

## SESJA I

### S 0.1. Polskie zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (GEP NET)

#### *Polish diagnostic and therapeutic guidelines in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP NET)*

**Beata Kos-Kudła**

*Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii ŚAM, Zabrze*

Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych (PSGN) została powołana w celu integracji działań specjalistów różnych dziedzin medycyny: endokrynologii, gastroenterologii, chirurgii, onkologii, medycyny nuklearnej i patomorfologii, zajmujących się problematyką nowotworów neuroendokrynnych. Działalność tej grupy ma ułatwić wdrażanie nowoczesnych metod diagnostycznych i terapeutycznych u chorych z guzami neuroendokrynnymi oraz współpracę naukową i dydaktyczną. Owocem pracy Rady Ekspertów PSGN są „Polskie zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (GEP NET)”. Przedstawiają one ogólne zasady postępowania w diagnostyce histopatologicznej, biochemicznej i obrazowej oraz metody leczenia tych nowotworów w realiach opieki medycznej naszego kraju.

Podkreślają one wagę diagnostyki patomorfologicznej w GEP NET w ustaleniu rozpoznania guza pierwotnego lub jego przerzutów na podstawie obowiązującej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2000 roku, co ma istotne znaczenie w wyborze optymalnej metody leczenia.

W celu postawienia właściwego rozpoznania guzów GEP zaleca się ocenę czynności hormonalnej na podstawie oznaczeń biochemicznych swoistych i nieswoistych markerów dla poszczególnych NET. Standardem w diagnostyce obrazowej GEP NET jest stosowanie metod anatomicznych (USG, TK, MRI) i czynnościowych (scyntygrafia receptorów somatostatynowych oraz coraz częściej PET) łącznie, gdyż pojedyncze techniki nie wykazują wystarczającej czułości i swoistości dla guzów neuroendokrynnych. Podkreśla się też rolę ultrasonografii endoskopowej (EUS), jak i klasycznej endoskopii w ustaleniu właściwego rozpoznania.

W postępowaniu terapeutycznym podstawowe znaczenie przypisuje się leczeniu chirurgicznemu: radykalnemu — z intencją wyleczenia i paliatywnemu — mającemu na celu poprawę jakości życia chorych z GEP NET.

Zakres metod leczenia chirurgicznego jest szeroki (od endoskopowej polipektomii po rozległe zabiegi na układzie pokarmowym: gastrektomia, pankreatektomia, hepatektomia, kolektomia) i uzależniony od typu nowotworu. Leczenie takie powinno być prowadzone w ośrodkach wysokospecjalistycznych.

Całkowite usunięcie chirurgiczne zmiany nowotworowej jest najczęściej niemożliwe do przeprowadzenia z powodu rozsiewu choroby w momencie postawienia diagnozy, dlatego korzystamy z innych metod leczenia.

Rodzaj zastosowanego leczenia farmakologicznego zależy od manifestowanych objawów, zaawansowania choroby, histologicznych cech guza oraz obecności receptorów somatostatynowych. Podstawową rolę w leczeniu farmakologicznym hormonalnie czynnych guzów GEP odgrywają analogi somatostatyny (SST). W przypadkach zaawansowanych postaci guzów GEP, gdy nie udaje się uzyskać kontroli objawów klinicznych i wzrostu guza nowotworowego ucieka się do innych form leczenia, wśród których wymienia się

leczenie interferonem  $\alpha$  lub łączoną terapię analogami SST i interferonem  $\alpha$  (bioterapia). Chemioterapia powinna być zarezerwowana dla nieoperacyjnych lub przerzutowych nowotworów trzustki oraz niskodojrzałych NET. Leczenie radioizotopowe znakowanymi analogami somatostatyny jest obiecującą formą terapii, będącą przedmiotem intensywnych badań klinicznych, przeprowadzaną w wyspecjalizowanych ośrodkach.

### S I.1. State of the art lecture: new TNM classification in GEP NET

**Guido Rindi**

*Dipartimento di Patologia e Medicina di Laboratorio, Università di Parma, Italy*

The (neuro)endocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract originate from cells of the diffuse (neuro)endocrine system (DNES). 14 different endocrine cell types are characterized as producing a wide range of hormones and bioactive molecules and display a type-specific regional distribution. Endocrine tumor cells are largely similar in phenotype and distribution to their normal counterpart. The assessment of the endocrine nature of tumor cells is based on the identification of markers of endocrine differentiation, including chromogranin A, of large dense core vesicles, and synaptophysin, of small synaptic like vesicles. Useful cytosol antigens are the neuron-specific enolase (NSE) and the protein gene product 9.5 (PGP 9.5). Specific neuroendocrine markers correspond to the hormonal product of the endocrine cell type.

The current WHO classification provides a common definition frame and specific clinicopathological classifications according to tumor anatomical location. Two major tumor categories are identified according to histology and tumor cell differentiation: 1) well-differentiated tumors/carcinomas (also known as carcinoids); 2) poorly differentiated carcinomas. While for poorly differentiated carcinomas a poor prognosis is implicit, predicting the behavior of well-differentiated tumors/carcinomas is problematic. The following criteria were adopted by the current WHO classification: evidence of metastasis; invasion of muscularis propria/fat tissue/nearby organs; differentiation status; size; angioinvasion; hormonal syndrome; Ki-67 index. The cut-offs for some of these variables vary according to tumor anatomical location.

To integrate the WHO classification, a new grading system was recently proposed for foregut tumors based on mitotic count and Ki-67 index as follows: G1, mitotic count < 2 per 10 high power field (HPF) and/or  $\leq 2\%$  Ki-67 index; G2, mitotic count 2–20 and/or 3–20% Ki-67 index; G3, mitotic count > 20 per 10 HPF and/or > 20% Ki-67 index. To allow a practical patients' stratification a TNM proposal was also formulated for foregut endocrine tumors. According to the current TNM format, for tumor (T) sizes, T1 were those defined by the WHO classification for „benign behavior” tumors, T2 for tumors of „uncertain behavior” (when available) and T3 and T4 for deeply invasive tumors according to site-specific features. Lymph-node (N) and distant metastasis (M) were defined as absent (N0 or M0) or present (N1 or M1). Accordingly a staging system was proposed, with stage I for NET tumors with limited growth, stage II for larger or more invasive tumors though in absence of metastases, stage III for tumors invading the surrounding structures or with loco-regional metastases and stage IV implying distant metastases. Both grading and TNM proposals have to be validated by future clinicopathological work.

## S I.2. State of the art lecture: pitfalls in the diagnosis and management of insulinoma

**Wouter de Herder**

*Department of Internal Medicine, Section of Endocrinology, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands*

Insulinomas are the most common functioning endocrine tumors of the pancreas, with an estimated incidence at 1–3 per million. There is an age-specific incidence peak in the fifth decade of life and the incidence is slightly higher in women than in males. Approximately 10% are multiple, less than 10% can be malignant, and 5–10% are associated with the MEN-I syndrome. These latter tumors are usually multiple and can be malignant in up to 25% of cases.

After initial recognition of the key symptoms, careful laboratory testing, sophisticated imaging and eventually meticulous surgery follows in most cases.

Hypoglycemic symptoms can be grouped into those resulting from neuroglycopenia and those resulting from the autonomic nervous system because occasionally symptoms are not specific and insulinoma can mimic several pathological conditions, a broad differential diagnosis should be considered. But, major distinction should be made between patients with insulinoma and noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia (NIPHS).

The diagnosis of insulinoma can be absolutely established using the following 6 tight criteria:

- documented blood glucose levels  $\leq 2.2$  mmol per liter ( $\leq 40$  mg per deciliter);

- concomitant insulin levels  $\geq 6 \mu\text{U}$  per liter ( $\geq 36$  pmol per liter;  $\geq 3 \mu\text{U}$  per liter by ICMA);
- C-peptide levels  $\geq 200$  pmol per liter;
- proinsulin levels  $\geq 5$  pmol per liter;
- $\beta$ -Hydroxybutyrate levels  $\leq 2.7$  mmol per liter;
- absence of sulfonylurea (metabolites) in the plasma and/or urine.

Further controlled testing includes the 72-hour fast, which is the gold standard for establishing the diagnosis of insulinoma. When the patient develops symptoms and the blood glucose levels are  $\leq 2.2$  mmol per liter ( $\leq 40$  mg per deciliter), blood is also drawn for C-peptide, proinsulin and insulin. Failure of appropriate insulin suppression in the presence of hypoglycemia substantiates an autonomously secreting insulinoma.

The three most useful modalities are: gadolinium-enhanced dynamic magnetic resonance imaging (MRI), 3-phase computed tomography (CT), and endoscopic ultrasound. Invasive techniques such as selective celiac and mesenteric arteriography, venography and venous sampling are progressively being abandoned, and together with somatostatin receptor imaging and positron emission tomography (PET) with  $^{11}\text{C}$ -5-hydroxytryptophan (5-HTP) as tracer (HTP-PET) or  $^{11}\text{C}$ -I-DOPA (DOPA-PET) should be considered as complementary techniques for specific indications.

At operation, the entire pancreas is explored. In the presence of the MEN-I genotype, multiple tumors have to be excluded. Tumor enucleation is preferred.

It is evident that a multidisciplinary team approach for insulinoma prevails.

## SESJA II

### S II.1. State of the art lecture: pharmacotherapy in GEP NET — current and future directions

**Philippe Ruszniewski**

*Service de Gastro-Entérologie, Hôpital Beaujon, Clichy, France*

### S II.2. New trials in GEP tumors and their application to clinical practice

**Bertram Wiedenmann**

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

In the last two years, several new trials have been presented in abstract form at the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), as well as also recently as full papers. These trials include new drug targets such as EGF and VEGF receptors, signal molecules of the m-TOR pathway, as well as new chemotherapeutic agents. Data from phase II trials using gefitinib and sunitinib in patients with progressive neuroendocrine tumor disease and a phase II study evaluating temozolomide and bevacizumab in metastatic neuroendocrine carcinomas will be presented. Furthermore, in patients with advanced neuroendocrine tumor disease, a phase II study of RAD-001 in combination with octreotide will be presented. Finally, data on a combination therapy including oxaliplatin, together with 5-fluorouracil plus folinic acid (FOLFOX-4) will be presented for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas.

## SESJA III

### S III.1. Guzy neuroendokrynne typu *foregut* — zasady postępowania diagnostycznego i terapeutycznego

#### *Foregut neuroendocrine tumors — guidelines for the diagnostic and therapeutic procedures*

Bogdan Marek

Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii, ŚAM, Zabrze  
II Oddział Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, WSS nr 3, Rybnik

Guzy neuroendokrynne (NET, *neuroendocrine tumors*) stanowią rzadką, heterogenną grupę nowotworów, wywodzących się z komórek endokrynych rozproszonych w całym organizmie człowieka i tworzących rozlany system endokryny. Guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP, *gastroenteropancreatic tumors*) stanowią 70% wszystkich guzów NET oraz 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego. Występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn, najwyższa zapadalność przypada na 6. dekadę życia. Mogą być hormonalnie czynne bądź nieczynne. Ze względu na pochodzenie embrionalne dzielą się na guzy pochodzące z początkowego (*foregut*), środkowego (*midgut*) i końcowego (*hindgut*) odcinka cewy jelitowej.

Guzy neuroendokrynne pochodzące z początkowego odcinka przełyka zlokalizowane mogą być w żołądku, dwunastnicy, trzustce, płucach i grasicy.

Wśród guzów NET żołądka wyróżniamy 3 typy: skojarzony z przewlekłym zanikowym zapaleniem żołądka, z zespołem Zollingera-Ellisona w MEN-1 oraz sporadyczny. W diagnostyce lokalizacyjnej tych guzów przydatne są przede wszystkim gastroscopia połączona z biopsją, ale również USG, EUS, TK, MRI, SRS. Spośród diagnostycznych badań biochemicznych należy wymienić: CgA (typ 3), gastrynę oraz 5-HIAA. Leczeniem z wyboru jest bądź to usunięcie polipów endoskopowo lub chirurgicznie (w typie 1 i 2), bądź gastrektomia z usunięciem węzłów chłonnych (w typie 3). W farmakoterapii analogi somatostatyny mogą indukować regresję choroby w typie 1 i 2. W typie 3 najczęściej stosowana chemioterapia to streptozotocyna i 5-fluorouracyl/doksorubicyna. Opisywane są też próby stosowania interferonu alfa.

Guzy NET dwunastnicy są na ogół dobrze zróżnicowane, wywodzą się z komórek wydzielających gastrynę, somatostatynę lub serotoninę. Diagnostyka lokalizacyjna: wykorzystanie endoskopii z biopsją, EUS, TK, MRI, SRS. W diagnostyce biochemicznej użyteczne jest oznaczenie CgA oraz specyficznych markerów: gastryny, kalcytoniny, somatostatyny oraz 5-HIAA. Małe guzy dwunastnicy usuwane są drogą endoskopową, większe — poprzez operacje Whippla. Stosowanie analogów somatostatyny jest uzasadnione w przypadkach obecności zespołów hormonalnych. W postaciach zaawansowanych, z przerzutami stosuje się systemową chemioterapię (streptozotocyna, 5-fluorouracyl/doksorubicyna lub cisplatyna i etopozyd) oraz interferon alfa.

Spośród guzów NET trzustki nieczynne hormonalnie stanowią około 50%, pozostałe to *insulinoma*, *gastrinoma*, *VIPoma*, *glukagonoma* oraz *somatostatinoma*. Część z nich skojarzonych jest z zespołem MEN-1. Diagnostyka lokalizacyjna tych guzów opiera się przede wszystkim na EUS z biopsją i USG śródoperacyjnym. Mniejszą czułość diagnostyczną wykazują TK, MRI, MRI-angiografia czy SRS. W diagnostyce biochemicznej przydatne są oznaczenia CgA, PP oraz specyficznych markerów hormonalnych: gastryna, insulina,

C-peptyd, VIP, glukagon, somatostatyna. Leczeniem z wyboru jest radykalne postępowanie chirurgiczne łącznie z usunięciem przerzutów zlokalizowanych w wątrobie. Analogi somatostatyny u chorych z objawami zespołów hormonalnych są lekami pierwszego rzutu. Inną możliwością stanowi leczenie interferonem alfa. W zaawansowanych przypadkach stosuje się chemioterapię, embolizację tętnic obwodowych połączoną z chemioterapią, miejscową radioterapię ablacyjną, krioterapię, terapię radionuklidową, terapię eksperymentalne.

### S III.2. Prezentacja przypadku — NET żołądka

Wanda Foltyn<sup>1</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>1</sup>, Anna Zemczak<sup>1</sup>, Bogdan Marek<sup>2</sup>, Dariusz Kajdaniuk<sup>2</sup>, Małgorzata Borowska<sup>1</sup>, Maciej Kajor<sup>3</sup>, Andrea d'Amico<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii i <sup>2</sup>Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii, Zabrze, ŚAM, Katowice,

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Patomorfologii ŚAM, Katowice,

<sup>4</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Instytut Onkologii, Gliwice

**Wstęp.** Wzrost zainteresowania guzami neuroendokrynnymi żołądka, obserwowany w ciągu ostatnich lat jest następstwem zwiększonej ich wykrywalności w związku z szerokim dostępem do badań endoskopowych. Nowotwory te mają najczęściej postać dobrze zróżnicowanych, nieczynnych hormonalnie, wolno rosnących guzów, wywodzących się z komórek ECL (*enterochromaffin-like cells*). Często wykazują związek z przewlekłą hipergastrynemią, zarówno pierwotną (zespół Zollingera-Ellisona), jak i wtórną (przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka). Mogą występować sporadycznie u osób z prawidłowym stężeniem gastryny. Rzadziej guzy neuroendokrynne żołądka mają postać słabo zróżnicowanych, drobno-komórkowych raków endokrynych o dużej złośliwości.

**Opis przypadku.** Prezentujemy przypadek guza neuroendokrynnego żołądka u 55-letniej kobiety z wieloletnim bielactwem i niedokrwistością z niedoboru żelaza, będącą następstwem obfitych krwawień miesięcznych. W 2004 roku pojawiły się u chorej nowe dolegliwości w postaci objawów dyspeptycznych, piekącego bólu w obrębie błon śluzowych jamy ustnej, pogrubienia błony śluzowej języka oraz dyskomfortu w nadbrzuszu. Mimo wyrównania stężenia żelaza w surowicy stwierdzono pogłębiającą się niedokrwistość. Diagnostyka hematologiczna wykazała obecność choroby Addisona Biermera (odnowa megaloblastyczna szpiku, niskie stężenie witaminy B<sub>12</sub> w surowicy oraz obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi wewnętrznemu Castle'a). Włączono leczenie parenteralne witaminą B<sub>12</sub>, uzyskując normalizację obrazu krwi obwodowej. Z uwagi na utrzymujące się objawy dyspeptyczne wykonano gastroscopię (2005 r.) i stwierdzono obecność 3 polipów w dnie i trzonie żołądka (2 małe przysadiste polipy wielkości 3 i 4 mm oraz 1 duży polip na szerokiej podstawie wielkości 30 mm). Wykonano zabieg endoskopowej polipektomii. W badaniu histopatologicznym i immunohistochemicznym wykazano obecność guza neuroendokrynnego (chromogranina A (+), synaptofizyna (+), Ki 67 < 2%) w jednym z małych polipów. Pozostałe 2 polipy miały charakter zmian hiperplastycznych. W wywiadzie brak objawów zespołu rakowiaka. W badaniach biochemicznych stwierdzono podwyższone stężenie gastryny (1303 μj/ml, zakres referencyjny 28–125 μj/ml) i chromograniny A (33,41 j/l, zakres referencyjny 2–18 j/l) oraz prawidłowe stężenie serotoniny w surowicy

i prawidłowe wydalanie kwasu 5-hydroksyindoloocetowego z moczem. Wykluczono istnienie zespołu MEN-1 na podstawie prawidłowych stężeń hormonów przysadki i obwodowych gruczołów wydzielania wewnętrznego. W tomografii komputerowej klatki piersiowej ujawniono w płucach obecność kilku struktur drobno-guzkowych (2–3 mm), położonych śródmiąższowo i podopłucnowo oraz powiększone węzły chłonne w okolicy tchawicy i w oknie aortalno-płucnym, co budziło podejrzenie rozsiewu procesu nowotworowego. W scyntygrafii receptorów somatostatynowych ( $^{99}\text{Tc}$  Tectreotyd) nie uwidoczono ognisk patologicznego gromadzenia znacznika w obrębie klatki piersiowej, stwierdzono natomiast ognisko gromadzenia znacznika w nadbrzuszu po stronie lewej, mogące odpowiadać fizjologicznemu gromadzeniu znacznika w poprzeczniczy lub też zmianie w ścianie żołądka. W pozostałych badaniach obrazowych (TK jamy brzusznej, kolonoskopia oraz USG tarczycy) nie wykazano patologii. Na tym etapie diagnostycznym ustalono rozpoznanie: Dobrze zróżnicowany guz endokryny żołądka — typ 1. Choroba Addisona-Biermera. Zaplanowano dalsze postępowanie diagnostyczne, mające na celu ustalenie charakteru zmian w płucach.

