraz wybór tzw. guzka dominującego w celu diagnostyki cytologicznej raka tarczycy.

Materiał i metoda: Analizie poddano kolejnych 92 chorych operowanych w I Katedrze Chirurgii Ogólnej z powodu schorzeń tarczycy. W badanej grupie znalazło się 14 mężczyzn i 78 kobiet ze średnią wieku 53 lata. Badanie USG przeprowadzono przed planowanym zabiegiem operacyjnym. Wszystkich rozpoznań dokonano na podstawie ostatecznych badań histopat. usuniętego gruczołu. Ocena rodzaju unaczynienia guzków w badaniu doplerowskim przeprowadzona została retrospektywnie przez dwóch niezależnych lekarzy bez znajomości ostatecznych wyników badania histologicznego. Stwierdzono 3 typy unaczynienia: A — unaczynienie okalające guzek; B — unaczynienie okalające guzek bez towarzyszącego unaczynienia wewnątrz zmiany; C — duże naczynie wnikające do wnętrza zmiany lub unaczynienie wewnątrz zmiany o nieregularnym i patologicznym przebiegu naczyń. Badaniu EU poddano dodatkowo kolejnych 36 chorych (23 kobiety i 13 mężczyzn o średniej wieku 58,3 lat). Badanie przeprowadzono przed planowanym zabiegiem operacyjnym. Elastyczność badanych zmian oceniano w 4-stopniowej skali twardości tkanek, gdzie stopień 4 odpowiadał podejrzeniu nowotworu.

Wyniki: Badanie doplerem mocy: analiza objęła 19 chorych z rakiem tarczycy, 13 z gruczolakiem oraz 60 z wolem guzkowym. W grupie chorych z wolem guzkowym unaczynienie typu A i B stwierdzono u 54 chorych (90%). W grupie chorych z gruczolakami stwierdzono 6 przypadków unaczynienia typu A i B oraz 7 chorych z typem unaczynienia C. Wśród chorych z rakiem tarczycy unaczynienie patologiczne stwierdzono u 14 chorych (73,7%). Czulość, swoistość oraz trafność badania USG doplerem mocy w rozpoznaniu raka tarczycy wyniosły odpowiednio 73,7%, 80,6% oraz 73,9%.

Badanie metodą elastografii ultrasonograficznej: w badanej grupie na podstawie histologicznego badania pooperacyjnego stwierdzono 3 przypadki raka brodawkowego, 1 raka pęcherzykowego, 9 chorych z gruczolakiem oraz 23 z wolem guzkowym. Wśród 4 chorych z potwierdzonym rakiem tarczycy u 3 stwierdzono najwyższy 4 stopień twardości guzka, podczas gdy w grupie 22 pozostałych chorych wynik fałszywie dodatni odnotowano jedynie u 2 chorych.

Wnioski: W przypadku wola wieloguzkowego badanie USG doplerem mocy jest przydatną i czułą metodą w typowaniu guzków wymagających weryfikacji cytologicznej. Badanie takie, będąc obecnie powszechnie dostępne, powinno stać się rutynowym elementem planowania diagnostyki wola guzkowego tarczycy.

Pierwsze próby klinicznego zastosowania elastografii wskazują na jej wysoką wartość w diagnostyce przedoperacyjnej guzków tarczycy. Uzupełniając tradycyjne USG oraz badanie doplerem mocy, może podnieść wydolność ultrasonografii, stając się ważnym elementem w diagnostyce raka tarczycy.

28. Propozycja systemu kompleksowego zapisu wyników badań ultrasonograficznych i z biopsji cienkoigłowej tarczycy

J. Sygut, J. Heciak, A. Kowalska, J. Słusznik,
J. Kopczyński, S. Góźdź

Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

Zapis wyniku badania ultrasonograficznego w postaci tekstu nie zawsze pozwala na jednoznaczne identyfikowanie opisanych tam zmian w tarczycy i niekiedy nie jest spójny z wynikiem biopsji cienkoigłowej wykonywanej, jako kolejne badanie. Kolejne biopsje cienkoigłowe wykonywane na tej samej pojedynczej zmianie ogniskowej tarczycy, nawet w tym samym ośrodku nie zawsze dają topograficznie spójne dane z opisami ultrasonograficznymi, co może podważać zaufanie do tych badań.

Przedstawiona propozycja ZAPISU stanowi próbę uporządkowania ważnych informacji wynikających z badania ultrasonograficznego i biopsji cienkoigłowej tarczycy i opiera się na następujących przesłankach:

Zapis informacji jest skodyfikowany i logiczny;

Wykorzystuje prosty diagram „#” dla czytelnego zapisywania z odniesieniem opisów ich do topografii badanych i nakłuwanych ognisk, R i L

1		
2		
3		

Opisy są skodyfikowane i zapisywane w postaci ułamka zwykłego, gdzie:

dla zapisu badania USG jest obszar nad kreską = licznik,

dla zapisu badania USG/BAC jest obszar pod kreską = mianownik, tylko w zapisie badania USG zakodowana jest topografia opisywanej zmiany.

USG
BAC/USG

Zapis informacji z badania USG (nad kreską):

Informacja z badania USG	Proponowany kod
Lokalizacja ogniska	R = płat prawy, L = płat lewy, i = cieść
Średnica ogniska w mm	Liczba naturalna
Granice/otorebkowanie: Tak lub Nie	T lub N
Struktura wewnętrzna np. lity i/lub torbiel	S = <i>solid</i> , C = <i>cystic</i>
Echogenność: hiper, hipo, izo	Hr, Ho, Zo

Zapis informacji z badania BAC/USG (pod kreską):

Informacja z badania BAC/USG	Proponowany kod
Nazwanie rodzaju stwierdzonej patologii wg systemu „Szczyrk” <i>Carcinoma: papillare, anaplasticum, medullare,</i>	
inne	Capap, canapl, camed,
<i>Struma nodosa,</i>	Sn
<i>Neoplasma folliculare,</i>	Nf

<i>Tumor oxyphillicus,</i>	TO
<i>Thyreoiditis,</i>	Inf.
Opis,	Opis
Inne
Stopień pewności rozpoznania cytologicznego: rozpoznanie jednoznaczne, podejrzanie	(!) = jednoznaczne, (?) = podejrzanie
Numer kolejny wykonanej biopsji	Liczba naturalna zakończona kropką
Dane o wcześniej wykonywanych biopsjach	nx, gdzie x to kolejna liczba naturalna np. 1, 2.. lub ?/, gdy nie wiadomo nic o liczbie wcześniejszych biopsji

Przedstawione założenia SYSTEMU to propozycja do dyskusji i ewentualnych modyfikacji.

29. Ultrasonograficzna charakterystyka wola guzkowego w populacji polskich pacjentów z uwzględnieniem oceny ryzyka procesu nowotworowego

M. Jędrzejowski, E. Bar-Andziak

Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Akademia Medyczna, Warszawa

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa wykonywana pod kontrolą USG jest powszechnie zaakceptowanym sposobem oceny zmian ogniskowych w tarczycy. O kwalifikacji guzków do biopsji decydują ich cechy morfologiczne, których znaczenie nie jest jednoznacznie określone. Celem pracy była ultrasonograficzna charakterystyka wola guzkowego w polskiej populacji pacjentów oraz zdefiniowanie ultrasonograficznych cech kwalifikujących do biopsji. Grupę badaną stanowiło 1005 pacjentów poddanych badaniu USG oraz biopsji w okresie od I 2003 do XI 2005 z powodu wola guzkowego. Średni wiek pacjentów wynosił 48,1 lat (SD 14,9). Wśród wyników biopsji wyodrębniono zmiany łagodne oraz kwalifikujące się do leczenia operacyjnego (raki tarczycy, guzy pęcherzykowe oraz onkocytarne i proliferację foliularną). Ultrasonograficzne cechy zmian ogniskowych poddano analizie statystycznej, oceniając ich związek z wynikiem biopsji. Rozpoznanie raka brodawkowatego postawiono w 1,9%, guza pęcherzykowego w 1,7%, guza onkocytarne w 1,5%, a proliferacji foliularnej w 3,6% biopsji. Zmiany ogniskowe poddane biopsji w 42,7% miały charakter hipoechogeniczny, w 24,9% normoechogeniczny, w 26,6% hiperechogeniczny. W 49,5% zmian ogniskowych występowało zwyrodnienie torbielowe, w 41,6% otoczka hipoechogeniczna, w 1,1% mikrozwapnienia. Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy wynikiem biopsji kwalifikującym do operacji a obniżoną echogenicznością i występowaniem mikrozwapnień oraz ujemną korelację z obecnością zwyrodnienia torbielowego i otoczki hipoechogenicznej. Największe ryzyko procesu nowotworowego dotyczy hipoechogenicznych zmian ogniskowych z mikrozwapnieniami, bez otoczki i zwyrodnienia torbielowego, występujących u młodych osób z prawidłową wielkością tarczycy.

30. Aktywność proliferacyjna komórek pęcherzykowych a obraz unaczynienia w badaniu power Doppler guzków pęcherzykowych tarczycy

U. Łebkowska¹, J. Dzięcioł², A. Popławska³,
W. Łebkowski⁴, P. Polaków¹, P. Kasprzyk², J. Walecki¹

¹Zakład Radiologii, Akademia Medyczna, Białystok

²Zakład Anatomii Prawidłowej, Akademia Medyczna, Białystok

³Klinika Endokrynologii, Akademia Medyczna, Białystok

⁴Klinika Neurochirurgii, Akademia Medyczna, Białystok

Wstęp: Najważniejszą rolę w ocenie przedoperacyjnej guzów tarczycy spełnia biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC). W przypadku zmian rozrostowych komórek pęcherzykowych określanych w BAC jako guzy pęcherzykowe nie ma możliwości ściślejszego rozpoznania. W celu jednoznacznego określenia charakteru rozrostu tych guzów niezbędne jest badanie histopatologiczne. Zmiany te w badaniu dopplerowskim wykazują różny obraz unaczynienia. Celem pracy była ocena związku stopnia unaczynienia guzów pęcherzykowych tarczycy i aktywności proliferacyjnej komórek pęcherzykowych tworzących guzki pęcherzykowe o różnym charakterze rozrostów.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 92 pacjentów w wieku 20–62 lat. Wszystkim chorym wykonano klasyczne badanie USG, power Doppler (PD), BAC celowane, badanie histopatologiczne oraz morfometryczne. W zależności od typu rozrostu, chorych podzielono na 3 grupy: I — z guzkiem rozrostowym (45 chorych), II — z gruczolakami pęcherzykowymi (39), III — z rakiem (8). Aktywność proliferacyjną oceniono metodami immunohistochemicznymi (PCNA, Ki 67, MPM2), wyznaczając tzw. indeks proliferacyjny. W przeprowadzonej analizie wykazano: 1. Zwiększoną aktywność proliferacyjną w guzkach o większej złośliwości histologicznej. 2. Im lepsze unaczynienie guzków tarczycy, tym większa aktywność proliferacyjna komórek pęcherzykowych. 3. Guzki o zwiększonym unaczynieniu w części centralnej w badaniu PD wykazują większą aktywność proliferacyjną w badaniu histopatologicznym. 4. Użycie opcji PD może być pomocne we wskazaniu guzków do biopsji w wolu wieloguzkowym.

31. Próba oceny przydatności USG-Doppler w wykrywaniu wznowy u chorych po operacji raka zróżnicowanego tarczycy

W. Bichalski, H. Koziołek, M. Drózdź, J. Gawrychowski

Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej Śląskiej Akademii Medycznej, Bytom

Cel pracy: Celem pracy jest ocena przydatności badania USG-Doppler w wykrywaniu wznowy u chorych po operacji z powodu raka zróżnicowanego tarczycy.

Materiał i metody: Analizie poddano obrazy USG-Doppler u chorych po operacyjnym leczeniu z powodu raka zróżnicowanego tarczycy. Badaniami objęto dwie grupy chorych. Pierwszą grupę stanowiło 4 chorych, u których w badaniu USG-Doppler stwierdzono wznowę nowotworu po wcześniejszym leczeniu operacyjnym. Grupę kontrolną stanowiło 10 chorych, u których takiej wznowy nie stwierdzono. Badania USG-Doppler wykonano aparatem Sonoline G60S firmy Siemens, głowicą o częstotliwości 7,5–10 MHz. Każdorazowo potwierdzenie wznowy uzyskano na podstawie badania histopatologicznego zmiany usuniętej podczas drugiej operacji.

Wyniki: Spośród 4 chorych ze wznową, u 2 w badaniu USG-Doppler stwierdzono unaczynienie okalające guzek z wchodzącym do wnętrza zmiany naczyniem o nieregularnym przebiegu. U trze-

cięgo z kolei, stwierdzono wyłącznie unaczynienie okalające zmianę, zaś u czwartego duże naczynie wnikające do wnętrza guzka. Natomiast u 10 chorych z grupy kontrolnej nie obserwowano struktur podejrzanych o wznowę nowotworową.

Wniosek: Badanie USG-Doppler jest przydatnym badaniem w wykrywaniu wznowy u chorych po operacji z powodu raka zróżnicowanego tarczycy.

32. Guzy tarczycy u dzieci w regionie wielkopolskim w latach 1996–2000 oraz 2001–2004 — podobieństwa i różnice

M. Niedziela¹, J. Harasymczuk², E. Trejster³,
M. Rólski², B. Rabska-Pietrzak¹, W. Stacha¹,
D. Bręborowicz⁴, J. Bręborowicz⁵, E. Korman¹

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego AM, Poznań

²Katedra i Klinika Chirurgii Dziecięcej AM, Poznań

³Pracownia Patologii SPSK nr 5 AM, Poznań

⁴Pracownia Histopatologii Zakładu Diagnostyki i Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

⁵Zakład Patologii Nowotworów, Katedra Onkologii AM, Poznań

W okresie 1996–2000 operowano łącznie 155 dzieci z chorobą guzkową tarczycy, a w latach 2001–2004 — 100 (mniej o 35%). W analizie pooperacyjnej wykazano, że w latach 2001–2004, w porównaniu do 1996–2000 (tab. I), zmniejszeniu uległ odsetek rozpoznań I grupy (nienowotworowe niezapalne) oraz grupy V (raki). Z kolei, znacząco wzrósł udział rozpoznań grupy IV (gruczolaki o niepewnym rokowaniu), co znalazło odzwierciedlenie w braku rozpoznań FTC. Odsetek PTC nie uległ istotnej zmianie. Dla kontrastu, odnotowano 4 przypadki MTC, wszystkie w przebiegu zespołów MEN. Odsetek rozpoznań II grupy (nienowotworowe zapalne) zwiększył się, a w kilku przypadkach zmian nowotworowych (grup III–V) współistniało limfocytarne zapalenie tarczycy lub choroba Gravesa-Basedowa. Te ostatnie dane, prawie wyłącznie z lat 2001–2004, wskazują na konieczność ścisłego monitorowania pacjentów z takimi rozpoznaniem, aby możliwie szybko wykryć współwystępujący nowotwór.

Tabela I

Grupa histopatologiczna	1996–2000	2001–2004	Typ raka	1996–2000	2001–2004
I	21%	12%	PTC	70%	73%
II	3%	7%	FTC	27%	0%
III	46%	52%	MTC	3%	27%
IV	6%	14%			
V	24%	15%			

33. Zróżnicowany rak tarczycy w regionie wielkopolskim — obserwacje z lat 1998–2004

M. Bączyk, K. Ziemińska, M. Gryczyńska, P. Gut,
M. Pisarek, M. Ruchała, L. Pietz, R. Czepczyński,
R. Oleksa, J. Sowiński

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych AM, Poznań

Analizą objęto 1115 pacjentów leczonych z powodu zróżnicowanego raka tarczycy na Oddziale Terapii Izotopowej SPSK2 w Poznaniu. Kobiety stanowiły 88% grupy badanej, mężczyźni — 12%.

W analizowanym okresie liczba osób kierowanych na leczenie izotopem ¹³¹I po tyreoidektomii totalnej z powodu zróżnicowanego raka tarczycy wzrosła z 78 przypadków (1998 r.) do ok. 200 przypadków rocznie (lata 2002–2004). Wiek chorych wahał się w granicach od 6 do 86 lat, a najliczniejszą grupę stanowili pacjenci między 51. a 60. rż. (33%). U większości chorych przed leczeniem operacyjnym rozpoznawano wole wieloguzkowe; w tym u 10% o charakterze nadczynnym. Pooperacyjną niedoczynność przytarczyc rozpoznano u 15% chorych, a uszkodzenie nerwu krtaniowego wstecznego u 5%. Rak brodawkowaty stanowił 82% rozpoznania, pęcherzykowy — 13%, oksyfilny — 3%, a pozostałe 2% stanowiły inne podtypy (*hybrid carcinoma*, *carcinoma insulare* lub postać mieszana — rak brodawkowaty/anaplastyczny). Pierwotne zaawansowanie w skali pTNM na podstawie uzyskanej dokumentacji udało się ustalić tylko w 57% przypadków, w tym zmiany obustronne dotyczyły 25% chorych. Zmiany przerzutowe stwierdzono u 15% chorych, z czego w 80% przypadków do węzłów chłonnych szyi. W trakcie prowadzonej terapii ¹³¹I pełną ablację tkanki tarczycowej osiągnięto u 93% pacjentów. Za czynniki prognostyczne skuteczności prowadzonej terapii można uznać typ histopatologiczny i stopień zaawansowania wg klasyfikacji pTNM. Największą skuteczność obserwowano w przypadku pacjentów z rozpoznaniem rakiem brodawkowatym bez zmian przerzutowych, gorszą u chorych z rakiem pęcherzykowym i oksyfilnym, zwłaszcza o lokalizacji obustronnej i z przerzutami odległymi.

34. Analiza rozpoznania histopatologicznych u chorych z rakami tarczycy leczonych w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach

A. Kowalska, D. Gąsior-Perczak, I. Pałyga, E. Mikina, T. Trybek, D. Waliński, J. Sygut, J. Kopczyński, J. Ślusznik, R. Pałyga, S. Gózdź
Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

Wstęp: Rak tarczycy stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych. Częstość poszczególnych typów raka jest uzależniona od podaży jodu na danym terenie.

Cel: Ocena częstości poszczególnych typów raka tarczycy wśród chorych leczonych w ŚCO.

Materiał: Badaniem objęto 485 chorych z rozpoznaniem rakiem tarczycy, poddając analizie wyniki z pooperacyjnych rozpoznania histopatologicznych.

Wyniki:

Typ raka	Ilość rozpoznania histopatologicznych	Wskaźnik procentowy
Rak zróżnicowany:		
rak brodawkowaty	413	85,4
rak pęcherzykowy	27	5,5
rak kwasochłonny	10	2,1
Rak niskozróżnicowany — rak insularny	5	1,0
Rak rdzeniasty	25	5,0
Rak niezróżnicowany anaplastyczny	5	1,0

Rak rdzeniasty tarczycy	Ilość rozpoznania histopatologicznych	Odsetek procentowy
Pojedyncze ognisko	18	75
Mnogie ogniska	2	8
Współistnienie raka brodawkowatego	5	20

Wnioski:

1. Najczęstszym typem raka tarczycy w naszym materiale jest rak brodawkowaty tarczycy (85,4%).
2. Zwraca uwagę wysoki odsetek współwystępowania raka brodawkowatego (20%) wśród chorych z rakiem rdzeniastym.

35. Porównanie występowania wola guzkowego, raka tarczycy, jodurii u mieszkańców północno-wschodniej Polski w 1997 i 2005 roku

A. Zonenberg¹, W. Zarzycki¹, A. Nikołajuk¹, B. Telejko¹, J. Dziecioł², M. Rybaczuk³, A. Modzelewska¹, K. Siewko¹, I. Kinalska¹, M. Górka¹

¹Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna, Białystok

²Zakład Anatomii Prawidłowej, Akademia Medyczna, Białystok

³Katedra Informatyki i Logistyki, Wydział Zarządzania Politechniki Białostockiej

Na terenach niedoboru jodu obserwuje się częstsze występowanie wola guzkowego oraz mniej zróżnicowane i bardziej agresywne nowotwory tarczycy. Północno-wschodnia Polska uznawana była za teren o umiarkowanym niedoborze jodu. Celem pracy było porównanie występowania wola, raków tarczycy oraz jodurii u mieszkańców gminy Augustów i Sejny w latach 1997 i 2005. Spośród 816 osób zbadanych w roku 1997, w 2005 zgłosiły się ponownie 344 (42%). Wykonano badanie ankietowe, USG tarczycy i oznaczenie jodu w jednorazowej próbce moczu. W 1997 roku obecność wola mięsistego wykazano u 179 osób (52,0%), natomiast w 2005 roku u 108 osób (31,4%) ($p < 0,001$, $\chi^2 = 12,46$). Wole guzkowe w 1997 roku stwierdzono u 58 osób (16,9%), zaś po 8 latach u 77 osób (22,4%, ns). W 1997 roku stwierdzono 3 przypadki raka brodawkowatego, a w 2005 roku — 1 przypadek. Obniżone stężenie jodu w moczu wykazano u 71,48% badanych w roku 1997 i u 15,1% w 2005 ($p < 0,001$, $\chi^2 = 81,36$). W ciągu 8 lat częstość wola mięsistego u mieszkańców północno-wschodniej Polski zmniejszyła się istotnie, natomiast odsetek wola guzkowego w analizowanym okresie nie zmienił się. Nie stwierdzono w analizie prospektywnej zwiększenia liczby przypadków raka tarczycy. Obserwowane zmiany mogą być efektem wprowadzenia obowiązkowego jodowania soli w Polsce w 1997 roku.

36. Epidemiologia raka tarczycy w północno-wschodniej Polsce

A. Zonenberg¹, A. Nikołajuk¹, M. Rybaczuk², J. Borawski¹, J. Dziecioł³, L. Zimnoch⁴, M. Kokoszko⁵, Z. Puchalski⁵, M. Wasielica⁶, M. Juczevska⁷, I. Kinalska¹, M. Górka¹

¹Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych

²Katedra Informatyki i Logistyki, Wydział Zarządzania Politechniki Białostockiej

³Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka

⁴Zakład Patomorfologii Klinicznej

⁵Klinika Chirurgii Ogólnej, Akademia Medyczna, Białystok

⁶Szpital Wojewódzki w Białymstoku

⁷Białostocki Ośrodek Onkologiczny

Północno-wschodnia Polska była uważana za region o umiarkowanym niedoborze jodu. Celem pracy była ocena parametrów epide-

miologii opisowej raka tarczycy rozpoznanego w populacji mieszkańców województwa podlaskiego pomiędzy rokiem 1996 a 2005. Analiza obejmuje dane dotyczące nowych zachorowań na raka tarczycy, które pochodzą z oddziałów szpitalnych, poradni, Zakładu Patomorfologii i Ośrodka Onkologicznego województwa podlaskiego. W ciągu 9 lat rozpoznano 547 przypadków raka tarczycy. Schorzenie to częściej występowało u kobiet (79,9%) niż u mężczyzn (20,1%). Rak tarczycy najczęściej występował w grupie wiekowej 46–55 lat. W analizowanym okresie stwierdzono 2 nowe przypadki nowotworu tarczycy w grupie dzieci urodzonych po awarii elektrowni atomowej w Czarnobylu. Najczęściej rozpoznawanym typem raka był brodawkowaty (74%), następnie pęcherzykowy (11,2%), oksyfilny (4,9%), rdzeniasty (4,8%), anaplastyczny (3,1%) oraz inne (2%). Liczba nowych przypadków raka tarczycy na rok na 100 000 mieszkańców, czyli zapadalność wynosiła średnio 5,1 (od 3,6 w 1996 do 5,9 w 2005 roku). Obserwowanego wzrostu nie można jednoznacznie wytłumaczyć. Może on być spowodowany większą dostępnością oraz poprawą jakości badań diagnostycznych, jak i wpływem skażenia promieniotwórczego po awarii elektrowni atomowej w Czarnobylu, czy też występowaniem niedoboru jodu na tym terenie.

37. Zapadalność na raka tarczycy w obszarze epidemiologicznym Olsztyna i województwa olsztyńskiego w latach 1993–2004

E. Bandurska-Stankiewicz¹, E. Aksamit-Białoszewska¹,
A. Stankiewicz², D. Shafie³

¹Oddział Endokrynologii i Diabetologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Olsztyn

²Oddział Torakochirurgii, Miejski Szpital Zespolony, Olsztyn

³Zakład Anatomii Patologicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Olsztyn

Wstęp: Województwo olsztyńskie, będące obszarem umiarkowanego niedoboru jodu, w czasie awarii elektrowni atomowej w Czarnobylu narażone zostało na jedną z najwyższych dawek radiacyjnych w Polsce.

Cel pracy: Ocena trendów zapadalności na raka tarczycy w województwie olsztyńskim w latach 1993–2004.

Materiał i metody: Rejestr raka tarczycy prowadzono w województwie olsztyńskim w latach 1993–2004. Współczynnik zapadalności obliczano jako liczbę nowo rozpoznanych raków tarczycy na 100 000 mieszkańców w roku kalendarzowym z uwzględnieniem płci, grup wiekowych oraz rozpoznania histopatologicznego. Trendy oznaczano metodą regresji liniowej.