### Neuroendocrine tumor of the stomach — case report

Wanda Foltyn<sup>1</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>1</sup>, Anna Zemczak<sup>1</sup>,  
Bogdan Marek<sup>2</sup>, Dariusz Kajdaniuk<sup>2</sup>, Małgorzata Borowska<sup>1</sup>,  
Maciej Kajor<sup>3</sup>, Andrea d'Amico<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology and <sup>2</sup>Division of Pathophysiology, Department of Pathophysiology and Endocrinology Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice,

<sup>3</sup>Department of Pathology, Medical University of Silesia, Katowice

<sup>4</sup>Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch

**Introduction.** The interest in neuroendocrine tumors (NET) of the stomach has been amplified recently, as a consequence of the increase in detection of gastric tumor due to widespread availability of upper gastrointestinal endoscopy. Most of these tumors are well-differentiated, non-functioning, and slowly growing. Usually, they are derived from enterochromaffin-like cells (ECL), secondary to hypergastrinaemia, related to atrophic gastritis or Zollinger-Ellison syndrome. Some of well-differentiated neuroendocrine gastric tumors appear sporadically, independently of gastrin level. Poorly differentiated small-cell, endocrine carcinomas are relatively rare. **Case report.** We are presenting a case of a neuroendocrine tumor of the stomach in a 55-year-old woman with a long-standing vitiligo and iron deficiency anaemia as a result of a heavy menstrual

bleeding. In 2004, new symptoms appeared, in the form of dyspeptic symptoms, an oral mucosa burning pain, a thickening of the tongue and discomfort in the upper abdomen. Despite of the serum iron level normalization, the progression of anemia was observed. Haematological investigation revealed pernicious anemia (megaloblastic changes in bone marrow, the low serum level of vitamin B12, the presence of Castle's intrinsic factor antibodies). Gastroscopy showed atrophic gastritis and 3 polyps (3, 4 and 30 mm) located in the fundus of the stomach. One of small polyps (4 mm) was recognized as well differentiated neuroendocrine tumor (chromogranin A (+), synaptophysin (+), Ki 67 < 2%), the others were identify as hyperplastic lesions. There were no signs and symptoms of neuroendocrine tumor. Plasma chromogranin A (CgA) and serum gastrin levels were elevated, whereas urinary 5-hydroksyindoloacetic acid (5-HIAA) and serum serotonin level were in the normal range. The mutiely neuroendocrine neoplasia type 1 (MEN-1) was excluded. Computed tomography detected micronodules (2–3 mm) in the lungs and enlarged peritracheal lymph nodes, which were considered as metastatic lesions. Somatostatin receptor scintigraphy ( $^{99m}\text{Tc}$  Tectreotide) did not show increase uptake of tracer in chest, however it was found non specific tracer uptake in upper abdomen (physiological tracer uptake in colon lumen or lesion in stomach wall). At this stage of diagnostic process the following diagnosis was established: Well-differentiated neuroendocrine tumor of the stomach type 1. Pernicious anaemia.

Further investigation will be undertaken to explain the origin of micronodules in the lungs.

### S III.3. Prezentacja przypadku — somatostatinoma dwunastnicy Case report — Somatostatinoma of the duodenum

Jerzy Stachura

Katedra Patomorfologii CM UJ, Kraków

### S III.4. Prezentacja przypadku — NET trzustki: gastrinoma Case report — NET of the pancreas: gastrinoma

Leszek Paradowski

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii AM, Wrocław

## SESJA IV

### S IV.1. State of the art lecture: carcinoid tumors and the cardiovascular system

Wouter de Herder

Department of Internal Medicine, Section of Endocrinology, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands

Patients with metastatic midgut carcinoids and the carcinoid syndrome can develop so-called „carcinoid heart disease”. End-stage carcinoid heart disease is characterized by subendocardial fibrosis,

causing damage to the endocardium, and fibrosis of the right-sided heart valves. Thickening and retraction of these right-sided heart valves will finally lead to valve dysfunction and heart failure. It is postulated that vasoactive substances, which are released by the carcinoid tumor, are involved in the pathogenesis of this fibrosis. A positive correlation between serotonin levels in the blood and carcinoid heart disease has been demonstrated. The excess of serotonin which is produced by the carcinoid tumor and its metastases cannot be degraded by the enzyme MAO. Subsequently, increased serotonin levels can be found in the right side of the heart. It is unclear whether the length of exposure to these increased seroto-

nin levels or the height of these serotonin levels or both are responsible. A cardiac serotonin threshold with a cut off for the urinary excretion of 5-hydroxy-indole-acetic acid (5-HIAA), the breakdown product of serotonin, amounting to  $\geq 100 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$  has been suggested in some studies.

In 95% of patients with carcinoid heart disease the tricuspid valve is affected, the pulmonic valve is affected in 90% and in less than 10% also the left sided heart valves are involved. Constrictive pericarditis and intracardial metastases are rare. The patients characteristically show flushing and teleangiectasias in the face. A systolic murmur can be heard at auscultation of the left parasternal area. Often signs and symptoms of right-sided heart failure are prevalent: enlargement of the liver, ascites, pleural effusion, increased central venous pressure and a positive liver pulse. Criteria for establishing the severity of carcinoid heart disease are: size of the right ventricle, systolic function of the right ventricle, tricuspid valve anatomy and regurgitation, reversal of the systolic flow in the liver veins and diastolic antegrade flow in the pulmonic arteries. These changes can be evaluated using echocardiography with Doppler. In 70% of the patients, plasma levels of N-terminal atrial natriuretic peptide (N-ANP), or the inactive N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP) can be found. N-ANP and NT-proBNP are parameters for right atrial dilation. Both parameters show a good correlation with New York Heart Association (NYHA) class, patient survival and findings at echocardiography. The initial therapy of carcinoid heart disease is control of the right sided heart failure (elastic stockings, salt- and eventually water restriction en lisdiuretics). Most patients already receive somatostatin analog treatment for the carcinoid syndrome. It is unclear whether somatostatin analogs can postpone the occurrence or progression of carcinoid heart disease. Finally cardiac valve replacement has to be performed. It is important that this operation is in the hands of experienced cardiac surgeons and anesthetists. Perioperative treatment with somatostatin analogs is important to prevent a carcinoid crisis. Adrenalin, noradrenalin and dopamine should preferentially not be used as these substances can precipitate a carcinoid crisis. Generally mechanical prostheses or bioprostheses are used. Carcinoid tumors can also secrete catecholamines. A correlation between disturbed heart rate variety (as a component of autonomic dysfunction) and the urinary excretion of metanephrines has been found.

#### S IV.2. Guzy neuroendokrynne typu *midgut* i *hindgut* — zasady postępowania diagnostycznego i terapeutycznego

##### *Midgut and hindgut neuroendocrine tumors*

##### — *guidelines for diagnostic and therapeutic procedures*

**Marek Bolanowski**

*Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM, Wrocław*

Guzy neuroendokrynne (NET, *neuroendocrine tumors*) układu pokarmowego, żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP, *gastroenteropancreatic tumors*) to heterogenna grupa nowotworów wywodzących się z gruczołów wewnętrznego wydzielania, grup komórek endokrynnych mieszczących się wewnątrz tkanek gruczołowych oraz układu rozproszonych komórek endokrynnych. Ze względu na pochodzenie embrionalne dzielą się na pochodzące z początkowego (*foregut*), środkowego (*midgut*) i końcowego (*hindgut*) odcinka cewy jelitowej.

Guzy neuroendokrynne pochodzące ze środkowego odcinka jelita zlokalizowane są w dystalnej części jelita czczego, jelicie krę-

tym, wyrostku robaczkowym i wstępującej części okrężnicy. Guzy neuroendokrynne pochodzące z końcowego odcinka prajelita to guzy okrężnicy (poprzecznicą i zstępnica) oraz odbytnicy. Rakowiak, najczęstszy guz neuroendokrynny, to w myśl aktualnej nomenklatury guz wydzielający serotoninę i wywodzący się ze środkowego odcinka cewy jelitowej.

Niezależnie od lokalizacji guza w diagnostyce obrazowej przydatne są badania USG, TK, MRI. Badanie endoskopowe (rektoskopia, kolonoskopia) oraz wlew doodbytniczy znajdują zastosowanie w guzach jelita grubego i końcowego odcinka jelita krętego. Znaczna część guzów typu *midgut* wykazuje obecność receptorów dla somatostatyny potwierdzoną ich scyntyografią. W przypadku przerzutów do wątroby ich weryfikacja histopatologiczna możliwa jest przy wykorzystaniu biopsji, scyntygrafia kości przydatna jest przy przerzutach do kości. Echokardiografia jest zalecana w zespole rakowiaka w celu oceny zmian zastawkowych. Często obserwuje się wysokie stężenie chromograniny A (CgA), proporcjonalnie do wielkości zmiany stanowiące niekorzystny czynnik rokowniczy. Oceńca wydalania kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (5-HIAA) w moczu jest przydatna w rozpoznawaniu i monitorowaniu chorych z objawami zespołu rakowiaka, w guzach typu *hindgut* wydalanie 5-HIAA zwykle mieści się w granicach normy.

Leczenie operacyjne jest postępowaniem z wyboru przy chorobie zlokalizowanej, miejscowym rozsiewie choroby i potencjalnie operacyjnych przerzutach do wątroby. W leczeniu farmakologicznym podawanie analogów somatostatyny jest możliwe przy obecności receptorów somatostatyny. Inną możliwością stanowi leczenie interferonem. W zaawansowanych przypadkach stosuje się chemioterapię, embolizację tętnic obwodowych, miejscową radioterapię ablacyjną, krioterapię, terapię radionuklidową oraz terapię eksperymentalne. Analogi somatostatyny podaje się także w przełomie rakowiaka.

#### S IV.3. Prezentacja przypadku: klasyczny zespół rakowiaka u chorej z NECLM jelita cienkiego — trudności diagnostyczne oraz terapeutyczne

*Bożena Kryszalowicz, Nina Seklecka, Jarosław B. Cwiłka, Anna Nasierowska-Guttmejer, Edward Franek*

*CSK MSWiA, Warszawa*

Kliniczny zespół rakowiaka występuje najczęściej u chorych na raka neuroendokrynnego dobrze zróżnicowanego pochodzącego z odcinka środkowego prajelita (dawna nazwa rakowiak). Zespół ten charakteryzują napady zaczerwienienia górnej połowy ciała — *flush*, biegunka sekrecyjna i mniej często spotykane duszności astmatyczne, choroba zastawkowa serca oraz pelagra. Objawy chorobowe są związane z synergistyczną interakcją pomiędzy metabolitami serotoniny, kinin oraz prostaglandyn produkowanych przez guz i wydzielanych do krwiobiegu. W momencie wystąpienia objawów chorobowych zdecydowana większość chorych ma przerzuty. Późną manifestacją zespołu rakowiaka jest zajęcie serca, które jest konsekwencją wysokiego stężenia krążących amin biogennych.

Chora w wieku 68 lat po przebytej strumektomii w maju 2000 roku z powodu wola guzkowego, pozostająca pod kontrolą endokrynologiczną. Od 3 lat pacjentka ze zmianami skórnymi traktowanymi jako trądzik była aktywnie leczona i konsultowana przez dermatologa. Od początku 2005 roku stopniowa powolna utrata masy ciała, objawy dyspeptyczne, biegunki oraz okresowe napadowe zaczerwienienia twarzy. Z powodu braku apetytu oraz niespecyficznych dolegliwości brzusznych, chora konsultowana przez gastrologa. W wykonanej gastroskopii stwierdzono zapalenie błony śluzowej oraz (+) *Helicobacter pylori*. Chora przeżyła typową kurację.

Z powodu napadowej tachykardii, chora była konsultowana przez kardiologa, w wykonanym ECHO (kwiecień 2005 r.) bez widocznych znaczących zmian. Przez cały okres chora pozostawała pod kontrolą endokrynologiczną z leczeniem typowym niedoczynności tarczycy. We wrześniu u chorej wystąpiły obrzęki, w październiku chora była hospitalizowana w CSK MSWiA, gdzie w wykonanym USG jamy brzusznej stwierdzono bardzo liczne ogniska o typie meta w wątrobie. W biopsji grubo-igłowej wątroby w badaniu HP stwierdzono przerzut raka neuroendokrynnego o niskiej złośliwości (NECLM, WHO II o typie rakowiaka).

Badania laboratoryjne chorej były w granicach normy za wyjątkiem podwyższenia GGTP 134 j./l oraz chromograniny A (CgA) 2250 j.m/l (N < 18). Następnie wykonano scyntyografię receptorów somatostatynowych (SRS) oraz TK po podaniu *i.v.* środka kontrastowego. W badaniu SRS stwierdzono zmianę pierwotną w obrębie jelita cienkiego oraz bardzo liczne ogniska z intensywnym gromadzeniem radioznacznika. W badaniu TK potwierdzono obecność guza krezki jelita cienkiego o wym. 20 mm oraz masywnie zmienioną przerzutową wątrobę, zajęcie węzłów chłonnych oraz reakcję desmoplastyczną krezki jelita.

Chora w momencie diagnozy z pełnoobjawowym zespołem rakowiaka: *flush* — 6–8/d oraz biegunki sekrecyjne 10–12/d. Ponadto występowały zmiany skórne, objawy astmatyczne oraz tachykardia. W ponownie wykonanym UKG, masywne zajęcie prawego serca (powiększenie jam prawego serca, zmiany organiczne, zwłóknienia oraz cechy nadciśnienia płucnego). Po konsultacji endokrynologicznej i onkologicznej chorej włączono Sandostatin LAR 20 mg/4T oraz następnie po 2 miesiącach po uzyskaniu poprawy klinicznej, podano terapię radioizotopową <sup>90</sup>Y-DOTA TATE. 2 × 3,85 GBq. W maju 2006 roku z powodu pogorszenia stanu ogólnego, dalszego osłabienia, narastających obrzęków z postępującą niewydolnością krążenia pacjentkę hospitalizowano ponownie na oddziale internistycznym. Po 2-tygodniowej hospitalizacji chorą w stanie poprawy klinicznej wypisano do domu.

Chora zmarła nagle 20 maja 2006 roku z powodu niewydolności krążenia.

#### Case report: Classical appearance of carcinoid syndrome in patients with midgut NECLM — difficulties in diagnostic and therapeutic approaches

Bożena Kryszalowicz, Nina Seklecka, Jarosław B. Cwikła, Anna Nasierowska-Guttmejer, Edward Franek  
CSK MSWiA, Warsaw

Clinical carcinoid syndrome is uncommon in patients with midgut neuroendocrine carcinoma low malignancy (old fashioned midgut carcinoid). Most common signs of carcinoid syndrome are flushing of upper part of the body, secretor diarrhoea, less commonly wheezing, right valve heart disease and pellagra. The symptoms result from the synergistic interaction between 5-hydroxytryptamine metabolites, kinins, and prostaglandins released by the tumour into the general circulation. At the time of presentation, most patients have metastatic spread of disease. A late manifestation of disease is right heart insufficiency, due to high level biogenic amines in the blood.

A case report of 68 years old female after strumectomy 05/2000, due to multinodular goiter, clinical follow-up by endocrinologist. Since 2003 with an skin acne, active treatment was performed by dermatologist. She lost her weight since beginning of 2005, with some dyspeptic signs and diarrhea with worsening during the time, also she noted very active flushing. Due to abdominal problems she has been seen by gastroenterologist, who performed gastroscopy,

and recognised gastric inflammation (helicobacter pylory +) and started standard treatment. Due to paroxysmal tachycardia seen by cardiologist 04/2005, ECHO that time was almost normal. In September 2005 she had oedema and general clinical condition was worse. She was admitted to CSK MSWiA in October, abdominal ultrasound detect multiple liver mets, liver bx confirmed NECLM (midgut carcinoid type tumour, WHO type 2). Her standard blood test were almost normal except GGTP — 134 U/l and CgA — 2250 IU/l (N < 18 IU/l). Further diagnostic imaging SRS showed multiple tracer avid lesions within liver and primary small bowel tumour with local lymph nodes involvement, confirmed in CT, size of the tumour was 20 mm with desmoplastic reaction of the mesentery.

In the moment of diagnosis she had classical carcinoid syndrome which consisted of 6–8/d flushes, 10–12/d diarrhoeas, wheezing, skin lesion and tachycardia. A repeated ECHO in 10/2005 shows massive right hart valve involvement, with right heart deterioration, right heart enlargement, organic valve lesions, and pulmonary hypertension. In November 2005 she got Sandostatin LAR 20 mg/4 weeks. After 2 months of clinical improvement, she received <sup>90</sup>Y-DOTA TATE. 2 × 3,85 GBq radionuclide target treatment. In May 2006 again clinical deterioration hospitalization, due to weakness, oedema, heart insufficiency. After 2 weeks she was discharge from hospital.

She died suddenly 20.05.2006 due to heart insufficiency.

#### S IV.4. Prezentacja przypadku — guzy neuroendokrynne wyrostka robaczkowego

Anna Nasierowska-Guttmejer, Jarosław B. Cwikła  
CSK MSWiA, Warszawa

Większość guzów neuroendokrynnych (GEP NET) wyrostka robaczkowego jest określana terminem rakowiaka, nowotworu produkującego serotoninę (*serotoninoma*). Omawiane guzy występują rzadko, zwykle umiejscowione są w dystalnej części narządu. Przeważnie są wykrywane przypadkowo po appendektomii. Rakowiaki wyrostka robaczkowego (ok. 90% przypadków) zwykle przebiegają bez objawów klinicznych. Większość z nich powstaje z komórki EC, produkującej serotoninę i substancję P. W obrazie mikroskopowym charakteryzuje się przeważnie typem A według Sogi, tworzącym wyspy z palisadowym układem komórek na obwodzie. Natomiast nieliczne przypadki powstają z komórki L, produkującej substancję glukagono-podobną (GLP1, GLP2) i w obrazie mikroskopowym charakteryzują się układem beleczkowym lub cewkowym oraz gruczoło-podobnym zwanym typ B według Sogi. Oprócz klasycznych guzów neuroendokrynnych występują postaci mieszane: *goblet-cell carcinoid* oraz *mixed carcinoid-adenocarcinoma*.

Przewidując przebieg kliniczny guzów GEP NET, wielkość guza uznano za istotny czynnik prognostyczny. Średnica powyżej 2 cm jest parametrem wiążącym się z powstawaniem przerzutów. Guzy wielkości poniżej 1 cm zwykle nie dają przerzutów i są leczone jedynie chirurgicznie metodą appendektomii. Guzy powyżej 2 cm wykazują duże ryzyko powstawania przerzutów i wymagają prawostronnej hemikolektomii. Grupę podlegającą dyskusji stanowią nowotwory od 1 cm do 2 cm, wymagające bardzo dokładnej analizy histopatologicznej z oceną naciekania krezki wyrostka (*mesoappendix*), angioinwazyjności, figur podziału i aktywności proliferacyjnej (Ki-67). Guzy GEP NET o budowie mieszanej wymagają zawsze hemikolektomii.

Dla zobrazowania problemów diagnostyki rakowiaków wyrostka robaczkowego, przedstawię przypadek 17-letniego chłopca, u którego stwierdzono GEP NET wyrostka robaczkowego po appendek-

tomii. Badaniem mikroskopowym zbadano następujące cechy: 2-centymetrową średnicę guza, cechy angioinwazyjności, naciekanie całej grubości ściany narządu wraz z surowicówką oraz niepewny dystalny margines chirurgiczny. Następnie chorego zakwalifikowano do prawostronnej hemikolektomii. Badaniem histopatologicznym nie stwierdzono nacieku rakowiaka w ścianie jelita grubego, natomiast wykryto przerzuty w 3 węzłach chłonnych. Reasumując, w rozpoznaniu patomorfologicznym ustalono, iż jest to wysoko dojrzały rak neuroendokryny wyrostka robaczkowego. Chory miał wykonane badania kliniczne, oznaczenie chromograniny A (CgA) oraz badania obrazowe: scyntyografię receptorów somatostatynowych (SRS), USG jamy brzusznej oraz msTK, które nie wykryły innych ognisk nowotworu. Pacjent pozostaje w obserwacji.

### Case report — neuroendocrine tumors of the appendix

*Anna Nasierowska-Guttmejer, Jarosław B. Ćwikła*  
CSK MSWiA, Warsaw

The vast majority of neuroendocrine neoplasms of the appendix are carcinoid tumors. They are rare and are usually detected incidentally after appendectomy. Carcinoid syndrome is uncommon. The majority of cases derive from enterochromaffin (EC) cell, which produce serotonin and substance P. Microscopically, type A according to Soga with solid island and palisading is characteristic for it. Only rare examples are of L cell type producing pseudo-glucagon (GLP1, GLP2). Microscopically they show trabecular and tubular or pseudoglandular structures, as type B according to Soga. Beside common type of carcinoid tumor, tumors mixed with both components are classified as goblet cell carcinoid or carcinoid-adenocarcinoma. Prognosis of GEP NET of the appendix correlates with the size of the tumour. Tumours size greater than 2 cm have a significant risk of producing distant metastases. Tumours < 1 cm hardly ever metastasize and are treated by appendectomy. Neoplasms > 2 cm require right hemicolectomy because of a significant risk for metastatic spread. Lesions between 1 to 2 cm are controversial and need further histopathological evaluation as mesoappendiceal invasion, angioinvasion, mitotic activity and proliferation markers as Ki-67. Tumours resembling both adenocarcinoma and carcinoid features should be treated by surgery (hemicolectomy).

One case presents the difficulties in diagnosis and treatment of neuroendocrine tumor of the appendix in a young 17 years old patient after appendectomy. Microscopic evaluation showed tumour size 2 cm, angioinvasion, deep invasion of full appendiceal wall with serous tissues and suspicious distal surgical margin. The patients had right hemicolectomy. Histopathological examination of operative material did not find the tumour tissue in the wall of colon and showed 3 lymph nodes with tumour deposits. Finally, we diagnosed well differentiated neuroendocrine carcinoma of the appendix with metastases. The patients had clinical and biochemical work-up (chromogranin A, normal level) and imaging follow-up including somatostatin receptor scintigraphy, abdominal ultrasound and msCT, all of them were negative.

### S IV.5. Prezentacja przypadku: guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego (GEP NET) — odrębności diagnostyczne zmian typu *hindgut*

*Alicja Hubalewska-Dydejczyk*

*Katedra i Klinika Endokrynologii CMUJ, Kraków*

Guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego (GEP NET) stanowią problem diagnostyczny na każdym etapie przebiegu klinicznego. W ostatnich latach wyraźnie jednak wzrosła wykrywalność GEP NET. W przypadku guzów pochodzących z dystalnego odcinka prajelita (lewa część okrężnicy, odbytnica) — *hindgut*, wzrost wykrywalności wynika przede wszystkim z rozwoju metod endoskopowych w tym endoskopowego badania USG (ERUS). U większości pacjentów przebieg choroby jest bezobjawowy, a wykryte zmiany są małe i nie przekraczają 1 cm. Tylko niewielu chorych skarży się na krwawienie z odbytu, zaparcia lub ma dolegliwości bólowe. Guzy typu *hindgut* nie produkują specyficznych substancji (zawartość serotoniny jest niewielka) i nie barwią się solami srebra. TK, MRI i scyntygrafia z użyciem znakowanych analogów somatostatyny (SRS) są przydatne w przed- i pooperacyjnej ocenie zaawansowania klinicznego choroby (detekcja przerzutów głównie do węzłów chłonnych i wątroby). SRS wykazuje wyższą czułość w wykrywaniu zmian przerzutowych w stosunku do pozostałych metod obrazowania, a w połączeniu z zastosowaniem śródoperacyjnej sondy scyntylicyjnej (RGS, *radioguided surgery*) stwarza większe szanse na radykalne leczenie chirurgiczne. Poza pojawieniem się objawów klinicznych o agresywnym przebiegu choroby może świadczyć nacieczenie błony mięśniowej właściwej i wielkość zmiany powyżej 2 cm. Należy jednak pamiętać, że rozmiar choroby może towarzyszyć zmianom pierwotnym mniejszym niż 1 cm — wówczas do rozważenia pozostaje wykonywanie SRS (lub PET, jeśli jest dostępne) w celu poszukiwania ognisk przerzutowych.

**Opis przypadku:** Praca opisuje przypadek GEP NET zlokalizowanego w odbytnicy u 68-letniego mężczyzny. Został on skierowany do diagnostyki z powodu występujących od 2–3 miesięcy niewielkich krwawień z odbytu przy braku innych objawów choroby. W badaniu *per rectum* stwierdzono tuż za zwieraczami badaną zmianę typu tu o nierównej powierzchni, nieruchomą względem podłoża. W rektoskopii tuż za linią grzebieniastą — egzofityczny, morwowaty naciek npl na długości około 3 cm (sięgający do ok. 7 cm od brzoju odbytu), zajmujący 1/4 obwodu, w ERUS stwierdzono nacieki dochodzący do błony mięśniowej. W BAC wysunięto podejrzenie GEP NET. Ze względu na wielkość zmiany, chorego skierowano do USG, TK, a następnie SRS. W badaniu <sup>99m</sup>Tc-HYNIC/EDDA-octreotate SRS uwidoczniło niewielkie ogniska przerzutowe w wątrobie i przerzut do węzła chłonnego przy ujemnych pozostałych badaniach obrazowych. Stężenie 5HIAA — 19 μmol/24 h, CgA — 17,8 j/l (N: 2–18). Chorego skierowano do zabiegu operacyjnego z użyciem śródoperacyjnej sondy scyntylicyjnej (Navigator GPS). <sup>99m</sup>Tc-HYNIC/EDDA-octreotate podano 24 godziny przed zabiegiem. Wykonano zabieg resekcji przedniego dolnego odcinka odbytnicy. Zastosowanie RGS umożliwiło lokalizację i resekcję przerzutów, do okolicznego węzła chłonnego i do wątroby (w wątrobie zmiana potwierdzona IOUS). Wielkość usuniętej zmiany w wątrobie 5 × 6 mm. Zastosowanie RGS umożliwia wykrycie zmian od 4 mm. W kontrolnym badaniu SRS wykonanym po roku uwidoczniło dalsze drobne ogniska przerzutowe w wątrobie przy ujemnym badaniu TK. Do rozważenia pozostaje skierowanie chorego do radioterapii <sup>90</sup>Y/<sup>177</sup>Lu-DOTATATE ewentualnie próba radykalizacji zabiegu chirurgicznego.

## Case report: gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP NET) — diagnostic differences of „hindgut” tumors

**Alicja Hubalewska-Dydejczyk**

Chair and Department of Endocrinology Medical College Jagiellonian University, Cracov

Gastroenteropancreatic tumours (GEP NET) cause serious difficulties in diagnostics in all stages of the disease. Nevertheless, the degree of detection of these tumours has been growing in recent years. The increase of the detection of GEP NET arising from the left colon and rectum — hindgut is connected with the common use of the endoscopies and endorectal ultrasound examinations (ERUS). Hindgut tumours synthesize no specific by-products with low serotonin content, and they do not stain with silver salts. Most patients are asymptomatic with a small tumour (< 1 cm) detected accidentally; only few of them present rectal bleeding, constipation or pain. CT, MRI and somatostatin receptor scintigraphy (SRS) with radiolabelled somatostatin analogues are efficient methods in detection liver and lymph nodes metastases before and after surgery, but SRS is more sensitive than other imaging methods. Moreover, SRS followed by radioguided surgery (RGS) seems to be a promising technique improving efficacy of surgical treatment.

Aggressive features are closely correlated with tumour size over 2 cm, the presence of symptoms and invasion beyond the muscularis propria. On the basis of our experiences and recent observation by the other authors, the routine staging of small rectal GEP-NET smaller than 1 cm with SRS (PET if available) should be also considered.

**Case report:** A 68-year old man with rectum GEP-NET is presented. He suffered from mild rectal bleeding since 2–3 months. Per rectal examination revealed a firm, immovable palpable mass with an uneven surface near a rectal sphincter. Proctoscopy showed the moriform neoplastic infiltration (3 cm) within 7 cm of the anus which took one fourth of rectal circumference. The lesion was confirmed with ERUS, it ranged to the muscularis propria. Biopsy indicated GEP-NET. The patient was referred to USG, CT and SRS because of a lesion size over 2 cm. USG and CT were negative but <sup>99m</sup>Tc-HYNIC/EDDA-octreotate SRS revealed small focal accumulation of the tracer suggesting liver metastases and one lymph node metastatic lesion. 5HIAA level was 19 umol/24 h, CgA — 17.8 U/l (N: 2–18). The anterior inferior wall of rectum was resected during surgery. RGS successfully finished with localization and excision of lymph node and liver metastases. The size of the resected lymph node was 0.5 × 0.6 cm. According to literature the lesions more than 0.4 cm are detectable with hand-held gamma probe. The control SRS one year later revealed further liver metastases with no changes in CT scan. <sup>90</sup>Y/<sup>177</sup>Lu-DOTATATE radiotherapy and surgery radicalization are taken under consideration.

25.11.2006 r. (sobota)

## SESJA V

### S V.1. Zasady postępowania w diagnostyce i leczeniu guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego o nieznanym pochodzeniu

#### *Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumors with unknown origin*

**Grażyna Rydzewska**

Klinika Gastroenterologii CSK MSWiA, Warszawa

### S V.2. Prezentacja przypadku — przerzutowy rak neuroendokrynny o nieznanym ognisku pierwotnym

**Małgorzata Borowska<sup>1</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>1</sup>, Wanda Foltyn<sup>1</sup>, Janusz Strzelczyk<sup>1</sup>, Aleksandra Telega<sup>1</sup>, Wojciech Zajęcki<sup>2</sup>, Beata Jurecka-Lubieniecka<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii ŚAM, Zabrze

<sup>2</sup>Zakład Patomorfologii ŚAM, Zabrze

<sup>3</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

**Wstęp:** Występowanie niecharakterystycznych objawów (lub brak występowania charakterystycznych objawów) klinicznych guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego, a także zachowanie dobrej kondycji fizycznej chorych sprawiają, że rozpoznanie stawiane jest nadal zbyt późno, często w fazie, kiedy są obecne już

zmiany przerzutowe, a lokalizacja ogniska pierwotnego jest nadal nieznana.

**Opis przypadku:** Prezentujemy 75-letniego mężczyznę, w dobrym stanie ogólnym, z rozpoznaniem raka neuroendokrynego, z przerzutami do wątroby, o nieznanym ognisku pierwotnym. Objawami występującymi u chorego były okresowe zaczerwienienia twarzy, niecharakterystyczne bóle brzucha oraz spadek masy ciała około 6 kg w ciągu trzech lat. Diagnostykę rozpoczęto w lipcu 2002 roku, od badania USG jamy brzusznej, w którym zlokalizowano w wątrobie zmianę ogniskową wielkości 81 × 53 mm. Weryfikacja obrazu w TK jamy brzusznej potwierdziła obecność w wątrobie, niejednorodnej hipodensyjnej zmiany o nieregularnych obrysach o wymiarach 50 × 60 × 30 mm. Na podstawie materiału pobranego podczas biopsji gruboigłowej guza rozpoznano: *hepatoma*, zmiana o wysokiej dojrzałości. Chorego skierowano do zabiegu operacyjnego. Wykonano prawostronną hemihepatektomię połączoną z cholecystektomią. Rozpoznanie histopatologiczne: podejrzenie guza endokrynego. Przeprowadzono leczenie uzupełniające, podając chemioterapię w 7 cyklach (Zanosar + 5 FU). Przez 2 lata nie obserwowano cech wznowy (ostatnie badanie: styczeń 2005 r.). W grudniu 2005 roku, w kontrolnym badaniu USG w wątrobie, uwidoczniono konglomerat hiperechogenicznych ognisk z hipoechogeniczną obwódką wielkości 64 × 37 mm z występującymi w sąsiedztwie zmianami satelitarnymi o wymiarach 32 i 33 mm oraz dwoma ogniskami wielkości 15 mm w segmencie II. Pacjenta przekazano do Kliniki Endokrynologii ŚAM w Zabrze, gdzie dokonano weryfikacji histopatologicznej preparatów pozabiegowych z 2002 roku, uzyskując wynik: przerzut wysokodojrzałego raka neuroendokrynego, Ki-67 około 3%, chromogranina A (+),



synaptofizyna (+). Pomimo zastosowania nowoczesnych metod diagnostycznych (USG, TK jamy brzusznej, TK klatki piersiowej, kolonoskopia, gastroscopia, EUS) nie udało się zlokalizować ogniska pierwotnego. W badaniach dodatkowych stwierdzono podwyższone stężenia markerów guzów neuroendokrynych: chromogranina A (119 j/I), serotonina (843 ng/ml). Wykonano scyntyografię receptorów somatostatynowych (Tektretotydy), w której uwidoczono obszerne, niejednorodne gromadzenie znacznika w rzucie VII i VIII segmentu wątroby oraz mniejsze gromadzenie w rzucie II segmentu lewego płata wątroby, co zdecydowało o zakwalifikowaniu chorego do leczenia <sup>90</sup>Y-DOTATATE (pierwszą dawkę podano w czerwcu 2006 r.).

### Case report — metastatic neuroendocrine carcinoma with unknown primary focus

*Małgorzata Borowska<sup>1</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>1</sup>, Wanda Foltyn<sup>1</sup>, Janusz Strzelczyk<sup>1</sup>, Aleksandra Telega<sup>1</sup>, Wojciech Zajęcki<sup>2</sup>, Beata Jurecka-Lubieniecka<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Division of Endocrinology, Department of Pathophysiology and Endocrinology, Silesian Medical University, Zabrze

<sup>2</sup>Department of Pathomorphology, Silesian Medical University, Zabrze

<sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute and Centre of Oncology, Gliwice Branch

**Introduction:** The lack of characteristic clinical signs and symptoms of neuroendocrine tumours of the alimentary system as well as maintaining good physical condition by the patient are the causes of its late diagnosis, often when the neoplasm is already disseminated.

**Case report:** We present a 75 year-old man with neuroendocrine carcinoma with metastases in the liver with unknown primary focus. In anamnesis symptoms such as: periodic flush of the face, non-characteristic pain of the abdomen and loss of weight of about 6 kilograms in 3 years were established. In July 2002 an ultrasonographic examination of the abdomen revealed a lesion 81 × 53 mm in the liver. The result was verified by abdominal CT, confirming the presence of a heterogenous hypodense focus with irregular contour of 50 × 60 × 30 mm. Based on biopsy material, the histopathological diagnosis was: well-differentiated hepatoma. The patient was recommended for surgery. After right hemihepatectomy with cholecystectomy, an additional seven cycles of chemotherapy (Zanosar + 5FU) were administered. Histopathological examination of the meta changes revealed the presence of neuroendocrine tumour. For two years there was no recurrence (last control 01.2005). In December 2005 an ultrasonographic examination showed a conglomerate of hyperechogenous foci with hypoechogenous borders 64 × 37 mm with satellite foci 32 × 33 mm and two forms of 15 mm in the second liver segment. The patient was referred to the Endocrinology Clinic of the Medical University of Silesia in Zabrze where, on the basis of histopathological verification of the postoperative material from 2002, a diagnosis was made: metastases of well-differentiated neuroendocrine carcinoma with proliferating index Ki-67 about 3%, chromogranin A (+), synaptophysin (+). Despite using modern diagnostic methods such as: abdominal CT, thoracic CT, Ultrasonography, EUS, colonoscopy and endoscopy, the origin of the metastases to the liver was unclear. Additional serum examination showed increased concentration of neuroendocrine markers such as: chromogranin A (119 U/I), serotonin (843 ug/ml). The somatostatin receptor scintigraphy (tektretotydy) visualised lesions in II, VII and VIII segment of the left liver lobe, thereby qualifying the patient for <sup>90</sup>Y-DOTATATE treatment (first dose in June, 2006).

### S V.3. Prezentacja przypadku — przerzuty do kości w przebiegu guza neuroendokrynnego o nieznanym punkcie wyjścia

*Krzysztof Obuchowski<sup>1</sup>, Norbert Szaluś<sup>1</sup>, Grzegorz Kamiński<sup>2</sup>, Zbigniew Podgajny<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Ośrodek Medycyny Nuklearnej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny Warszawa

**Wstęp:** Guzy GEP NET stosunkowo rzadko (dają przerzuty) do układu kostnego. Niestety często niewydzielające GEP NET bez objawów klinicznych mogą zostać rozpoznane dopiero w wysokim stopniu zaawansowania procesu chorobowego.

**Cel pracy:** Opis przypadku przerzutów do kości w przebiegu GEP NET o nieznanym punkcie wyjścia z ekspresją SSTR.

**Opis przypadku:** Chora z histopatologicznym rozpoznaniem GEP NET bez klinicznych objawów. W badaniu SPECT z <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TATE wykazano ogniska wychwytu znacznika w OUN, płucach, wątrobie, przewodzie pokarmowym oraz liczne ogniska w układzie kostnym (nieznany punkt wyjścia). U chorej zaplanowano terapię <sup>90</sup>Y-DOTA-TATE w trybie pilnym.

**Wnioski:** Wychwyty analogów somatostatyn w przerzutach do układu kostnego guzów GEP NET świadczy o wysokim stopniu zaawansowania procesu chorobowego oraz może mieć znaczenie dla dalszej radioterapii receptorowej.

### Case report — bone metastases in neuroendocrine tumour with unknown primary lesion

*Krzysztof Obuchowski<sup>1</sup>, Norbert Szaluś<sup>1</sup>, Grzegorz Kamiński<sup>2</sup>, Zbigniew Podgajny<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Military Institute of Health Services, Warsaw

<sup>2</sup>Endocrinology and Radioisotope Therapy, Military Institute of Health Services, Warsaw

**The aim of the study:** to introduce case of GEP-NET with SSTR expression in bone metastases.

**Material and methods:** Patient with histopathological positive GEP NET without symptoms. Positive exam with <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TATE in: CNS, lungs, liver, digestive tract and skeletal system (unknown primary lesion). Patient is planned to urgent therapy with <sup>90</sup>Y-DOTA-TATE due to massive neoplasia dissemination.

**Conclusions:** Positive exam with diagnostic somatostatin analogs in GEP NET bone metastases show as high staging of disease and have implication to further peptide receptors radionuclide therapy.

### S V.4. Prezentacja przypadku — ektopowa produkcja hormonalna w guzach neuroendokrynych GEP

*Wojciech Zgliczyński*

Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

Mężczyzna, urodzony w 1973 roku, do połowy lat 90. zdrowy, bez istotnych dolegliwości. Od 1996 roku (23. rż.) szybko postępujące otłuszczenie twarzy, karku i brzucha z pojawieniem się czerwonych rozstępów skóry. Od 1997 roku kurczowe bóle brzucha i biegunki, które nie ustąpiły po cholecystektomii powikłanej następnie ropniem łoża pooperacyjnej. W 1998 roku dołączyły się objawy kamicy moczowej, a w 2000 roku choroby wrzodowej żołądka

i dwunastnicy. W 2001 roku rozpoznano ACTH-zależny zespół Cushinga, kierując chorego na przezsklinową operację mikrogruczolaka przysadki. Od 2002 roku pod opieką Kliniki Endokrynologii CMKP — poza wymienionymi zaburzeniami stwierdzono dodatkowo głęboką depresję i obniżoną gęstość mineralną kości, podwyższone stężenia: ACTH (128 pg/ml), kortyzolu (33  $\mu\text{g}\%$ ) i 17-OHCS (13 mg/d) oraz brak ich hamowania dużą dawką (8 mg) deksametazonu. Po CRH nie wykazano przyrostu ACTH. Na podstawie przebiegu klinicznego i wyników wymienionych badań hormonalnych rozpoznano zespół ektopowego wydzielania ACTH. Dodatkowo wykazano podwyższone stężenie CgA (43  $\mu\text{l}$ ) oraz 5 HIAA (23 mg/d). W wykonanych badaniach TK klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz scyntygrafii całego ciała nie zlokalizowano źródła ektopowego wydzielania ACTH. Zastosowanie analogu somatostatyny o przedłużonym działaniu — Sandostatin LAR spowodowało poprawę kliniczną oraz normalizację ACTH (21 pg/ml), kortyzolu (2,9  $\mu\text{g}\%$ ), 17-OHCS (3,2 ng/d), CgA (9  $\mu\text{l}$ ) i 5 HIAA (6,3 mg/d).