Wyniki: W latach 1993–2004 raka tarczycy rozpoznano u 565 osób (469 kobiet $48,9 \pm 12,2$ lat; 96 mężczyzn $50,9 \pm 10,4$ lat), w grupie wiekowej 0–18 lat u 10 osób. Stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 5,2:1. Wskaźnik zapadalności wzrósł z 1,7/100 000 w 1993 roku do 8,37 w 2004 roku, w grupie kobiet odpowiednio z 3,1 do 14,8/100 000. Zapadalność na raka tarczycy wzrastała o 11,82%/rok, w grupie kobiet o 13,10%/rok. Dominującym typem histopatologicznym był rak brodawkowaty — 75,9%, którego zapadalność wzrastała o 18,44/rok.

Wnioski: 1. W województwie olsztyńskim w latach 1993–2004 obserwowano zwiększający się trend zapadalności na raka tarczycy o 11,8% rocznie. 2. Zapadalność na raka tarczycy wśród kobiet była istotnie wyższa niż wśród mężczyzn. 3. Najwyższe współczynniki zapadalności występowały u chorych na raka brodawkowego.

38. Rak tarczycy u dzieci na Ukrainie

W. Borys, R. Sybirna, H. Sybirna, I. Bodakowska

Lwowski Instytut Epidemiologii i Higieny, Lwowski Uniwersytet Jurydyczny

Cel pracy: Zbadanie częstości raka tarczycy na Ukrainie.

Materiał: Statystyczne dane, wyniki badań klinicznych i laboratoryjnych.

Wyniki: Jednym ze skutków technologicznej katastrofy w Czarnobylu jest zwiększenie częstotliwości raka tarczycy wśród dzieci na Ukrainie. Przed katastrofą rak tarczycy w wieku dziecięcym praktycznie nie występował, ale już w pierwszym roku po awarii wskaźnik dziecięcej zapadalności wyniósł 0,6 na 100 000 ludności. Liczba zachorowań corocznie wzrasta i wskaźnik dziecięcej zapadalności osiągnął 2,1–3,8 na 100 000.

Największa liczba zachorowań przypada na województwa najbliższe Czarnobylowi. Analogiczna sytuacja ma miejsce w sąsiedniej Białorusi, gdzie największa zapadalność dzieci na raka tarczycy jest zarejestrowana w województwie Homelskim, położonym najbliżej Czarnobyla. Najczęściej spostrzega się *carcinoma papillare* oraz *carcinoma folliculare*.

Wnioski: Wskaźnik zapadalności dzieci na raka tarczycy na Ukrainie waha się w granicach od 2,1–3,8 na 100 000.

Wśród złośliwych nowotworów tarczycy najczęściej stwierdza się *carcinoma papillare* oraz *carcinoma folliculare*.

39. Nowotwory złośliwe tarczycy w materiale Kliniki

R. Król¹, J. Pawlicki¹, J. Ziąja¹, M. Kajor²,

A. Wodołażski², L. Cierpka¹

¹Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej, ŚAM, Katowice

²Katedra i Zakład Patomorfologii, ŚAM, Katowice

Rak tarczycy pomimo dobrych wyników leczenia stanowi nadal istotny problem diagnostyczno-terapeutyczny. W diagnostyce dominującą rolę odgrywa badanie USG z następującą aspiracyjną biopsją cienkoigłową tarczycy (BAC). W części przypadków nie udaje się rozpoznać raka na podstawie BAC. Leczenie opiera się głównie na operacyjnym całkowitym usunięciu gruczołu tarczowego. Celem pracy jest retrospektywna analiza przypadków nowotworów złośliwych tarczycy operowanych w Klinice w ciągu ostatnich 9 lat. W latach 1997 do 2005 w Klinice operowano z powodu chorób tarczycy 1098 chorych. Rozpoznanie nowotworu złośliwego ustalono u 81 chorych na podstawie badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego. Rak brodawkowaty stanowił 80,3% przypadków, pęcherzykowy — 13,5%. Poza tym stwierdzono 2 przypadki chłoniaka i 3 przerzutów raka jasnokomórkowego nerki. Aż 67,9% nowotworów występowało na tle wola wieloguzkowego. U wszystkich chorych wykonano USG, a u 88,9% wykonano BAC przed operacją. Zgodność wyniku BAC z ostatecznym rozpoznaniem pooperacyjnym wyniosła 75%. Największą zgodność BAC z wynikiem ostatecznym uzyskano w przypadku raka brodawkowego — 84,6%. W 15 (20,1%) przypadkach wynik BAC błędnie wskazywał na wole nienowotworowe. U 54,3% chorych wykonano pierwotną całkowitą obustronną resekcję tarczycy z limfadenektomią, a u 19,7% — jednostronną. W 9 przypadkach wykonano wtórną operację po uzyskaniu wyniku raka z materiału pooperacyjnego. Najczęstszym powikłaniem była przejściowa niedoczynność przytarczyc, która wystąpiła u 38,3% pacjentów.

Wniosek: Pomimo postępu w diagnostyce tarczycy, nadal istnieją trudności w ustaleniu rozpoznania przedoperacyjnego nowotworu złośliwego tarczycy u chorych z wolem wieloguzkowym.

43. Przydatność pozytonowej tomografii emisyjnej w diagnostyce niejodochwytnych przerzutów raka brodawkowatego tarczycy — opis przypadku

R. Junik¹, J. Klubo-Gwieździńska¹, A. Turzańska²,
A. Gałowska²

¹Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Collegium Medicum, Bydgoszcz

²Studenckie Kolo Naukowe — Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Collegium Medicum, Bydgoszcz

Celem pracy jest przedstawienie trudności diagnostycznych i terapeutycznych u 60-letniego pacjenta z typem oksyfilnym raka brodawkowatego tarczycy.

Pacjent po strumektomii totalnej, po terapii radiojodem w dawce 90 mCi, poddany terapii L-tyroksyną, przez 2 lata nie zgłaszał się na wizyty kontrolne.

Po 2 latach od rozpoznania, został poddany reoperacji z powodu wznowy miejscowej. W ¹³¹I-scyntygrafii całego ciała (WBS) wykonanej po zabiegu, w warunkach stymulacji endogennym TSH, nie stwierdzono ognisk patologicznego wychwytu radiojodu. Z uwagi na podwyższone stężenia tyreoglobuliny (476 ng/ml) przy ujemnym wyniku WBS, chorego skierowano na pozytonową tomografię emisyjną (PET-CT). Stwierdzono obustronnie ogniska patologicznego metabolizmu glukozy w obrębie szyi, przemawiające za procesem rozrostowym. Pacjenta skierowano na ponowne leczenie chirurgiczne. Na podstawie badania histopatologicznego stwierdzono przerzuty raka brodawkowatego w węzłach chłonnych trójkąta potyliczno-nadobojczykowego i pęczka naczyniowego oraz nacieki nowotworowy mięśni podgnykowych po stronie prawej i lewej.

Podjęto próbę leczenia jodem promieniotwórczym w dawce 100 mCi w warunkach stymulacji endogennym TSH — w scyntygrafii poterapeutycznej nie stwierdzono ognisk patologicznego wychwytu radiojodu.

Chory został następnie poddany radioterapii w łącznej dawce całkowitej 60 Gy/g.

Z uwagi na utrzymujące się wysokie stężenie tyreoglobuliny, wykonano ponownie badania obrazowe (WBS, USG szyi, RTG klatki piersiowej), nie stwierdzając odchyłań. Ponownie wykonano PET-CT — stwierdzono ognisko patologicznego metabolizmu glukozy na wysokości wcięcia mostka, odpowiadające masie o znacznej niejednorodności w badaniu KT klatki piersiowej. Pacjent został ponownie poddany zabiegowi operacyjnemu — w badaniu histopatologicznym pobranego materiału nie stwierdzono utkania nowotworowego. Chory jest obecnie leczony supresyjną dawką L-tyroksyny, stężenie TSH wynosi poniżej 0,05 mjm./l.

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań nie udało się jednoznacznie ustalić lokalizacji przerzutów raka tarczycy. Wykorzystano rutynowe metody terapeutyczne stosowane w leczeniu niejodochwytnych przerzutów raka tarczycy — leczenie chirurgiczne, terapię dużymi dawkami radiojodu, radioterapię.

44. Interpretacja scyntygrafii całego ciała u pacjentki z rakiem brodawkowatym tarczycy, z przerzutem do skóry zlokalizowanym w rzucie żołądka

R. Junik¹, J. Klubo-Gwieździńska¹, Z. Zuchora²,
W. Zmysłowski³

¹Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Collegium Medicum, Bydgoszcz

²Zakład Medycyny Nuklearnej, Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka, Bydgoszcz

³Oddział Kliniczny Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka, Bydgoszcz

Celem pracy jest przedstawienie trudności diagnostycznych związanych z prawidłową interpretacją ¹³¹I scyntygrafii całego ciała u 56-letniej chorej na raka brodawkowatego tarczycy, z przerzutem do skóry, zlokalizowanym w rzucie żołądka.

Wątpliwości związane z prawidłową interpretacją scyntygrafii całego ciała, wiążą się z faktem, że komórki zróżnicowanego raka tarczycy nie są jedynymi komórkami jodochwytnymi organizmu. Tkanki fizjologicznie gromadzące jod radioaktywny to: błona śluzowa nosa, jamy ustnej, ślinianki, błona śluzowa układu oddechowego, żołądek, jelita, kamienie żółciowe, poszerzone wewnętrz-wątrobowe przewody żółciowe, pęcherz moczowy, gruczoł piersiowy, gruczoły potowe.

W opisywanym przypadku obraz scyntygraficzny sugerujący prawidłowy wychwyty radiojodu przez błonę śluzową żołądka, okazał się być przerzutem do skóry, zlokalizowanym w rzucie żołądka.

Opisywany przypadek należy do kazuistyki. Przerzuty zróżnicowanego raka tarczycy do skóry są bardzo rzadkie — do tej pory udokumentowano 41 przypadków. Większość przerzutów dotyczy skóry głowy i szyi. Opisana pacjentka jest jedynym udokumentowanym przypadkiem przerzutu raka brodawkowatego do skóry, zlokalizowanego w rzucie żołądka.

47. Rak tarczycy w wolu nadczynnym

P. Orlicki, R. Anielski

Klinika Chirurgii Endokrynologicznej CM UJ, III Katedra Chirurgii Ogólnej Collegium Medicum UJ, Kraków

Wstęp: Obecność raka w wolu nadczynnym według wielu autorów wynosi od 0,8–2%, w niektórych doniesieniach sięga 13,3%. Występuje znacznie częściej w wolu guzkowym nadczynnym (SNT) niż w wolu Graves-Basedowa (MGB).

Materiał i metody: W latach 1984–2003 w Klinice Chirurgii Endokrynologicznej CM UJ w Krakowie operowano 1269 chorych z rozpoznaniem MGB, (1124 kobiety i 145 mężczyzn) oraz 1868 chorych z rozpoznaniem SNT (1652 kobiety i 178 mężczyzn). Wiek chorych z MGB wahał się od 15 do 75 lat, średnio wynosząc 39 lat i u chorych z SNT odpowiednio od 13 do 89 lat, średnio 52 lata. Zakres resekcji tarczycy zmieniał się w kolejnych latach obserwacji. Obecnie częściej w wolu nadczynnym są wykonywane totalne resekcje gruczołu. W przypadkach pooperacyjnego rozpoznania raka w badaniu histopat. w wolu nadczynnym wykonywano zabiegi wtórnej radykalizacji, oprócz stadium mikroraka brodawkowego (pT1). Materiał poddano analizie statystycznej.

Wyniki: Raka tarczycy stwierdzono u 21 (1,87%) chorych z MGB (20 — brodawkowy, 1 — pęcherzykowy), w tym 15 przypadków to mikrorak, o średnicy mniejszej niż 1 cm. W SNT natomiast stwierdzono 98 przypadków raka (5,4%); rak brodawkowy u 77 chorych, w tym 50 przypadków mikroraka i kolejno: pęcherzykowy u 15 chorych, rdzeniasty u 2, wyspowy — 2 i niezróżnicowany w 2 przypadkach.

Wnioski: 1. Odsetek raka w wolu nadczynnym w analizowanym materiale wyniósł od 1,87% w wolu Gravesa do 5,4% w wolu guzkowym nadczynnym.
2. Najczęstszą postacią raka w wolu nadczynnym jest rak brodawkowy w stadium pT1.

48. Ryzyko nierozpoznania raka tarczycy u pacjentów z wolem wieloguzkowym kwalifikowanych do leczenia ¹³¹I

A. Kowalska, I. Pałyga, D. Gąsior-Periczak,
E. Mikina, T. Trybek, J. Słusznia, R. Pałyga,
J. Sygut, J. Kopczyński, S. Gózdź
Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

Wstęp: Częstość występowania raka tarczycy w wolem wieloguzkowym wynosi 3–5%. Kwalifikując chorych z wolem wieloguzkowym toksycznym do leczenia ¹³¹I, należy wykluczyć zmianę złośliwą.

Cel: Celem pracy była ocena algorytmu postępowania diagnostycznego w kwalifikowaniu chorych z wolem wieloguzkowym toksycznym do leczenia ¹³¹I przyjętego w ŚCO.

Materiał i metody: Badaniem objęto 260 chorych leczonych ¹³¹I z powodu wola wieloguzkowego toksycznego w latach 1999–2000. W badanej grupie było 208 kobiet, 52 mężczyzn w wieku 41–86 lat. Przed leczeniem izotopowym u chorych wykonano wstępną diagnostykę cytologiczną zgodnie z przyjętym algorytmem, nie wykrywając zmian złośliwych. Po leczeniu ¹³¹I raz w roku u chorych wykonywano kontrolne badanie USG tarczycy z oceną wielkości obserwowanych zmian ogniskowych. W przypadku powiększenia się ognisk chorych kierowano do powtórnej BACC.

Wyniki: Spośród 260 chorych w kontrolnym badaniu USG powiększenie się objętości zmian ogniskowych wykazano u 26 chorych (10%). U 25 z nich wynik BACC potwierdził łagodny charakter zmian. W 1 przypadku w BACC rozpoznano guz pęcherzykowy. U 2 chorych podjęto decyzję o leczeniu operacyjnym (1 chory — NF w BACC, 1 chory z progresją objętości guza przekraczającą 100%). W obu przypadkach rozpoznanie histopatologiczne nie wykazało zmiany złośliwej.

Wniosek: Przyjęty w ŚCO algorytm postępowania diagnostycznego w kwalifikowaniu chorych z wolem wieloguzkowym toksycznym do leczenia ¹³¹I, wiąże się z niskim ryzykiem nierozpoznania zmiany złośliwej.

49. Celowość diagnostyki ultrasonograficznej i cytologicznej tarczycy u pacjentów z akromegalią

M. Ruchała, A. Skiba, K. Ziemnicka, E. Gurgul,
R. Waśko, J. Sowiński

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych,
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

Cel pracy: Ocena ultrasonograficzna i cytologiczna tarczycy u pacjentów z rozpoznaną akromegalią.

Materiał i metody: Badaniem objęto 76 chorych z rozpoznaną akromegalią w wieku od 24 do 69 lat (średnio 49,8 lat), hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii w latach 2001–2004.

U każdego pacjenta oznaczono stężenie TSH i fT4, wykonano USG tarczycy oraz obliczono objętość tarczycy. W przypadku wskazań wykonano BACC tarczycy z oceną cytologiczną bioptatów, operację tarczycy z oceną histopatologiczną materiału operacyjnego oraz leczenie radiojodem.

Grupę kontrolną stanowiła populacja o podobnym rozkładzie płci i wieku, wyodrębniona w trakcie badań epidemiologicznych.

Wyniki: W grupie pacjentów z akromegalią wole stwierdzono u 69 osób (90,8%), a w grupie kontrolnej u 23,1%.

Zmiany ogniskowe w tarczycy wykryto u 61 pacjentów z akromegalią (80,2%) i u 11,2% osób z grupy kontrolnej.

16 pacjentów z akromegalią skierowano na leczenie operacyjne tarczycy z powodu złośliwych lub podejrzanych o złośliwość rozpoznanych cytologicznych, a w niektórych przypadkach z powodu podejrzanego obrazu klinicznego i ultrasonograficznego.

W ostatecznej pooperacyjnej ocenie histopatologicznej wykazano obecność nowotworu złośliwego tarczycy u 5 pacjentów z akromegalią (6,25%), podczas gdy tylko 0,1% osób w grupie kontrolnej miało raka tarczycy.

Wnioski: 1) Wszyscy chorzy z akromegalią winni być poddani badaniu ultrasonograficznemu i cytologicznemu tarczycy. 2) U chorych z akromegalią występuje wysoki odsetek wola i zmian ogniskowych tarczycy. 3) W grupie pacjentów z akromegalią występuje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów tarczycy.

50. Zróżnicowany rak tarczycy — trudności terapeutyczne u chorych z akromegalią

M. Gryczyńska, K. Ziemnicka, M. Bącznyk, P. Gut, M. Gołąb,
Ziad El Ali, L. Pietz, M. Ruchała, M. Fichna, J. Sowiński
Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych
AM, Poznań

U chorych z akromegalią (akr) stwierdza się wyższe ryzyko nowotworów, w tym raka tarczycy. Guz przysadki i jego leczenie prowadzić może do niedoczynności przysadki, a wtedy niskie stężenie endogennego stymulowanego TSH (esTSH) stanowi istotny problem w izotopowej terapii i diagnostyce zróżnicowanych raków tarczycy (zrt).

W Klinice Endokrynologii AM w Poznaniu wśród 1115 chorych leczonych w latach 1999–2004 z powodu zrt jest 5 chorych z akr. Rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia akr u tych chorych wyprzedzało o kilka miesięcy do kilkunastu lat rozpoznanie zrt. Tylko u jednego chorego stwierdzano wysokie esTSH. Leczenie zrt izotopem ¹³¹I u tego chorego nie było w pełni skuteczne, prawdopodobnie z powodu utrzymujących się, wykładników aktywnej akr. U jednej chorej, przy esTSH 20 mJ./l, wobec braku rekombinowanego TSH [Thyrogen] (rTSH), zdecydowano dwukrotnie o podaniu dawki leczniczej ¹³¹I. Następnie, z powodu nadal aktywnej akr, chora została poddana radioterapii przysadki. Badania kontrolne przeprowadzone z zastosowaniem rTSH wykazały dobry efekt leczenia ¹³¹I. U trzech chorych z esTSH 2–8 mJ./l, zastosowano wstępnie leczenie ¹³¹I bez rTSH, a następnie podano ¹³¹I po rTSH. Badania kontrolne z rTSH wykazały skuteczność leczenia ¹³¹I.

Wnioski: Wyższe ryzyko nowotworów, w tym zrt, u chorych z akromegalią, wskazuje na konieczność szczególnie dokładnej diagnostyki tarczycy, z rozważeniem wskazań do strumektomii i wnikliwą analizą planu całego leczenia. U chorych z akromegalią i zróżnicowanym rakiem tarczycy, u których doszło do niedoczynności przysadki, problemem jest brak wystarczającego poziomu esTSH. Jedyną szansą diagnostyki i terapii izotopowej ¹³¹I u tych chorych jest zastosowanie rTSH.

51. Chory na raka tarczycy w ambulatoryjnej praktyce endokrynologicznej

M. Kurowska¹, E. Walkowska-Stelmańska², J.S. Tarach¹, J. Malicka¹, A. Nowakowski¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii AM, Lublin

²Poradnia Endokrynologiczna ZOZ MSWiA, Lublin

Cel pracy: Ocena liczby chorych z rakiem tarczycy w odniesieniu do osób z pozostałymi chorobami tarczycy oraz ukazanie specyfiki terapii tych chorych w warunkach poradni endokrynologicznej.

Metoda: Analiza obrazu klinicznego u chorych z rozpoznaniem raka tarczycy.

Materiał: Wśród 2402 osób z patologią tarczycy leczonych ambulatoryjnie w latach 2004–2005 (2123 K i 279 M), było 27 (1,12%) chorych z rozpoznaniem raka tarczycy w tym 21 K i 6 M w wieku od 31 do 74 lat, średnio 53,0 ± 13,1 lat.

Wyniki: U 22 osób rozpoznanie ustalono między 2000–2005, u 3 między 1996 a 1999, u 2 pozostałych odpowiednio w 1977 i 1983 roku. Raka brodawkowatego stwierdzono u 22 (2 M; 20 K), raka pęcherzykowego — u 4 (2 M; 2 K) osób, a raka anaplastycznego u 1 M. U 7 chorych rozpoznanie ustalono przed, a u pozostałych 20 dopiero po strumektomii. U 5 chorych rozpoznano *carcinoma occultum*, u 5 stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych, u 2 M obserwowano rozsiew choroby. Totalną strumektomię wykonano u 24 chorych, subtotalną u 3 chorych z mikrorakiem. Terapię uzupełniającą radiojodem otrzymało 19 chorych, 2 chorych (rak anaplastyczny i pęcherzykowy) przeżyło RTG-terapię. Bezwzględna supresję TSH uzyskano u 19 chorych. Nietolerancję tyroksyny zgłaszało 5 chorych. Dwoje chorych z rakiem zróżnicowanym samowolnie zaprzestało leczenia. Niedoczynność przytarczyc po strumektomii leczono u 2 chorych, a 3 kobiety zaszły w ciążę i urodziły zdrowe dzieci. Większość chorych jest czynna zawodowo.

Wnioski: 1. Osoby z rakiem tarczycy stanowią niewielką grupę wśród leczonych ambulatoryjnie chorych z patologią tarczycy. 2. Leczenie chorych na raka tarczycy w warunkach poradni endokrynologicznej wymaga uwzględnienia wielu aspektów specyficznych dla tej grupy chorych.

52. Nowotwór pęcherzykowy tarczycy — trudności diagnostyczne, opis przypadku

P. Miśkiewicz, K. Chojnowski, E. Bar-Andziak

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii CSK AM, Warszawa

Przypadek 67-letniej kobiety po przebytej strumektomii i restrumektomii z przedoperacyjnymi rozpoznaniem cytologicznym *neoplasia follicularis* w BACC guzów prawego płata (2003 r. i 2005 r.) i pooperacyjnymi rozpoznaniem histopatologicznym wola guzowatego (2003 r.) i raka pęcherzykowego tarczycy w stadium uogólnienia (2005 r.).

67-letnia kobieta z wieloletnim wywiadem wola guzkowego, po leczeniu radiojodem w 1996 r., prawdopodobnie z powodu nadczynności tarczycy, była operowana w 2003 r., w związku ze stwierdzeniem w BACC guza prawego płata tarczycy *neoplasia follicularis*. W badaniu histopat. stwierdzono makroskopowo podejrzany, otorebkowany guzek, z wylewami krwi i zwapnieniami, który ostatecznie po konsultacji w innym zakładzie histopatologicznym oceniono mikroskopowo jako zmiany zwyrodnieniowe. W 2005 roku pacjentka wyczuła guz na szyi w rzucie operowanego prawego płata tarczycy. W biopsji zmiany hipoechogenicznej (27 × 17 × 18 mm) ponownie rozpoznano *neoplasia follicularis*. Chorą skierowano do

Kliniki Endokrynologii CSK w Warszawie, w celu dalszego leczenia.

W RTG klatki piersiowej uwidoczniło się liczne cienie okrągłe w obu płucach, których przerzutowy charakter potwierdzono w badaniu NMR. Wykonano restrumektomię zmiany po prawej stronie. W badaniu histopatologicznym rozpoznano raka pęcherzykowego. W skautygrafii całego ciała stwierdzono liczne ogniska nieprawidłowego gromadzenia znacznika w rzucie obu płuc oraz 4-procentową jodochwytłość. Chorą skierowano na leczenie 131-I.

Wnioski:

1. Pooperacyjny materiał histopatologiczny szczególnie w przypadku zmian podejrzanych jak *neoplasia follicularis* wymaga jednoznacznej oceny.
2. Pacjent z podejrzanym rozpoznaniem cytologicznym i/lub histopatologicznym nawet w przypadku ostatecznego rozpoznania zmiany łagodnej wymaga okresowej, regularnej oceny w badaniu przedmiotowym i USG („wzmoczona czujność onkologiczna”).

53. Rak wyspowy tarczycy

G. Buła, J. Waler, H. Koziół, J. Gawrychowski

Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej Śląskiej Akademii Medycznej, Bytom

Cel pracy: Celem pracy jest przedstawienie własnych spostrzeżeń dotyczących rzadkiego nowotworu, jakim jest rak wyspowy tarczycy.

Materiał i metody: W latach 2000–2004 w Klinice operacyjnie leczono 144 chorych z powodu różnych postaci wola złośliwego. Spośród tych chorych rak pęcherzykowy tarczycy rozpoznano u 21 (14,58%). W tej grupie leczonych raka wyspowego stwierdzono u 2 kobiet (9,5%) w wieku 42 i 69 lat.