Po 3 latach przewlekłego leczenia analogami somatostatyny, w kolejnej trzeciej już scyntygrafii receptorów somatostatynowych wykonanej w technice tomografii SPECT ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$  NeoSPECT), ujawniono ognisko intensywnego gromadzenia radioizotopu w prawym przednim zachyłku przeponowo-żebrowym — w poprzednich badaniach określano zlewające się z wątrobowym gromadzeniem radioizotopu. Zmianę zlokalizowaną scyntygraficznie, mimo braku jej potwierdzenia w badaniu 64-rzędowej TK, poddano leczeniu operacyjnemu w połowie 2006 roku. Usunięto guzek o średnicy 8 mm, histopatologicznie potwierdzając utkanie dobrze zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego (rakowiaka). Potwierdzeniem wyleczenia z zespołu ektopowego wydzielania ACTH, poza normalizacją parametrów biochemicznych, jest utrzymująca się wtórna niedoczynność kory nadnerczy wymagająca leczenia substytucyjnego.

W prezentowanym przypadku należy zwrócić uwagę na:

- możliwość współistnienia *incidentaloma* przysadki u pacjentów z zespołem ektopowego wydzielania ACTH;
- skuteczność analogów somatostatyny w zachowawczym leczeniu nowotworów neuroendokrynnych ektopowo wydzielających ACTH;
- trudności w lokalizacji pierwotnych ognisk nowotworów neuroendokrynnych nawet przy użyciu scyntygrafii receptorów somatostatynowych.

## Case report — ectopic hormone secretion in neuroendocrine GEP tumors

Wojciech Zgliczyński

Department of Endocrinology CMKP, Warsaw

Male, born 1973, without any serious complaints until mid 1990. 1996 a rapid lipomatosis commenced around face, neck and abdomen with appearance of red stretch marks. From 1997 patient experiences abdominal pain and diarrhea, which persisted even after cholecystectomy, complicated by post-operative abscess. Additionally, 1998 he got urolithiasis, and 2000 stomach and duodenal ulcer. 2001 ACTH-dependent Cushing syndrome was diagnosed and the patient was referred for transphenoidal surgery of pituitary gland microadenoma. Since 2002 the patient is treated by Department of Endocrinology CMKP. In addition to above mentioned, following disorders were found: severe depression, reduced bone mineral density, elevated level of serum ACTH (128 pg/ml) and cortisol (33 mg%) as well as 17-OHCS (13 mg/24 h) and failure to suppress them with a high dose (8 mg) of dexamethazone. After CRH no

elevation of ACTH was observed. On the basis of clinical course of disease and the results of hormonal tests a syndrome of ectopic secretion of ACTH was diagnosed. Additionally there was an elevated concentration of CgA (43  $\mu\text{l}$ ) and 5-HIAA (23 mg/d). CT scan of thorax and abdomen as well as the scintiscanning of the whole body didn't show a localized source of ectopic secretion of ACTH. Treatment with somatostatin analog with prolonged activity - Sandostatin LAR, caused clinical improvement and normalization of serum ACTH (21 pg/ml), cortisol (2.9 mg%), 17-OHCS (3.2 ng/24 h), CgA (9  $\mu\text{l}$ ) and HIAA (6.3 mg/24 h).

After three years of treatment with somatostatin analogs, the third scintiscanning of somatostatin receptors done with SPECT (Tc-99 m NeoSPECT) revealed a focus of intense gathering of radioisotope in the right anterior costodiaphragmatic recess; in previous octreoscan tests it merged with liver accumulation of radioisotope. Despite no confirmation in 64-channels CT the mentioned above seat was operated on in mid 2006. A tumor of 8 mm in diameter was removed. The presence of a well differentiated neuroendocrine neoplasm (carcinoid) was histopathologically confirmed. Continuing secondary hypofunction of adrenal cortex, which necessitated substitutional treatment, as well as normalization of biochemical parameters, corroborate the cure of ectopic secretion of ACTH syndrome.

In this case one should note:

- possibility of coexistence of pituitary incidentaloma in patients with syndrome of ectopic secretion of ACTH;
- the efficacy of somatostatin analogs in non-invasive treatment of neuroendocrine tumors, ectopically secreting ACTH;
- difficulties with localization of primary seats of neuroendocrine tumors, even by scintiscanning of somatostatin receptors.

## S V.1. Prezentacja przypadku — guzy GEP w zespole MEN 1

Małgorzata Gietka-Czernel

Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

23-letni mężczyzna został przyjęty w 1999 roku celem diagnostyki hipogonadyzmu. W oparciu o wysokie stężenie prolaktyny w surowicy 800 ng/ml i obecność makrogruczolaka przysadki w badaniu MR rozpoznano *prolactinoma* i włączono leczenie bromokryptyną. Rok później u pacjenta wystąpiła krótkotrwała utrata przytomności związana z wysiłkiem fizycznym. Chorego hospitalizowano i po wykluczeniu przyczyn neurologicznych, zwrócono uwagę na granicznie wysokie stężenia wapnia przy niskich stężeniach fosforanów. Na podstawie podwyższonego stężenia parathormonu stwierdzono pierwotną nadczynność przytarczyc, co dało podstawy do rozpoznania zespołu MEN 1. Rozpoczęto poszukiwania innych składowych zespołu MEN 1: w trakcie próby głodowej wystąpiły objawy neuroglikopenii, spadek stężenia glukozy do 36 mg/dl przy insulinemii 40  $\mu\text{j}$ /ml. Rozpoznano *insulinoma*, włączono diazoksyd 200  $\mu\text{j}$ /d i chorego skierowano na operację trzustki, mimo braku lokalizacji wyspiaka w badaniach obrazowych. Śródoperacyjnie również nie stwierdzono guzka (palpacja, śródoperacyjne USG) i zdecydowano o przeprowadzeniu dystalnej subtotałnej pankreatektomii. W badaniu histopatologicznym wykazano obecność mnogich gruczolaków o średnicy do 0,5 cm. Kontrola pooperacyjna udokumentowała prawidłowy profil glikemii, jednak próba głodowa wykazała utrzymujący się organiczny hiperinsulinizm. W kolejnym roku przeprowadzono subtotałną paratyreoidektomię. Po upływie dalszych 5 lat u chorego wystąpiły objawy choroby wrzodowej. W badaniu endoskopowym stwierdzono przekrwienie śluzówki żołądka i rozległą niszę wrzodową

opuszki dwunastnicy, BAO: 15 mEq/h, MAO: 38 mEq/h, stężenie gastryny 530 pg/ml, co dało podstawy do rozpoznania *gastrinoma*. Uzyskano dobrą kontrolę objawów choroby wrzodowej, stosując omeprazol 2 × 40 mg/d. Chory nie wyraża obecnej zgody na dalszą diagnostykę i ewentualne leczenie operacyjne.

Opisany przypadek dotyczy rzadkiego skojarzenia *insulinoma* i *gastrinoma* u pacjenta z zespołem MEN 1. Jednocześnie ilustruje odrębności guzów typu *insulinoma* skojarzonych z zespołem MEN 1 w stosunku do *insulinoma* występujących sporadycznie: 1. *insulinoma* w przebiegu MEN 1 są zwykle mnogie i leczenie operacyjne bywa nieskuteczne, 2. wyspiaki w przebiegu MEN 1 mogą mieć charakter wielohormonalny, co wymaga starannej obserwacji klinicznej i biochemicznej.

## Case report — GEP tumors in MEN 1

**Małgorzata Gietka-Czernel**

Endocrinology Department of Medical Center of Postgraduate Education, Warsaw

23-year old man was admitted to Endocrinology Department in 1999 because of hypogonadism. Diagnosis of prolactinoma was established based on high serum PRL level — 800 ng/ml and macroadenoma seen on MR. Successful therapy with bromocriptine was instituted. On the next year a temporary loss of consciousness

related to physical exertion occurred. The neurological reasons were excluded and laboratory tests showed mild hypercalcemia, hypophosphatemia and elevated serum PTH levels. Prolactinoma and hyperparathyroidism made the diagnosis of MEN 1 so insulinoma as the cause of the loss of consciousness was taken into account. During fasting test hypoglycemia 36 mg/dl and hyperinsulinemia 40  $\mu$ U/ml was documented. Therapy with diazoxide was instituted and patient was transferred to Surgical Department. The tumor was not found preoperatively nor during surgical exploration. Distal subtotal pancreatectomy was carried out but hyperinsulinemia persisted. Microscopical analysis showed multiple pancreatic adenomas up to 0.5 mm in diameter.

On the next year subtotal parathyroidectomy was established. 5 years later abdominal pain and nausea occurred. During gastro-duodenal endoscopy gastric hyperemia and wide duodenal ulcer was seen. Elevated levels of BAO: 15 mEq/h, MAO: 38 mEq/h and gastrin: 530 pg/ml were relevant to gastrinoma. The patient did not accept further diagnostic procedures nor possible surgical treatment.

This case represents a rare case of coexistence of insulinoma and gastrinoma in man with MEN 1. It shows some different features of insulinoma associated with MEN 1 compared to sporadic insulinoma: 1. insulinoma in MEN 1 is usually multifocal and surgery might be unsuccessful; 2. GEP in MEN 1 can be multi-hormonal so strict clinical and biochemical surveillance is needed.

## SESJA VI

### S VI.1. Współczesne możliwości systemowego leczenia neuroendokrynych nowotworów układu pokarmowego *Contemporary systemic treatment of neuroendocrine GEP tumors*

**Maciej Krzakowski**

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Systemowe leczenie chorych na neuroendokryne nowotwory układu pokarmowego (GEP NET, *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours*) uzasadnia częste występowanie przerzutów i niedoszczętność chirurgicznego leczenia większości chorych.

Najważniejszą metodą systemowego leczenia chorych na GEP NET jest stosowanie analogów somatostatyny (SST). Zasadniczym wskazaniem jest obecność objawów zależnych od sekrecji. Możliwość ich opanowania istnieje u większości chorych i zwykle łączy się z tzw. biochemiczną odpowiedzią (obniżenie stężeń wydzielanych substancji). Obiektywne odpowiedzi występują rzadko, ale u części chorych możliwe jest uzyskanie stabilizacji zmian. W związku z tym, stosowanie analogów SST jest uzasadnione w uogólnionym stadium GEP NET po wcześniejszym leczeniu u chorych z objawami lub bez objawów sekrecyjnych.

Inne metody systemowego leczenia chorych na GEP NET mają znacznie mniejsze znaczenie w praktyce klinicznej. Przeciwnowotworowa aktywność interferonu alfa jest wyższa niż analogów SST, ale jego użyteczność ograniczają niepożądane działania. Stosowanie leków cytotoksycznych prowadzi do uzyskania niskich wskaźników odpowiedzi, które są zwykle krótkotrwałe. Stosowanie wielolekowej chemioterapii poprawia wyniki w niewielkim stopniu,

przy czym niepożądane działania istotnie upośledzają jakość życia chorych. W związku z tym, chemioterapia może być rozważana przede wszystkim wobec niemożności stosowania analogów SST oraz w uogólnionych GEP NET o wysokim stopniu złośliwości. Poza tym, chemioterapia może być stosowana łącznie z embolizacją tętnicy wątrobowej.

Perspektywy systemowego leczenia są związane z wykorzystaniem charakterystyki molekularnej GEP NET. Udział wielu czynników wzrostu i ich receptorów w patogenezie uzasadnia próby wykorzystania substancji o przeciwnym działaniu. Przykładem jest możliwość hamowania czynników odpowiedzialnych za proliferację naczyń, których nadekspresja występuje często w GEP NET. Badania kliniczne z zastosowaniem talidomidu, bewacyzumabu lub sunitynibu przyniosły obiecujące wyniki. Leki o działaniu ukierunkowanym molekularnie mogą być kojarzone z chemioterapią. Innym przykładem leczenia eksperymentalnego jest stosowanie znakowanych izotopowo analogów SST.

### S VI.2. Rola i miejsce chirurgicznego leczenia rozsiańszych guzów neuroendokrynych układu pokarmowego (GEP NET) *Surgery in disseminated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP NET)*

**Andrzej W. Szawłowski**

Klinika Nowotworów Górnego Odcinka Układu Pokarmowego, Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Nowotwory neuroendokryne układu pokarmowego (GEP NET) są interdyscyplinarnym problemem onkologicznym. Leczenie ich

wymaga ścisłej współpracy endokrynologa, gastroenterologa, chirurga, patologa, chemioterapeuty, specjalistów medycyny nuklearnej i radiologii interwencyjnej. Główne cele leczenia to:

1. Usunięcie guza (wyleczenie);
2. Kontrola objawów klinicznych związanych z produkcją specyficznych hormonów (jakość życia).

Leczeniem z wyboru GEP NET jest postępowanie chirurgiczne: z intencją wyleczenia (radikalne), paliatywne w fazie rozsiewu (choroba z przerzutami) mające na celu poprawę jakości życia (leczenie żółtaczki mechanicznej, niedrożności i/lub krwawienia z przewodu pokarmowego, bólu). Specyficzną formą chirurgicznego leczenia paliatywnego są operacje cytoredukcyjne (zmniejszenie masy guza o przynajmniej 90%) mające w onkologii sens wówczas, gdy są dostępne aktywne dla danego typu nowotworu leki wykazujące większą skuteczność przy zmniejszonej masie nowotworu. Do tej grupy nowotworów należą również GEP NET. Innym specyficznym zagadnieniem paliatywnego leczenia GEP NET jest leczenie przerzutów szczególnie do narządów mięsnych. Zastosowanie mają metody: chirurgicznej resekcji (zakres: metastazektomia–częściowa hepatektomia–transplantacja), metody ablastyczne (termoablacja, krioablacja, alkoholizacja) i zabiegi embolizacyjne (podwiązanie tętnicy wątrobowej właściwej, embolizacja metodami radiologii interwencyjnej). W przypadku przerzutów do wątroby zabiegi embolizacyjne mają swoje uzasadnienie z uwagi na fakt, że przerzuty GEP NET są unaczynione głównie przez sieć naczyń tętniczych od tętnicy wątrobowej właściwej.

### S VI.3. Trudne decyzje chirurgiczne w leczeniu guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego *Difficult decisions in surgery of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract*

*Tadeusz Popiela, Janusz Legutko*

*I Katedra Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Gastroenterologicznej, Kraków*

Guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego i trzustki (GEP) są rzadkimi nowotworami, charakteryzującymi się zdolnością do syntezy, magazynowania i uwalniania hormonów i amin biogennych. Mogą dawać objawy kliniczne zależne od wydzielanych substancji, masy guza lub przerzutów. Prawidłowe rozpoznanie ma

istotne znaczenie szczególnie dla chirurgów, bowiem radykalne chirurgiczne usunięcie guza lub guzów oznacza wyleczenie. Stąd z punktu widzenia chirurga podstawowe znaczenie mają badania obrazowe. Klasykne badania obrazowe (ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) nie są diagnostyczne u wszystkich chorych, toteż często chirurg dopiero śródoperacyjnie musi szukać guza lub guzów (*insulinoma, gastrinoma*). Obecnie duże nadzieje wiąże się z scyntyografią z użyciem analogów somatostatyny. Samo leczenie chirurgiczne napotyka na różne trudności i problemom z nim związanym poświęcona została prezentowana praca.

W I Katedrze Chirurgii Ogólnej UJ po raz pierwszy w Polsce prof. Jan Glatzel w 1939 roku dokonał wyluszczenia wyspiaka produkującego insulinę. Jednak za podstawę wystąpienia przyjęto materiał kliniczny od 1975 do 2003 roku. W tym okresie operowano 102 chorych (51 chorych z guzami endokrynnymi trzustki i 51 chorych z guzami określanymi tradycyjnie jako rakowiaki). Grupa chorych z guzami neuroendokrynnymi trzustki obejmuje 34 chorych z guzami produkującymi insulinę, 10 chorych z guzami produkującymi gastrynę i 7 chorych z guzami produkującymi glukagon. Każdy z tych guzów cechuje się odrębnym obrazem klinicznym i stwarza różne problemy w leczeniu.

Guzy produkujące insulinę są późno wykrywane, gdy skutki wielokrotnych epizodów hipoglikemii są już utrwalone. Dla chirurga największym problemem jest odnalezienie wszystkich guzów, których rozmiary są zwykle niewielkie.

Guzy produkujące gastrynę dają w obrazie klinicznym chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy powiklaną najczęściej masywnym krwotokiem z przewodu pokarmowego. Chorzy są często operowani ze wskazań nagłych i dopiero śródoperacyjnie stwierdza się guz trzustki.

Guzy produkujące glukagon są rozpoznawane najczęściej dopiero w badaniu immunohistochemicznym preparatu operacyjnego i to tylko w ośrodkach dysponujących możliwością wykonania takiego badania. Guzy są często na granicy operacyjności i z tego powodu chirurg często odstępuje od zabiegu operacyjnego. Guzy te wolno rosną i przerzutują i nawet nieradykalne wycięcie umożliwia znacznie dłuższe niż w raku trzustki przeżycie.

Guzy określane tradycyjnie jako rakowiaki przewodu pokarmowego coraz częściej są leczone metodami endoskopowymi i temu zagadnieniu zostanie poświęcona dalsza część prezentacji.

## SESJA VII

### S VII. 1. Diagnostyka cienkoigłowa guzów neuroendokrynnych (NET) w biopsjach wątroby

*Jacek Sygut, Aldona Kowalska, Jacek Heciak,  
Janusz Kopczyński, Kamila Stefańska, Witold Rezner,  
Artur Kowalik, Stanisław Góźdź*

*Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce*

**Wstęp:** Materiał tkankowy uzyskany techniką biopsji cienkoigłowej (BAC) rutynowo przygotowujemy do diagnostyki w postaci rozmazów cytologicznych. Zwykle jednak pewna część aspiratu pozostaje w nasadce igły i/lub cylindrze strzykawki. Stanowi to cenny materiał diagnostyczny. Może być przedmiotem diagnostyki histologicznej (metoda *cell block*) lub po zamrożeniu przechowywany i wykorzystany w diagnostyce technikami biologii molekularnej.

W diagnostyce cytologicznej i histologicznej guzów neuroendokrynnych (NET) warunkiem niezbędnym dla podjęcia ukierunkowanego leczenia jest ustalenie rozpoznania z wykazaniem, na przykład immunohistochemicznie (IHC), iż komórki guza wykazują ekspresję markerów neuroendokrynnych (Chromogranina A, Synaptofizyna) oraz po ustaleniu indeksu proliferacyjnego.

**Cel:** Ocena poprawności rozpoznania NET w materiale z BAC wątroby, wykonywanych w ŚCO w okresie od grudnia 2000 do grudnia 2005 roku.

**Materiał:** W okresie tym wykonano 249 BAC wątroby, w których uzyskano materiał przydatny diagnostycznie i zawierający tkanki nowotworu złośliwego. NET rozpoznano w 13 przypadkach.