Wyniki: U 2 chorych przed operacją badaniem przedmiotowym stwierdzono w obrębie gruczołu tarczowego twarde guzki (średnica 1 cm i 3 cm). Badaniem ultrasonograficznym potwierdzono istnienie guza hipoechogenicznego, mającego strukturę niejednorodną. Badaniem skautygraficznym w rzucie guzka stwierdzono każdorazowo zmniejszenie wychwyty 131-I. Nie odnotowano zaburzeń czynności tarczycy. Badaniem radiologicznym klatki piersiowej u starszej chorej wykryto obecność mnogich zmian przerzutowych średnicy do 1 cm w obrębie obu płuc. Również u tej chorej w przedoperacyjnym badaniu ORL wykazano jednostronne porażenie struny głosowej. U obu chorych dokonano całkowitego wycięcia tarczycy. U jednej ze względu na istniejący naciek nowotworowy tchawicy i prawego nerwu krtaniowego wstecznej operacja nie miała charakteru radykalnego. Po leczeniu chirurgicznym u obu chorych stosowano leczenie 131-I. Młodsza chora 5 lat po operacji żyje bez cech nawrotu nowotworu. U drugiej, 6 miesięcy po leczeniu operacyjnym i jodem radioaktywnym, odnotowano wznowę miejscową raka przy stabilizacji przerzutów do płuc.

Wnioski: Rak wyspowy jest rzadkim nowotworem złośliwym tarczycy.

Wyniki leczenia raka wyspowego tarczycy są zależne od stopnia zaawansowania klinicznego, a leczenie skojarzone wydaje się być leczeniem z wyboru.

54. Zespół żyły głównej górnej spowodowany wołem śródpiersiowym

A. Konturek, M. Barczyński, W. Cichoń

Klinika Chirurgii Endokrynologicznej III Katedry Chirurgii Ogólnej, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, Kraków

W pełni rozwinięty zespół żyły głównej górnej (ZŻGG) spotyka się rzadko w praktyce klinicznej. Wywołany jest on uciskiem żyły głównej górnej przez patologiczne twory zlokalizowane w śródpiersiu. Najczęściej są to pakiety przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych śródpiersia po stronie prawej w przebiegu raka oskrzela, a także pakiety śródpiersiowych węzłów chłonnych w przebiegu chłoniaków ziarniczych i niezziarnicznych. Pierwotne guzy śródpiersia, jak potworniak czy grasiczak również mogą dawać objawy ZŻGG.

W latach 1984–2004 operowano w Klinice Chirurgii Endokrynologicznej III Katedry Chirurgii Ogólnej CM UJ z powodu różnych chorób tarczycy 11 081 chorych, wśród których było 90 (0,81%) chorych z wołem wtórnie śródpiersiowym, ale tylko u 4 (0,036%) z nich stwierdzono objawy w pełni rozwiniętego ZŻGG. Manifestowały się one obrzękiem i zasinieniem twarzy, przepętnieniem żył szyjnych, poszerzeniem żył górnej części klatki piersiowej i ramion. Towarzyszyła im narastająca duszność, dysfagia i chrypka. W rozpoznaniu przedoperacyjnym wykorzystano RTG klatki piersiowej, RTG tchawicy, RTG przelicy z kontrastem oraz TK śródpiersia. Wszystkich tych chorych operowano z dostępu szyjnego, poszerzonego o wykonanie podłużnej sternotomii. Przebieg pooperacyjny u wszystkich chorych był niepowikłany.

55. Rak brodawkowy tarczycy u 4-letniego dziecka — czy możliwe jest radykalne leczenie bez powikłań

P. Gałązka¹, M. Chrupek¹, M. Pacholska¹,
R. Kaźmirczuk², P. Skiba², S. Drewa³, B. Jarząb⁴,
J. Peregud-Pogorzelski⁵, A.I. Prokurat¹

¹ Katedra i Klinika Chirurgii Dziecięcej CM UMK im. L. Rydygiera, Bydgoszcz

² Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii CM UMK im. L. Rydygiera, Bydgoszcz

³ Katedra i Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej CM UMK im. L. Rydygiera, Bydgoszcz

⁴ Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Gliwice

⁵ I Klinika Chorób Dzieci PAM

Rak brodawkowy tarczycy występuje niezwykle rzadko poniżej 5 rż. Około 70% przypadków wykrywanych jest w wieku 11–17 lat. W odróżnieniu od dorosłych rak ten u dzieci prezentuje odmienne zachowanie związane z większą agresją biologiczną, tendencją do szybszego rozprzestrzeniania się w układzie chłonnym oraz tendencją do wznów węzłowych. U dzieci jednym z pierwszych jego objawów klinicznych jest limfadenopatia sprawiająca trudności diagnostyczne i terapeutyczne. Odroczenie diagnostyki onkologicznej prowadzi do znacznego zaawansowania klinicznego nowotworu, utrudniając jego leczenie. Autorzy przedstawiają przypadek 4-letniej dziewczynki z wieloogniskowym rakiem brodawkowym tarczycy oraz limfadenopatią szyjną o znacznym zaawansowaniu. Rozpoznanie ustalono po wykonaniu biopsji cienkoigłowej tarczycy. Podjęte leczenie kompleksowe obejmowało radykalne leczenie operacyjne i terapię radiojodem. Radykalizm operacji zwiększono dzięki zastosowaniu rewizji górnego śródpiersia wykonanej z dostępu szyjnego, połączonej z usunięciem grasicy i węzłów chłonnych. W okresie pooperacyjnym nie obserwowano żadnych powikłań. Leczenie izotopem I131 podyktowane było rozległością zmian oraz obecnością mikroprzerzutów w płucach. Autorzy dyskutują

na temat trudności technicznych związanych z zabiegiem operacyjnym u tak małego dziecka, dokumentując konieczność stosowania bardzo precyzyjnej techniki operacyjnej u małych dzieci.

56. Rak brodawkowy tarczycy z zaawansowaną limfadenopatią szyjną u 4-letniego dziecka z rodziny Świadców Jehowy — powikłania pooperacyjne i metody ich leczenia

M. Pacholska¹, M. Chrupek¹, R. Kaźmirczuk²,
P. Gałązka¹, P. Skiba², S. Drewa³, A. Kukwa⁴,
M. Pietniczka-Załęska⁴, B. Jarząb⁵, A.I. Prokurat¹

¹ Katedra i Klinika Chirurgii Dziecięcej CM UMK im. L. Rydygiera, Bydgoszcz

² Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii CM UMK im. L. Rydygiera, Bydgoszcz

³ Katedra i Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej CM UMK im. L. Rydygiera, Bydgoszcz

⁴ Klinika Otolaryngologii Wydziału Stomatologii AM Szpital Czerniakowski, Warszawa

⁵ Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Gliwice

Rak brodawkowy tarczycy występuje stosunkowo rzadko u dzieci poniżej 16. roku życia, a sporadycznie poniżej 10. roku życia. U dzieci jednym z pierwszych jego objawów klinicznych jest limfadenopatia sprawiająca trudności diagnostyczne i terapeutyczne. Odroczenie diagnostyki onkologicznej prowadzi do znacznego zaawansowania klinicznego nowotworu, utrudniając jego leczenie. Jednocześnie dodatkowe utrudnienie mogą stanowić przekonania religijne rodziców wykluczające możliwość przetaczania krwi w trakcie prowadzonej terapii. Autorzy przedstawiają sposób leczenia wybrany u 4-letniej dziewczynki z wieloogniskowym rakiem brodawkowym tarczycy (rodzina świadców Jehowy), u której błędnie leczona przez ponad rok limfadenopatia szyjna doprowadziła do bardzo znacznego zaawansowania nowotworu. W wykonanej biopsji operacyjnej węzła chłonnego szyi stwierdzono przerzuty raka brodawkowego. Podjęte leczenie kompleksowe obejmowało leczenie operacyjne i terapię radiojodem. Leczenie prowadzono bez przetaczania krwi. W okresie pooperacyjnym obserwowano okresową hipokalcemię oraz niedowład obu nerwów krtaniowych wstecznych wymagający interwencji laryngologicznej polegającej na czasowej laterofiksacji obu fałdów głosowych. Autorzy dyskutują na temat trudności technicznych związanych z zabiegiem operacyjnym, pooperacyjnym prowadzeniem pacjenta oraz leczeniem powikłań u tak małego dziecka, proponując skuteczne metody ich pokonywania.

57. Rzadki przypadek tyreotoksykozy u pacjenta ze zróżnicowanym rakiem tarczycy i przewlekłą białaczką limfocytową

J. Makarewicz, S. Mikosiński, A. Rutkowski,
Z. Adamczewski, M. Knapska-Kucharska, M. Śliwińska,
L. Oszukowska, A. Gonerska-Szadkowska, A. Karwowska,
A. Lewiński

Oddział Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Wstęp: Tyreotoksykoza jest zjawiskiem rzadkim u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (ZRT) w stadium rozsiewu. W naszej Klinice obserwowaliśmy przypadek tyreotoksykozy w przebiegu ZRT z przerzutami do płuc i współistniejącą przewlekłą białaczką limfocytową (CLL).

Materiał i metody: Pacjentkę (66 l.) przyjęto w celu ablacji resztek tarczycy po tyreoidektomii (Tx) z powodu ZRT (typ pęcherzykowy i częściowo lity raka brodawkowatego z inwazją do naczyń) z przerzutami do płuc. Przed przyjęciem, przez 3 lata była leczona lekami przeciwtarczycowymi (ATD) z powodu nadczynności tarczycy. Tuż przed Tx rozpoznano również CLL. Po odstawieniu ATD, po Tx nawróciła klinicznie jawna tyreotoksykoza (fT_4 — 51,3 pmol/l, fT_3 — 9,2 pg/mL). Stężenie Tg wynosiło 6,1 ng/mL, p-ciała anti-Tg i anti-TPO były nieobecne, p-ciała przeciwko receptorowi TSH (a-TSHR-Ab) występowały w stężeniu 4,1 jm./l. Na scyntygramach po 4 MBq ^{131}I uwidoczniło wychwyty izotopu w kikutach obu płuc i w płucach. Rozpoznano tyreotoksykozę związaną z obecnością przerzutów ZRT do płuc i włączono ATD. Po 2 tygodniach uzyskano eutyreozę i podano chorej 6,1 GBq ^{131}I . W poablacyjnym scyntygramie całego ciała (WBS) uwidoczniło wychwyty ^{131}I w kikutach tarczycy i w obu płucach. W odstępkach 3–6 m-cy podano 4 kolejne dawki terapeutyczne ^{131}I (7,4; 5,5; 7,4; 5,8 GBq), uzyskując utrwalenie hipotyreozy, zniszczenie kikutów tarczycy i uwidaczniając malejące gromadzenie izotopu w obu płucach w obrazie WBS. Przeciwciała przeciwko receptorowi TSH są nadal obecne we krwi w stężeniu 1,9 jm./l. Pacjentka jest w dobrym stanie i planowane jest dalsze leczenie ^{131}I za kilka miesięcy.

Wnioski: Terapia w przypadkach takich, jak opisany powyżej powinna być skierowana zarówno na leczenie tyreotoksykozy, jak i na zniszczenie tkanki nowotworowej. Pierwszy cel osiągnięto za pomocą ATD, drugi mógł być osiągnięty tylko za pomocą ^{131}I . Po 5 cyklach terapii ^{131}I u pacjentki wykrywalna jest jednak nadal tkanka nowotworowa. W omawianym przypadku udokumentowano stymulujący wpływ a-TSHR-Ab zarówno na tarczycę, jak i na przerzuty do płuc. Niejasny pozostaje związek CLL z rakiem tarczycy, czy jest to tylko przypadkowa koincydencja, czy też wspólne podłoże genetyczne obu chorób.

58. Współistnienie raka i nadczynności tarczycy u 6 chorych

M. Kurowska¹, E. Walkowska-Stelmańska²,
J. Malicka¹, A. Nowakowski¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii AM, Lublin

²Poradnia Endokrynologiczna ZOZ MSWiA, Lublin

Obecność raka u chorych z nadczynnością tarczycy jest uważana za zjawisko rzadkie. Opisywana w literaturze jego częstość waha się od 0,3% aż do 16,6%. Rak tarczycy może występować u chorych z chorobą Gravesa-Basedowa, wolem wieloguzkowym lub gruczolakiem autonomicznym. Opisano nowotwory zlokalizowane w guzie gorącym tarczycy, a także zróżnicowane raki tarczycy, których komórki produkują hormony tarczycy. W ostatnich latach obserwuje się wyraźny wzrost częstości rozpoznawania raka i nadczynności tarczycy, głównie u chorych z wolem wieloguzkowym.

Cel pracy: Udowodnienie, że nadczynność tarczycy nie wyklucza rozpoznania raka tarczycy.

Metoda: Analiza obrazu klinicznego raka tarczycy rozpoznanego u chorych z nadczynnością tarczycy.

Materiał: 6 chorych (3 K i 3M) w wieku między 54 a 78 lat, średnio $65,7 \pm 7,8$ lat leczonych w latach 2000–2005.

Wyniki: Rozpoznanie raka ustalono u 1 chorej w roku 1977, u 1 — w roku 1997, u 2 chorych w roku 2001 i u 2 w roku 2002. U 2 K rak współistniał z chorobą Gravesa i Basedowa, u 2 M z wolem wieloguzkowym i u dwojga chorych (1 K; 1 M) z gruczolakiem autonomicznym tarczycy. U 3 chorych rozpoznano raka brodawkowatego (współistniał odpowiednio z chorobą G-B, wolem wieloguzkowym i gruczolakiem autonomicznym), u 2 — raka pęcherzykowego

(u K z chorobą G-B i M z wolem wieloguzkowym) oraz u 1 chorej raka anaplastycznego i gruczolaka autonomicznego tarczycy. U 4 chorych rozpoznano raka ustalono w okresie przedoperacyjnym (BACC), u 2 po strumektomii. U 5 chorych rozpoznano jawną, a u 1 chorej z gruczolakiem autonomicznym — subkliniczną formę nadczynności tarczycy.

Wniosek: Stwierdzenie nadczynności tarczycy nie powinno osłabiać czujności onkologicznej i nie wyklucza rozpoznania raka tarczycy.

59. Rak tarczycy u 2 chorych z chorobą Graves-Basedowa

M. Kurowska, J. Malicka, A. Nowakowski

Klinika Endokrynologii AM, Lublin

Równoczesne występowanie nowotworów i chorób z autoagresji wskazuje na istnienie wspólnych dla obu stanów czynników patogenetycznych. Wiadomo, że TSI mogą przyspieszać progresję raka u chorych z chorobą Graves-Basedowa (G-B). Dotychczas nie potwierdzono hipotez, że przewlekła stymulacja TSI indukuje rozwój raka tarczycy lub powoduje jego konwersję w postać bardziej złośliwą.

Cel pracy: Próba klinicznego powiązania wpływu stopnia uszkodzenia układu immunologicznego w chorobie G-B, procesu starzenia i przebytej terapii przeciwnowotworowej na rozwój raka tarczycy.

Materiał i metoda: Analiza obrazu klinicznego raka tarczycy u 2 kobiet z rozpoznaniem choroby G-B. Opis przypadków: chora 1, lat 54, z PGS typ 2. Choroba G-B rozpoznana w 20. rż., a rak pęcherzykowy tarczycy w 26. rż. Po leczeniu (strumektomia + RTG terapia) pozostaje w remisji od 28 lat. Po 25 latach od rozpoznania choroby G-B stwierdzono chorobę Addisona. Chora 2, lat 74, w 61. rż. przeżyła chemio- i kobaltoterapię z powodu raka jajnika. Chorobę G-B rozpoznano w 64. rż. Po 2 latach w BACC guzka zimnego tarczycy stwierdzono komórki z guza oksyfilnego z obecnością ciał piaszczakowatych. W pooperacyjnym badaniu hist.-pat. rozpoznano raka brodawkowatego.

Wyniki: Choroba G-B rozwinęła się u każdej z K w innym wieku (odpowiednio: 20 i 64 lata). U młodszej rak tarczycy był poprzedzony tylko chorobą G-B, u starszej rozpoznaniem raka jajnika z chemio- i kobaltoterapią oraz chorobą G-B. Wystąpienie zarówno choroby G-B, jak i raka tarczycy w młodym wieku oraz kolejna choroba z autoagresji potwierdzają ciężki defekt immunologiczny u chorej 1.

Wniosek: O rozwoju raka na podłożu choroby G-B decyduje wiele czynników, w tym także stopień uszkodzenia nadzoru immunologicznego, proces starzenia się układu odpornościowego i stosowana wcześniej terapia przeciwnowotworowa.

60. Biologia molekularna raka tarczycy: znaczenie mutacji BRAF w rakach zróżnicowanych

A. Lewiński, K. Wojciechowska, E. Brzezińska

Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Rak brodawkowaty tarczycy (PTC) jest najczęstszym zróżnicowanym rakiem tarczycy, wywodzącym się z komórki pęcherzykowej tarczycy (KPT). Do tej pory pojawienie się tego typu raka wiązano głównie z obecnością rearanżacji onkogenów RET, TRK i nadekspresją onkogeny c-MET. Wymienione przyczyny genetyczne nie

wydają się być jednak przydatnymi w klinice markerami prognostycznymi choroby. Dlatego też prowadzone są kolejne prace badawcze, mające na celu znalezienie bardziej użytecznych klinicznie markerów. Ostatnio przedmiotem zainteresowania stał się onkogen BRAF.

Gen BRAF (oficjalna nazwa ang.: *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) zlokalizowany jest w chromosomie 7q34 i koduje typ-B białka RAF. Białko BRAF jako jeden z elementów szlaku kinaz ERK/MAPK, odgrywa kluczową rolę w procesach proliferacji, różnicowania komórkowego i apoptozy.

Występowanie mutacji genu BRAF jest również bardzo częste w wielu innych nowotworach u ludzi. Potwierdzono obecność mutacji tego genu w czerniaku, raku okrężnicy, glejakach czy raku płuca. Mutacja genu BRAF jest charakterystyczna dla PTC (29% do 69% przypadków PTC) i słabo zróżnicowanych oraz niezróżnicowanych raków wywodzących się z tegoż nowotworu (33% do 60% przypadków raka anaplastycznego tarczycy).

Poznano kilka mutacji w genie BRAF, jednak najczęściej występującą genetyczną zmianą okazała się mutacja punktowa (V600E), powstająca w wyniku transwersji tyminy w adeninę w pozycji 1799 (T1799A). Potwierdzono, że mutacja genu BRAF prowadzi do ciągłej, niekontrolowanej aktywacji szlaku kinaz, wywołując nadmierną proliferację i różnicowanie w kierunku komórek nowotworowych. Przeprowadzono kilka analiz mutacji w genie BRAF, jednak autorzy nie osiągnęli zgodności co do występujących korelacji pomiędzy mutacją w genie BRAF a zaawansowaniem klinicznym choroby nowotworowej. Według większości autorów mutacja genu BRAF może okazać się ważnym określnikiem histologicznego i klinicznego fenotypu PTC oraz cennym markerem prognostycznym i diagnostycznym, różnicującym PTC od innych raków tarczycy. Badania nad użyciem inhibitorów białka BRAF, niezwykle selektywnych w stosunku do komórki nowotworowej, dają nadzieję na ulepszenie i optymalizację leczenia pacjentów z rakiem tarczycy. Jednakże, ostatecznie, aby potwierdzić przydatność diagnostyczną tego markera, konieczne są dalsze badania.

62. Receptor TSH, NIS, pendryna i peroksydaza tarczycowa w rakach tarczycy: ekspresja i lokalizacja komórkowa

J. Skubis-Zegadło¹, B. Górka¹, M. Mikula², A. Łyczkowska¹, J. Czerwińska³, E. Przytuła³, K. Bardadin³, J. Włoch⁴, J. Sowiński⁵, K. Ziemnicka⁵, M. Ruchała⁵, E.B. Wenzel⁶, B. Czarnocka¹

¹Zakład Biochemii Klinicznej CMKP, Warszawa

²Klinika Gastroenterologii CMKP i Centrum Onkologii, Warszawa

³Zakład Patomorfologii CMKP, Warszawa

⁴Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Gliwice

⁵Klinika Endokrynologii AM, Poznań

⁶Laboratorium Immunobiologii, I Wydział Medyczny, Uniwersytet, Lubeka

Tarczycowy metabolizm jonów jodkowych — „jodu” jest wieloetapowym procesem, w którym uczestniczą swoiste białka: receptor TSH, (R-TSH) — białko regulujące funkcję tarczycy, NIS — transporter jonów jodkowych oba zlokalizowane w błonach podstawnych komórek pęcherzykowych, pendryna — transporter błon szczytowych i TPO — główny enzym biosyntezy T₃ i T₄ — integralne białko błon szczytowych. Nowotwory tarczycy charakteryzuje obniżoną jodochwytność, co sugeruje zmiany w metabolizmie jodu mogące wystąpić na każdym jego etapie.

Celem pracy była analiza ekspresji, R-TSH, NIS, pendryny i TPO na poziomie mRNA i białka oraz ich komórkowej lokalizacji w serii łagodnych i złośliwych guzów tarczycy oraz analiza poziomu ich ekspresji z wielkością guzów.

Materiał i metody: Ekspresję genów i białek badano w tkankach tarczycy pochodzących od pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa, (G) — 5, wolem guzkowym (NG) — 5, gruczolakiem (FA) — 15 i zróżnicowanymi rakami tarczycy (DTC) — 45: 15 FTC-30 PTC oraz fragmenty tarczycy niezmiennionej chorobowo od tych samych pacjentów (NT). Poziom transkryptu oznaczano w ilościowej reakcji Q-PCR w czasie rzeczywistym (RT-real time PCR), białko metodą Western blot i IHC. W metodach immunologicznych do detekcji NIS i pendryny używano wysoko oczyszczonych *site directed* przeciwciał poliklonalnych, a R-TSH i TPO mysich przeciwciał monoklonalnych.

Wyniki: Średnie wartości poziomu mRNA R-TSH, NIS, pendryny i TPO w rakach tarczycy były niższe od wartości w tarczycach prawidłowych. Obserwowano dużą zmienność poziomu mRNA w rakach. W części DTC poziomy mRNA analizowanych genów były 25–300-krotnie niższe od poziomu w tarczycach prawidłowych, szczególnie dla transkryptu NIS. Poziom białka potwierdzał poziom oznaczonych transkryptów z wyjątkiem białka NIS. IHC wykazano, iż R-TSH lokalizował w błonach podstawnych tarczycy prawidłowych i nowotworów. Większość raków była negatywna dla białka NIS, w części obserwowano lokalizację wewnątrzkomórkową. Pendryna obecna w większości raków była zlokalizowana cytoplazmatycznie. TPO było negatywne w IHC, ale metodą Western blot obserwowano białko TPO w większości badanych nowotworów. Nie obserwowano zależności między wielkością guzów a zmianami w ekspresji i lokalizacji analizowanych białek.

Wnioski: Ekspresja R-TSH, NIS, pendryny, TPO w zróżnicowanych rakach tarczycy ulega zmianom na poziomie mRNA i białka. Poza heterogennie obniżonym poziomem ekspresji genów obserwuje się zmiany w konformacji i lokalizacji komórkowej badanych białek. Obserwowane zmiany nie korelują z wielkością guzów.

Granty CMKP: 501-2-1-01-64/02; 501-2-1-01-60/02

68. Przerzuty raka brodawkowego tarczycy do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu immunohistochemicznym i molekularnym — podsumowanie

K. Kaczka, K. Kuzdak, L. Pomorski

Klinika Chirurgii Endokrynologicznej i Ogólnej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Cele pracy:

1. Porównanie wyników wykrywania przerzutów raka brodawkowego tarczycy (RBT) w regionalnych węzłach chłonnych (RWCH) za pomocą badania immunohistochemicznego (BI) i techniki RT-PCR mRNA (BM) dla tyreoglobuliny (Tg).
2. Ocena wpływu wyników BI i BM RWCH w ZBT na ocenę zaawansowania procesu nowotworowego w układzie TNM i w stopniach zaawansowania klinicznego według UICC.

Materiał i metody: Każdy z 238 RWCH uzyskanych od 28 pacjentów operowanych z powodu RBT podzielono na 2 równoważne części. Jedną z nich wykorzystano do RBH i BI, w drugiej poszukiwano mRNA dla Tg. W BI użyto specyficznego przeciwciała przeciwko Tg. Ocenę zaawansowania procesu nowotworowego przeprowadzono na podstawie klasyfikacji TNM z 2002 r. i stopnia zaawansowania klinicznego według UICC.

Wyniki: W RWCH znaleziono przerzuty u 11 (39,3%) z 28 chorych. We wszystkich przypadkach dodatni wynik RBH przerzutu w RWCH potwierdzono BI. W BM stwierdzono obecność mRNA dla Tg u 12 (42,86%) z 28 chorych tj. u 1 chorego więcej niż w RBH i BI. U 1 pacjentki w badaniu RT-PCR stwierdzono obecność mRNA dla Tg w 2 RWCH. W RBH nie znaleziono przerzutów w tych węzłach. U 4 pacjentów w badaniu RT-PCR uzyskano więcej wyników

dotadnich niż w RBH czy BI. Jednakże nie spowodowało to zmiany cechy N w klasyfikacji TNM u tych chorych.

Jedna chora w badaniach morfologicznych miała 3 przerzuty w RWCH. Dodatni wynik RT-PCR uzyskano jedynie z 2 RWCH od tej chorej.

We wszystkich 3 badaniach nie znaleziono przerzutów RBT w RWCH u 16 (57,1%) z 28 chorych.