**Metoda:** Powtórnie oceniono archiwalne preparaty z biopsji cienkoigłowych tych 13 guzów NET w celu sprawdzenia poprawności pierwotnych rozpoznania. Po retrospektywnej ocenie za NET uznano te, dla których:

- obraz cytologiczny wypełniał kryteria NET;
- metodą IHC wykazano neuroendokryność;
- określono indeks proliferacyjny metodą IHC (MIB-1 lub Ki-67);
- obraz kliniczny potwierdził rozpoznanie NET.

W przypadkach, gdzie brakowało pełnego panelu IHC (MIB-1, Chromograniny A, Synaptofizyny, CKMNF) wykonano stosowne odczyny na preparatach archiwalnych tj. typu *cell block* lub na części odbarwionego rozmazu. Dla potrzeb diagnostyki różnicowej wykonywano też inne odczyny IHC, na przykład TTF-1, CK7, CK20 itd.

**Wyniki:** Na podstawie retrospektywnej oceny archiwalnych preparatów z BAC oraz po wykonaniu uzupełniających badań IHC i po zapoznaniu się z pełnymi historiami chorób we wszystkich 13 przypadkach stwierdzono:

- poprawność pierwotnych rozpoznań NET w 9/13;
- przypadki niezgodności dotyczyły 3 raków drobnokomórkowych (wysoki MIB-1 > 50%/+) oraz jednego gruczolakoraka z monomorficzną małą komórką.

Wszystkie prawidłowo rozpoznane NET wykazywały ekspresję IHC markerów neuroendokryności, a indeks proliferacyjny nie przekraczał 15% komórek /+/-.

#### Wnioski:

1. Przypadki NET stanowiły 3,8% nowotworów złośliwych, które dały przerzuty do wątroby.
2. Prawidłowo ustalono rozpoznanie NET w 69,2% przypadków.
3. Aspirat cienkoigłowy dostarcza wystarczającą ilość tkanek dla realizacji Złotego Standardu w diagnostyce NET (kryteria morfologiczne + odczyny IHC neuroendokryności + indeks proliferacyjny).

## Fine needle aspiration biopsy of liver in diagnostics of neuroendocrine tumors (NET)

Jacek Sygut, Aldona Kowalska, Jacek Heciak,  
Janusz Kopczyński, Kamila Stefańska, Witold Rezner,  
Artur Kowalik, Stanisław Góźdź

Holycross Cancer Center, Kielce

**Introduction:** Tissue material obtained through fine needle aspiration biopsy (FNAB) is routinely prepared for cytological smears. Nevertheless, there is usually some portion of aspirate left in the needle hub or syringe cylinder which is diagnostically valuable and it could be successfully used for histological diagnostics („cell block” technique) or frozen and stored for molecular biology tests.

Cytological and histological diagnosis of neuroendocrine tumor (NET) indispensable for targeted treatment requires immunohistochemical (IHC) confirmation of neuroendocrine markers (Chromogranin A, Synaptophysin) expression in tumor cells.

**Aim:** To evaluate the accuracy of NET diagnoses based on FNAB of liver performed in Światokrzyskie Centrum Onkologii between December 2000 and December 2005.

**Material:** 249 FNAB's of liver with valuable diagnostic material containing cells of the malignant tumor were performed during the above mentioned period. The diagnosis of NET was established in 13 cases.

**Method:** Cytological and histological („cell block”) slides prepared from fine needle aspirates of the 13 NET's were reviewed to assess the accuracy of original diagnoses. Retrospectively, NET diagnosis was established in cases where:

- cytological picture fulfilled the criteria of NET;
- neuroendocrine properties were confirmed by IHC;
- proliferative index was assessed with use of IHC (MIB-1 or Ki-67);

- clinical picture confirmed the diagnosis of NET.

In cases where complete IHC panels were absent (MIB-1, ChrA, Synap, CKMNF) supplementary assays were performed with use of archival material („cell block” preparates or parts of unstained smears). Additional IHC assays for differential diagnosis were also performed.

**Results:** Retrospective evaluation of archive FNAB preparates, additional IHC assays and review of complete medical histories of all 13 cases revealed as follows:

- FNAB accurate NET diagnoses in 9 of 13 cases;
- FNAB inaccurate diagnoses in 3 cases which proved to be small cell carcinomas (high MIB-1 > 50% \+/-) and one case of adenocarcinoma with small, monomorphous cells.

All accurately diagnosed cases of NET showed expression of neuroendocrine markers and their proliferative index did not exceed 15% of positive cells in FNAB's samples.

#### Conclusions:

1. NET cases amounted to 3.8% of malignant neoplasms which metastasized to liver.
2. NET diagnosis was accurately established in 69.2% of cases.
3. Fine needle aspirate provides adequate amount of tissues for the realization of Golden Standard in the diagnostics of NET (morphologic criterias and IHC assays for neuroendocrine properties and proliferative index).

## S VII.2. Przydatność oznaczeń stężeń chromograniny A w teście hamowania z oktreotydem w diagnostyce chorych z guzami neuroendokrynnymi

Anna Zemczak<sup>1</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>1</sup>, Wanda Foltyn<sup>1</sup>,  
Violetta Matyja<sup>1</sup>, Lucyna Siemińska<sup>2</sup>, Wojciech Zajęcki<sup>3</sup>,  
Tomasz Legaszewski<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii,

<sup>2</sup>Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii ŚAM, Zabrze

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Patomorfologii ŚAM, Zabrze

<sup>4</sup>Katedra i Zakład Radiologii Lekarskiej i Radiodiagnostyki ŚAM, Zabrze

**Wstęp:** Chromogranina A (CgA) jest niespecyficznym markerem guzów neuroendokrynnych (NET). Jej stężenia są znacząco podwyższone w większości NET, ale najwyższe wartości obserwuje się w guzach pochodzących ze środkowego odcinka prajelita. Stężenie CgA może odzwierciedlać rozmiary guza i korelować ze stopniem nasilenia choroby u chorych z NET. CgA jest ważnym markerem w monitorowaniu przebiegu choroby i leczenia chorych z NET oraz niezależnym czynnikiem prognostycznym ich przeżycia. Analogi somatostatyny obniżają stężenia markerów NET, co może być wykorzystane w interpretacji aktywności hormonalnej chorych z guzami neuroendokrynnymi i planowaniu leczenia analogami somatostatyny tych chorych.

**Cel pracy:** Ocena przydatności testu hamowania wydzielania CgA w udzieleniu oktreotydu w diagnostyce chorych z guzami neuroendokrynnymi.

**Material i metody:** Do badania włączono 25 pacjentów z guzami neuroendokrynnymi hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii w Zabrzu. Średni wiek badanych chorych wynosił 62 lata. Badaną grupę stanowiło 9 kobiet i 16 mężczyzn.

U wszystkich chorych oznaczano stężenie chromograniny A w osoczu krwi na czczo, przed oraz 30, 60, 90 i 120 minut po podaniu podskórnym 100 µg oktreotydu (Sandostatyn). Badane osoby podzielono na 2 podgrupy w zależności od stężenia chromograniny A w punkcie 0 (I grupę stanowili chorzy z podwyższonymi stężeniami CgA, II grupę chorzy z prawidłowymi stężeniami CgA) oraz wyniku scyntygrafii receptorów somatostatynowych.

CgA oceniano testem immunoenzymatycznym do ilościowego oznaczania chromograniny A w ludzkim osoczu (DakoCytomation, Dania).

U wszystkich chorych wykonywano scyntyografię receptorów somatostatynowych (Tektreotyd).

**Wyniki:** W grupie chorych z podwyższonymi stężeniami CgA oraz dodatnim wynikiem scyntygrafii receptorów somatostatynowych wykazano znamienne statystycznie obniżenie stężenia CgA po podaniu podskórnym oktreotydu w badanych punktach czasowych, to jest w 30., 60., 90. i 120. minucie. Wykazano ponad 40% obniżenie stężenia CgA u 60% badanych osób w 90. minucie testu i u 73% badanych osób w 120. minucie testu. W grupie chorych z prawidłowymi stężeniami CgA nie wykazano statystycznie znaczącego obniżenia stężenia CgA po podaniu oktreotydu.

**Wnioski:** Wykonywanie testu z oktreotydem z oznaczaniem stężeń CgA może być przydatne w planowaniu leczenia analogami somatostatynowymi chorych z guzami neuroendokrynnymi.

### Usefulness of chromogranin A determination in suppression test with octreotide in diagnostics of patients with neuroendocrine tumors

*Anna Zemczak<sup>1</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>1</sup>, Wanda Foltyn<sup>1</sup>, Violetta Matyja<sup>1</sup>, Lucyna Siemińska<sup>2</sup>, Wojciech Zajęcki<sup>3</sup>, Tomasz Legaszewski<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Division of Endocrinology, <sup>2</sup>Division of Pathophysiology, Department of Pathophysiology and Endocrinology Silesian Medical University, Zabrze

<sup>3</sup>Chair and Department of Pathomorphology Silesian Medical University, Zabrze

<sup>4</sup>Department of Radiology Silesian Medical University, Zabrze

**Introduction:** Chromogranin A (CgA) is a non-specific neuroendocrine tumors (NET) marker. Its levels are significantly increased in most NETs whereas the highest values are noted in midgut tumors. CgA levels may reflect the size of the tumor and correlate with exacerbation of the illness in NET patients. CgA is an important marker in monitoring the course of disease, in treatment of NET patients and an independent predicting factor for their survival. Somatostatin analogs reduce levels of NET markers which may be used for interpretation of hormonal activity in NET patients as well as for planning their treatment with somatostatin analogs.

**Aim of the study:** Evaluation of usefulness of CgA secretion suppression test using octreotide in diagnostics of patients with neuroendocrine tumors.

**Material and methods:** 25 NET patients from the Division of Endocrinology in Zabrze were included in this study. Average age of patients was 62 yr. The test group included 9 women and 16 men. In all of them plasma chromogranin A concentration was determined before and after subcutaneous application of 100 µg of octreotide (Sandostatyn) in the 30<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup>, 90<sup>th</sup> minute. Patients have been divided into two subgroups following chromogranin A level in point 0 (group I included patients with increased CgA concentration and group II those with normal CgA) and based on results of somatostatin receptor scintigraphy. CgA was evaluated with immunoenzymatic test for quantitative determination of CgA in human plasma (DakoCytomation, Denmark). Somatostatin receptor scintigraphy (Tectreotide) was performed in all patients.

**Results:** In the group of patients with increased CgA concentration and with positive result of somatostatin receptor scintigraphy statistically significant reduction of CgA concentration was noted after subcutaneous administration of octreotide in the examined time points i.e. in 30<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup>, 90<sup>th</sup> and 120<sup>th</sup> minute. Over 40% reduction of CgA level was noted in 60% of the tested patients in the 90<sup>th</sup> minu-

te of the test and in 73% of tested patients in the 120<sup>th</sup> minute of the test. In the group of patients with normal CgA no statistically significant reduction of CgA level was noted after administration of octreotide.

**Conclusions:** Application of test with octreotide with determination of CgA concentration may be useful for planning the treatment of NET patients with somatostatin analogs.

### S VII.3. Ocena przydatności nowego analogu somatostatynowy — octreotate znakowanego <sup>99m</sup>Tc (<sup>99m</sup>Tc EDDA/HYNIC-octreotate) w stworzeniu optymalnego modelu diagnostyki przed- i śródoperacyjnej oraz terapii guzów neuroendokrynnych trzustki

*Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>1</sup>, Piotr Szybiński<sup>2</sup>, Renata Mikołajczak<sup>3</sup>, Anna Sowa-Staszczak<sup>1</sup>, Aleksandra Gilis-Januszewska<sup>1</sup>, Dorota Pach<sup>1</sup>, Katarzyna Fröss-Baron<sup>1</sup>, Bohdan Huszno<sup>1</sup>, Jan Kulig<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Pracownia Medycyny Nuklearnej Katedry i Kliniki Endokrynologii CMUJ, Kraków

<sup>2</sup>I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Gastrologicznej CMUJ, Kraków

<sup>3</sup>Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Polatom, Otwock-Świerk

**Wstęp:** Obrazowanie NET z zastosowaniem znakowanych izotopami analogów somatostatynowy pozwala nie tylko na wczesną diagnostykę choroby i umożliwienie radykalnego leczenia operacyjnego poprzez zastosowanie techniki RGS (śródoperacyjnej sondy izotopowej), ale również pozwala na stwierdzenie obecności receptorów somatostatynowych i kwalifikację do radioterapii analogami somatostatynowymi znakowanymi <sup>90</sup>Y/<sup>177</sup>Lu.

**Celem pracy** była ocena przydatności <sup>99m</sup>Tc (<sup>99m</sup>Tc EDDA/HYNIC-octreotate) w diagnostyce przed/śródoperacyjnej oraz terapii guzów neuroendokrynnych trzustki.

**Materiał i metody:** Scyntyografię z użyciem <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-octreotate (740 MBq) wykonano u 27 pacjentów (10 mężczyzn, 17 kobiet) w wieku 22–75 lat. W badanej grupie 11 chorych było po usunięciu ogniska pierwotnego z podejrzeniem wznowy miejscowej i/lub przerzutów, 16 z podejrzeniem NET trzustki (objawy kliniczne, badania laboratoryjne, BAC i/lub obecność zmiany ogniskowej w TK/MR). Pacjenci z dodatnim wynikiem scyntygrafii byli kwalifikowani do operacji (5 z zastosowaniem RGS). Wyniki detekcji SRS porównano z wynikiem TK.

**Wyniki:** W badaniu SRS uwidoczniło się ognisko pierwotne u 13 pacjentów, wznowę miejscową u 4, a u 8 chorych stwierdzono rozsiew choroby. Czułość SRS w stosunku do TK dla ognisk pierwotnych wynosiła dla *insulinoma* odpowiednio 71% i 43%; SRS wykryło dwa ogniska *gastrinoma* (TK jedną), oba badania uwidoczniły 2 *glucagonoma*, 2 *somatostatynoma*, 2 guzy hormonalnie nieczynne i 2 guzy produkujące ACTH. SRS było bardziej czułe w stosunku do TK w wykrywaniu przerzutów do wątroby przy podobnej czułości w przypadku pozostałej lokalizacji przerzutów. U 6 pacjentów rozpoczęto radioterapię <sup>90</sup>Y.

**Wnioski:** 1. Dodatni wynik <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-octreotate SRS z towarzyszącymi objawami klinicznymi wysypka powinien być wskazaniem do operacji, nawet przy ujemnych wynikach pozostałych badań obrazowych. 2. Technika RGS po podaniu znakowanego analogu somatostatynowy poprawia skuteczność leczenia operacyjnego NET trzustki. 3. <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-octreotate SRS wydaje się być metodą z wyboru przy podejrzeniu wznowy miejscowej i przerzutów NET trzustki, umożliwia także kwalifikację chorych nieoperacyjnych do radioterapii <sup>90</sup>Y/<sup>177</sup>Lu.

## How good is a new somatostatin analogue — <sup>99m</sup>Tc marked octreotate (<sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-octreotate) in creating an optimal pre- and intraoperative diagnostic model of pancreatic neuroendocrine tumours and in improving therapy

Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>1</sup>, Piotr Szybiński<sup>2</sup>,  
Renata Mikołajczak<sup>3</sup>, Anna Sowa-Staszczak<sup>1</sup>,  
Aleksandra Gilis-Januszewska<sup>1</sup>, Dorota Pach<sup>1</sup>,  
Katarzyna Fröss-Baron<sup>1</sup>, Bohdan Huszno<sup>1</sup>, Jan Kulig<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Chair and Department of Endocrinology, Medical College, Jagiellonian University, Cracov

<sup>2</sup>Gastrointestinal and General Surgery Department, Medical College, Jagiellonian University, Cracov

<sup>3</sup>Radioisotope Centre POLATOM, Otwock-Swierk

**Introduction:** NET's imaging with the use of isotope marked somatostatin analogues can optimize diagnosis and radicalize surgical treatment due to RGS technique. In non-operative cases of NET's it can also be used for somatostatin receptor detection for further <sup>90</sup>Y/<sup>177</sup>Lu treatment.

**Aim:** Assessment of the usefulness of <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-octreotate in creating an optimal pre- and intraoperative diagnostic model of pancreatic neuroendocrine tumours and improving therapy.

**Materials and methods:** <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-octreotate (740 MBq) scintigraphy was performed in 27 patients (mean age 55,75 ± 18,1 y). 11 patients after primary focus surgery had suspected local recurrence and metastases and 16 pts had suspected pancreatic NET on the basis of clinical symptoms, biochemical tests, biopsy results and/or the presence of focal lesion in CT/MRI. All patients with positive SRS had surgical treatment (5 of them with RGS support). SRS detection was compared to CT evaluation.

**Results:** SRS revealed primary focus in 13 pts, local recurrence in 4 pts and dissemination of the disease in 8 pts. Sensitivity of SRS compared to CT in primary lesions-insulinoma was 71% and 43% respectively. SRS was positive in 2 gastrinoma (CT in 1), SRS and CT both revealed 2 glucagonomas, 2 somatostatinomas, 2 non-functioning nets and 2 ACTH secreting tumors. The sensitivity of SRS compared to CT was better in detection of hepatic metastases and similar in other metastatic locations. In 6 patients isotope marked somatostatin analogues treatment was introduced.

**Conclusions:** 1. Patients with <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-octreotate positive SRS and clinical symptoms should be qualified to surgical treatment even if other imaging examinations are negative. 2. RGS technique can improve the outcomes of the classical pancreatic NET's surgery. 3. <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-octreotate SRS seem to be an optimal diagnostic technique in local recurrence and metastases detection, as well as ideal tool to qualification to <sup>90</sup>Y/<sup>177</sup>Lu treatment.

### S VII.4. Śródoperacyjna radiodetekcja guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego (GEP NET) po podaniu <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-octreotate

Jan Kulig<sup>1</sup>, Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>2</sup>, Piotr Szybiński<sup>1</sup>,  
Renata Mikołajczak<sup>3</sup>, Dorota Pach<sup>2</sup>, Anna Sowa-Staszczak<sup>2</sup>,  
Katarzyna Fröss-Baron<sup>2</sup>, Bohdan Huszno<sup>2</sup>, Tadeusz Popiela<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej CMUJ, Kraków

<sup>2</sup>Katedra Endokrynologii CMUJ, Kraków

<sup>3</sup>Ośrodek Badawczo-Rozwojowy Izotopów POLATOM, Otwock-Swierk

Śródoperacyjna radiodetekcja ognisk patologicznych swoiście gromadzących znacznik izotopowy (RGS, *radio guided surgery*) jest

jedną z najszybciej rozwijających się technik lokalizacji guzów nowotworowych. Obecnie jest ona wykorzystywana do diagnostyki w raku jelita grubego, guzach kości, gruczolakach przytarczyc jak również oznaczaniu węzłów wartowniczych. W grupie chorych z podejrzeniem guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego (GEP NET) przedoperacyjna scyntygrafia (SRS, *somatostatin receptor scintigraphy*) z następującą śródoperacyjną radiodetekcją, daje największe szanse na lokalizację i radykalne usunięcie nawet małych guzów niewidocznych w innych badaniach obrazowych. Pojawienie się nowego analogu somatostatyny znakowanego technetem (<sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-octreotate) o wysokim powinowactwie do receptorów somatostatynowych typu 2 stwarza nowe możliwości diagnostyczne w tej grupie chorych.

**Celem** pracy była prospektywna ocena możliwości wykorzystania nowego analogu somatostatyny <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-octreotate w przed i śródoperacyjnej detekcji GEP NET niewidocznych w innych badaniach obrazowych.