Wnioski:

1. BI i RT-PCR dla Tg mRNA są czułymi metodami wykrywania komórek RBT w RWCH.
2. Wyniki BI RWCH usuniętych z powodu ZBT są zgodne z RBH.
3. Wyniki BM RWCH nie wpływają istotnie na zmianę zaawansowania RBT w klasyfikacji TNM i w stopniach zaawansowania klinicznego.

72. Profilaktyczna tyreoidektomia w rodzinnym raku rdzeniastym tarczycy

J. Włoch¹, Z. Wygoda², A. Czarniecka¹, B. Jarząb²

¹Klinika Chirurgii Onkologicznej,

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

Wstęp: Rak rdzeniasty tarczycy (RRT) to nowotwór złośliwy rozwijający się z okołopęcherzykowych komórek C produkujących kalcytoninę i zachowujący zdolność do jej wydzielania. Za wystąpienie postaci dziedzicznej nowotworu odpowiedzialne są mutacje w protoonkogenie RET — ich badanie u pacjenta, a następnie u członków jego rodziny w przypadku stwierdzenia obecności mutacji umożliwia identyfikację postaci dziedzicznej i podjęcie kroków profilaktycznych u obciążonych mutacją krewnych.

Cel: W pracy podsumowano wyniki leczenia operacyjnego u pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznej postaci RRT oraz zabiegów profilaktycznych u członków ich rodzin, będących nosicielami zmutowanego genu.

Materiał i metoda: Ocenie poddano grupę 88 pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznej postaci RRT oraz 31 pacjentów — członków rodzin z dziedzicznym RRT, u których również stwierdzono mutację w protoonkogenie RET. U wszystkich chorych, jak i u obciążonych członków ich rodzin 2-krotnie potwierdzano obecność mutacji RET. Analizie statystycznej poddano szereg parametrów charakteryzujących wykonane zabiegi operacyjne, parametry biochemiczne, wykonane badania obrazowe i scyntygraficzne.

Wyniki: Zespół MEN 2A/FMTC rozpoznano u 104 pacjentów, zespół MEN 2B — u 15 pacjentów. Najczęściej występującą mutacją była mutacja w kodonie 634 (50 chorych). Wszyscy chorzy zostali poddani całkowitemu wycięciu tarczycy, zakres operacji na węzłach chłonnych był adekwatny do wskazań. U pacjentów, u których wykonywano profilaktyczną tyreoidektomię, przedoperacyjne stężenie kalcytoniny nie przekraczało 30 pg/ml.

U chorych poddanych profilaktycznemu wycięciu tarczycy ogniska raka rdzeniastego lub hiperplazji komórek C nie przekraczały średnio 0,22 cm (SD: 0,195–0,24). W grupie chorych operowanych z rozpoznaniem jawnym rakiem rdzeniastym tarczycy wielkość ognisk nowotworowych wynosiła 1,5 cm (SD: 1,25–1,9). U wszystkich pacjentów operowanych profilaktycznie stwierdzano prawidłowe pooperacyjne stężenie kalcytoniny, w przeciwieństwie do grupy chorych z operowanym jawnym RRT, gdzie u części chorych, mimo zastosowanego leczenia, nie udało się uzyskać normokalcytoninemii.

Stwierdzono znamienne statystycznie wpływy wielkości ognisk nowotworowych, obecności wznowy, obecności guza chromochłonnego na czas przeżycia całkowitego przy użyciu analizy Ka-

plana-Meiera. Profilaktyczna tyreoidektomia łączyła się ze 100% przeżyciem całkowitym, znamienne różnym od przeżycia w jawnym RRT.

Wnioski: Wykonanie zabiegu profilaktycznej tyreoidektomii w znamienne sposób wpływa na powodzenie przeprowadzonego leczenia w dziedzicznym RRT. Należy zwracać baczną uwagę na pacjentów z guzami chromochłonnymi nadnerczy — powikłania związane z ich obecnością, leczeniem oraz substytucją mogą istotnie pogarszać przeżycie całkowite.

73. The role of radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer, with special focus on radiation induced cancer

Chr. Reiners

Clinic and Policlinic of Nuclear Medicine, University of Würzburg, Germany

Patients with differentiated papillary (PTC) or follicular (FTC) thyroid cancer must be treated in close cooperation of surgeons, nuclear medicine physicians and endocrinologists. After total thyroidectomy, which is the standard surgical procedure, therapeutic activities of I-131 in the range of 1–3 GBq are recommended for prophylactic ablation of thyroid remnants. In cases with metastatic thyroid cancer, higher activities (6–7 GBq I-131) have to be administered. Here the effect of I-131 treatment inversely correlates with tumor mass. If surgery is still an option for treatment, it therefore should be performed before radioiodine treatment.

The therapeutic approach in patients with radiation induced thyroid cancer is not different from the general treatment strategy. The only variation may be related to patient's age, since radiation induced thyroid cancer mainly develops in children and adolescents. Here the activities which have to be applied for radioiodine treatment have to be adjusted to patient's bodyweight (50 MBq per kg of bodyweight for ablation and 100 MBq per kg of bodyweight for treatment of metastases).

After the Chernobyl reactor accident, the incidence of thyroid cancer in children and adolescents from Belarus increased considerably. Starting with 01/04/1993, a joint project on the combined treatment with surgery and radioiodine has been launched. Thyroid surgery was performed in the Center for Thyroid Tumors in Minsk, Belarus, and Radioiodine Therapy followed in Germany at the Universities of Essen (until the end of 1994) and afterwards the University of Würzburg.

Until the end of 2005, 242 children and adolescents had received totally in 987 1-week courses of radioiodine therapy. The number of girls was 144 and the number of boys 98. The age at the time of radioiodine therapy ranged from 7 to 19 years with a mean age of 12.7 ± 2.5 years. Histologically, 236 of the cancers had been classified as papillary and only 2 as follicular cancers. 152 out of those 242 patients suffered from locally advanced tumor stage pT4 (33%). In nearly all of the children (235 out of 242 = 97%) lymph node metastases in the neck were detected during surgery or follow-up. 104 out of 242 children (= 43%) revealed distant metastases (nearly all of them to the lungs). Up to now, 234 patients received more than one course of radioiodine therapy, so that the effectivity of the preceding treatment course could be checked by a consecutive radioiodine wholebody scan. Totally, 131 children (56%) are in complete remission, 70 children (30%) in stable partial remission and 33 children (40%) in partial remission. With respect to the subgroup of children with distant metastases, the rate of complete remissions is 35%, stable partial remissions 34% and partial remissions 31%. All of the children and adolescents treated with radioiodine are alive. So radioiodine therapy may be very effective in patients with differentiated thyroid cancer taking up radioiodine.

74. Uzupełniające leczenie jodem promieniotwórczym zwiększa szansę uzyskania długoletniej remisji u dzieci chorych na zróżnicowanego raka tarczycy

D. Handkiewicz-Junak¹, J. Roskosz¹, A. Kukulska¹, J. Krajewska¹, Z. Puch¹, L. Pomorski², A. Prokurat³, A. Kropińska¹, B. Jarzab¹

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

²Klinika Chirurgii Endokrynologicznej i Ogólnej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

³Katedra i Klinika Chirurgii Dziecięcej UMK, Collegium Medicum, Bydgoszcz

Cel: Retrospektywna analiza czynników prognostycznych i wyników leczenia zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci.

Materiał i metody: Ocenione wyniki leczenia 235 dzieci (wiek 4 do 18 lat; mediana 13,9) z rozpoznaniem rakiem brodawkowym (82%) lub pęcherzykowym (12%) tarczycy. Leczenie obejmowało operację tarczycy (całkowite wycięcie tarczycy u 172 chorych) w razie wskazań poszerzoną o uzupełniające leczenie jodem promieniotwórczym (174 chorych). Wyniki leczenia oceniono wielowariantową analizą regresji według Coxa.

Wyniki: Całkowite przeżycie w badanej grupie wynosiło 100%, przeżycie bez nawrotu lokoregionalnego po 5 i 10 latach obserwacji odpowiednio: 90% i 84%. Nawrót miejscowy rozpoznano u 32 (13,6%) chorych, z czego u 9 był to nawrót w łożu tarczycy, a u 20 w węzłach chłonnych szyi i u pozostałych w obu lokalizacjach. W analizie wielowariantowej, zarówno całkowite wycięcie tarczycy, jak i uzupełniające leczenie radiojodem niezależnie i znacznie statystycznie zmniejszały ryzyko nawrotu choroby w łożu tarczycy (odpowiednio: 9,5- i 11-krotnie). Ryzyko nawrotu w regionalnych węzłach chłonnych było znacznie mniejsze po dyssekcji węzłów chłonnych oraz leczeniu jodem promieniotwórczym (odpowiednio 3,3 i 3,2-krotnie). Wiek nie korelował z ryzykiem nawrotu choroby.

Wnioski: Całkowite wycięcie tarczycy, w razie potrzeby poszerzone o zmodyfikowaną dysekcję węzłów chłonnych szyjnych, wraz z następowym leczeniem jodem promieniotwórczym, niezależnie od siebie poprawiają przeżycie bez nawrotu choroby nowotworowej wśród dzieci chłonnych z powodu zróżnicowanego raka tarczycy i stanowią argument na rzecz stosowania radykalnej terapii w tej chorobie w toczącej się całej dyskusji na ten temat.

79. Ocena ekspresji cykliny D1 w nowotworach tarczycy jako marker inwazyjności nowotworu

E. Brzezińska, D. Pastuszak-Lewandoska, A. Cyniak-Magierska, A. Lewiński

Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytet Medyczny, Łódź

Cyklina D1, kodowana przez gen PRAD1 (CCND1) zlokalizowany w *locus* 11q13, jest jednym z kluczowych białek kontrolujących przebieg cyklu komórkowego. Rola cykliny D1 w powstawaniu zmian rozrostowych gruczołu tarczowego nie jest dokładnie określona. Badania immunohistochemiczne ujawniły nadekspresję cykliny D1 w tkance nowotworowej tarczycy. Wykazano znaczny wzrost poziomu ekspresji cykliny D1 w słabo zróżnicowanym lub niezróżnicowanym raku tarczycy w porównaniu z rakiem wysokozróżnicowanym, co sugeruje, że cyklina D1 bierze udział w progresji guza i ma znaczenie prognostyczne. Przyjmuje się także, że zmiany ekspresji cykliny D1 są wczesnym zdarzeniem w procesie nowotworzenia.

Cel pracy: Ocena poziomu ekspresji genu cykliny D1 w rakach bądź gruczolakach tarczycy oraz korelacji pomiędzy poziomem

ekspresji genu a typem histopatologicznym w przypadku raków, stopniem zaawansowania guza i wiekiem pacjenta.

Materiały i metody: Materiał do badań molekularnych (tkankę tarczycy) uzyskano od pacjentów z Instytutu Onkologii w Gliwicach oraz ze Szpitala Św. Rodziny w Łodzi w latach 2002–2005. Z zamrożonego w temp. -70°C materiału pooperacyjnego (50–100 mg tkanki) wyizolowano całkowity RNA (*RNeasy Protect Midi Kit*, QIAGEN), a następnie przeprowadzono reakcję RT z wykorzystaniem *TaqMan Reverse Transcription Reagents Kit* (*Applied Biosystems*). Ocenę poziomu ekspresji genu cykliny D1 w czasie rzeczywistym (RQ *Real-Time PCR*) przeprowadzono przy zastosowaniu *ABI PRISM 7500 Sequence Detection System* (*Applied Biosystems*), stosując do reakcji PCR sondy *TaqMan* (*TaqMan Gene Expression Assays*, *Applied Biosystems*) oraz *TaqMan Universal Master Mix* (*Applied Biosystems*). Analizie poddano 30 próbek: 22 przypadki raka brodawkowego tarczycy — PTC (15 przypadków — typ klasyczny, 5 przypadków — typ pęcherzykowy i 2 przypadki — typ wysokokomórkowy), 4 przypadki raka rdzeniastego tarczycy (MTC) oraz 4 przypadki gruczolaków pęcherzykowych (FA).

Wyniki opracowano, stosując program do analizy danych *ABI PRISM 7500 SDS Software*, oceniając względny poziom ekspresji genu cykliny D1.

Wyniki: Poziom ekspresji genu cykliny D1 był podwyższony w przypadku zmian nowotworowych tarczycy, tak w gruczolakach pęcherzykowych, jak i w badanych rakach w porównaniu z tkanką kontrolną. Zaobserwowane różnice w wartościach ekspresji genu pomiędzy różnymi nowotworami były nieistotne statystycznie ($p > 0,05$). Nie wykazano związku pomiędzy poziomem ekspresji cykliny D1 a cechami klinicznymi, co — na obecnym etapie badań — nie pozwala uznać cykliny D1 za molekularny marker prognostyczny.

80. Ekspresja cyklin A, B1, D, E — białek regulatorów cyklu komórkowego w raku brodawkowym gruczołu tarczowego

M. Naze, M. Dedecjus, G. Stróżyk, U. Pawlak, J. Brzeziński

Klinika Chirurgii Gruczolów Dokrewnych, Katedry Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Utrata kontroli organizmu nad przebiegiem prawidłowego cyklu komórkowego jest jedną z głównych przyczyn transformacji nowotworowej komórki. Celem pracy była analiza stopnia ekspresji rodziny cyklin — białek mających istotny wpływ na przebieg prawidłowego cyklu komórkowego, wykorzystując metodę immunohistochemiczną w różnych postaciach zaawansowania raka brodawkowego gruczołu tarczowego pod kątem możliwości wykorzystania badanych białek, jako ewentualnych markerów stopnia złośliwości nowotworów i określenie ich przydatności jako klinicznych wskaźników prognostycznych. Badaniem objęto materiał pochodzący od 51 chorych z rozpoznaniem rakiem brodawkowym gruczołu tarczowego, który podzielono na dwie grupy. Grupę I stanowiły preparaty pochodzące od 25 chorych z rozpoznaniem mikro-rakiem brodawkowym pT1a (guzy jednoogniskowe o średnicy od 5 do 10 mm), natomiast grupa II składała się z preparatów pochodzących od 26 chorych z rozpoznaniem rakiem brodawkowym tarczycy o stopniu zaawansowania wyższym niż pT1a w klasyfikacji TNM. Do badań immunohistochemicznych użyto przeciwciał firmy *Santa Cruz Biotechnology, INC* w przypadku cykliny A i B1 oraz firmy *Novocastra* w przypadku cykliny D1 i E. Analizie mikroskopowej poddano 1000 komórek w 10 polach widzenia w każdym preparacie. Kryteria analizy wyników: brak ekspresji poniżej 10%, ekspresja 10–50%, nadekspresja powyżej 50% komórek

pozytywnych. W wynikach należy podkreślić, że ekspresja rodziny cyklin pozytywnie korelowała ze stopniem zaawansowania procesu nowotworowego, natomiast średni wskaźnik immunohistochemiczny był istotnie niższy w grupie mikroraków brodawkowatych gruczołu tarczowego.

81. Ekspresja galektyny-3 w chorobie guzkowej tarczycy u dzieci

M. Niedziela, J. Maceluch

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego AM, Poznań

Diagnostyka przedoperacyjna guzów tarczycy na podstawie BACC i ocenę cytologiczną umożliwiają wykrycie niektórych postaci raka tarczycy, jednakże klasyczną cytologię można wzbogacić, stosując metodę RT-PCR i ocenę ekspresji biomarkerów raka. W pracy przeanalizowano 26 aspiratów, które zweryfikowano histopatologicznie, i w których stwierdzono dodatnią ekspresję galektyny-3 (GAL-3) (marker raka tarczycy), a także tyreoglobuliny (marker tyreocyta) oraz GAPDH (marker wszystkich komórek). Przeprowadzone badania wskazują na dodatnią ekspresję GAL-3 (tab. I) także w zmianach nienowotworowych niezapalnych (8%; gr. I) oraz w gruczolakach pęcherzykowych (19%; gr. III) — łącznie 27%. Wcześniej wykazano ekspresję GAL-3 w zapaleniu limfocytarnym tarczycy (gr. II) bądź przy współistnieniu zapalenia i gruczolaka pęcherzykowego (gr. II/III), w gruczolaku oksyfilnym (gr. IIIOX) czy gruczolaku o niepewnym rokowaniu (gr. IV) bądź w raku (gr. V). Powyższe wyniki wskazują na możliwość fałszywie dodatniego wyniku w odniesieniu do ekspresji GAL-3 jako pojedynczego markera w około 1/4 przypadków.

82. Ekspresja galektyny-3 w zmianach guzowatych tarczycy w materiale własnym

K. Kaliszewski¹, M. Rzeszutko², T. Łukieńczyk^{1,3}

¹I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej, Akademia Medyczna, Wrocław

²Zakład Anatomii Patologicznej, Akademia Medyczna, Wrocław

³Wydział Zdrowia Publicznego, Akademia Medyczna, Wrocław

Wstęp: Galektyna-3 jest glikozylowanym białkiem, biorącym udział w wielu procesach życiowych komórki (adhezja, wzrost, proliferacja, transformacja nowotworowa, apoptoza). Jej obecność stwierdza się w wielu tkankach organizmu człowieka, jednak szczególną uwagę przywiązuje się do zwiększonej ekspresji galektyny-3 w komórkach nowotworowych tarczycy.

Cel pracy: Ocena ekspresji galektyny-3 w zmianach łagodnych i złośliwych tarczycy oraz analiza zależności pomiędzy natężeniem ekspresji analizowanego białka a stopniem zaawansowania nowotworu. **Materiał i metody:** Badaniem objęto 68 chorych, operowanych z powodu guzów tarczycy w I Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej AM we Wrocławiu w latach 1999–2004. Materiał do badań immunohistochemicznych stanowiły bloczki parafinowe pochodzące z Zakładu Anatomii Patologicznej AM we Wrocławiu.

Tabela I

I	II	II/III	III	IIIOX	IV	V	Ogółem
2	3	4	5	2	5	5	26
8%	12%	15%	19%	8%	19%	19%	

Wyniki: Komórki 28 z 32 (87,5%) analizowanych łagodnych zmian tarczycy (24 wola guzowate i 4 gruczolaki pęcherzykowe) nie wykazywały ekspresji galektyny-3. W pozostałych 4 (12,5%) przypadkach (wszystkie rozpoznano jako wola guzowate) obserwowano obszary zdecydowanie dodatniej reakcji immunohistochemicznej. W odniesieniu do zmian złośliwych, w rakach brodawkowatych obejmujących 31 (100%) preparatów, reakcja dodatnia z przeciwciałem anty Gal-3 była wyraźnie zaznaczona w rozległych obszarach nowotworu obejmujących cytoplazmę, jądra komórkowe oraz błony komórkowe. W 5 (100%) preparatach raków pęcherzykowych również obserwowano dodatnią reakcję cytoplazmatyczną, jednak zarówno rozległość, jak i intensywność reakcji barwnej była niższa. Dodatnią reakcję obserwowano także w obrębie śródbłonka naczyń zrębu zarówno zmian nienowotworowych, jak i złośliwych oraz w ogniskach zmian wstecznych w świetle pęcherzyków tarczycy.

Wnioski: 1. Galektyna-3 stanowi dobry marker ułatwiający różnicowanie pomiędzy dwoma najczęściej występującymi patologiami tarczycy, a więc rakiem brodawkowatym i wolem guzowatym. 2. Raki brodawkowate wykazują 100-procentową ekspresję galektyny-3. 3. Wola guzowate rzadko dają dodatnią reakcję z przeciwciałami anty Gal-3. 4. W rakach pęcherzykowych natężenie i rozległość reakcji z galektyną-3 bywa słabsza.

84. Analiza występowania somatycznych i germinalnych zmian polimorficznych w strukturze promotora genu IGF-1 u chorych poddanych strumektomii z powodu wola guzkowego

K. Michalek¹, R. Waśko¹, J. Pacholska², J. Skrobisz³, A. Goździcka-Józefiak², J. Sowiński¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

²Zakład Wirusologii Molekularnej, Instytut Biologii Eksperymentalnej, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Poznań

³Oddział Chirurgii Ogólnej B i Urazów Wielonarządowych

z Pododdziałem Chirurgii Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej, Szpital Wojewódzki, Poznań

W ostatnich latach stwierdzono znaczny odsetek zmian polimorficznych w regionie promotorowym genu IGF-1 P1. Częstość występowania zmian nukleotyдовых w regionie oddalonym o 1 kb w górę od miejsca inicjacji transkrypcji oceniono na około 20–30%. Polimorfizm może wiązać się ze zmniejszonym stężeniem IGF-1, niższym wzrostem, zwiększoną zapadalnością na cukrzycę typu 2 oraz niektóre nowotwory. W poprzednich badaniach oceniliśmy częstość polimorficznych zmian somatycznych we fragmentach tarczycy u chorych poddanych strumektomii na 30,4%. W innej grupie, chorych ze zmianami ogniskowymi w tarczycy, częstość zmian germinalnych oceniliśmy na 27%. Celem niniejszych badań jest ustalenie obecności polimorficznych zmian nukleotyдовых w regionie promotorowym genu IGF-1 we fragmentach tkanek chorych poddanych strumektomii z powodu guzków tarczycy (zmiany somatyczne) oraz zmian germinalnych w DNA izolowanym z leukocytów krwi obwodowej tych samych chorych. Badana grupa obejmowała 25 chorych w wieku 25–70 lat z obecnością zmian ogniskowych w tarczycy. DNA izolowano z fragmentów tarczycy oraz leukocytów krwi obwodowej. DNA następnie posłużyło jako

matryca do amplifikacji wybranego fragmentu regionu promotora za pomocą reakcji PCR. Produkty PCR analizowano za pomocą elektroforezy w żelu agarozowym i metodą techniki SSCP. Fragmenty wykazujące różnice w migracji w żelu poddano sekwencjonowaniu bezpośredniemu. U badanych chorych stwierdzono obecność zmian nukleotydowych zarówno w DNA leukocytów obwodowych, jak i fragmentów tkanek tarczycy, o analogicznych lokalizacjach w regionie promotorowym genu IGF-1. Ocena regionu promotora genu IGF-1 może być jednym z użytecznych badań w przebiegu chorób rozrostowych tarczycy.

85. Histopatologiczna ocena apoptozy w zmianach guzowatych tarczycy

M. Rzeszutko¹, W. Rzeszutko¹, P. Dzięgieł²

¹Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej, Akademia Medyczna, Wrocław

²Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Akademia Medyczna, Wrocław

Apoptoza — samobójcza, programowana śmierć komórki, jest procesem, podczas którego niepożądane komórki są eliminowane, ma to miejsce podczas rozwoju i podczas prawidłowych procesów biologicznych. Programowa śmierć komórki (apoptoza) może być uruchamiana przez wiele czynników, do których należy m.in. antygen FAS/Apo-1/CD95, zaliczany do dobrze poznanej grupy receptorów apoptozy tzw. nadrodziny receptorów czynnika martwicy nowotworów (TNFR, *tumor necrosis factor receptor*). Celem pracy było określenie nasilenia apoptozy za pomocą antygenu FAS/Apo-1/CD95 w porównywalnych obszarach, u chorych ze zmianami guzowatymi tarczycy.

Badanie zostało przeprowadzone na wycinkach z tarczycy pochodzących od 55 osób. 18 pacjentów miało zmiany łagodne, w 10 przypadkach stwierdzono *struma nodosa*, a w 8 — *adenoma folliculare*. U pozostałych 36 pacjentów rozpoznano zmiany nowotworowe złośliwe; 9 przypadków *carcinoma folliculare*, 23 przypadki *carcinoma papillare* i 4 przypadki *carcinoma medullare*. W naszej pracy ocenialiśmy występowanie apoptozy, za pomocą indeksu apoptotycznego, w różnych zmianach guzowatych tarczycy. W rakach zróżnicowanych oraz w zmianach łagodnych: wole guzowate i gruczolak pęcherzykowy, indeks apoptozy był ogólnie niski, zaś w raku niezróżnicowanym był znacznie wyższy i różnica ta była znacząca.

87. Brodawkowy rak tarczycy (RBT) do 1 cm. Występowanie czynników ryzyka a wielkość guza

L. Pomorski¹, M. Matejkowska², S. Niedźwiecki¹, K. Kuzdak¹

¹Klinika Chirurgii Endokrynologicznej i Ogólnej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

²Zakład Patologii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Celem pracy jest ocena występowania czynników ryzyka (CR) w RBT < 1 cm w zależności od wielkości guza.

W latach 2000–2004 operowano 6368 chorych z powodu wola, w tym 500 (7,9%) z powodu nowotworów złośliwych tarczycy — 427 pierwotnie operowanych i 73 nawroty. RBT stanowił 311 przypadków, a guzy do 1 cm — 118 (37,9%). Oceniono 111, a z rozważań z powodu niekompletnych danych wyłączono 7 przypadków. W 32 (28,8%) przypadkach guz rozpoznano przed lub śródoperacyjnie (BAC, badanie doraźne), a w pozostałych 79 po operacji. W 12 na 79 (15,2%) przypadkach dokonano reoperacji. Oceniano następujące CR: wieloogniskowość, obecność/brak torebki guza, nacieki torebki gruczolu, przerzuty w węzłach, obecność przerzutów

odległych. Guzy podzielono na II grupy zależnie od wielkości: I — do 5 mm włącznie i II — 6–10 mm.