**Materiał i metoda:** Do badania operacyjnego (RGS) zakwalifikowano 4 chorych z podejrzeniem rakowiaka oraz 6 chorych z podejrzeniem guza neuroendokrynnego trzustki z dodatnim wynikiem EDDA/HYNIC-octreotate (740 MBq) SRS. 24 godziny przed planowanym zabiegiem operacyjnym z użyciem detektora śródoperacyjnego Navigator (Tyco Healthcare) pacjentom ponownie podano EDDA/HYNIC-octreotate (700 MBq). W trakcie zabiegu pomiar radioaktywności podejrzanych ognisk odbywał się *in vivo*, a następnie *ex vivo* po usunięciu zmian.

**Wyniki:** Przy użyciu śródoperacyjnego radiodetektora u 3 chorych zlokalizowano i usunięto rakowiaki jelita cienkiego. Dodatkowo w przypadku 2 chorych w śródoperacyjnej detekcji wykazano przerzutowo zmienione węzły chłonne niewidoczne w innych badaniach obrazowych. U jednego chorego wynik badania okazał się fałszywie pozytywny, a w ostatecznym badaniu histopatologicznym rozpoznano chorobę Crohna. W jednym przypadku usunięty podejrzany guz wątroby z dodatnim wychwytem znacznika okazał się być naczyniakiem jamistym.

Wśród 6 chorych z guzami neuroendokrynnymi trzustki u 5 w badaniu wykazano patologiczne ognisko w trzustce. U jednego chorego badanie dało wynik fałszywie pozytywny. Najmniejsza zmiana pierwotna w trzustce rozpoznana w śródoperacyjnej radiodetekcji miała 8 mm średnicy.

**Wnioski:** Wstępne wyniki badań potwierdzają wysoką czułość badania scyntygraficznego z zastosowaniem <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-octreotate z następującą śródoperacyjną radiodetekcją w lokalizacji i radykalnym leczeniu GEP NET. W przypadku guzów z obecnością receptorów somatostatynowych metoda ta wydaje się czulsza niż tradycyjne metody przed- i śródoperacyjnej diagnostyki.

### Intra-operative detection of neuroendocrine tumours of gastrointestinal tract (GEP NETs) - Radio-Guided Surgery (RGS)

Jan Kulig<sup>1</sup>, Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>2</sup>, Piotr Szybiński<sup>1</sup>,  
Renata Mikołajczak<sup>3</sup>, Dorota Pach<sup>2</sup>, Anna Sowa-Staszczak<sup>2</sup>,  
Katarzyna Fröss-Baron<sup>2</sup>, Bohdan Huszno<sup>2</sup>, Tadeusz Popiela<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Gastrointestinal and General Surgery Department, Medical College at Jagiellonian University, Cracov

<sup>2</sup>Nuclear Medicine Unit of the Department of Endocrinology, Medical College at Jagiellonian University, Cracov

<sup>3</sup>Radioisotope Centre POLATOM, Otwock-Swierk

**Background:** RGS is a surgical technique to make possible identify intra-operatively a „marked” tissue by a specific radionuclide before surgery. Currently the clinical applications of RGS include de-

tection of colon cancer, bone tumour, parathyroid adenomas and sentinel-node mapping in oncology. In group of patients suffering from GEP-NET, Somatostatin Receptor Scintigraphy (SRS) with follow RGS gives possibility to detect and radical surgical treatment even the small tumours undetected by other imaging methods. Octreotate marked  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-octreotate), a new somatostatin analogue with high affinity to somatostatin receptor type 2 was applied in the study.

**The aim** of the study was determination whether intra-operative radiodetection with the use  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-octreotate is able to reveal unknown primary site of GEP-NET.

**Material and methods:**  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-octreotate SRS (740 Mtq) was performed in four patients with carcinoid tumour (with unknown location of primary tumor) as well as in six patients with pancreatic islet cell tumors. The patients underwent surgery using intraoperative scintillation detector (Navigator, Tyco Healthcare) 24 hr after additional injection of the tracer (700 MBq). At surgery, suspect tumors were measured by probe in vivo and ex vivo after excision.

**Results:** Intra-operative gamma counting localized 3 somatostatin receptor-positive tumors of carcinoid. The metastatic enlarged lymph node was additionally found in two case. In one patients the examination was false positive and finally the carcinoid was excluded. In 6 cases of suspected pancreatic tumors the radio-guided surgery finished with successful localization of the tumors in 5 patients. In one patient the examination was false positive. The smallest lesion identified by the handheld probe (not palpated by the surgeon) was the tumor of 0.8 cm diameter.

**Conclusions:** The initial results of the study showed that  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-octreotate SRS followed by radio-guided surgery seems to be a promising technique to improve detecting rate and efficacy of treatment of GEP-NET especially in occult endocrine tumors. In case of tumor cells with somatostatin receptors it is more sensitive diagnostic test than conventional imaging tests.

## S VII.5. Rzadki przypadek MEN 1 z wielonarządową ekspresją zespołu

*Agata Bałdys-Waligórska<sup>1</sup>, Monika Buziak-Bereza<sup>1</sup>, Filip Gołkowski<sup>1</sup>, Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>1</sup>, Wiesław Wierchowski<sup>2</sup>, Bohdan Huszno<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Patomorfologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

**Wstęp:** Na klasyczny zespół MEN 1 składa się występowanie gruczolaka przysadki, gruczolaka przytarczyc i guza neuroendokrynnego trzustki. Celem pracy jest przedstawienie pacjenta z rzadziej występującymi wielonarządowymi objawami tego zespołu.

**Opis przypadku:** Rakowiaka żołądka rozpoznano u chorego przed przyjęciem do naszej Kliniki na podstawie biopsji cienkoigłowej. Planowanego zabiegu operacyjnego nie wykonano z powodu braku zgody pacjenta. Z powodu utrzymujących się dolegliwości żołądkowych gastroscopię powtórzono, rozpoznanie rakowiaka potwierdzono badaniem histopatologicznym pobranego wycinka oraz oznaczeniem poziomu 5-HIAA i chromograniny A, znacznie powyżej normy. W scyntygrafii  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE wykazano rozległe gromadzenie znacznika w środkowym i lewym nadbrzuszu, które korelowało z wynikiem badania tomografii komputerowej. Wywiad chorobowy sugerował równoczesne występowanie pierwotnej nadczynności przytarczyc, którą potwierdzono oznaczeniem stężenia *intact* PTH i wapnia w surowicy oraz scyn-

tygrafią przytarczyc. W TK jamy brzusznej stwierdzono powiększenie obu nadnerczy z obecnością guza w nadnerczu lewym. Dobbowe wydalanie metoksykatecholamin pozostawało w normie z wyjątkiem bardzo wysokiego poziomu metoksytyraminy, dlatego też uznano, że guz lewego nadnercza jest prawdopodobnie guzem chromochłonnym. Podwyższone stężenie kortyzolu i ACTH w surowicy, brak hamowania 2 mg dexametazonu i obecność mikrogruczolaka przysadki w badaniu MRI, przemawiały za rozpoznaniem choroby Cushinga. Z powodu znacznej progresji choroby nowotworowej pacjent nie został zakwalifikowany do leczenia operacyjnego.

W leczeniu zastosowano  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE. Niestety, miesiąc później pacjent zmarł w domu, a rodzina pacjenta nie wyraziła zgody na autopsję.

**Wnioski:** Na podstawie endokrynnych i nieendokrynnych objawów, badań laboratoryjnych i obrazowych rozpoznano rzadki przypadek zespołu MEN 1, aczkolwiek brak badania autopsyjnego i genetycznego nie pozwalają na pełną analizę. Pod naszą obserwacją pozostaje obecnie rodzina opisanego chorego.

## A rare case of MEN 1 with multi-organ expression

*Agata Bałdys-Waligórska<sup>1</sup>, Małgorzata Buziak-Bereziak<sup>1</sup>, Filip Gołkowski<sup>1</sup>, Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>1</sup>, Wiesław Wierchowski<sup>2</sup>, Bohdan Huszno<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Chair and Clinic of Endocrinology, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Cracow

<sup>2</sup>Chair of Pathomorphology, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Cracow

**Background:** MEN 1 is typically represented by pituitary, parathyroid gland and pancreas tumours. We present a MEN 1 patient with less common symptoms, expressed in several organs.

**Case report:** Prior to admission to our clinic, gastric carcinoid was diagnosed in this patient, based on fine-needle biopsy. Following persistent gastric-related complaints, gastroscopy was repeated and carcinoid confirmed by histopathology, supported by excessive excretion of 5-HIAA and elevated level of chromogranin A.  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE scintigraphy showed extensive tracer accumulation, correlated with CT scans, over central and left epigastrium. However, from anamnesis, we suspected primary hyperparathyroidism, supported by elevated serum levels of intact PTH and calcium and by parathyroid scintigraphy. Following observation in abdominal CT of a tumour in the left of the enlarged adrenal glands, we found elevated cortisol level and lack of suppression with 2 mg dexamethasone. Excretion of catecholamine metabolites was normal, except for the extremely high level of metoxytyramine. Since the serum level of ACTH was elevated and MRI of the pituitary gland revealed microadenoma, Cushing's disease was diagnosed. Hence, the left adrenal tumour was considered to be most likely a pheochromocytoma. Due to general progression of neoplastic disease, the patient was disqualified from surgery and treated with  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE. Unfortunately, one month later, the patient died at home. His family denied autopsy.

**Conclusions:** We established a rare case of MEN 1 in our patient on the basis of his endocrine and non-endocrine symptoms, laboratory and imaging results, however without autopsy and genetic tests we were unable to fully analyse this case. We are currently observing his progeny.



## S VII.6. Wieloletnie doświadczenie kliniczne w leczeniu chirurgicznym neuroendokrynych guzów trzustki

Jacek Dadan, Piotr Wojskowitz, Paweł Iwacewicz, Jerzy Łukaszewicz, Kamil Safiejko, Zbigniew Puchalski  
I Klinika Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej Akademii Medycznej, Białystok

**Wstęp:** Neuroendokryne guzy (NET) trzustki są zmianami bardzo rzadkimi, o zachorowalności 1–2/100 000 na rok i z reguły o charakterze łagodnym. *Insulinoma* (złośliwość ok. 20%) jest najczęstszym NET trzustki, a następnym w kolejności jest *gastrinoma* (złośliwość ok. 50%). Inne rodzaje NET stanowią rzadkość. Sposoby leczenia chirurgicznego i rokowanie zależą przede wszystkim od lokalizacji oraz charakteru guza.

**Materiały i metody:** W latach 1990–2005, 256 chorych z guzami trzustki leczono w I Klinice Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej Akademii Medycznej w Białymstoku, z czego 18 chorych z NET trzustki. W tej grupie znalazło się 11 mężczyzn oraz 7 kobiet w wieku od 34 do 56 lat — średnia 44 lata. Każdy chory miał wykonane badania obrazowe — ultrasonografię (USG), endoskopowe USG (EUS), tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny oraz USG śródoperacyjną.

**Wyniki:** Z analizowanej grupy 18 pacjentów u 12 (67%) wykonano całkowitą resekcję guzów (6 o charakterze *insulinoma*, 3 typu *gastrinoma* oraz 3 nieczynne hormonalnie), a u pozostałych 6 stwierdzono zmiany nieresekcyjne z licznymi przerzutami. Nie obserwowano żadnych istotnych powikłań okołoperacyjnych. W grupie chorych po leczeniu radykalnym 5-letnie przeżycie stwierdzono u 9 pacjentów, a 10-letnie u 3.

**Wnioski:** NET trzustki, pomimo ciągłego rozwoju wiedzy medycznej, stanowią nadal istotny problem diagnostyczny oraz leczniczy. Na podstawie własnego wieloletniego doświadczenia uważamy, iż pomimo coraz lepszej diagnostyki przedoperacyjnej, śródoperacyjna ultrasonografia, połączona z badaniem palpacyjnym doświadczanego operatora stanowi najlepszą metodę lokalizacji guzów trzustki. Naszym zdaniem radykalne leczenie chirurgiczne,

zazwyczaj bezpieczne i obarczone niskim odsetkiem komplikacji, połączone z terapią farmakologiczną stanowi „złoty standard” w leczeniu NET trzustki.

## Long-Term Clinical Experience in Surgical Treatment of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas

Jacek Dadan, Piotr Wojskowitz, Paweł Iwacewicz, Jerzy Łukaszewicz, Kamil Safiejko, Zbigniew Puchalski  
I Department of General and Endocrinological Surgery, Medical University, Białystok

**Introduction:** Neuroendocrine tumors (NET) of the pancreas are very rare with morbidity of 1–2/100 000 per year and usually benign. Insulinoma (20% malignancy) is the most common NET of the pancreas followed by gastrinoma (50% malignancy), other types are incidental. Surgical treatment and prognosis depend mainly on localization and type of the tumor.

**Materials and methods:** Between 1990 and 2005, 256 patients with tumors of the pancreas were treated in our Department. There were 18 patients with NET of the pancreas — 11 men and 7 women, ranging in age from 34 to 56 years (median of 44 years). Every patient had confirmed diagnosis by imaging tests — ultrasonography (US), endoscopic US, computed tomography or magnetic resonance and intraoperative US.

**Results:** From the group of 18 patients, 12 (67%) underwent radical resection of the tumors (6 insulinomas, 3 gastrinomas and 3 non functional types) and other 6 (33%) had inoperable tumors with multiple metastases. We did not observe any severe complications. We noted 5 year survival in 9 cases and 10 year survival in 3 cases after radical procedures.

**Conclusions:** NET of the pancreas, in spite of improvement in medical knowledge, are still diagnostic and therapeutic problem. Based on our long-term clinical experience, we consider that intraoperative ultrasonography, combined with palpation is the best method in localizing tumors of the pancreas. In our opinion radical surgery, combined with pharmacological treatment, is recommended gold standard in NET of the pancreas and it is characterized by relatively safety and low rate of complications.

## SESJA VIII — plakatywne

### P1. Guz neuroendokryny trzustki przebiegający z ektopowym zespołem Cushinga — opis przypadku

Małgorzata Trofimiuk<sup>1</sup>, Agata Jabrocka-Hybel<sup>1</sup>, Aleksandra Gilis-Januszevska<sup>1</sup>, Monika Buziak-Bereza<sup>1</sup>, Grzegorz Sokolowski<sup>1</sup>, Anna Sowa-Staszczak<sup>1</sup>, Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>1</sup>, Filip Gołkowski<sup>1</sup>, Bohdan Huszno<sup>1</sup>, Jolanta Kunikowska<sup>2</sup>, Wojciech Szczepański<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii CMUJ, Kraków

<sup>2</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej, CSK, AM, Warszawa

<sup>3</sup>Katedra Patomorfologii CMUJ, Kraków

Celem pracy jest przedstawienie przypadku guza neuroendokrynego przebiegającego z ektopowym zespołem Cushinga i ze względnie niskimi stężeniami ACTH.

67-letnia pacjentka z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym została przyjęta do Kliniki celem diagnostyki hiperkortyzolemii. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono wysokie wartości leukocytów oraz uporczywą hipokaliemię. W badaniach hormo-

nalnych wykazano wysokie stężenia kortyzolu podczas całej doby, brak hamowania w teście z 2 i 8 mg deksametazonu, wartości ACTH w górnym zakresie normy, wysokie wartości chromograniny oraz podwyższone wartości testosteronu i DHEA. W badaniu MRI przysadki nie stwierdzono obecności gruczolaka przysadki. W badaniach obrazowych jamy brzusznej stwierdzono obecność zmiany ogniskowej w trzustce wielkości 2 × 2 × 1,5 cm oraz w wątrobie 1,4 cm, ponadto cechy rozrostu guzkowego nadnerczy oraz powiększenie węzłów chłonnych. W scyntygrafii ze znakowanymi analogami somatostatyny (<sup>99m</sup>Tc-HYNIC) stwierdzono gromadzenie znacznika w lewym dole nadobojczykowym, płucu prawym oraz nadbrzuszu i śródbrzuszu. W badaniu TK klatki piersiowej nie wykazano ewidentnych zmian ogniskowych, a jedynie zmiany naciekowo-niedodmowe po stronie prawej (w miejscu odpowiadającym gromadzeniu znacznika w scyntygrafii). W pozostałych badaniach (gastroskopia, bronchoskopia) nie stwierdzono ewidentnej patologii. Wykonano biopsję zmian w trzustce i wątrobie. Na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano guza neuroendokrynego w stadium rozsiewu wydzielającego ACTH/CRH. Ze względu na rozsiany proces nowotworowy pacjentkę odsunięto

od leczenia operacyjnego. Podjęto leczenie inhibitorami steroidogenezy w dawkach tolerowanych przez pacjentkę. Ponadto pacjentka przeszła 3 cykle leczenia  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE. Chora zakwalifikowana została do leczenia długodziałającym analogiem somatostatyny.

### Neuroendocrine tumour of pancreas with ectopic Cushing syndrome — a case report

*Małgorzata Trofimiuk<sup>1</sup>, Agata Jabrocka-Hybel<sup>1</sup>, Aleksandra Gilis-Januszewska<sup>1</sup>, Monika Buziak-Bereza<sup>1</sup>, Grzegorz Sokołowski<sup>1</sup>, Anna Sowa-Staszczak<sup>1</sup>, Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>1</sup>, Filip Gołkowski<sup>1</sup>, Bohdan Huszno<sup>1</sup>, Jolanta Kunikowska<sup>2</sup>, Wojciech Szczepański<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Chair and Department of Endocrinology, CM UJ, Cracov

<sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, CSK, AM, Warsaw

<sup>3</sup>Department of Pathomorphology, CMUJ, Cracov

The aim of the report is to present the case of neuroendocrine tumour presenting as ectopic Cushing syndrome with relatively low levels of ACTH.

67 years old female diagnosed with diabetes mellitus and arterial hypertension was admitted to our Department because of suspected hypercortisolism. Profound hypokalemia and leukocytosis were noted. The cortisol daily rhythm was flat, and the values of hormone were markedly increased. No suppression of 17-OHCS urinary excretion during 2 mg and 8 mg Dexamethasone test was observed. Increased levels of chromogranin A, DEA and testosterone were seen, ACTH level was within upper normal range. On MRI imaging of pituitary no pathological lesions were observed. Imaging of the abdomen revealed a pathologic mass in pancreas and another smaller lesion in the liver. On  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC scintigraphy the accumulation of the tracer was noted in left supraclavical area, right lung (consistent with inflammation and atelectasis on chest CT), upper and middle abdomen. No pathologic changes were noted in bronchoscopy and gastroscopy. Based on histopathological examination of the specimens obtained during the biopsy of the pancreas, disseminated neuroendocrine tumour secreting ACTH/CRH was diagnosed.

The patient was not accepted to surgical treatment because of advanced neoplastic disease and her general condition. The steroidogenesis inhibitors were introduced (doses well tolerated by the patient). She was given three cycles of isotope treatment ( $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE) and the further treatment with long acting somatostatin analogues was proposed.

### P2. Rakowiak uchyłka Meckela u pacjentki z rakiem sutka — opis przypadku

*Gabriela Melań-Mucha, Ewelina Motylewska, Hanna Ławnicka*

Zakład Immunoendokrynologii i Katedry Endokrynologii UIM, Łódź

**Wstęp:** Guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego stanowią rzadką grupę nowotworów, które stosunkowo często współistnieją z innymi nowotworami. Uchylek Meckela jest anomalią jelita cienkiego występującą u około 2% populacji. Rakowiaki uchyłka Meckela należą do bardzo rzadkich guzów. Dotychczas opisano około 115 przypadków.

**Cel pracy:** Przedstawienie chorej z rakowiakiem uchyłka Meckela przypadkowo usuniętym podczas zabiegu panhysterectomii.

**Opis przypadku:** 57-letnia pacjentka zgłosiła się we wrześniu 2005 roku z powodu rozpoznanego w badaniu histopatologicznym rakowiaka

uchyłka Meckela (2 × 3 mm ognisko rakowiaka uchyłka Meckela; weryfikacja wyniku — nowotwór neuroendokrynny o niskiej złośliwości, mitozy nieliczne) usuniętego przypadkowo podczas panhysterectomii wykonanej w styczniu 2005 roku z powodu rozrostu endometrium, wywołanego 5-letnim stosowaniem tamoksyfenu z powodu raka sutka. Raka sutka rozpoznano u pacjentki w 1999 roku, z tego powodu w sierpniu 1999 roku była leczona chirurgicznie (prawostronna mastectomia z lymphadenectomią), a następnie napromieniana. 5-letni kurs leczenia tamoksyfenem zakończyła we wrześniu 2004 roku. Od początku 2005 roku pacjentka regularnie kontrolowana w kierunku obu nowotworów. W badaniach dodatkowych utrzymują się podwyższone i nienormalizujące się z czasem stężenia AFP,  $\beta\text{hCG}$  i chromograniny A. W sierpniu 2005 roku w badaniu scyntygraficznym kośćca ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, 800 MBq) stwierdzono pojedynczy obszar wzmoczonego wychwytu wskaźnika osteotropowego w głowie 7. żebra lewego (meta). W badaniu radiologicznym żeber nie stwierdzono cech meta w 7. żebrze. Ze względu na niejasne bóle brzucha wykonano badanie CT (sierpień 2005 r.), w którym nie uwidoczniło zmian ogniskowych w obrębie jamy brzusznej. Obraz kliniczny mało charakterystyczny: okresowo nawracające bóle brzucha występujące od zabiegu panhysterectomii, od początku 2006 roku samoograniczające się, wędrujące zmiany skórne tułowia (konsultacja dermatologiczna — zmiany uczuleniowe), ponadto okresowo spadki ciśnienia i zasłabnięcia. W ostatnich badaniach (maj 2006 r.) stwierdzono podwyższone stężenie wapnia i fosfatazy alkalicznej w surowicy. W wykonanej w lipcu 2006 roku scyntygrafii receptorów somatostatynowych ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreotate, 740 MBq; Polatom) uwidoczniło ognisko zwiększonego wychwytu znacznika w okolicy wnęki prawego płuca w sąsiedztwie pasmowatych zmian w górnym polu płucnym prawym, co wymaga weryfikacji w aktualnych badaniach morfologicznych — CT klatki piersiowej. Powstaje pytanie, czy uwidocznione w scyntygrafii receptorów somatostatynowych ognisko odpowiada zmianom zapalnym, popromiennym czy też jest guzem wykazującym nadekspresję receptorów somatostatynowych? Jeśli zmiana jest guzem, to czy mamy do czynienia z przerzutem raka sutka, czy z wieloogniskowością (raczej nie przerzutem) guza neuroendokrynego? Jeśli podwyższone stężenie wapnia jest spowodowane nadczynnością przytarczyc, nie można wykluczyć zespołu MEN 1? Dalsza diagnostyka powinna odpowiedzieć na powyższe pytania.

**Wnioski:** Pacjenci z guzami neuroendokrynnymi sprawiają znaczne trudności diagnostyczne z powodu niecharakterystycznej i często zmiennej symptomatologii oraz trudności w interpretacji badań dodatkowych.

### Carcinoid tumor of Meckel's diverticulum in a patient with breast cancer

*Gabriela Melań-Mucha, Ewelina Motylewska, Hanna Ławnicka*

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

**Introduction:** Neuroendocrine tumors of gastrointestinal tract represent a rare group of neoplasms, which coexist quite often with other primary tumors. Meckel's diverticulum is a common anomaly of the small intestine, which occurs in about 2% of population. Carcinoid tumors in Meckel's diverticulum are very rare tumors with about 115 reported cases.

**The aim of the study:** Presentation of a case of carcinoid tumor of Meckel's diverticulum incidentally removed during hysterectomy.

**Case report:** We present a case of 57-year-old female (first time seen in September 2005) with a carcinoid tumor of Meckel's diverticulum (firstly diagnosed as a 2 × 3 mm carcinoid tumor within diverticulum and confirmed as a well-differentiated neuroendocrine tumor with rare mitotic figures), removed incidentally during hysterectomy (January 2005) in a patient suffering from endometrial hyperplasia induced by 5 years treatment with tamoxifen for breast cancer. The breast carcinoma was diagnosed in our patient in 1999. In August 1999 she underwent surgery (mastectomy and lymphadenectomy) and then was irradiated. The treatment with tamoxifen was finished in September 2004. Since the beginning of 2005 she was regularly controlled because of these two tumors. Elevated levels of AFP,  $\beta$ hCG and chromogranin A were revealed. In August 2005, in skeleton scintigraphy ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP, 800 MBq) high uptake of osteotropic tracer in the head of the costa nr 7 (left) was observed (meta), what was not confirmed in roentgenography. Moreover, unclear abdominal pain in the patient led to CT scan of the abdomen with no signs of pathology. The main signs and symptoms were non-characteristic: transient and recurrent abdominal pain since hysterectomy, migrating and self-limiting skin changes (classified as allergic) and weakness with hypotension. Elevated concentrations of calcium and alkaline phosphatase in the blood serum were observed recently. In somatostatin receptor scintigraphy ( $^{99m}\text{Tc}$ -Octreotate, 740 MBq; Polatom) performed in July 2006, increased uptake of the radiotracer was found in the hilus of the right lung in the neighborhood of the fascicular changes in the upper field of the right lung, what needs the verification in actual morphological examination such as CT scan of the chest (inflammation?, postradiation?, primary tumor or meta?). In the case of a tumor, we should differentiate between metastasis of breast cancer or multifocal neuroendocrine tumor (rather not meta). The MEN 1 syndrome should also be taken into consideration, if primary hyperparathyroidism will be confirmed. Further diagnosis should answer all these questions.

**Conclusions:** Patients with neuroendocrine tumors always cause diagnostic problems because of non-characteristic symptoms and difficulties in the interpretation of laboratory and morphological tests.

### P3. Użyteczność oznaczeń stężeń chromograniny A w diagnostyce chorych z guzami neuroendokrynnymi

*Agnieszka Siejka<sup>1</sup>, Hanna Ławnicka<sup>2</sup>, Henryk Stępień<sup>2</sup>, Jan Komorowski<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii Katedry Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego, Łódź  
<sup>2</sup>Zakład Immunoendokrynologii Katedry Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego, Łódź

**Wstęp:** Częstość występowania guzów neuroendokrynnych (NET) szacuje się na 2/100 000 mieszkańców. Wśród wszystkich rozpoznanych NET największą grupę stanowią guzy neuroendokrynnego przewodu pokarmowego (GEP). Oznaczenie stężeń chromograniny A (CgA) w surowicy jest ważnym biomarkerem diagnostycznym i prognostycznym u chorych z guzami NET. Przyjmuje się, że stężenia CgA mogą odzwierciedlać wielkość guza i korelować ze stopniem klinicznego zaawansowania choroby.

**Cel pracy:** Celem pracy było zbadanie współzależności między stężeniami chromograniny A w surowicy a lokalizacją narządową różnych nowotworów wywodzących się z komórek neuroendokrynnych.

**Pacjenci:** Analizie poddano wyniki badań 11 pacjentów z rozpoznaniem guzem NET hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w okresie od października 2005 do lipca 2006 roku. W grupie badanej znalazły się: 3 osoby

z guzem chromochłonnym, 2 — z rakiem rdzeniastym tarczycy, 3 — NET o lokalizacji płucnej, 2 — GEP, 1 — NET o nieustalonym umiejscowieniu.

**Wyniki.** Wykazano występowanie dużej rozpiętości zakresu stężeń CgA (11 do 1409 j./l) w zależności od narządowej lokalizacji NET. Najwyższe stężenia CgA stwierdzono u chorych ze zmianami o charakterze GEP i u pacjenta z NET o nieustalonym umiejscowieniu (średnio 1382 j./l oraz 1409 j./l). W grupie chorych z guzem chromochłonnym stężenia wynosiły średnio 87 j./l, z rakiem rdzeniastym — 15 j./l, z NET o lokalizacji płucnej — 18 j./l.

**Wniosek.** Wyniki naszych badań wskazują na to, że także lokalizacja narządowa NET wywiera istotny wpływ na stężenia chromograniny A.

### Utility of measurements of chromogranin A in peripheral blood of patients with neuroendocrine tumors

*Agnieszka Siejka<sup>1</sup>, Hanna Ławnicka<sup>2</sup>, Henryk Stępień<sup>2</sup>, Jan Komorowski<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Department of Clinical Endocrinology Chair of Endocrinology, Medical University, Lodz

<sup>2</sup>Department of Immunoendocrinology Chair of Endocrinology, Medical University, Lodz

**Objective:** The incidence of neuroendocrine tumors (NETs) is lower than 2 per 100 000 people per year. Among all the NETs diagnosed, gastroenteropancreatic (GEP) tumors are the most numerous group. Chromogranin A (CgA), a protein produced and released from neuroendocrine tissues, is an important diagnostic and prognostic biomarker in patients with NET tumors. Moreover, CgA levels are correlated with the clinical course and staging of the disease.

**Aim:** The aim of the study was to evaluate whether tumor localization is correlated with CgA levels in peripheral blood of patients with NET tumors.

**Subjects:** We analyzed the clinical and hormonal data of patient hospitalized in the Department of Clinical Endocrinology of the Medical University of Lodz from October 2005 till July 2006. The CgA blood levels (ELISA) were measured in 11 subjects diagnosed as having: 3 — pheochromocytoma, 2 — medullary thyroid carcinoma, 3 — NET of pulmonary tissue, 2 — GEP, 1 — NET of the unknown origin.

**Results:** In the studied group of patients, the wide range of CgA levels from 11 to 1409 U/l was observed. The highest CgA levels were revealed in patients with GEP and with NET of the unknown origin (mean 1382 U/l and 1409 U/l). In patients with pheochromocytoma mean CgA levels were 87 U/l, with medullary thyroid carcinoma — 15 U/l, and with NET of pulmonary tissue — 18 U/l.

**Conclusion:** On the basis of our observations, we conclude that CgA blood levels are mainly related to the tumor localization.

### P4. Guzy neuroendokrynnego trzustki w zespole mnogich nowotworów gruczolów wydzielania wewnętrznego typu 1 (MEN 1) — opis przypadku

*Beata Jabłońska<sup>1</sup>, Mieczysława Lesiecka<sup>1</sup>, Monika Ciupińska-Kajor<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego ŚAM, Katowice

<sup>2</sup>Katedry Patomorfologii ŚAM, Katowice

Zespół MEN 1 charakteryzuje się występowaniem nowotworów w obrębie przytarczyc, przedniego płata przysadki oraz części

wewnątrzwydzielniczej trzustki. Stanowi rzadki poważny problem diagnostyczno-terapeutyczny.

Przedstawiono przypadek 23-letniego pacjenta z zespołem mnogich nowotworów gruczołów wydzielania wewnętrznego typu 1. Chory został przyjęty do Kliniki Chirurgii Przewodu Pokarmowego celem leczenia operacyjnego guza neuroendokrynnego trzustki — *insulinoma* będącego przyczyną okresowej hipoglikemii. U chorego stwierdzono również gruczolaka przytarczyc z pierwotną nadczynnością przytarczyc i hiperkalcemią. Śródoperacyjnie znaleziono i wycięto 3 guzy: 2 w obrębie trzustki i 1 w przestrzeni zaotrzewnowej. W badaniu histopatologicznym guza okolicy trzonu trzustki i wyrostka haczykowatego trzustki stwierdzono *carcinoma neuroendocrinale*. W badaniu histopatologicznym i immunohistochemicznym guza lewej przestrzeni zaotrzewnowej stwierdzono *insulinoma* wydzielającego insulinę i glukagon. W przebiegu pooperacyjnym wystąpiło ostre zapalenie trzustki oraz niedrożność z zadzierzgnięcia pętli jelita cienkiego z perforacją dwunastnicy i zapaleniem otrzewnej. Reoperacja: wykonano destrukcję, zeszyty dwunastnicę oraz założono mikrojejunostomię. Pomimo intensywnego leczenia z wentylacją mechaniczną, wlewem amin presyjnych i antybiotykoterapią stan pacjenta nie ulegał poprawie. Pacjent zmarł wśród narastającej niewydolności oddechowej i krążeniowej w 37. dobie pooperacyjnej.

## Neuroendocrine pancreatic tumors in the multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN 1) — case report

Beata Jabłońska<sup>1</sup>, Mieczysława Lesiecka<sup>1</sup>,  
Monika Ciupińska-Kajor<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Digestive Tract Surgery, Silesian Medical University, Katowice

<sup>2</sup>Department of Pathomorphology, Silesian Medical University, Katowice

Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN 1) is characterized by occurring of neoplasms of the parathyroid glands, the anterior pituitary gland and the endocrine pancreas. It is a rare and significant diagnostic and therapeutic problem.

A case of 23 year-old patient with the multiple endocrine neoplasia type 1 is presented. The patient was admitted to the Department of Digestive Tract Surgery for surgical treatment of the neuroendocrinal pancreatic tumor insulinoma with hypoglycemia. The adenoma of the parathyroid glands with primary hyperparathyroidism and hypercalcemia was also recognized in patient. Intraoperatively three tumors were found and removed: two in the pancreas and one in the retroperitoneal space. The tumors of the pancreatic corpus and the uncinate process were classified as a neuroendocrine carcinoma in the histopathological investigation. The tumor of the left retroperitoneal space was classified as an insulinoma producing insulin and glucagon in the histopathological and immunohistochemical examination. In the postoperative course the acute pancreatitis and the ileus due to strangulation of the intestinal loop with duodenal perforation and peritonitis occurred. The patient was reoperated: the strangulation was made, the duodenum was sutured, the jejunostomy was inserted. Despite of intensive treatment with mechanical ventilation, intravenous catecholamine administration and antibiotic therapy deterioration of the patient's clinical condition occurred. The patient died due to increased respiratory and circulatory insufficiency on 37<sup>th</sup> day following operation.

## P5. Przypadek późno rozpoznanego nieoperacyjnego guza neuroendokrynnego

Violetta Matyja<sup>1</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>1</sup>, Wanda Foltyn<sup>1</sup>,  
Janusz Strzelczyk<sup>1</sup>, Aleksandra Telega<sup>1</sup>, Wojciech Zajęcki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii ŚAM, Zabrze

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Patomorfologii ŚAM, Zabrze

**Wstęp:** Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego nadal bywają rozpoznawane późno ze względu na ich niecharakterystyczne objawy. W przypadku zaawansowanych, nieoperacyjnych postaci nowotworów GEP NET hormonalnie czynnych zalecanym postępowaniem terapeutycznym według obecnych zaleceń (polskich i ENETS) jest leczenie analogami somatostatyny.

**Opis przypadku:** Przedstawiamy 67-letniego chorego, u którego rozpoznano nieoperacyjnego guza neuroendokrynnego okolicy śródbrzusza. Podstawowymi objawami występującymi u tego chorego od kilku lat, były niespecyficzne objawy brzuszne o małym nasileniu (uczucie dyskomfortu bez dolegliwości bólowych), okresowo występujące biegunki z towarzyszącą hipokaliemią, które przez długi czas rozpoznawane były jako zespół jelita drażliwego. Nie zwracano również uwagi na napadowe zaczerwienienie twarzy (*flush*). W maju 2004 roku ultrasonograficznie zobrazowano w jamie brzusznej obszar hipoechogeniczny 9 × 6 cm. W wykonanej wówczas kolonoskopii uwidoczniono w odbytnicy polipy, które usunięto i poddano badaniu histopat. (*adenoma tabulo-villosum*). W wykonanych następnie, kilkakrotnie w ciągu 1,5 roku, badaniach TK potwierdzano zmianę guzową w jamie brzusznej o średnicy około 7 cm. U chorego 2-krotnie podjęto próbę leczenia operacyjnego (XII 2005, III 2006). Z uwagi na duże rozmiary guza z naciekiem na korzeń krezki jelita cienkiego odstąpiono od zabiegu resekcji guza, pobrano materiał do badania histopat. z oceną immunohistochemiczną (z guza i węzła chłonnego). Stwierdzono dodatnią reakcję komórek guza na chromograninę A, synaptofizynę oraz niski wskaźnik proliferacyjny Ki-67 2% (węzeł chłonny) i 5% (guz). Rozpoznano wysokodojrzałego raka endokrynnego. Wśród markerów guzów endokrynnych wykazano podwyższone stężenie chromograniny A i serotoniny. W teście hamowania z Sandostatyną stwierdzono 40-procentowe obniżenie stężenia chromograniny A. Prawidłowe wyniki pozostałych badań hormonalnych nie potwierdziły istnienia zespołu MEN 1. Scyntygrafia receptorowa z użyciem <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd uwidoczniała kilkunastymetrowe, patologiczne gromadzenie znacznika w śródbrzuszu oraz liczne, mniejsze ogniska w tej okolicy, najpewniej w rzucie krezki. Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych rozpoznano raka neuroendokrynnego przestrzeni pozaotrzewnowej z przerzutami do węzłów chłonnych okolicy pnia trzewnego. Włączono leczenie analogiem somatostatyny, uzyskując wyraźną poprawę kliniczną (zmniejszenie częstości napadów *flush* i nasilenia biegunek).

**Wnioski:**

1. Przedstawiliśmy przypadek późno rozpoznanego, nieoperacyjnego raka neuroendokrynnego przestrzeni pozaotrzewnowej z przerzutami do węzłów chłonnych okolicy pnia trzewnego.
2. Zastosowanie analogów somatostatyny stwarza możliwość leczenia chorych z zaawansowanymi, nieoperacyjnymi formami tego nowotworu, łagodząc objawy kliniczne, a przede wszystkim poprawiając komfort ich życia. Leczenie to daje nadzieję na stabilizację procesu chorobowego.

## A case of a late-diagnosed inoperable neuroendocrine tumour

Violetta Matyja<sup>1</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>1</sup>, Wanda Foltyn<sup>1</sup>,  
Janusz Strzelczyk<sup>1</sup>, Aleksandra Telega<sup>1</sup>, Wojciech Zajęcki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Silesian Medical University, Zabrze

<sup>2</sup>Chair and Department of Pathomorphology, Silesian Medical University, Zabrze

**Introduction:** Neuroendocrine tumours of the alimentary system still tend to be diagnosed late, due to their non-characteristic symptoms. In the case of advanced, inoperable forms of functionally active GEP NET tumours, the recommended therapeutic procedure

according to current recommendations (Polish and ENETS) is treatment with somatostatin analogues.

**Case report:** We present a 67-year-old patient with a diagnosed inoperable neuroendocrine tumour of the mesogastrium region whose main symptoms, experienced for several years, were non-specific abdominal sensations of low intensity (discomfort with no pain) and periodical diarrhoea with hypokalemia, which for a long time had been diagnosed as irritable bowel syndrome. The paroxysmal reddening of the face (flush) had been disregarded.

In May 2004, a hypoechogenic area of 9 × 6 cm was imaged with ultrasound in the abdominal cavity. Colonoscopy revealed polyps in the rectum, which were then removed and sent for histopathological examination (*adenoma tubulo-villosum*). CT examinations repeated over a period of 1,5 years confirmed a nodular change in the abdominal cavity of approximately 7 cm in diameter. Surgical treatment was attempted twice (XII 2005, III 2006) but due to the large size of the tumour with infiltration of the mesentery radix of the small intestine, tumour resection was ceased; material for histological examination with immunohistochemical assessment was taken from the tumour and the lymphatic node.