Z 111 RBT < 1 cm 43 (38,7%) należało do grupy I, a 68 (61,3%) do grupy II. Guzy jednoogniskowe — razem 77 (69,4%), stanowiły 28/43 (65,1%) grupy I i 49/68 (72,1%) grupy II, a wieloogniskowe odpowiednio 15/43 (34,9%) i 19/68 (27,9%). Węzły chłonne usunięto u 63 chorych — 22 grupy (I) i 41 grupy II. Cechę pN1 stwierdzono w 2 na 22 (9,1%) przypadkach grupy I i w 8/41 (19,5%) przypadkach grupy II.

Guzy były otorebkowane odpowiednio w 2 na 43 (4,6%) przypadkach grupy I i 14 na 68 (20,6%) grupy II. Nacieki i przekraczanie torebki gruczolu stwierdzono w 1 (2,3%) przypadku grupy I i 7 (10,3%) grupy II. U 1 chorego grupy II stwierdzono przerzut odległy.

Wnioski:

1. RBT do 1 cm stanowi znaczny odsetek przypadków raka brodawkowego.
2. Niekorzystne czynniki rokownicze występują u istotnego odsetka chorych.
3. Guzy do 5 mm i większe różnią się częstością występowania niekorzystnych czynników rokowniczych.

88. Przebieg kliniczny i efektywność terapii zróżnicowanego raka tarczycy w przypadku zmiany pierwotnej ≤ 10 mm w regionie wielkopolskim w latach 1998–2005

P. Gut, K. Ziemnicka, M. Bączyk, M. Gryczyńska, R. Czepczyński, M. Ruchała, L. Pietz, A. Dziubandowska, M. Wojewoda-Korbelak, J. Sowiński

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych AM, Poznań

Wielkość ogniska pierwotnego zróżnicowanego raka tarczycy (zrt) nieprzekraczająca 10 mm uważa się za dobry czynnik prognostyczny. Celem pracy była ocena przebiegu klinicznego i efektów leczenia *microcarcinoma* w regionie wielkopolskim w latach 1998–2005. Analizą objęto 253 chorych (zakres wieku 18–69 lat) z *microcarcinoma* po tyreoidectomii całkowitej (TC) i ablacji 131-I będących pod opieką Kliniki. Rak brodawkowy tarczycy (RBT) stanowił 91% rozpoznań, natomiast rak pęcherzykowy 9%. Zmiany jednoogniskowe stwierdzono w 73%, wieloogniskowe w 27%. U 32% chorych stężenie tyreoglobuliny (Tg) po TC wynosiło mniej niż 1,0 ng/ml, u 37% zawierało się w przedziale 1,0–10,0 ng/ml, a u 31% wynosiło powyżej 10 ng/ml. Ablację po pierwszej dawce 131-I (rozpatrując scyntyografię całego ciała oraz poziom Tg) uzyskano w 48% przypadków z Tg < 10 ng/ml oraz 26% przypadków z Tg > 10 ng/ml. Zmiany przerzutowe do węzłów chłonnych szyi stwierdzono łącznie w 8% przypadków (w tym 50% tej grupy stanowili chorzy z Tg < 10 ng/ml). Sugerowane wykonywanie tyreoidectomii subtotalnej w RBT o wielkości zmiany < 1 cm utrudnia ocenę wielu czynników prognostycznych (m.in. Tg) i praktycznie uniemożliwia pełne monitorowanie pacjenta z zrt. W naszej Klinice w przypadkach *microcarcinoma* ze względu na w/w fakt oraz stosunkowo wysoki procent zmian wieloogniskowych preferujemy wykonanie całkowitej tyreoidectomii.

89. Źle rokujące podtypy wysokozróżnicowanego raka tarczycy — wariant wyspowy i wysokokomórkowy w materiale własnym

W. Nowak¹, P. Szybiński¹, J. Kulig¹, J. Stachura²

¹Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej

²Katedra Patofizjologii Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Wysoko zróżnicowane raki tarczycy stanowią niejednorodną morfologicznie grupę nowotworów składającą się z raka pęcherzykowego i brodawkowego oraz ich podtypów. Mimo że łączy je bardzo dobre rokowanie, w niektórych przypadkach przebieg kliniczny jest znacznie gorszy.

Celem badań była retrospektywna analiza wszystkich rozpoznanych histologicznie zgodnie z klasyfikacją ICD IX WHO raków tarczycy wśród chorych operowanych w tutejszym ośrodku w latach 1983–2000 i określenie podtypów histologicznych o gorszym rokowaniu, a także przebiegu klinicznego oraz przeżyć odległych w tej grupie chorych.

Metoda i wyniki: Retrospektywnej analizie poddano kolejnych 252 chorych operowanych w I Katedrze Chirurgii Ogólnej CMUJ w Krakowie w latach 1983–2000 z powodu wysokozróżnicowanego raka tarczycy. Średni czas kontroli odległej wyniósł 17,1 lat (w przedziale od 22 do 5 lat). W badanej grupie znalazło się 213 kobiet (84,5%) i 39 mężczyzn (15,5%) ze średnią wieku 49,3 lat (od 16 do 81). Powtórna ocena histologiczna preparatów operacyjnych przeprowadzona została w Katedrze Patomorfologii CMUJ przez dwóch niezależnych patologów. Program kontroli odległej przeprowadzono według jednolitego protokołu.

Po przeprowadzeniu powtórnej oceny histologicznej ostatecznie w badanej grupie stwierdzono następujące rozpoznania: rak pęcherzykowy — 61 (24,3%) przypadków, rak z komórek Hürthle'a — 46 (18,3%) przypadków, rak brodawkowy — 104 (41,4%), podtyp pęcherzykowy raka brodawkowego — 13 (5,2%), podtyp beczkowy — 3 (1,3%), podtyp wyspowy — 14 (5,6%) oraz podtyp wysokokomórkowy — 10 (3,9%) przypadków. Przypadki podtypu wyspowego i wysokokomórkowego raka tarczycy pierwotnie rozpoznane były jako: rak pęcherzykowy (n = 10), rak brodawkowy (n = 7), rak tarczycy bez podanego podtypu (n = 7). W przypadku obu podtypów rokowanie było znacznie gorsze niż w przypadku typowego raka wysokozróżnicowanego tarczycy. Przeżycia 15-letnie w wśród chorych z rakiem wyspowym i wysokokomórkowym wynosiły odpowiednio 53,8% i 51,5% w porównaniu z 89,5% przeżyć dla pozostałych chorych. Chorzy ci charakteryzowali się wyższą średnią wieku jak również większym zaawansowaniem klinicznym w postaci: miejscowych nacieków (58,3% i 66,6% wobec 13,1%), przerzutów do węzłów chłonnych (42,3% i 22,2% wobec 9,8%) oraz przerzutów odległych (8,3% w przypadku raka wyspowego wobec 4,4%). W analizie wieloczynnikowej wg Coxa stwierdzono znamieny statystycznie wpływ obu podtypów histologicznych na przeżycia odległe.

Wnioski: Pomimo że podtypy wyspowy i wysokokomórkowy są rzadkie, są one niezwykle istotne z klinicznego punktu widzenia, a ich rzeczywista liczba może być zaniżona. Ich bardziej agresywny przebieg i zdecydowanie gorsze rokowanie odległe powoduje, że chorzy ci wymagają odmiennego protokołu leczenia i kontroli odległej. Z uwagi na częste towarzyszące przerzuty do węzłów chłonnych należy rozważyć konieczność elektywnej limfadenektomii w tej grupie chorych.

90. Rak anaplastyczny tarczycy. Retrospektywna analiza 44 chorych leczonych w jednym ośrodku klinicznym

S. Cichoń, R. Anielski, M. Barczyński, A. Konturek, J. Jamski, W. Cichoń

Klinika Chirurgii Endokrynologicznej III Katedry Chirurgii Ogólnej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Rak anaplastyczny tarczycy wśród raków tarczycy występuje z częstością około 1,6–10% przede wszystkim w starszym wieku, częściej u kobiet w stosunku od 2:1 do 8:1. Jego częstość rośnie z wiekiem, a większość rozpoznanych występuje u ludzi powyżej 65. rż. i jest najszybciej rosnącym guzem w całej onkologii, a rokowanie jest bardzo niekorzystne.

Celem pracy była retrospektywna analiza wyników leczenia chorych z rakiem anaplastycznym tarczycy w materiale jednego ośrodka klinicznego w okresie 19 lat. Analizie poddano 44 chorych operowanych z powodu raka anaplastycznego w latach 1984–2002. Średnio 2,3 przypadki raka/rok. W porównaniu z innymi rodzajami raka tarczycy (w tym okresie operowano ogółem 680 chorych z rakiem tarczycy) odsetek chorych z RAT wykazywał trend spadkowy ($p < 0,001$) o 1,10% rocznie. Wiek chorych wahał się od 48 do 85 lat, wynosząc średnio $68,3 \pm 9,2$ lat. Prawie połowa z nich przekroczyła 70. rż., natomiast tylko 5 chorych było w wieku poniżej 50. rż. Wśród operowanych chorych było 37 (84%) kobiet oraz 7 (16%) mężczyzn w stosunku K:M 5,3:1. Wcześniejse wole występujące od kilku do kilkudziesięciu lat było obecne u 33 (78%) chorych. W chwili podjęcia leczenia u 90,9% chorych stwierdzono znaczne zaawansowanie miejscowe guza T4. W większości przypadków (60% chorych) towarzyszyły mu objawy naciekania okolicznych tkanek i sąsiednich narządów z zaburzeniami połykania, fonacji, dusznością oraz stridorem. Przerzuty do węzłów chłonnych szyjnych stwierdzono u 10 (22,7%), a przerzuty odległe do płuc u 6 (13,6%) chorych. Jedynie u 6 (13,6%) chorych wykonano radykalną operację. Po operacji 26 chorych zakwalifikowano do pooperacyjnej zewnętrznej radioterapii szyi. Równoczesne leczenie doksorubicyną przeprowadzono u 6 chorych. U wszystkich chorych włączono leczenie wysokimi dawkami L-tyroksyny. Średni ogólny czas przeżycia leczonych chorych wyniósł 6,1 miesiąca. Tylko 2 (4,5%) chorych z obecnością odróżnicowanego raka wysokozróżnicowanego tarczycy przeżyło 2 lata.

Wniosek: Poprawę wyników leczenia można upatrywać w dążeniu do poprawy wykrywalności tego raka, wcześniejszego podejmowania leczenia operacyjnego u chorych z wolem, tym samym zapobiegając przemianie istniejących w tarczycy ognisk raka wysoko zróżnicowanego w raka anaplastycznego.

92. Przydatność ręcznego detektora promieniowania jonizującego we wtórnej radykalizacji wysokozróżnicowanego raka tarczycy

M. Proczko-Markuszczyńska¹, A. Łachiński¹, T. Stefaniak¹, T. Osęka¹, J. Kobiela¹, K. Sworczak², Z. Śledziński¹

¹Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej AMG, Gdańsk

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Zaburzeń Hemostazy AMG, Gdańsk

Wstęp: Podstawową rolę w leczeniu raka tarczycy odgrywa leczenie operacyjne, polegające na całkowitym usunięciu gruczolu tarczowego wraz ze zmienionymi węzłami. Pierwotne radykalne postępowanie niestety jest możliwe zaledwie w części przypadków, co jest spowodowane trudnościami w przedoperacyjnym ustale-

niu rozpoznania raka tarczycy. W takich przypadkach konieczne jest wykonanie zabiegu wtórnej radykalizacji. Niestety w tych przypadkach całkowite usunięcie tarczycy w zmienionych przez bliźnię tkankach jest bardzo trudne, a dotyczy to przede wszystkim lokalizacji kikutów oraz oceny doszczętności usuniętej tkanki gruczolowej. Radykalność tego typu zabiegów bywa często wątpliwa, a sam zabieg obciążony jest większym ryzykiem występowania powikłań pooperacyjnych, takich jak: uszkodzenie nerwów krtaniowych, sąsiednich narządów i tężyczk.

Wśród operacyjnych metod wizualizacji pozostawionej tkanki tarczycy mają zastosowanie obok śródoperacyjnej ultrasonografii również scyntygrafia ^{131}I z użyciem ręcznego detektora promieniowania jonizującego.

Materiał i metoda: W latach 2003–2005 operowano 22 chorych wymagających wtórnej radykalizacji z rozpoznaniem wysokoźródnicowanym rakiem tarczycy po pierwotnej operacji wycięcia wola. W grupie tej było 15 kobiet i 7 mężczyzn w wieku 35–67 lat. W badaniu histopatologicznym rozpoznano 18 przypadków raka brodawkowatego i 4 przypadki raka pęcherzykowego tarczycy. Ze względu na wielkość ogniska nowotworowego (> 1 cm) lub wieloogniskowy charakter raka, chorych zakwalifikowano do wtórnej operacji całkowitego wycięcia gruczołu tarczowego. Śródoperacyjnie stosowano ręczną gamma-kamerę (Navigator GPS) z 11 mm sondą prostą, gdzie diagnostyczną dawkę 1–2 mCi ^{131}I podawano na 24 godziny przed zabiegiem. Kierując się wskazaniami detektora, identyfikowano i wycinano pozostawiony miąższ tarczycy. Mierzono radioaktywność preparatu oraz łoży po usuniętej tkance, uzyskując znamienne obniżenie wskazań licznika. Oceniano również poszczególne grupy węzłów chłonnych za pomocą sondy przed i po usunięciu, następnie węzły były weryfikowane histopatologicznie. W każdym przypadku uwidaczniano nerwy krtaniowe wsteczne oraz zachowywano gruczoły przytarczowe przed wycinaniem tkanki tarczycy. W 1 przypadku wystąpił czasowy pooperacyjny niedowład nerwu krtaniowego wstecznego, a w 2 przypadkach objawowa hipokalcemia, wymagająca substytucji preparatów wapnia i witaminy D3.

Wnioski: Śródoperacyjne użycie ręcznego detektora promieniowania jonizującego ułatwia lokalizację pozostawionego miąższu, umożliwia także detekcję i usunięcie mikroprzerzutów węzłowych raka tarczycy niewidocznych makroskopowo, zwiększając tym samym radykalność wtórnej operacji.

93. Małoinwazyjna technika operacji tarczycy

A. Osmólski, Z. Frenkiel, R. Osmólski

Klinika Otolaryngologiczna CMKP, Wojewódzki Szpital Bródnowski, Warszawa

Cel pracy: Badanie czynników rokowniczych w występowaniu najczęstszych powikłań po małoinwazyjnej operacji tarczycy i ocena efektu kosmetycznego.

Materiał i metoda: W latach 1983–2005 operowano w Klinice ORL CMKP w Warszawie 971 chorych z powodu wola nienowotworowego, raka tarczycy, choroby Gravesa i Basedowa oraz wola Hashimoto, w tym 838 (86,3%) kobiet. Wiek chorych wahał się w przedziale 14–72 lata. Ucisk i przemieszczenie tchawicy stwierdzono u 273, a wole zastożkowe u 71. Wykonano 157 (16,2%) tyreoidektomii totalnych, 542 subtotalnych i częściowych. Reoperację wykonano u 52 chorych. Z cięcia skórno-przeczynnego o długości 2,5–4 cm wykonywano częściową, subtotalną lub totalną tyreoidektomię. Badano występowanie uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego, niedoczynności przytarczyc, krwawienia pooperacyjnego i przełomu tarczycowego w zależności od rozległości operacji, rozpoznania i w przypadkach reoperacji. Istotność różnic pomiędzy grupami obliczono testem χ^2 lub testem Fishera.

Wyniki: W materiale nie było zgonów okołoperacyjnych. Zagrożający przełom tarczycy stwierdzono u 16 (1,6%) chorych, a krwawienie pooperacyjne u 5 (0,5%) pacjentów. W materiale zanotowano 61 (6,3%) porażenia nerwu krtaniowego wstecznego (nkw), w tym u 27 (2,8%) jednego i u 2 (0,2%) obu nkw o charakterze trwałym, a u 32 (3,3%) pacjentów uszkodzenie było przejściowe. Przejściową niedoczynność przytarczyc stwierdzono u 3,8% chorych i tylko w 1 przypadku była trwała. Statystycznie znacząco częściej stwierdzono porażenie nerwu i niedoczynność przytarczyc w reoperacjach, raku tarczycy i w tyreoidektomii całkowitej ($p < 0,005$).

Wnioski: Czynnikiem rokowniczym w występowaniu porażenia nkw i niedoczynności przytarczyc w małoinwazyjnej technice operacji tarczycy były: reoperacja, rak tarczycy i tyreoidektomia całkowita. Procedura nie zwiększa prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań i daje dobry efekt kosmetyczny.

95. Ocena wyników frakcjonowanego leczenia zróżnicowanego raka tarczycy radiojodem I-131

A. Bałdys-Waligórska, M. Buziak, B. Huszno

Katedra i Klinika Endokrynologii CMUJ, Kraków

Wstęp: W latach 2001–2002 pacjenci Kliniki Endokrynologii CMUJ w Krakowie, chorzy na zróżnicowanego raka tarczycy (DTC), otrzymali leczenie radiojodem I-131 metodą frakcjonowaną. Przedstawiana praca jest oceną wyników leczenia uzyskanych tą metodą.

Materiał i metoda: Leczone 24 pacjentów (23 kobiety i 1 mężczyzna), średnia wieku $52 \pm 9,7$ lat, 22 pacjentów z rozpoznaniem raka papilarnego i 2 pacjentów z rozpoznaniem raka foliularnego tarczycy. Cztery tygodnie przed planowanym leczeniem odstawiano L-tyroksynę, a następnie oceniano 24-godzinny wychwyty I-131 (4 MBq) nad szyją, oznaczano poziom TSH (metodą IRMA) i hTg (metodą ECL) w surowicy, wykonywano scyntyografię całego ciała I-131 diagnostyczną (37 MBq), poterapeutyczną i kontrolną (74 MBq) 12 miesięcy później. Aktywność lecznicza wynosiła 2 razy po 1069 MBq I-131 podane w odstępie 7 dni.

Wyniki: Średni wychwyty I-131 nad szyją w tej grupie pacjentów wynosił $12,4 \pm 8,9\%$, wartość mediany dla poziomu TSH wynosiła 35,0 mJ/l (maks. = 100,0, min = 14,0), wartość mediany dla poziomu hTg wynosiła 4,0 ng/ml (maks. = 68,0, min = 0,1). Rok później, w kontrolnej scyntygrafii całego ciała I-131 nie stwierdzono gromadzenia znacznika u 17 pacjentów (71%), u 7 pacjentów (29%) nadal utrzymywało się gromadzenie znacznika na szyi, świadcząc o niedoszczętej ablacji tarczycy.

Wnioski: Zastosowana metoda frakcjonowanego leczenia I-131 zróżnicowanego raka tarczycy nie jest metodą optymalną, ponieważ nie doprowadziła do całkowitej ablacji tarczycy aż u 1/3 leczonych pacjentów. Metoda ta nie powinna być zalecana, ponieważ stosowanie aktywności większych (1850–2220 MBq jednorazowo) pozwala na uzyskanie ablacji u 90% leczonych pacjentów.

96. Ocena powikłań po leczeniu I-131 u chorych na zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy

Z. Puch, J. Roskosz, D. Handkiewicz-Junak

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

Zakres aktywności jodu promieniotwórczego, stosowanych w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy waha się w granicach 30–200 mCi, przy tym najczęstszą dawką jest ta o aktywności 100 mCi. Dawka ta jest stosowana rutynowo w naszym ośrodku dopiero od kilku lat, wcześniej stosowaliśmy dawkę ustaloną o aktywności 60 mCi.

Celem pracy była ocena powikłań po leczeniu jodem promieniotwórczym przy zastosowaniu aktywności większej lub równej 100 mCi. Przeanalizowano 246 losowo wybranych chorych, leczonych w latach 1995–2005; okres obserwacji wyniósł 5–10 lat. Pierwsze badanie kontrolne wykonywano po 3 miesiącach od leczenia, a następne kontynuowano w odstępach 6-miesięcznych.

Analiza wczesnych działań niepożądanych ujawniła, że blisko połowa chorych skarżyła się na dolegliwości gastryczne, występujące do jednego miesiąca po podaniu jodu promieniotwórczego. Aż 40% wszystkich chorych sygnalizowało dolegliwości bólowe związane z podrażnieniem ślinianek, u blisko 60% wszystkich chorych stwierdzono w pierwszym badaniu powiększone węzły chłonne podżuchwowe z wyraźnie wyznaczoną wnęką, co sugerowało ich odczynowy charakter, potwierdzony następnie w badaniu BACC. W kolejnych badaniach kontrolnych zmiany te były niewidoczne. Po leczeniu uzupełniającym nie obserwowano powikłań odległych pod postacią zwłóknienia płuc, natomiast u chorych leczonych wielokrotnie z powodu przerzutów do płuc stwierdzono w 10% przypadków zwłóknienie miększu płucnego o różnym stopniu nasilenia, widoczne w badaniu TK.

Wniosek: Jednorazowe leczenie jodem promieniotwórczym o aktywności 100 mCi nie wiąże się z wystąpieniem powikłań odległych, natomiast stosunkowo często stwierdza się wczesne działania niepożądane w postaci poradiacyjnego zapalenia ślinianek oraz nieżyły przewodu pokarmowego.

98. Zastosowanie kwasu 13-cis retinowego w leczeniu zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy

D. Handkiewicz-Junak, K. Hasse-Lazar, J. Roskosz, S. Szpak-Ulczok, A. Kukulska, Z. Wygoda, Z. Puch, A. Kropińska, B. Jarzab

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

Celem pracy była ocena możliwości stymulacji różnicowania i jodochwytności w niefunkcjonalnych przerzutach zróżnicowanego raka tarczycy (ZRT) pod wpływem kwasu 13-cis retinowego.

Materiał i metoda: Do badania włączono 44 chorych z przerzutami oraz 9 chorych z hipertyreoglobulinemią w przebiegu ZRT. Czas od rozpoznania ZRT do leczenia kwasem retinowym wyniósł średnio 55 miesięcy. Kwas 13-cis retinowy (Roaccutan®) podawany był przez 7 dni w dawce 1 mg/kg masy ciała, następnie 1,5 mg/kg. Po 6 tygodniowym leczeniu kwasem retinowym chorzy otrzymywali 100–150 mCi jodu promieniotwórczego w warunkach stymulacji rh-TSH. W 4. dniu po leczeniu wykonywano scyntyografię poterapeutyczną.

Wyniki: Leczenie było dobrze tolerowane, 85% chorych otrzymało dawkę kwasu retinowego zgodną z protokołem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były suchość błon śluzowych i skóry. 6-tygodniowe podawanie kwasu retinowego spowodowało wzrost stężenia tyreoglobuliny u ponad 60% chorych, jednak różnice nie były statystycznie znamienne. W scyntyigrafii poterapeutycznej gromadzenie jodu promieniotwórczego widoczne było u 9 (17%) chorych. U chorych tych kontynuowano leczenie, uzyskując częściową remisję u 1 chorego, natomiast u 5 z nich doszło do progresji choroby. Wiek chorych, typ histopatologiczny nowotworu, lokalizacja przerzutów oraz czas jaki upłynął od rozpoznania choroby do leczenia kwasem retinowym nie miały związku ze skuteczną stymulacją jodochwytności w ogniskach przerzutowych.

Wnioski: Kwas retinowy powoduje indukcję jodochwytności u około 20% chorych z niejodochwytnymi przerzutami ZRT, jednak prze-

prowadzone leczenie jodem promieniotwórczym nie wpływa na dalszy przebieg choroby i u większości z nich dochodzi do progresji.

99. Leczenie jodem promieniotwórczym z pomocą rekombinowanego TSH. Ocena efektywnego czasu połowicznego zaniku promieniotwórczego jodu-131

J. Roskosz, Z. Puch, D. Handkiewicz-Junak, B. Bekman, A. Etmańska, K. Szczucka, R. Panek

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

Pozytywny efekt terapii jodem promieniotwórczym uwarunkowany jest wieloma czynnikami. Dotychczasowa dozymetria i ocena jej przydatności klinicznej w znacznej mierze opierała się na symulacjach fantomowych i empirycznych doświadczeniach klinicystów. Obecnie coraz większą uwagę przywiązuje się do oceny śródterapeutycznej. Jednym z najistotniejszych parametrów jest efektywny, oraz związany z nim biologiczny czas połowicznego zaniku promieniotwórczego jodu 131 w organizmie pacjenta.

W pracy podjęto próbę określenia efektywnego i biologicznego czasu półtrwania jodu 131 w organizmie chorego na raka tarczycy, na podstawie spadku radioaktywności próbek krwi, pobranych w czasie terapii izotopowej.

Do analizy wybrano chorych, których poddano terapii w warunkach egzogennej stymulacji z użyciem rhTSH. Do badań włączono 170 pacjentów, którzy łącznie przeszli 309 cykli terapii izotopowej w latach 2001–2005.

Efektywny czas połowicznego zaniku jodu 131 wyznaczono na podstawie pomiarów radioaktywności próbek krwi, pobranych w 4., 8., 18., 24., 30., 42., 54. i 66. godzinie od podania radioaktywnego jodu 131. Biologiczny czas połowicznego zaniku wyznaczono na podstawie efektywnego okresu trwania, z uwzględnieniem parametrów fizycznych promieniotwórczego jodu 131.

Mediana efektywnego czasu połowicznego zaniku wyniosła 10,9 h. Aż 72% uzyskanych czasów mieściło się w przedziale od 7 do 14 godzin. Mediana biologicznego półokresu trwania wyniosła 11,5 h.

Wniosek: Rekombinowany TSH efektywnie stymuluje retencję jodu promieniotwórczego w czasie terapii izotopowej raka tarczycy.

100. Ocena wpływu wzrostu stężenia endogenego TSH u chorych po operacji z powodu zróżnicowanego raka tarczycy na efektywny okres półtrwania jodu 131 (EHL) w kikutach tarczycy

M. Knapska-Kucharska, J. Makarewicz, L. Oszukowska, Z. Adamczewski, A. Lewiński

Oddział Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Skuteczność ablacji kikutów tarczycy za pomocą ¹³¹I po operacji z powodu raka tarczycy w dużym stopniu zależy od dawki pochłoniętej promieniowania, która z kolei jest wprost proporcjonalna do wychwytu ¹³¹I (Tup) i jego efektywnego okresu półtrwania (EHL) w kikutach.

Celem pracy jest ocena T_{up}^{131I} i EHL w zależności od różnych wartości stężenia endogenego TSH u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy po tyreoidektomii.

Materiał i metody: Badaniem objęto 21 chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy po tyreoidektomii (21 + i 1 > w wieku 30–79 lat (śr. 48 ± 12,54); w tym 10 chorych z pT1a, 1 chorego — pT1b, 6 chorych z pT2, 4 chorych z pT4.

Chorem podawano 4 MBq ^{131}I p.o., po 10, po 20 oraz po 30 dniach po tyreoidektomii i wykonywano pomiary T_{up} każdorazowo po aplikacji kapsułki diagnostycznej w następujących odstępach czasowych: po 2 godz., po 4 godz., 24 godz., 48 godz. i 240 godz. i obliczano EHL z uzyskanych pomiarów. Oznaczano stężenia TSH odpowiednio po 10, 20 i 30 dniach po tyreoidektomii (w dniu aplikacji kolejnej aktywności ^{131}I). Obliczono iloczyn T_{up} i EHL. Oceńano różnice stężeń TSH, T_{up} , EHL i $EHL \times T_{up}$ (test Wilcoxon) w kolejnych punktach czasowych.

Wyniki:

	Mediana			p		
	10 dni	20 dni	30 dni	10 vs. 20 dni	10 vs. 30 dni	20 vs. 30 dni
TSH $\mu\text{m./ml}$	4,43	29,03	64,71	< 0,00012	0,00004	0,00004
T_{up} (%)	3,0	3,0	4,0	0,033	0,063 NS	0,42 NS
EHL (dni)	4,20	4,80	3,79	0,125 NS	0,11 NS	0,43 NS
$EHL \times T_{up}$	20	12	14	0,0198 NS	1,0 NS	0,39 NS

Wnioski: Wzrostowi stężenia TSH towarzyszył wzrost T_{up} oraz iloczynu $EHL \times T_{up}$ między 10. a 20. dniem, nie obserwowano natomiast dalszego wzrostu T_{up} ani $EHL \times T_{up}$ między 20. a 30. dniem obserwacji, nie obserwowano też zmian EHL. Nie obserwowano poprawy warunków dozymetrycznych przy dłuższej stymulacji TSH.

102. Niedoczynność przytarczyc po operacji raka tarczycy: czy istnieje szansa na opóźnione samoistne wyrównanie funkcji gruczołów?

B. Jurecka-Lubieniecka¹, E. Paliczka¹, A. Czarniecka², M. Jarząb³, Z. Puch¹, A. Kukułska¹

¹Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej,

²Oddział Chirurgii Onkologicznej,

³Zakład Biologii Nowotworów, Centrum Onkologii

Institut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Celem pracy była ocena gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc, którą rozpoznano po całkowitej tyreoidektomii wykonanej przed 2–5 laty z powodu zróżnicowanego raka tarczycy.

Badaną grupę stanowiło 115 pacjentów, u których pooperacyjnie stwierdzono hipokalcemię i włączono suplementację wapniem i pochodnymi witaminy D_3 . U 17 z nich w ciągu pierwszego roku po operacji stwierdzono wyrównanie gospodarki wapniowo-fosforanowej i odstąpiono od dalszej farmakoterapii. Grupa kontrolna obejmowała 123 osoby, operowane również z powodu zróżnicowanego raka tarczycy, u których pooperacyjnie nie obserwowano hipokalcemii. Zarówno w grupie kontrolnej, jak i badanej funkcję przytarczyc oceniano na podstawie stężenia PTH, stężenia wapnia zjonizowanego i fosforanów w surowicy krwi oraz dobowego wydalania wapnia z moczem. Badania przeprowadzono w warunkach 4-tygodniowej przerwy w stosowaniu tyroksyny, u osób substytuowanych z powodu niedoczynności przytarczyc po 10 dniach odstawienia pochodnej witaminy D i po 2 dniach przerwy w pobieraniu wapnia. Do oceny statystycznej zastosowano analizę wariancji lub test t -Studenta dla cech o rozkładzie normalnym oraz test Kruskala-Wallisa w pozostałych przypadkach.

Wyniki: U 49 chorych z grupy badanej (50%) stwierdzono prawidłowe stężenie PTH, a 43 z nich miało również prawidłowe stężenie wapnia zjonizowanego. Wcześniej rozpoznaną niedoczynność przytarczyc oceniono u nich jako przejściową. Grupa ta wykazywała wartości podobne do grupy kontrolnej w zakresie stężenia wapnia i fosforanów przy istotnie niższym stężeniu PTH, wskazującym na mniejszą niż prawidłowa rezerwę hormonalną przytarczyc. U pozostałych 49 badanych (50%) na podstawie oceny parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej potwierdzono trwałą niedoczynność przytarczyc, przy czym obserwowano znamienne statystycznie różnice w zakresie stężenia PTH, wapnia i fosforanów między grupą kontrolną a pacjentami z trwałą niedoczynnością przytarczyc. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w dobowym wydalaniu wapnia z moczem.

W przeprowadzonych badaniach wykazano, że około połowa pacjentów poddanych całkowitej tyreoidektomii z powodu zróżnicowanego raka tarczycy, u których włączono przewlekłą suplementację preparatami wapnia i witaminy D_3 z powodu hipokalcemii, nie wymaga takiego leczenia po upływie 2–5 lat po operacji. Dowodzi to konieczności oznaczania nie tylko stężenia wapnia, ale i PTH po operacji, jak również okresowej kontroli parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej w pierwszych latach po tyreoidektomii dla uniknięcia niepotrzebnego stosowania wapnia i pochodnych witaminy D_3 oraz związanych z tym powikłań. W związku z tym proponujemy kryteria kontroli chorych operowanych z powodu raka tarczycy i otrzymujących suplementację wapniem i pochodnymi witaminy D_3 także pod tym kątem.

103. Normokalcemiczna pierwotna nadczynność przytarczyc u chorych z wolem guzowatym i rakiem brodawkowatym tarczycy — doniesienie wstępne

S. Niedźwiecki, K. Kuzdak, K. Kaczka, L. Pomorski

Klinika Chirurgii Endokrynologicznej i Ogólnej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Celem pracy jest prospektywna ocena częstości występowania pierwotnej utajonej nadczynności przytarczyc (PHPT) u chorych operowanych z powodu wola guzowatego obojętnego (SNN), nadczynnego (SNT) i raka brodawkowego tarczycy (RBT).

Do badania włączono 196 chorych operowanych z powodu SNN (115 chorych), SNT (43 chorych) oraz RBT (38 chorych). Wszystkich chorych operowano po raz pierwszy w życiu z powodu chorób tarczycy. U żadnego chorego w badaniu podmiotowym i przedmiotowym nie stwierdzono objawów pierwotnej nadczynności przytarczyc. U wszystkich operowanych dzień przed zabiegiem oznaczono w surowicy stężenie wapnia (Ca), fosforu (P) i aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP), a w przypadku odchylenia od normy w przynajmniej jednym z tych parametrów stężenie parathormonu (PTH). W przypadku stężenia PTH powyżej normy rozpoznawano PHPT.

W badanej grupie 158 chorych z wolem łagodnym (SN) odchylenia od normy w przynajmniej jednym z parametrów (Ca, P lub ALP) stwierdzono u 47 (29,7%) chorych. W tej grupie podwyższone stężenie PTH stwierdzono u 16 chorych (10,1% pacjentów z SN). U żadnego chorego z PHPT nie stwierdzono hiperkalcemii. PHPT rozpoznano u 12 (10,4%) pacjentów z SNN i 4 (9,3%) z SNT (średnie stężenie PTH 101,5 pg/ml). W badanej grupie 38 chorych z RBT odchylenia od normy w przynajmniej jednym z parametrów (Ca, P lub ALP) stwierdzono u 7 (18,42%) chorych. U jednej chorej z tej grupy stwierdzono podwyższone stężenie PTH (84,85 pg/ml). W grupie chorych z RBT częstość występowania PHPT wynosiła 2,63%.

Wnioski: Normokalcemiczna PHPT współistnieje ze zbliżoną częstością u chorych z SNN jak i SNT. Normokalcemiczna PHPT współistnieje rzadziej z RBT niż u chorych z SN.

104. Współistnienie raka nierzdeniastego tarczycy z pierwotną nadczynnością przytarczyc

J. Waler, A. Niemiec, G. Buła, P. Michalski, J. Gawrychowski
Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej Śląskiej Akademii Medycznej, Bytom

Cel pracy: Celem pracy jest określenie częstości współistnienia raka nierzdeniastego tarczycy (RNT) u chorych leczonych z powodu pierwotnej nadczynności przytarczyc (PNP) oraz określenie możliwości podjęcia u nich radykalnego jednoczasowego leczenia operacyjnego.

Materiał i metodyka: W latach 1983–2005 z powodu PNP leczono operacyjnie 380 chorych. Spośród nich u 5 (1,3%) równocześnie rozpoznano RNT. Były to kobiety w wieku od 43 do 68 lat, średnia 59 lat. U czterech z nich za pomocą badania histopatologicznego rozpoznano rak brodawkowy (w tym 1 — mikrorak), zaś u jednej rak pęcherzykowy. Trzy chore leczono operacyjnie jednoczasowo, zaś u dwóch wycięcie gruczolaka przytarczyc poprzedzało wykonanie radykalnej operacji z powodu RNT i było wykonane w innym ośrodku. Rozpoznanie RNT u wszystkich chorych uzyskano na podstawie badania histopatologicznego, zaś zmienioną chorobowo przytarczycę, odpowiedzialną za PNP na podstawie badań obrazowych (USG, scyntygrafia-MIBI, badanie fuzyjne MIBI/TK). W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym był to gruczolak.

Wyniki: U 3 (60%) spośród 5 chorych wykonano radykalną operację z powodu RNT, równocześnie też wycięto gruczolak przytarczy. Dwie pozostałe chore operowano ponownie z powodu przetrwałej PNP, gdyż pomimo pewności rozpoznania jej przyczyna nie została zidentyfikowana podczas pierwszej operacji. Po leczeniu operacyjnym wszystkie chore żyją bez objawów PNP. Okres przeżycia wynosi od 2 miesięcy do 6 lat (średnia 20 miesięcy). U jednej z nich, żyjącej po operacji 6 lat stwierdza się objawy wznowy miejscowej raka brodawkowego.

Wnioski

1. U chorych leczonych z powodu pierwotnej nadczynności przytarczyc wywołanej gruczolakiem może współistnieć rak nierzdeniasty tarczycy, chociaż nie jest to zjawisko częste.
2. Jednoczasowa operacja z powodu pierwotnej nadczynności przytarczyc i raka nierzdeniastego tarczycy możliwa jest po uprzedniej dokładnej lokalizacji.

106. System wartości i ocena informacji o chorobie wśród chorych na raka tarczycy

I. Warmuz-Stangierska, A. Czarnywojtek, K. Ziemnicka, M. Gryczyńska, J. Sowiński

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego, Poznań

Wiedza o chorobie nowotworowej, jej skutkach, efektach leczenia i rzetelny przekaz informacji z wiarygodnego źródła to wyznaczniki panowania nad chorobą czy inaczej zwiększonej kontroli, a więc istotne narzędzia walki z destrukcyjnym lękiem.

Jak widzą problemy związane z chorobą nowotworową tarczycy sami pacjenci, czy mają poczucie wpływu na jej przebieg, na ile rewolucjonizuje ona ich życie i psychikę — na te i inne pytania

próbaliśmy znaleźć odpowiedź w kolejnych badaniach prowadzonych wśród chorych z rozpoznaniem rakiem tarczycy.

Pacjenci i metody: Badaniem objęto 54 osoby ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, w tym 42 (77,8%) kobiety i 8 (14,8%) mężczyzn w wieku od 32 do 64 lat ($x \pm SD$: $43 \pm 8,17$ lat) oraz 4 (7,4%) osoby z rakiem rdzeniastym. 36 (66,6%) osób posiadało wykształcenie średnie, 8 (15,8%) osób — wyższe, 2 (3,7%) osoby — podstawowe oraz 8 (14,8%) osób — wykształcenie zawodowe. Wśród zastosowanych metod badawczych obok wnikliwej diagnostyki lekarskiej zastosowano następujące narzędzia psychologiczne: 1. ankieta z pytaniami zamkniętymi dotyczącymi wiedzy o chorobie oraz jej wpływu na życie codzienne, 2. Skala Wartości Rokeacha w adaptacji Brzozowskiego (zastosowana eksperymentalnie).

Wyniki badań: Uzyskane wyniki badań, wskazują, że 29 (53,7%) osób ceniło swoją wiedzę o chorobie jako niewystarczającą, natomiast 25 (46,3%) jako wystarczającą. Z pomocą opracowanej przez nas ankiety dokonaliśmy oceny subiektywnie koniecznych zmian w różnych sferach życia codziennego. Okazało się, że tylko u niewielkiej liczby osób — 13 (24%), choroba nowotworowa nie wywołała zmian w życiu codziennym.

Wśród wartości ostatecznych (skala Rokeacha) najwyżej i najczęściej lokalizowano bezpieczeństwo rodziny, wśród wartości instrumentalnych dominowały te związane ze sferą prospołeczną.

Wnioski: Choroba nowotworowa wywołała zmiany w codziennym życiu większości badanych osób, w ich hierarchii wartości dominujące miejsce zajęło poczucie bezpieczeństwa i motywy prospołeczne, a poczucie wiedzy o chorobie u ponad połowy okazało się niewystarczające.

107. Przerzut do wątroby jako pierwszy objaw wysokozróżnicowanego raka tarczycy

A. Babińska¹, A. Nałęcz², Z. Śledziński³, K. Sworczak⁴, B. Jarząb⁴

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Zaburzeń Hemostazy AMG, Gdańsk

²Katedra i Zakład Patomorfologii AMG, Gdańsk

³Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej AMG, Gdańsk

⁴Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Centrum Onkologii, Gliwice

Zróżnicowane raki tarczycy najczęściej powodują przerzuty do węzłów chłonnych, płuc i kości. Ogniska wtórne — w OUN, nerkach, skórze czy wątrobie — są rzadkie. Przerzuty wysoko zróżnicowanego raka tarczycy do wątroby pojawiają się w terminalnej fazie choroby i zwykle nie gromadzą jodu radioaktywnego. Czynne hormonalnie (gromadzące jod radioaktywny) przerzuty do wątroby są opisywane sporadycznie.

Przedstawiamy przypadek 70-letniej chorej z wysoko zróżnicowanym rakiem tarczycy oraz obecnością przerzutu do wątroby jako pierwszego objawu choroby. W 1996 roku u chorej wykonano cholecystectomię z powodu kamicy pęcherzyka żółciowego. 7 lat później, z powodu okresowo otwierającej się przetoki do skóry, wykonano badanie USG jamy brzusznej, stwierdzając obecność dużej zmiany w prawym płacie wątroby o wymiarach $15 \times 12 \times 10$ cm. Pacjentkę hospitalizowano w Klinice Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej AMG, gdzie wykonano BACC zmiany w wątrobie. Obraz histopatologiczny przemawiał za przerzutem raka pęcherzykowego tarczycy.

Chorą hospitalizowano w Klinice Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Zaburzeń Hemostazy AMG. Przy przyjęciu dominowały objawy nadczynności tarczycy oraz dolegliwości bólowe w nadbrzuszu. W badaniu USG gruczoł tarczycowy był powiększony, w całości przebudowany guzkowo, z towarzyszącą zakrzepicą żyły szyjnej po

stronie lewej. W badaniu scyntygraficznym tarczycy (Tc99m) wychwyty znacznika był równomierny. W badaniach laboratoryjnych potwierdzono tyreotoksykozę oraz stwierdzono bardzo wysokie stężenia tyreoglobuliny. Celem przygotowania do leczenia operacyjnego zastosowano tyreostatyki, a następnie wykonano tyroidektomię. W badaniu histopatologicznym w lewym płacie tarczycy wykryto ognisko raka pęcherzykowego.

Po zabiegu operacyjnym włączono supresyjną dawkę tyroksyny oraz przeprowadzono leczenie uzupełniające radiojodem w warunkach stymulacji egzogennym TSH. Chora łącznie otrzymała 400 mCi I¹³¹ (w 4 dawkach po 100 mCi). W scyntyografiach poterapeutycznych całego ciała stwierdzano intensywne gromadzenie radioznacznika jedynie w rzucie prawego płata wątroby. W kolejnych badaniach obrazowych (TK) zmiana w wątrobie pozostawała stabilna.

W 1,5 roku od rozpoznania wystąpiła nagle utrata wzroku oka prawego z towarzyszącym opadnięciem powieki i bólami neuropatycznymi w zakresie nerwu twarzonego. Wykonano badanie TK i MRI oczodołów i wysunięto podejrzenie przerzutu. Chorą przygotowano do BACC guza oczodołu prawego. W dniu poprzedzającym badanie wystąpiła żółtaczka, a w USG jamy brzusznej stwierdzono liczne ogniska przerzutowe w wątrobie. Odstąpiono od biopsji, a chorą objęto opieką hospicyjną. Zmarła wśród objawów śpiączki wątrobowej 4 tygodnie później. Badania sekcyjnego nie wykonywano.

108. Przypadek przerzutów do obu nerek u pacjenta ze zróżnicowanym rakiem tarczycy

Z. Adamczewski, J. Makarewicz, A. Rutkowski,
S. Mikosiński, M. Knapka-Kucharska,
A. Gonerska-Szadkowska, L. Oszukowska,
A. Karwowska, A. Lewiński

Oddział Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej,
Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Ogniska przerzutowe w zróżnicowanym raku tarczycy (ZRT) powstają najczęściej w węzłach chłonnych, płucach, kościach, rzadziej w wątrobie, mózgu czy skórze, zaś lokalizacja zmian metastatycznych w innych narządach ma charakter kazuistyczny. W naszej Klinice diagnozowano i leczono 73-letniego pacjenta z rozpoznaniem rakiem oksyfilnym tarczycy po subtotalnej tyroidektomii w 1997 roku i po przeprowadzeniu ablacji resztek tarczycy jodem promieniotwórczym I¹³¹. Od 2000 roku obserwowano cechy aktywnej choroby nowotworowej w postaci wznowy węzłowej na szyi. Z tego powodu był 5-krotnie operowany (kolejne limfadenektomie). W latach 2000–2002 otrzymał łączną aktywność terapeutyczną I¹³¹ 31 GBq. Po ostatnim zabiegu operacyjnym w sierpniu 2002 roku u pacjenta obserwowano cechy czynnej choroby nowotworowej w postaci hipertyreoglobulinemii (454 ng/ml) bez stwierdzanych po leczeniu I¹³¹ ognisk jodochwytnych w scyntygrafii całego ciała, choć w przygotowaniu do terapii zastosowano kwas 13-cis retinowy (preparat Roaccutan). W listopadzie 2002 roku u pacjenta stwierdzono krwimocz. Badania USG układu moczowego, również w kwietniu 2003 roku, wykazały obecność zmian ogniskowych w obu nerkach, mogących odpowiadać naczyniakom. Podczas badań kontrolnych w grudniu 2003 roku uwidoczniono w badaniu USG powiększenie w/w zmian (meta?), zaś ocena w tomografii komputerowej potwierdziła charakter metastatyczny obserwowanych ognisk. Badanie cytologiczne pozwoliło rozpoznać przerzuty ZRT. Chory nie wyraził zgody na nefrektomię.

Wnioski:

1. Utrzymujące się podwyższone stężenie Tg, mimo braku jawnych klinicznie cech aktywności choroby, wymaga bezwzględnie poszukiwania źródeł tego białka–markera, również w narządach niebędących zwykle miejscem zmian przerzutowych w ZRT.
2. Krwimocz u pacjenta z ZRT może być pierwszym objawem przerzutów do nerek.

109. Rodzinna postać nowotworu oksyfilnego tarczycy — opis przypadku

B. Rabska-Pietrzak, M. Obara-Moszyńska,
J. Maceluch, M. Niedziela

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego AM, Poznań

Nowotwór oksyfilny, postać nowotworu pęcherzykowego, może występować sporadycznie oraz w postaci rodzinnej. U podłoża zmian oksyfilnych leżą czynniki środowiskowe i genetyczne. Genkandydat (GRIM-19) zlokalizowany na chr. 19p13.2, odpowiedzialny za metabolizm mitochondrialny i śmierć komórki, wydaje się odgrywać kluczową rolę w tym nowotworze.

Opis przypadku: 10-letni chłopiec, w okresie przedpokwitaniowym, został przyjęty do Kliniki z powodu obciążonego wywiadu rodzinnego w zakresie raka oksyfilnego [matka — 2-krotnie operowana z tego powodu, u której współistniało limfocytarne zapalenie tarczycy, u której stwierdzono także raka trzonu macicy (po operacji); aktualnie istnieje podejrzenie przerzutów do płuc]. W badaniu przedmiotowym chłopca stwierdzono wole z mnogimi guzkami w obu płatach, kliniczną i hormonalną eutyreozę, ujemne p/ciała p/tarczycowe. Dominujący guzek w PP — 2,6 × 1,7 × 2,6 cm, lity hipoechogeniczny, podobnie jak guzek w PL. BACC i cytologia wykazały zmianę „podejrzaną”, a analiza ekspresji metodą RT-PCR ujawniła dodatni wynik na galektynę-3 w aspiracie z biopsji. Wykonano lobektomię prawostronną wraz z cieśnią oraz usunięto guzek płata lewego. Pooperacyjnie u chłopca rozpoznano gruczolaka oksyfilnego. Włączono leczenie substytucyjne L-T4. W ocenie klinicznej i ultrasonograficznej w okresie 3 lat nie wykazano ryzyka nawrotu choroby.

Wnioski: 1. Obecność nowotworu oksyfilnego u osoby dorosłej powinno skłonić do rodzinnych badań przesiewowych, aby wykryć ew. ognisko nowotworu jeszcze na etapie przedinwazyjnym. 2. U chłopca poniżej 10. r. z guzem tarczycy ryzyko raka jest wysokie, szczególnie jeśli wywiad rodzinny jest obciążony w tym zakresie.

110. Płat piramidowy — rzadka lokalizacja pierwotnego ogniska raka tarczycy

A. Niemiec, G. Buła, W. Bichalski, J. Gawrychowski

Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej Śląskiej Akademii Medycznej, Bytom

Cel pracy: Celem pracy jest opis pierwotnego ogniska raka tarczycy w obrębie płata piramidowego tarczycy.

Materiał i metodyka: W latach 2000–2004 w Klinice operacyjnie leczono 2950 chorych z powodu różnych postaci wola. Zakres wycięcia płatów tarczycy zależał od stopnia zaawansowania i rodzaju zmian patologicznych w gruczole. Ponadto każdorazowo poszukiwano obecności płata piramidowego, a po jego weryfikacji wycinano go w całości. Spośród operowanych nowotwór złośliwy tarczycy rozpoznano u 144 (4,9%). U jednej chorej (0,7%) ognisko pierwotne raka było zlokalizowane w obrębie płata piramidowego.

Wyniki: Chora lat 47, została przyjęta do Kliniki z powodu wola guzkowego obojętnego. Badaniem klinicznym stwierdzono powiększenie obydwu płatów tarczycy z obecnością zmian guzkowych. Na podstawie badania USG stwierdzono raka tarczycy o niejednorodnej strukturze z hipoechogennymi guzkami. W badaniu cytologicznym materiału pobranego podczas biopsji cienkoigłowej nie wykazano cech atypii komórkowej. U chorej wykonano subtotalne wycięcie obu płatów tarczycy. W całości wycięto płat piramidowy. W badaniu histopatologicznym stwierdzono w obydwu płatach tarczycy guzki koloidowe, zaś w płacie piramidowym otorebkowane ognisko mikroraka brodawkowatego średnicy 0,2 cm. Aktualnie chora pozostaje w obserwacji 4 lata bez cech nawrotu choroby nowotworowej.

Wnioski: Sporadycznie płat piramidowy tarczycy stanowić może miejsce lokalizacji pierwotnego ogniska raka tarczycy. Nieodłącznym etapem każdej operacji wola powinno być wypreparowanie oraz wycięcie płata piramidowego.

111. Przerzuty nowotworów złośliwych do gruczołu tarczowego. Opis przypadków chorych operowanych w jednym ośrodku klinicznym

S. Cichoń, R. Anielski, A. Konturek, M. Barczyński, W. Cichoń

Klinika Chirurgii Endokrynologicznej III Katedry Chirurgii Ogólnej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Tarczycza, mimo bogatego unaczynienia jakie posiada, jest rzadko miejscem, gdzie lokalizują się przerzuty nowotworowe. W pracach klinicznych jest ona niewielka i według różnych źródeł wynosi 2–3% wszystkich nowotworów złośliwych tarczycy. W badaniach pośmiertnych wynosi od 1,25 do 24,2% i wiąże się zazwyczaj z krwiopochodnym rozsiewem raka z odległego ogniska lub z bezpośrednim zajęciem tarczycy przez proces nowotworowy z sąsiednich narządów. Różna bywa też lokalizacja ogniska pierwotnego. Najczęściej spotyka się je w raku sutka, oskrzela, przewodu pokarmowego (jelita grubego, przełyku, żołądka i nerki). Przyżyciowo najczęściej spotyka się metachroniczne przerzuty raka jasnokomórkowego nerki, które stanowią ponad połowę przerzutów do tarczycy stwierdzanych w materiale klinicznym i tylko część z nich manifestuje się występowaniem objawów klinicznych. W piśmiennictwie spotyka się również opisy kliniczne przerzutów do tarczycy w przebiegu innych nowotworów, jak: rak prostaty, trzustki, macicy, jajnika, czerniaka.

W latach 1984–2004 w Klinice Chirurgii Endokrynologicznej III Katedry Chirurgii Ogólnej CM UJ w Krakowie operowano 11 081 chorych z powodu różnych postaci wola. W tej grupie u 17 (0,15% wszystkich operowanych) chorych stwierdzono nowotwór o charakterze przerzutu do tarczycy. Materiał poddano dalszej analizie retrospektywnej. W grupie było 4 mężczyzn oraz 13 kobiet, a stosunek mężczyzn do kobiet wynosił 1:4,25. Wiek chorych wahał się od 46 do 76 lat i średnio wynosił $62 \pm 9,78$ lata. U 13 chorych punktem wyjścia był rak jasnokomórkowy nerki, u jednej rak sutka oraz także u jednej chorej — rak macicy. U 2 chorych nie ustalono umiejscowienia ogniska pierwotnego. Obserwowano różną dynamikę rozwoju choroby i tak stwierdzono, że u 7 osób wywiad w kierunku wola wynosił 10 lat i więcej, u 8 chorych nie przekraczał progu 10 lat, a u dwóch chorych brak jednoznacznych danych uniemożliwiał precyzyjnie określenie czasu schorzenia pierwotnego.

Wnioski: Najczęstszym klinicznie wykrywanym i leczonym chirurgicznie nowotworem przerzutowym do tarczycy jest przerzut

raka jasnokomórkowego nerki. Możliwość jego wystąpienia należy brać pod uwagę nawet w czasie odległym od operacji usunięcia nerki z tego powodu.

Wykrycie przerzutów do tarczycy oznacza gorsze rokowanie, niemniej przedłużone przeżycie chorych przy braku wznowy miejscowej raka może przemawiać za agresywną terapią chirurgiczną jako metodą zalecaną przy przerzutach innych nowotworów do gruczołu tarczowego

112. Rak brodawkowaty tarczycy w obrębie wola jajnikowego (*struma ovarii malignum*)

P. Godlewska, E. Bruszevska, M. Czetwertyńska, I. Kozłowicz-Gudzińska

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

Nowotwory germinalne stanowią 15–20% guzów złośliwych jajnika. Większość to dojrzałe potworniaki, z których 5–15% zawiera utkanie tarczycy. Gdy dominuje ono w obrębie nowotworu, rozpoznaje się wole jajnikowe. W około 5% przypadków wola jajnikowego stwierdza się transformację złośliwą.

Przedstawiamy przypadek 59-letniej pacjentki operowanej w roku 2002 z powodu mięśniaków macicy i guza prawych przydatków. Na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano otorebkowaną zmianę typu *struma ovarii* zawierającą mikroognisko raka brodawkowatego tarczycy. Rak otoczony był utkaniem wola i jajnika, bez zatorów w naczyniach. W USG stwierdzono wole guzkowe obojętne na terenie niepowiększonej tarczycy. Stężenie tyreoglobuliny (TG 28,4 ng/ml przy TSH 0,92 mJm./l) oraz markerów raka jajnika były prawidłowe. W rozmazach materiału cytologicznego pobranego z guzków tarczycy stwierdzono komórki pęcherzykowe i koloid. Obraz scyntygrafii ¹³¹I tarczycy i całego ciała, RTG klatki piersiowej i TK jamy brzusznej przedstawiały się prawidłowo. Ze względu na mikroskopijną wielkość raka i brak podstaw do podejrzeń o rozsiew nowotworowy, pacjentkę pozostawiono pod obserwacją onkologiczną.

Uważa się, że potencjał przerzutowy *struma ovarii malignum* jest bardzo mały, nowotwór może jednak rozprzestrzeniać się do otrzewnej, do drugiego jajnika, regionalnych węzłów chłonnych, kości, wątroby, płuca, śródpiersia lub mózgu. Rzadkie występowanie tej choroby sprawia, że postępowanie lecznicze nadal budzi wątpliwości. Zakres operacji uzależniany jest od zaawansowania nowotworu i wieku pacjentki. Przerzuty usuwa się operacyjnie lub niszczy z wykorzystaniem jodu ¹³¹I po wcześniejszej tyreoidektomii całkowitej. W terapii uzupełniającej stosuje się l-tyroksynę w dawce supresyjnej.

114. Badania inhibitorów układu dopełniacza w komórkach hodowli pierwotnych pheochromocytoma

J. Olkowska-Truchanowicz, E. Wilczek, G. Wilczyński, D. Śladowski, A. Wasutyński

Zakład Transplantologii i CBT, Centrum Biostruktury, Akademia Medyczna, Warszawa

Układ dopełniacza jest integralną częścią układu odpornościowego i stanowi główny element obrony organizmu przed drobnoustrojami. Mechanizmy regulujące aktywność układu dopełniacza zapobiegają jego niekontrolowanej aktywacji i niszczeniu własnych komórek i tkanek. Do tych regulatorów należą związane z błoną

inhibitory białkowe (mCRPs, *membrane complement regulatory proteins*). Aktywacja układu dopełniacza jest jednym z mechanizmów efektorowych immunoterapii nowotworów, polegającej na podawaniu pacjentom przeciwciał monoklonalnych, skierowanym przeciw swoistym antygenom nowotworowym. Terapia ta w wielu przypadkach wykazuje jednak niewystarczającą skuteczność, a dane sugerują, że jedną z przyczyn takiego stanu mogą być różnice w ekspresji naturalnych inhibitorów układu dopełniacza w komórkach nowotworowych. W pracy oceniano ekspresję inhibitorów układu dopełniacza w komórkach ludzkich *pheochromocytoma* uzyskanych z tkanek podczas resekcji guzów. Analizę ekspresji przeprowadzono na komórkach hodowanych *in vitro*. Porównanie dotyczyło zarówno ekspresji w komórkach mierzonej metodą *western blotting*, jak i obecności mCRPs na powierzchni komórek (cytometria przepływowa). Uzyskane wyniki porównano z obrazem immunohistochemicznym tkanki guza. W celu uzyskania hodowli tkankę poddawano trawieniu kolagenazą w stężeniu 10 mg/ml przez ok. 12 godzin. Uzyskaną zawiesinę komórek hodowano w pożywce RPMI z dodatkiem 15% surowicy w temp. 37°C i 5-procentowym stężeniu CO₂. Obecność inhibitorów oceniano w 2–4 pasażu.

Uzyskane wyniki wskazują, iż ekspresja mCRPs w komórkach *pheochromocytoma* jest nieznacznie większa niż w przypadku fibroblastów skórnych. W badaniu z zastosowaniem cytofotometru zaobserwowano różnice pomiędzy guzami pochodzącymi od różnych pacjentów. W analizie cytofotometrycznej wykazano również zróżnicowanie ekspresji w obrębie populacji komórek nowotworowych, co może tłumaczyć obserwowane klinicznie okresy remisji w przebiegu *pheochromocytoma*.

Nowotwory rdzenia nadnerczy leczy się przede wszystkim chirurgicznie oraz za pomocą chemioterapii. Nawroty nowotworu możliwe są nawet po wielu latach od resekcji guza, około 10% zachorowań okazuje się złośliwymi. Prowadzone badania być może przyczynią się do zwiększenia skuteczności leczenia nowotworów rdzenia nadnerczy.

115. Ekspresja i lokalizacja metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej 9 (MMP-9) w komórkach *pheochromocytoma*

G.M. Wilczyński^{1,2}, E. Wilczek¹, A. Wasiutyński¹

¹Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej, Akademia Medyczna, Warszawa

²Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Warszawa

Wstęp: Metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP) tworzą rodzinę enzymów, które łączą podobieństwo sekwencji oraz zależność aktywności od jonów cynku. MMP odgrywają ważną rolę w procesach przekształcania macierzy zewnątrzkomórkowej zarówno w warunkach prawidłowych (np. morfogeneza narządów), jak i patologicznych (zapalenia, nowotwory). W neuronach ośrodkowego układu nerwowego główną metaloproteiną macierzy jest MMP-9. Enzym ten występuje w dendrytach i synapsach, a jego funkcja fizjologiczna wiąże się z plastycznością synaptyczną. Ekspresja, lokalizacja i funkcja MMP-9 w neuronach obwodowych i w komórkach neuroendokrynych (w tym chromochłonnych) jest poznana niedostatecznie lub zupełnie nieznaną.

Cel pracy: Celem pracy było zbadanie ekspresji i lokalizacji MMP-9 w ludzkich komórkach chromochłonnych pochodzących z hodowli pierwotnej *pheochromocytoma*.

Materiały i metody: Badania wykonano na komórkach hodowli pierwotnej wyprowadzonej z ludzkiego guza chromochłonnego, rosnących w pożywce RPMI z dodatkiem 15% FBS (5 pasaż). Do

badania aktywności i ekspresji MMP-9 wykorzystano zymografię *in situ* i immunocytochemię z detekcją w mikroskopie konfokalnym. Depolaryzację komórek przeprowadzono z użyciem 100 mM roztworu KCl w pożywce.

Wyniki: Immunoreaktywność MMP-9 w komórkach chromochłonnych występowała w postaci licznych ziarnistości obecnych w cytoplazmie i w wypustkach. Aktywność enzymatyczna (ujawniona *in situ* w skutek aktywacji fluorescencyjnego substratu) miała układ liniowy ew. nieregularny i wiązała się z błoną komórkową lub występowała pozakomórkowo. Stwierdzono częściową kolokalizację immunoreaktywności i aktywności enzymatycznej w obrębie ciał komórek. Depolaryzacja *pheochromocytów* przy użyciu KCl nie zmieniła immunoreaktywności MMP-9, spowodowała natomiast pojawienie się aktywności związanej z wypustkami.

Wnioski: MMP-9 może być zaangażowana w procesy neurotransmisji i/lub neurosekrecji. Niezbadaną kwestią pozostaje związek MMP-9 z procesami plastycznymi komórek chromochłonnych.

116. Polimorfizm w eksonie 13 protoonkogenu *RET* u chorych z guzami chromochłonnyymi i nerwiakami przyzwojowymi

A. Krawczyk¹, A. Pawlaczek¹, K. Hasse-Lazar¹, D. Rusinek¹, S. Szpak-Ulczo¹, M. Pęczkowska², A. Preibisz², A. Kubaszek², A. Januszewicz², B. Jarzab¹

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

²Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa

Mutacje germinalne w protoonkogenie *RET* wiążą się z występowaniem rodzinnej postaci raka rdzeniastego tarczycy (MTC), zarówno w postaci izolowanej (FMTC), jak i jako objawu zespołu MEN2A. U chorych, u których nie stwierdza się ich obecności w germinalnym DNA, rozpoznawany jest sporadyczny rak rdzeniasty tarczycy. Niektórzy autorzy wskazują jednak, że polimorfizmy w obrębie genu *RET* mogą zwiększać ryzyko rozwoju raka rdzeniastego, choć należy dodać, że w naszych własnych badaniach nie potwierdziliśmy tego efektu.

Ponieważ guzy chromochłonne są jednym z objawów zespołu MEN2A i także wywodzą się z tkanki chromochłonnej, powstaje hipoteza, że polimorfizmy genu *RET* mogą przyczyniać się do rozwoju guzów u tych chorych, u których nie stwierdza się mutacji germinalnych ani w genie *RET* ani w genach *SDHB* i *SDHD*. W pracy postanowiliśmy przeanalizować obecność polimorfizmów genu *RET* u chorych z tymi guzami chromochłonnyymi i nerwiakami przyzwojowymi, badanych w ramach zadania wielośrodkowego KBN 2 P05B08526.

DNA izolowano z leukocytów krwi obwodowej. Następnie przeprowadzono analizę DNA w celu poszukiwania mutacji i polimorfizmów *RET*, *SDHB* i *SDHD*. Analizę *RET* przeprowadzono u 101 chorych, u 7 z nich wykryto obecność mutacji. U pozostałych obecność polimorfizmu 769 CTT > CTG w eksonie 13. stwierdzono u 52 osób (55,3%). Polimorfizm ten był obecny u większości chorych z przyzwojakami w badanej grupie (66,7%) i u 53,5% chorych z guzami nadnerczy. W grupie kontrolnej częstość ta wynosiła 27%, a różnica była znamienna statystycznie.

Wnioski: Polimorfizm w eksonie 13 protoonkogenu *RET* występuje u znacznej części chorych z guzami chromochłonnyymi i nerwiakami przyzwojowymi w porównaniu do częstości w grupie chorych z rakiem rdzeniastym tarczycy i grupie kontrolnej i może mieć związek przyczynowy z występowaniem tych guzów.

117. Procedura przygotowywania terapeutycznych dawek peptydowych analogów somatostatyny znakowanych ^{90}Y i ^{177}Lu

D. Pawlak, R. Mikołajczak, A. Korsak

Ośrodek Badawczo-Rozwojowy Izotopów POLATOM, Otwock-Świerk

Wewnętrzna izotopowa radioterapia z wykorzystaniem peptydów regulujących (np. somatostatyna, gastryna itp.) o wysokim powinowactwie do receptorów komórek nowotworowych (*Peptide Receptor Radionuclide Therapy*, PRRT) jest stosunkowo nową metodą leczenia chorób nowotworowych, szczególnie w rozsiaanych przerzutach. W terapii tego typu najczęściej stosuje się syntetyczne pochodne somatostatyny (m.in. DOTATATE, DOTATOC, DOTANOC) zawierające wbudowany heterocykliczny pierścień DOTA (kwas 1, 4, 7, 10-tetraazacyklododekano-1, 4, 7, 10-tetraoctowy) odpowiedzialny za wiązanie radionuklidu. Jako radioizotop stosuje się beta-promieniotwórcze izotopy ^{90}Y i ^{177}Lu . Skuteczność tej terapii jest wysoka (27–70%), jednakże dla jej uzyskania niezbędne jest stosowanie radiofarmaceutyku o wysokiej aktywności właściwej (powyżej 1500 mCi ^{90}Y /mikromol peptydu) i czystości radiochemicznej znacznie wyższej niż ma to miejsce w przypadku radiofarmaceutyków diagnostycznych. DOTA tworzy kompleksy nie tylko ze stosowanymi do znakowania radionuklidami metalicznymi, ale również z wieloma innymi kationami metali. Ich obecność w układzie reakcyjnym może obniżyć wydajność znakowania i wpływać na uzyskaną aktywność właściwą radiofarmaceutyku.

Celem pracy jest przedstawienie metody znakowania peptydu DOTATATE itrem-90 i lutetem-177, w kontekście jej stosowania w otoczeniu laboratorium radiofarmaceutycznego, omówienie metod kontroli jakości i ewentualnego oczyszczania wyznakowanego peptydu od niezwiązanego radionuklidu. Przedstawione procedury pozwalają na otrzymanie sterylnego i apirogenego radiofarmaceutyku, który może być bezpiecznie podawany pacjentom.

118. Badania ekspresji metaloproteiny 9 (MMP-9) w guzie chromochłonny i nadnerczu prawidłowym

M. Mazurkiewicz, B. Gieriej, G.M. Wilczyński, A. Wasiutyński

Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej, Akademia Medyczna, Warszawa

Wstęp: Guz chromochłonny (*pheochromocytoma*) jest nowotworem zbudowanym z komórek o właściwościach neuroendokrynych, gromadzących i wydzielających duże ilości amin katecholowych. W około 10% przypadków *pheochromocytoma* ma charakter złośliwy — wtedy rokowanie jest niepomyślne (średni odsetek 5-letnich przeżyć nie przekracza 20%).

Wiele danych wskazuje, że istotną rolę w procesie rozprzestrzeniania się nowotworów odgrywają enzymy z grupy metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP). Jednym z tych enzymów jest MMP-9, którego udział w procesie inwazji komórek nowotworowych wykazano w przypadku raków jelita grubego, płuca, krtani, nerki, gruczołu krokowego oraz nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. Występowanie i rola patofizjologiczna MMP-9 w guzach chromochłonnych nie jest zbadana

Cel pracy: Celem niniejszej pracy było określenie ekspresji i lokalizacji MMP-9 w pheochromocytoma przy użyciu metod immunohistochemicznych.

Materiały i metody: Do badań wykorzystano wycinki z guzów chromochłonnych pochodzące od 15 pacjentów oraz wycinki prawidłowego nadnercza pobrane od 5 pacjentów. W badanej grupie były 2 przypadki guzów spełniających jeden z kryteriów złośliwości AFIP — naciekanie torebki. Reakcje immunohistochemiczne wykonywano w skrawkach z tkanek utrwalonych w formalinie i zatopionych w parafinie, z wykorzystaniem techniki odzyskiwania antygenowości pod wpływem wysokiej temperatury. Do detekcji MMP-9 użyto króliczego przeciwciała poliklonalnego (Chemicon).

Wyniki: W większości przypadków, ekspresja MMP-9 w komórkach chromochłonnych guza była słaba lub średnio nasiloną, natomiast w komórkach podporowych (S-100-pozytywnych) i w większości komórek zrębu — średnio nasiloną lub silną. Stwierdzono odwrotną zależność nasilenia immunoreakcji komórek chromochłonnych od stopnia pleomorfizmu. W prawidłowym rdzeniu nadnerczy szczególnie intensywną immunoreaktywność obserwowano w komórkach zwojowych.

Wnioski: Ekspresja MMP-9 może zależeć od stopnia zróżnicowania poszczególnych typów komórek pochodzących z grzebienia nerwowego — feochromocytów i neuronów. Znaczenie (patofizjologiczne) MMP-9 w tych typach komórek powinno być przedmiotem dalszych badań.

119. RET signaling in differentiated thyroid carcinomas

M. Santoro

Dipartimento di Biologia e Patologia Cellulare e Molecolare, Università di Napoli Federico II/Istituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale del CNR, Napoli

RET is a single-pass transmembrane kinase receptor for neurotrophic growth factors of the GDNF family. At the germ-line level, point-mutations in RET are responsible for multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes (MEN 2). At the somatic level, gene rearrangements juxtaposing the tyrosine kinase (TK) domain of RET to the 5'-ter sequence of heterologous genes are highly prevalent in papillary carcinomas of the thyroid (PTC) and generate the chimeric RET/PTC oncogenes. PTC-associated gene rearrangements potentiate the intrinsic kinase activity of RET and RET downstream signalling. Point-mutations in the BRAF serine-threonine kinase are also highly prevalent in PTC, specifically in RET/PTC-negative cases. Oligonucleotide GeneChips were used to analyse gene expression profiles of thyrocytes expressing RET/PTC oncogenes. To correlate changes in gene expression with RET/PTC-mediated signalling, we also analysed expression profiles of cells expressing Y1015F and Y1062F RET/PTC3 mutants, lacking tyrosines implicated in downstream signalling, and of cells transformed by oncogenic BRAF (V600E) and RAS (V12). The Y1062F mutation dramatically impaired transcriptional effects of RET/PTC. Instead, the Y1015F mutant scored similar to the wild type protein. Most of the gene changes associated with RET/PTC expression were associated to RAS and BRAF oncogene expression, as well. BRAF expression knock-down by siRNA confirmed these results. Thus, RET/PTC signals implicated in thyroid cell transformation are funneled through tyrosine 1062 and the RAS-BRAF cascade. Chemokines like CXCL1 (Groalpha) and CXCL10(IP10) were upregulated in transformed thyrocytes and sustained cell proliferation and motility. In conclusion, differentiated thyroid carcinomas of the papillary subtype are associated to the activation of a signaling cascade involving RET and BRAF; these two kinases are promising molecular targets to tailor novel therapeutic approaches for thyroid cancer.

120. Indications to total thyroidectomy and extent of lymph node dissection in differentiated thyroid cancer

H. Dralle

Department of Surgery, University of Halle, Germany

Differentiated thyroid carcinomas (DTC) include various types of thyroid cancer, not only the two major types papillary (PTC) and follicular (FTC), but also subgroups (e.g. follicular, oncocytic, clear cell, diffuse sclerosing, tall cell, and other variants of PTC, minimally and widely invasive FTC, and other specific cell types of FTC) with specific cell differentiations, multifocal expression, or less differentiation. According to cumulative experience and data of the literature total thyroidectomy with postoperative radioiodine ablation is the choice of treatment for all widely invading, less well differentiated and metastatic types of DTC. Major controversy exists, however, concerning high differentiated intrathyroidal DTC without lymph node or distant metastases. At present there are no prospective randomized studies available comparing different concepts of treatment, e.g. total vs. subtotal thyroidectomy with or without routine postoperative radioiodine ablation.

According to the last recent consensus of the European Thyroid Association thyroid cancer surgery should be performed by experienced surgeons embedded in a multidisciplinary team, and specifically trained in thyroid cancer surgery operating annually a considerable number of thyroid cancer patients, primary as well as reoperative. Preoperative fine needle aspiration cytology and intraoperative frozen section should be applied to avoid completion thyroidectomy.

Apart from solitary well differentiated thyroid cancer less than 1 cm of primary tumor size with no evidence for nodal or distant metastases, and no history of previous radiation exposure that may be operated by less than total thyroidectomy the standard surgical treatment is total thyroidectomy and en bloc central node dissection in the case of pre- or intraoperative evidence for nodal disease. This concept is based on several high volume long-term studies that revealed a better survival and/or recurrence free interval compared to less than total thyroidectomy for these tumor categories, and moreover it provides postsurgical radioiodine ablation and adequate follow up. However, due to the lack of prospective randomized studies it seems to be rational especially for those cases with primary tumors between 10 and 20 mm that have been diagnosed only by postoperative definite histopathology to discuss the indication for completion thyroidectomy with the informed patient on the basis of the risks and benefits of reoperative surgery including the potential risk of surgical morbidity. Depending of the size of the thyroid remnant an effective alternative to completion thyroidectomy may be radioiodine ablation of the residual thyroid tissue.

Compartment-oriented microdissection of lymph nodes should be performed in all cases with preoperative highly suspected and/or intraoperatively proven lymph node metastases. There is no substantial evidence for prophylactic lymph node dissection neither of the central nor the lateral compartments. Invasion of the cervicovisceral axis is rarely observed in differentiated thyroid cancer (6%). However, due to its potential life threatening complications and the limited non-operative treatment alternatives surgical resection should be taken in consideration in the absence of progressive distant disease. The indication to surgery depends not only from the local resectability but also from the individual patient condition. Surgical strategy should be individualized according to the extent of invasion and may reach from simple trachea wall („win-

dow”) resection to complex laryngotracheal and esophageal procedures.

Children and adolescents should be treated by the same surgical procedure as the adults, provided that they treated by an experienced surgeon. In this case the complication rate is not different compared to adults.

121. TSH level — what is normal and what is expected in DTC patients

G. Brabant

Hannover

122. The role of PET in thyroid cancer

R. Baum

Bad Berka

123. Receptor PET/CT using Ga-68 labeled somatostatin analogs and radiopeptide therapy of neuroendocrine tumors: clinical results in 300 patients

R. P. Baum,

Zentralklinik Bad Berka, Germany; info@rpbaum.de

The purpose of our ongoing clinical study is the evaluation of Ga-68 labeled somatostatin analogs (DOTA-NOC) for staging and pretherapeutic dosimetry before peptide receptor radiotherapy (PRRT) and restaging after therapy in patients with somatostatin receptor (SSTR) positive tumors and the use of Yttrium-90 and Lutetium-177 labeled somatostatin analogs (SA, mainly DOTA-TATE) for PRRT of neuroendocrine tumors.

Material and methods:

Ga-68 DOTA-NOC receptor PET/CT: Ga-68 was eluted from 30 and 50 mCi Ge-68/Ga-68 radionuclide generators using 0.1 M HCl. Following chemical and radiochemical purifications, Ga-68 was eluted into a labelling vial containing 50 µg DOTA-NOC dissolved in pure water. Radiolabelling yields of > 80% were achieved within 15 min at > 95°C. This fraction was purified (C18 cartridge) providing a 100% radiochemical purity of Ga-68-DOTA-NOC. Overall, 370–600 MBq of Ga-68-DOTA-NOC were obtained within 20 min.

Peptide Receptor Radiotherapy: During 46 months, 302 patients (aged 19–81 years, mean 58 years) received 852 administrations, mean activity per cycle 3.4 GBq, max. 7.4 GBq), time between cycles 3 to 6 months. 15 pts received intra-arterial injections. Before and during each treatment 1.5 l of an amino acid solution containing arginine and lysine were infused IV over 3.5 hours to reduce kidney dose. All pts were selected based on high SSTR expression (immunohistology, SSTR scintigraphy, Ga-68 receptor PET/CT. Before each new cycle, restaging was performed by CT/MRI, PET (FDG, DOTA-NOC, fluoride), SSTR scintigraphy and tumor markers (CgA, serotonin). Renal function was serially determined (Tc-99m MAG3 scintigraphy and DTPA clearance). Whole-body and tumor dosimetry was performed under treatment by serial scintigraphy.

Results/Conclusions: Diagnosis: 912 studies were performed in patients with histologically proven NET and progressive metastases before and after PRRT. Acquisition was started 20–240 min p.i.

after iv-injection of a mean of 100 MBq (46–280 MBq) Ga-68 DOTA-NOC using an LSO-based PET/CT (biograph DUO, Siemens). SUV were determined for all tumour lesions and normal tissues (pituitary gland, thyroid, lung, liver, spleen, kidneys, muscle). SUV in liver metastases was as high as 110 whereas normal tissue was in the range of 0.4 (lung) to 39 (spleen). Sandostatin given s.c. 6 hrs before reduced the specific uptake by a factor of 4 but did not interfere with imaging. Outstanding PET/CT images of all known tumour lesions and in addition very small lymph node and bone metastases (< 5 mm) were easily visualized as early as 20 min p.i. Clearly more lesions were detected as compared to Tc-99m EDDA-HYNIC-TOC or In-111 DOTA-NOC SPECT or as seen on CT or MRI images (especially regarding lymph node metastases and bone lesions). In summary, Receptor PET/CT using Ga-68-labelled DOTA-NOC enables the molecular imaging of neuroendocrine tumours with very high diagnostic sensitivity and specificity (gold standard). **Therapy:** Bone marrow toxicity WHO grade 2 or 3 occurred in less than 15% of the administrations. Thrombocytopenia/anemia were seen mainly in pts pretreated with chemotherapy and in pts with widespread skeletal metastases. In none of the pts with normal kidney function before treatment, renal insufficiency developed, in most pts serum creatinine and TER/DTPA clearance did not change significantly. 7 of the pts had complete remission, 39 % had partial remission (PR), 50% had stable disease (SD), and 11% had PD. 20 pts with advanced disease died of tumor progression. All of the pts with SD or PR, had before progressive disease. Objective tumor responses (including improvement of symptoms) were seen in 85% of the pts. Y-90/Lu-177 DOTA-TATE PRRT is well tolerated with low toxicity and few adverse effects and shows significant therapeutic efficacy in pts with progressive neuroendocrine tumours even after octreotide treatment, interferon or chemotherapy.

124. Kontrowersje wokół stosowania analogów somatostatyn w leczeniu guzów neuroendokrynych układu pokarmowego

Beata Kos-Kudła

Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Zabrze, Śląska Akademia Medyczna, Katowice

Analogi somatostatyn (SS) znalazły zastosowanie w leczeniu czynnych hormonalnie żółdkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP) guzów neuroendokrynych (NET). Powodują one poprawę objawów klinicznych, obniżenie stężeń markerów nowotworowych, stabilizację wzrostu guza oraz w mniejszym stopniu regresję guza.

W praktyce klinicznej wykorzystuje się wielokierunkowy wpływ SS na układ pokarmowy poprzez hamowanie wydzielania hormonów trzustkowych i jelitowych, m.in. insuliny, glukagonu, gastryny, sekretyny i VIP, jak również hamowanie jego motoryki i transportu jelitowego, przepływu krwi w naczyniach trzewnych oraz wzrostu i różnicowania tkanek. Natywna SS ma duże powinowac-

two do wszystkich podtypów jej receptorów. Analogi SS (oktreotydy i lanreotydy) wykazuje największe powinowactwo do receptora podtypu 2 i 5 (sst 2 i 5), mniejsze do podtypu 3 i praktycznie nie wykazują powinowactwa do sst1 i sst4. Ekspresję sst2 stwierdzono na powierzchni komórek NET w ponad 80%.

Przeciwnowotworowe działanie analogów SS może odbywać się w sposób bezpośredni poprzez wpływ na receptory somatostatynowe obecne na błonach komórkowych guza, jak również pośrednio poprzez hamowanie wydzielania wielu czynników wzrostu, np. insulinopodobnego czy naskórkowego czynnika wzrostu (IGF-1, EGF), modulujący wpływ na układ immunologiczny oraz indukcję apoptozy i hamowanie angiogenezy.

Istnieje wiele powszechnie akceptowanych, jak i kontrowersyjnych wskazań do rozpoczęcia leczenia analogami SS. Zgodność opinii, co do wskazań zastosowania analogów SS, dotyczy chorych z guzami GEP z udowodnioną nadprodukcją hormonalną wywołującą objawy kliniczne, jak również chorych z progresją choroby w przypadkach zaawansowanych z przerzutami, nawet bez zespołu charakterystycznych objawów klinicznych.

Wiele kontrowersji budzi też brak odpowiedzi, uzyskanej na podstawie właściwie zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych, na wiele pytań, między innymi:

- czy leczenie długodziałającymi analogami SS wpływa na przedłużenie życia chorych z guzami GEP;
- czy analogi SS wywierają działanie antyproliferacyjne i w jakich dawkach;
- które guzy GEP lepiej odpowiadają na leczenie: wolno- czy szybko-rosnące;
- jaki wpływ na odpowiedź na leczenie ma pochodzenie guzów GEP (z początkowego, środkowego czy końcowego odcinka cewy jelitowej);
- czy stosowanie analogów SS jest korzystniejsze w mono- czy politerapii?

Przedmiotem badań, zarówno eksperymentalnych, jak i klinicznych są również nowe analogi SS, które charakteryzują się unikalnym profilem wiązania, łącząc się ze wszystkim podtypami receptorów sst 1–5 z podobnym powinowactwem. Wydają się one być obiecującym narzędziem walki w terapii guzów NET wykazujących ekspresję wielu podtypów receptora dla SS, podobnie jak skoniugowane analogi cytotoksyczne, będące modelem selektywnej chemioterapii, wykorzystujące specyficzne wiązanie analogu SS z receptorem sst 2 na powierzchni komórki guza. To bezpośrednio działanie skierowane przeciwko komórkom guza okazało się efektywne w modelach doświadczalnych guzów okrężnicy, jajnika, trzustki i prostaty. Na razie brakuje jednak odpowiednich badań klinicznych u chorych z guzami GEP.

Trudności w przeprowadzeniu badań klinicznych na dobrze dobranych, jednolitych grupach chorych z powodu rzadkości występowania i najczęściej późno postawionej diagnozy sprawia, że wiele zagadnień związanych z terapią guzów neuroendokrynych pozostaje nadal nierozwiązanych.

Lista członków Polskiej Grupy do spraw Nowotworów Endokrynnych* (członków Zespołu Ekspertów wyróżniono tłustym drukiem)

- | | | |
|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Adamczewski Zbigniew | 65. Czarnocka Barbara | 129. Harasymczuk Jerzy |
| 2. Aksamit-Białoszewska Ewa | 66. Czechowski Wasilij | 130. Harezga Barbara |
| 3. Anielski Ryszard | 67. Czepczyński Rafał | 131. Hilarowicz-Pacanowska Ewa |
| 4. Antolak Artur | 68. Czetwertyńska Małgorzata | 132. Hołoszkiewicz Tomasz |
| 5. Antoszek Zbigniew | 69. Czulak-Cyskowska Jadwiga | 133. Hrycek Antoni |
| 6. Arendt Jerzy | 70. Czyż Wojciech | 134. Huszno Bogusław |
| 7. Bachowska Elżbieta | 71. Dadan Jacek | 135. Huzarski Tomasz |
| 8. Badura Waclaw | 72. Dadlez Michał | 136. Ignaszak-Szczepaniak Magdalena |
| 9. Bakula-Zalewska Elwira | 73. Daroszewski Jacek | 137. Irzyniec Tomasz |
| 10. Bałszan-Kowalska Izabela | 74. Dąbek Andrzej | 138. Izbicka Maria |
| 11. Bandurska-Stankiewicz Elżbieta | 75. Dąbkowska-Huć Anna | 139. Izdebska-Straszak Grażyna |
| 12. Bar-Andziak Ewa | 76. Dąbrowski Michał | 140. Jabłoński Sławomir |
| 13. Baranowski Marek | 77. Demidchik E.P. | 141. Jakubiak-Wielganowicz Magdalena |
| 14. Barczyński Marcin | 78. Dobrowolska-Wiciak Barbara | 142. Jamski Jerzy |
| 15. Bartkowiak Elżbieta | 79. Doleżał-Ołtarzewska Katarzyna | 143. Janczarska Danuta |
| 16. Bauman-Antczak Aleksandra | 80. Dolińska Barbara | 144. Janiak Adam |
| 17. Bażowski Piotr | 81. Domagała Wenancjusz | 145. Janicka-Jedyńska Małgorzata |
| 18. Bednarska-Czerwińska Anna | 82. Drabik Grażyna | 146. Janus Grzegorz |
| 19. Bednarski Piotr | 83. Drac-Kaniewska Jadwiga | 147. Januszek-Trzciakowska Aleksandra |
| 20. Berkowski Sławomir | 84. Dubińska-Walczak Adrianna | 148. Januszewicz Andrzej |
| 21. Bichalski Wojciech | 85. Duława Jan | 149. Januszewski Krzysztof |
| 22. Biczysko Wiesława | 86. Durajczyk Halina | 150. Jaroszewicz Sławomir |
| 23. Bidzińska Bożena | 87. Dyaczyńska-Herman Anna | 151. Jarząb Barbara |
| 24. Bielnik Krystyna | 88. Dyaczyński Michał | 152. Jarzębski Michał |
| 25. Bieniec Maria | 89. Dymalska-Kubasza Lidia | 153. Jasiński Wojciech |
| 26. Bienioszek Marek | 90. Dziadoń-Wietrzny Alicja | 154. Jaskólski Mariusz |
| 27. Biernat Wojciech | 91. Dziatkowiak Hanna | 155. Jassem Jacek |
| 28. Bisz Dariusz | 92. Dzięcioł Janusz | 156. Jastrzębska Helena |
| 29. Błoch Paweł | 93. Dzik Tomasz | 157. Jeleń Michał |
| 30. Błoch-Kobiela Barbara | 94. Dziuba Ireneusz | 158. Jeleń Barbara |
| 31. Bochenek Stanisław | 95. Elias Roman | 159. Jeż Waclaw |
| 32. Bogdańska Magdalena | 96. Faryna Jan | 160. Jeżewska Grażyna |
| 33. Bohdanowicz-Pawlak Anna | 97. Ferenc Tomasz | 161. Jędrzejczak Tomasz |
| 34. Bojdoł Mariola | 98. Fikus Magdalena | 162. Jędrzejuk Diana |
| 35. Bolko Paweł | 99. Foltyn Wanda | 163. Jochymowski Cezary |
| 36. Borawski Jacek | 100. Franek Edward | 164. Juda Tomasz |
| 37. Borkowska Urszula | 101. Fronio Grażyna | 165. Juraniec Olga |
| 38. Borowiecki Andrzej | 102. Gabryelewicz Maria Barbara | 166. Jurecka-Lubieniecka Beata |
| 39. Borowska Małgorzata | 103. Garszel Anna | 167. Just Marek |
| 40. Borys Władimir | 104. Gasińska Teresa | 168. Juzwa Julia |
| 41. Bręborowicz Jan | 105. Gawlik Aneta | 169. Kadyła Bohdan |
| 42. Bręborowicz Danuta | 106. Gejsler Gabriela | 170. Kajdaniuk Dariusz |
| 43. Bruszevska Elżbieta | 107. Gembicki Maciej | 171. Kajor Maciej |
| 44. Brzeziński Jan | 108. Gietka-Czernel Małgorzata | 172. Kalicka Kasperczyk Anna |
| 45. Bulińska-Głownia Małgorzata | 109. Godlewska Paulina | 173. Kałużny Józef |
| 46. Buła Grzegorz | 110. Gołąb Tomasz | 174. Kamiński Henryk |
| 47. Buntner Barbara | 111. Gontkowska Małgorzata | 175. Kamiński Grzegorz |
| 48. Burska Eliza | 112. Górnicka Barbara | 176. Kamiński Michał |
| 49. Buziak-Bereza Monika | 113. Górka Danuta | 177. Kaniewski Marek |
| 50. Cekański Adam | 114. Grabiński Marek | 178. Kapuśniak Ewa |
| 51. Chelmiński Zbigniew | 115. Grabowski Piotr | 179. Karbownik Małgorzata |
| 52. Chmielnik Ewa | 116. Grochowski Paweł | 180. Karwowska Anzelmina |
| 53. Chorąży Mieczysław | 117. Grodecka-Gazdecka Sylwia | 181. Kasner Bożena |
| 54. Chosia Maria | 118. Gross-Tyrkin Ewa | 182. Kasner-Krupa Iga |
| 55. Chrzanowski Grzegorz | 119. Gruca Zbigniew | 183. Kasperlik-Załuska Anna |
| 56. Chyczewski Lech | 120. Gryczyńska Maria | 184. Kaszuba Barbara |
| 57. Cichoń Stanisław | 121. Gryglewski Grzegorz | 185. Kaznowska Ewa |
| 58. Cierpka Elżbieta | 122. Grzeszczak Władysław | 186. Kierat-Pająk Aleksandra |
| 59. Ciołkosz Irena | 123. Grzywa Marek | 187. Kinałska Ida |
| 60. Ciszek-Doniec Violetta | 124. Gubała Elżbieta | 188. Kisiel Teresa |
| 61. Ciubra-Niczewska Ewa | 125. Gwóźdź Elżbieta | 189. Klajnowicz Janusz |
| 62. Cogiel Teresa | 126. Halska-Kaczmarek Agnieszka | 190. Klepacka Teresa |
| 63. Czajeczki Krzysztof | 127. Haloń Agnieszka | 191. Kluge Przemysław |
| 64. Czarniecka Agnieszka | 128. Handkiewicz-Junak Daria | 192. Kobyłański Zbigniew |

*Wszystkich zainteresowanych prosimy o kontakt z sekretariatem PGNE — tel. 032 278 93 39

193. Koehler Brygida
 194. Kokocińska Danuta
 195. Kokot Franciszek
 196. Kokot Michał
 197. Komorowski Jan
 198. Konarska Liliana
 199. Konturek Aleksander
 200. Koperski Łukasz
 201. Kordek Radzisław
 202. Korman Eugeniusz
 203. **Kos-Kudła Beata**
 204. Kossak Jerzy
 205. Kowalczyk Andrzej
 206. Kowalczyk-Sobkowiak Krystyna
 207. Kowalska Aldona
 208. Kozera Jarosław
 209. Kozik Wojciech
 210. Koziół Henryk
 211. Kozler-Borowska Anna
 212. Kozłowicz Gudzińska Izabella
 213. Krajewska Jolanta
 214. Kralkowski Krzysztof
 215. Król Aleksandra
 216. Królicki Leszek
 217. **Krzyżanowska-Świniarska Barbara**
 218. Kubacki Janusz
 219. Kubinvi Josef
 220. Kubisiak Krzysztof
 221. Kucharska Anna
 222. Kucharz Eugeniusz
 223. Kucharzewski Marek
 224. Kukulka Aleksandra
 225. Kulawik Grażyna
 226. **Kulig Andrzej**
 227. Kułakowski Andrzej
 228. Kumorowicz-Kopiec Małgorzata
 229. Kupryjańczyk Jolanta
 230. Kurek Wacława
 231. Kurkowska Maria
 232. Lachowicz Anna
 233. Lampe Paweł
 234. **Lange Dariusz**
 235. Leśkow Elżbieta
 236. Leśniak Irena
 237. Lewandowska Anna
 238. Lewczuk Anna
 239. **Lewiński Andrzej**
 240. Lewy-Trenda Iwona
 241. Liebchart Maria
 242. Ligaj Marcin
 243. Listewnik Maria
 244. Lubiński Jan
 245. Lustawski Franciszek
 246. Łaba Maria
 247. Łachiński Andrzej
 248. Łaskiewicz Joanna
 249. Ławniczek Tomasz
 250. **Łącka Katarzyna**
 251. Łebek-Bielecka Halina
 252. Łebkowska Urszula
 253. Łojko Ewa
 254. Łomna-Bogdanov Elżbieta
 255. Madej Katarzyna
 256. Madej Stefan
 257. Magierowski Jacek
 258. **Majewski Przemysław**
 259. Majewski Tadeusz
 260. Majewski Tomasz
 261. Majkowski Jan
 262. Makarewicz Jacek
 263. Maksymiuk Beata
 264. Malinowska Małgorzata
 265. Malecka-Tendera Ewa
 266. Mankowski Przemysław
 267. Manuszewska-Jopek Ewa
 268. Marcisz Czesław
 269. Marek Bogdan
 270. Marszałek Andrzej
 271. Matejkowska Maria
 272. Matonóg Roman
 273. Mazur Franciszek
 274. Mazurek Urszula
 275. Mazuryk Roman
 276. Mercik Dariusz
 277. Mężyk Zbigniew
 278. Michalik Barbara
 279. Michalski Andrzej
 280. Miciński Piotr
 281. Mielecka-Kinzel Małgorzata
 282. Mikosiński Sławomir
 283. Milewicz Andrzej
 284. Modrzewski Tadeusz
 285. Morton Marcin
 286. Mucha Zbigniew
 287. Muchacka Małgorzata
 288. Musiatowicz Bogusław
 289. Najmiec-Byrska Bożena
 290. Nasiek Maja
 291. Nasierowska-Guttmejer Anna
 292. **Nauman Janusz**
 293. Nauman Alicja
 294. Nedveckaite Tatjana
 295. **Niedziela Marek**
 296. Niemiec Andrzej
 297. Nikiel Barbara
 298. Nikliński Jacek
 299. Nogal Paweł
 300. Nosowicz Wojciech
 301. Nowacki Marek
 302. Nowak Andrzej
 303. Nowak Irena
 304. Nussbeutel Joanna
 305. Oczkowska Urszula
 306. Olearczyk-Nycz Urszula
 307. Olejek Anita
 308. Olszanecka-Glinianowicz Magdalena
 309. Olszewski Włodzimierz
 310. Osikowska Maria
 311. Ostrowska Zofia
 312. Ostrowski Kazimierz
 313. Otto M.
 314. Owiński Wojciech
 315. Pabis Dariusz
 316. Paczkowska-Wrońko Elżbieta
 317. Padrela-Gilowska Teresa
 318. Pająk Jacek
 319. Pałyga Iwona
 320. Pankowski Juliusz
 321. Pasieka Zbigniew
 322. Paszko Zygmunt
 323. Patera Janusz
 324. Pelan-Gondek Elżbieta
 325. Peszel-Barlik Marta
 326. Piasek Piotr
 327. Piątkowska Ewa
 328. Pierzchała Władysław
 329. Pikiel Leonard
 330. Płoszynska Barbara
 331. Podgajny Zbigniew
 332. Podwiński Antoni
 333. Poloczek Ryszard
 334. Poloński Lech
 335. **Pomorski Lech**
 336. Poręba Ryszard
 337. Pożakowska-Żółcińska Beata
 338. Prawń Ireneusz
 339. **Prokurat Andrzej**
 340. Przybylik Mazurek Elwira
 341. Przytuła Ewa
 342. Ptaszyński Konrad
 343. Puch Zbigniew
 344. Radecki Zbigniew
 345. Ramos-Wackerman Anna
 346. Ratkegel Sylwia
 347. Ratyńska Marzena
 348. Rekowski-Pieczyrak Danuta
 349. Richter-Hrycyszyn Joanna
 350. Rogula Tomasz
 351. Romer Tomasz
 352. Roskosz Józef
 353. Rosłonowska Elżbieta
 354. Roszkiewicz Andrzej
 355. Rólski Michał
 356. Różewska Danuta
 357. Rudzki Marek
 358. Rudzki Zbigniew
 359. Rutkowska-Siennicka Danuta
 360. Rutkowski Antoni
 361. Rymkiewicz Kluczyńska Barbara
 362. Ryszka Florian
 363. Ryś Janusz
 364. Rzempoluch Ewa
 365. Rzeszutko Wojciech
 366. Rzeszutko Marta
 367. Sacher Aleksander
 368. Sapiężko Jan
 369. Sauer Grażyna
 370. Servetnyk Marta
 371. Sewerynek Ewa
 372. Shafie Danuta
 373. Sicińska-Werner Teresa
 374. Siedlecki Janusz
 375. Siekierzyński Maksymilian
 376. Sielski Jarosław
 377. Siemińska Lucyna
 378. Sierocińska-Sawa Jadwiga
 379. Sikora Katarzyna
 380. Sikora Jerzy
 381. Sirko Izabella
 382. Skałba Piotr
 383. Skinderowicz Ewa
 384. Skoneczny Marek
 385. Skotnicki Marek
 386. Skrobisz Jerzy
 387. Skrzypulec Violetta
 388. Słapa Rafał
 389. Słomian Urszula
 390. Słowiaczek Marian
 391. Słusznik Janusz
 392. Smoczyńska Wiesława
 393. Smok-Ragankiewicz Anna
 394. Smolira Wiesława
 395. Sosnowski Grzegorz
 396. **Sowiński Jerzy**
 397. **Sporny Stanisław**
 398. Stachlewska Nasfeter Elżbieta
 399. Stachura Jerzy
 400. Staigis Paweł
 401. Stańczyk Jerzy
 402. Starzewski Jacek

403. Starzyk Jerzy
404. Stawny Bolesław
405. Steffen Jan
406. Stęchły Tomasz
407. Stojcev Zoran
408. Straszecka Joanna
409. Strzelczyk Janusz
410. Sworczak Krzysztof
411. Sycz Kinga
412. **Sygut Jacek**
413. Syrenicz Anheli
414. Szczechowski Krzysztof
415. Szcześniak Anna
416. Szeliga Monika
417. Szerszeń Jolanta
418. Szkliniarz Jolanta
419. Szpor Joanna
420. Szramek-Urbaniak Anna
421. **Szybiński Zbigniew**
422. Szymborska Małgorzata
423. Szymczak Jadwiga
424. Szymkowiak Jacek
425. Śliwa Franciszek
426. Śliwiński Adam
427. Świder Grzegorz
428. Świecka-Frydrysiak Bogusława
429. Tiszler Adam
430. Titi San
431. Tomaszewicz-Kubasik Halina
432. Tomaszewski Witold
433. Tomkalski Tomasz
434. Trawiński Jerzy
435. Trejster Ewa
436. Trepka Sławomir
437. Turowicz Agnieszka
438. Turska-d'Amico Maria
439. Tuziak Tomasz
440. Ulman-Włodarz Izabela
441. Vovk Volodymir
442. Walenta Tomasz
443. Waler Janusz
444. Waligórska Agata
445. Walkowska-Stelmańska Ewa
446. Waloszczyk Piotr
447. Waniczek Dariusz
448. Warakowski Piotr
449. **Wasiutyński Aleksander**
450. Wawrzyniak Leszek
451. Wenglorz Lidia
452. Węgier Anna
453. Wideryńska Ewa
454. Wieczorek Mirosław
455. Wieliczko Wiesława
456. Wiencek-Weiss Alina
457. Wierzchowski Wojciech
458. Więcek Andrzej
459. Więclaw Barbara
460. Wilczok Tadeusz
461. Wilczyńska E.
462. Wilczyński G.
463. Wilk Janusz
464. Wilk Violetta
465. Willman Iwona
466. **Włoch Jan**
467. Włodarczyk Barbara
468. Wojciechowska Urszula
469. Wojnowski Tadeusz
470. Wojtyczka Barbara
471. Wołoszyn Alina
472. Woźniak Wojciech
473. Woźniak Aldona
474. Wójcik Andrzej
475. Wójtowicz Mariusz
476. Wyciszok-Dokrzewska Beata
477. Wygoda Zbigniew
478. Wyrwas-Belz Urszula
479. Wysocka Barbara
480. Wysocki Maciej
481. Wystrychowski Antoni
482. Wywiał Renata
483. Zahorska-Markiewicz Barbara
484. Zajęcki Wojciech
485. Zapala Andrzej
486. Zasepa Andrzej
487. Zdun Dariusz
488. Zembala-Nożyńska Ewa
489. Zembrzycki Krzysztof
490. Zemczak Anna
491. Zemła Brunon
492. Zgliczyński Stefan
493. **Zgliczyński Wojciech**
494. Ziaja Krzysztof
495. Zielińska Pająk Ewa
496. Ziemnicka Katarzyna
497. Zięba Małgorzata
498. Ziora Katarzyna
499. Ziółkowski Adam
500. Zonenberg Anna Brygida
501. Zubelewicz-Szkodzińska Barbara
502. Zygadło-Mylik Maria
503. Żak Teresa
504. Żeromski Jan
505. Żwirska-Korczała Krystyna
506. Żyła Zofia Grażyna