Positive reactions of tumour cells on chromogranin A, synaptophysin as well as low proliferative Ki-67 index were observed: 2% (lymphatic node) and 5% (tumour). Advanced cancer was diagnosed. An elevated concentration of chromogranin A and serotonin was revealed among markers of neuroendocrine tumours. A 40% decrease of chromogranin A concentration was observed in the repression test with Sandostatin. The results of the remaining hormonal examinations did not confirm the MEN 1 syndrome. Scintigraphy with the use of <sup>99m</sup>Tc-Tectrotyd demonstrated a pathological accumulation (a few centimetres) of the radiotracer in the mesogastrium as well as numerous smaller foci in that region, most likely in the mesenteric projection.

Based on the clinical symptoms and the results of additional examinations, neuroendocrine cancer of the peritoneal area with metastases to lymphatic nodes of the visceral trunk region was diagnosed. Treatment involved somatostatin analogue (Sandostatin LAR) which resulted in a visible clinical and biochemical improvement (decreased flush frequency and intensity of diarrhoea).

#### Conclusions:

1. We presented a case of late-diagnosed, inoperable neuroendocrine cancer of the peritoneal area with metastases to the lymphatic nodes of the visceral trunk region.
2. The use of somatostatin analogues creates a treatment possibility for patients with advanced, inoperable forms of this neoplasm, lessening the clinical symptoms, and primarily improving the quality of their life, giving hope for the stabilization of the pathological process.

### P6. Ocena skuteczności leczenia chorego z przerzutami do wątroby w przebiegu *gastrinoma* za pomocą długodziałających analogów somatostatyny (ASA) — opis przypadku

*Aldona Kowalska, Iwona Pałyga, Danuta Gąsior-Periczak, Jacek Sygut, Michal Spalek, Stanisław Góźdź*

*Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce*

**Cel:** Celem pracy było określenie skuteczności leczenia za pomocą długodziałających analogów somatostatyny ASA chorego z rozpoznaniem przerzutów do wątroby w przebiegu *gastrinoma*.

**Wstęp:** Skuteczność leczenia zespołów hipersekcji hormonalnej w przebiegu nowotworów GEP przy użyciu ASA jest dobrze udokumentowana, nadal jednak przedmiotem kontrowersji pozostaje ich działanie antyproliferacyjne oraz indukcja apoptozy, a w konsekwencji działanie przeciwnowotworowe.

**Metoda:** 75-letni pacjent z rozpoznaniem w 1999 roku guzem trzustki, leczony operacyjnie (pankreatoduodenektomią), z następczą chemioterapią. Przerzuty do wątroby zostały stwierdzone we wrześniu 2004 roku.

Przed zakwalifikowaniem pacjenta do leczenia ASA przeprowadzono następujące badania diagnostyczne:

- tomografia komputerowa brzucha (TK), w której w wątrobie uwidoczniło się liczne zmiany ogniskowe o maksymalnej średnicy 20 mm;
- OctreoScan, w którym w wątrobie stwierdzono liczne ogniska patologicznego wychwytu znacznika;
- biopsja aspiracyjna cienkoigłowa — wynik odpowiadający nowotworowi neuroendokrynnemu;
- stężenie chromograniny A we krwi: 112,5 ng/ml.

Pacjenta zakwalifikowano do leczenia długodziałającymi analogami somatostatyny w dawce 30 mg co 4 tygodnie.

**Wyniki:** Podsumowanie po roku leczenia:

- w TK wyraźna regresja liczby i wielkości ognisk w wątrobie — uwidoczniło się jedynie pojedyncze ognisko o średnicy 10 mm w segmencie 6. wątroby;
- OctreoScan — nie uwidoczniło się patologicznego wychwytu znacznika;
- stężenie chromograniny A we krwi — 57 ng/ml.

**Wnioski:** Leczenie za pomocą długodziałających analogów somatostatyny pacjenta z rozpoznaniem nowotworu neuroendokrynnego doprowadziło do wyraźnej regresji ilości i średnicy zmian przerzutowych.

Powyższy opis przypadku podkreśla możliwość rozważenia leczenia ASA w każdym przypadku nowotworów GEP — nawet bez czynności hormonalnej.

### The efficacy of liver metastases treatment with long acting somatostatine analogues (ASA) in the patient with *gastrinoma* — case report

*Aldona Kowalska, Iwona Pałyga, Danuta Gąsior-Periczak, Jacek Sygut, Michal Spalek, Stanisław Góźdź*

*Holycross Cancer Center, Kielce*

**Purpose:** The purpose of our study was to evaluate the efficacy of ASA treatment in the patient with liver metastases of *gastrinoma*. Background: The effectiveness of ASA inhibiting action on paraneoplastic hormone hypersecretion in course of GEP is well established, although its direct anti-cancer actions such as antiproliferative activity and induction of apoptosis are still debated.

**Method:** Seventy-five years old patient diagnosed with pancreatic tumor in 1999 was treated with pancreato-duodenectomy followed by chemotherapy. Liver metastases were revealed in the patient in September 2004.

The following diagnostic procedures were performed on the patient before qualification for ASA treatment:

- computed tomography (CT) of the abdomen which revealed multiple pathological masses in the liver with maximal diameter of 20 mm;
- OctreoScan which revealed multiple pathological lesions in the liver;
- fine needle aspiration biopsy which result was consistent with neuroendocrine neoplasm;
- chromogranin A assay — concentration of 112,5 ng/ml.

The patient was qualified for treatment with long acting somatostatine analogues of dose 30 mg every 4 weeks.

**Results:** One year treatment evaluation revealed:

- CT — marked regression in the number and diameter of hepatic lesions — solitary lesion visible in 6-th segment of the liver 10 mm in diameter;
- OctreoScan — no pathological uptake of radiotracer was shown;
- chromogranin A assay — concentration of 57 ng/ml.

**Conclusions:** Treatment with long acting somatostatine analogues (ASA) in the patient with neuroendocrine tumor led to marked reduction in the number and size of metastases. The case study outlines a perspective to consider ASA treatment in each case of GEP tumor even without hormonal action.

### P7. Zastosowanie preparatów $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE i $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE w leczeniu rozszianych nieoperacyjnych nowotworów neuroendokrynnych (GEP)

Krzysztof Obuchowski<sup>1</sup>, Grzegorz Kamiński<sup>2</sup>,  
Norbert Szaluś<sup>1</sup>, Zbigniew Podgajny<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ośrodek Medycyny Nuklearnej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

**Cel pracy:** Celem pracy jest przedstawienie możliwości leczenia za pomocą radiofarmaceutyków  $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE rozszianych i nieoperacyjnych GEP wykazujących nadmierną ekspresję receptorów somatostatynowych (SSTR).

**Materiał i metody:** Czterech chorych z potwierdzonym histopatologicznie rozpoznaniem GEP o pierwotnym umiejscowieniu: 1. w trzustce wydzielającym ACTH i gastrynę, 2. w uchyłku Meckela, 3. w jelicie grubym, 4. w trzustce. We wszystkich przypadkach stwierdzono przerzuty nowotworu do wątroby, u 3 chorych wzrost stężenia chromograniny A (CgA). Po potwierdzeniu nadekspresji receptorów somatostatynowych (SSTR) w nowotworze w scyntygramach z użyciem  $^{111}\text{In}$ -Octreotyd i  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TATE, chorych zakwalifikowano do leczenia radiopreparatami  $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE w 3–4 dawkach po 3,7 GBq, w odstępie 4–8 tygodni. Kontrolne badania TK oraz scyntygraficzne z analogami somatostatyny przeprowadzono 4–6 tygodni po zakończeniu leczenia.

**Wyniki:** Po leczeniu: u wszystkich chorych, u których stwierdzono wcześniej wysokie stężenie CgA uzyskano jego normalizację; u chorego z GEP jelita grubego stwierdzono całkowitą regresję zmian przerzutowych w wątrobie. U pozostałych chorych stwierdzono zmniejszenie objętości zmian przerzutowych w wątrobie o około: 70% u chorego z GEP trzustki, 30–40% u chorego z GEP uchyłka Meckela i 15–20% u chorej z zespołem Cushinga i Zollingera-Ellisona.

**Wnioski:** Wstępna obserwacja kliniczna pozwala na potwierdzenie użyteczności  $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego z nadmierną ekspresją receptorów dla somatostatyny.

### $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE and $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE preparations in treatment of unoperable disseminated gastro-intestinal neuroendocrine tumours (GEP)

Krzysztof Obuchowski<sup>1</sup>, Grzegorz Kamiński<sup>2</sup>,  
Norbert Szaluś<sup>1</sup>, Zbigniew Podgajny<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Military Institute of Health Services, Warsaw

<sup>2</sup>Endocrinology and Radioisotope Therapy, Military Institute of Health Services, Warsaw

**The aim of the study:** Assessment of the usefulness of the preparation  $^{90}\text{Y}$  and  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE in treatment of unoperable, disseminated,

endocrine tumours with excessive expression of somatostatin receptors.

**Material and methods:** Four patients with GEP histopathological confirmed originated from: 1. pancreas with Zollinger-Ellison and Cushing Syndrome, 2. Meckel's diverticuli, 3. colon and 4. pancreas. In all pts metastases to liver were detected (by CT and Somatostatin Receptor Scintigram — SRS). Three patients had Chromogranine A concentration elevated. Patients were treated with  $^{90}\text{Y}$  and  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE preparations 3–4 times (3.7 GBq per injection), in 4–8 weeks intervals. Control CT and SRS were performed after 4–6 weeks of the last dose.

**Results:** After such a treatment we observed: normalization of CgA concentration in those who had its elevation before, complete liver metastases remission in patient with colon GEP, reduction of liver metastases volume by approximately: 70% in patient with pancreas corpus GEP, 30–40% in patient with Meckel's diverticuli GEP and 15–20% in patient with pancreas GEP and Cushing and Zollinger — Ellison Syndrome.

**Conclusions:**  $^{90}\text{Y}$  and  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE are useful and promising in GEP treatment.

### P8. Guzy neuroendokrynne trzustki z ektopowym wydzielaniem ACTH — metody diagnostyczne i terapeutyczne

Aleksandra Gilis-Januszewska, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Małgorzata Trofimiuk, Dorota Pach, Filip Gołkowski, Monika Buziak-Bereza, Elwira Przybylik-Mazurek, Bohdan Huszno

Katedra i Klinika Endokrynologii Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

**Wprowadzenie:** Guzy neuroendokrynne wydzielające ACTH są rzadką przyczyną zespołu Cushinga. Różnorodny obraz kliniczny guzów wywodzących się z komórek chromochłonnych, zależny od rodzaju wydzielanych przez nie biologicznie czynnych substancji może być przyczyną wielu trudności diagnostycznych i terapeutycznych.

**Pacjenci, diagnostyka i leczenie:** W okresie 2004–2005 w Klinice Endokrynologii CMUJ hospitalizowano 2 chore: 32-letnią AL i 67-letnią ZS ze skrajnie nasilonymi objawami i powikłaniami hiperkortyzolemii. U obu pacjentek badania biochemiczne i dynamiczne testy diagnostyczne potwierdziły zależny od ektopowego wydzielania ACTH zespół Cushinga. W obu przypadkach w badaniach lokalizacyjnych (USG, TK) ujawniono niejednoznaczne zmiany w okolicy trzustki oraz mnogie przerzuty do wątroby. Zastosowanie scyntygrafii  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDTA/HYNIC-Octreotate potwierdziło obecność zmian pierwotnych i metastatycznych. W badaniach bioptycznych wykazano obecność komórek neuroendokrynnych. Pacjentki AL i ZS ze względu na stan ogólny oraz zaawansowanie choroby zostały zdyskwalifikowane od zabiegu operacyjnego. Po wdrożeniu do leczenia aminoglutetymidu (AL, ZS) oraz analogu somatostatyny (Sandostatin LAR) (AL) uzyskano znaczącą poprawę kliniczną i istotne zmniejszenie steroidogenezy. Pacjentka AL otrzymała również paliatywne leczenie 5 FU. Obie chore zakwalifikowano do leczenia  $^{90}\text{Y}$  ( $^{90}\text{Y}$  DOTA-TATE). Pacjentkę ZS po przebytych 3-krotnym leczeniu  $^{90}\text{Y}$  ( $^{90}\text{Y}$  DOTA-TATE), zakwalifikowano do uzupełniającego leczenia analogiem somatostatyny. Chora w stanie ogólnym zadowolającym pozostaje w opiece Ambulatorium Kliniki. Pacjentka AL zmarła nagle w przebiegu masywnej zatorowości płucnej przed rozpoczęciem terapii radioterapeutycznej.

**Wnioski:** Zastosowanie scyntygrafii  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDTA/HYNIC-Octreotate i jest ważnym badaniem lokalizacyjnym w diagnostyce guzów neuroendokrynnych. Analogi somatostatyny i  $^{90}\text{Y}$  ( $^{90}\text{Y}$  DOTA-

TATE) wydają się obiecującymi metodami leczenia w nieoperacyjnych przypadkach guzów neuroendokrynych.

## ACTH secreting neuroendocrine tumors of pancreas- new diagnostic and therapeutic approach

*Aleksandra Gilis-Januszevska, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Małgorzata Trofimiuk, Dorota Pach, Filip Gołkowski, Monika Buziak-Bereza, Elwira Przybylik-Mazurek, Bohdan Huszno*

*Chair and Department of Endocrinology, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Cracov*

**Introduction:** Neuroendocrine tumors secreting ACTH are a rare cause of Cushing's syndrome.

Diagnostic and therapeutical difficulties might be caused due to different clinical picture of neuroendocrine tumors.

**Patients, diagnostic and therapeutic approach:** during 2004–2005 2 female patients 32-years old AL and 67-years old ZS were hospitalized in Endocrinology Department of CM UJ due to severe hypercorticism signs and symptoms. In both patients biochemical and functional tests revealed ACTH-dependent Cushing syndrome due to ectopic secretion of ACTH. Ultrasonography and computed tomography revealed not well defined pancreas region lesions and multiple hepatic metastases.  $^{99m}\text{Tc}$ -EDTA/HYNIC-Octreotate scintigraphy showed the uptake of the tracer in similar locations. Neuroendocrine cells were found in biptic examination. Due to the dissemination of the disease process in both patients no surgical treatment could be performed. Important clinical and biochemical improvement was noted after introduction of aminoglutethymide (AL, ZS) and long acting somatostatin analogue (Sandostatin LAR) (AL). The palliative chemotherapy with 5-FU was implemented in AL. Both patients were approved for therapy with somatostatin analogue labeled with  $^{90}\text{Y}$  ( $^{90}\text{Y}$  DOTA-Tate). Patient ZS after three series of  $^{90}\text{Y}$  ( $^{90}\text{Y}$  DOTA-Tate) was approved to continuous somatostatin analogue treatment; patient in relatively good condition remains under Endocrinology Outpatient Department control. Unfortunately Patient AL before admission to the hospital, suddenly died for massive pulmonary embolism.

**Conclusions:**  $^{99m}\text{Tc}$ -EDTA/HYNIC-Octreotate scintigraphy become an important localising technique in neuroendocrine tumors diagnosis.

Somatostatin analogues and  $^{90}\text{Y}$  ( $^{90}\text{Y}$  DOTA-Tate) therapy seem to be promising treatment methods in non-operative neuroendocrine tumor cases.

## P9. Leczenie oszczędzające w neuroendokrynych guzach jelita grubego (GEP NET)

*Piotr Richter<sup>1</sup>, Piotr Szybinski<sup>1</sup>, Aleksander Zajac<sup>1</sup>, Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>2</sup>, Jan Kulig<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej CMUJ, Kraków*

<sup>2</sup>*Katedra Endokrynologii CMUJ, Kraków*

Neuroendokryne guzy przewodu pokarmowego (GEP NET) stanowią nieliczną i bardzo niejednorodną grupę potencjalnie złośliwych guzów nowotworowych. Guzy jelita grubego wg starej terminologii nazywane rakowiakami, rozpoznaje się zazwyczaj przypadkowo w trakcie rutynowych badań kolonoskopowych z innych wskazań. Są to zwykle drobne polipy ograniczone do błony śluzowej i podśluzowej najczęściej zlokalizowane w odbytnicy, kątnicy lub esicy.

Celem pracy jest retrospektywna analiza wyników leczenia oszczędzającego guzów neuroendokrynych odbytnicy i okrężnicy.

**Materiał:** W okresie 1982–2005 w I Katedrze Chirurgii przyjęto do leczenia zabiegowego 53 chorych, u których ostatecznie rozpoznano guz neuroendokryny przewodu pokarmowego. U 20 chorych zmiana zlokalizowana była w jelicie grubym (w 5 przypadkach lokalizacja w okrężnicy, w pozostałych w odbytnicy). Guzy odbytnicy stanowiły 37,7% wszystkich guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego leczonych w Klinice. W badanej grupie 20 chorych znalazło się 12 kobiet i 8 mężczyzn, w średnim wieku 61,1 lat. Z grupy tej u 15 chorych wykonano zabieg minimalnie inwazyjny w postaci polipektomii endoskopowej lub miejscowego wycięcia w technice TEM. Chorych poddano analizie w kierunku objawów zespołu rakowiaka oraz zależności pomiędzy wykonanym zabiegiem, zaawansowaniem klinicznym zmiany i odległym wynikiem leczenia.

**Wyniki:** U 10 chorych (wszystkich poddanych polipektomii oraz dwóch po wycięciu miejscowym) ostateczne rozpoznanie zostało postawione dopiero na podstawie wyniku badania histologicznego usuniętej zmiany. Wśród pozostałych 5 chorych zwiększenie stężenia kwasu 5-hydroxyindolooctowego stwierdzono u 2 chorych z miernie nasilonym zespołem rakowiaka. U 8 chorych wykonano endoskopową polipektomię, u pozostałych 7 miejscowe wycięcie guzów odbytnicy. Wszystkie usunięte zmiany mieściły się w przedziale wielkości od 4 do 18 mm i we wszystkich przypadkach ograniczone były do błony śluzowej i podśluzowej. U chorych leczonych od 2002 roku w badaniach kontrolnych wykonano scyntyografię przy użyciu  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-octreotate oraz oznaczano stężenie chromograniny A. Średni okres kontroli odległej wynosi obecnie 5 lat (w przedziale od 9 do jednego roku). Nie stwierdzono cech nawrotu choroby lub zgonu spowodowanego chorobą. **Wnioski:** Miejscowe wycięcie guzów neuroendokrynych układu pokarmowego (GET NET) jak również polipektomia endoskopowa są bezpiecznymi metodami oszczędzającego leczenia chirurgicznego. Dotyczy to zmian małych, poniżej 2 cm bez cech naciekania warstwy mięśniowej jelita i bez cech rozsiewu choroby. W takich przypadkach powinno być to postępowaniem z wyboru.

## Minimal invasive treatment of colorectal GEP/NET tumours

*Piotr Richter<sup>1</sup>, Piotr Szybinski<sup>1</sup>, Aleksander Zajac<sup>1</sup>, Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>2</sup>, Jan Kulig<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Department of General and GI Surgery Collegium Medicum Jagiellonian University, Cracov*

<sup>2</sup>*Department of Endocrinology Collegium Medicum Jagiellonian University, Cracov*

Neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic track (GEP/NET) represent a rare and heterogenous group of neoplasms. Hindgut carcinoids are usually diagnosed occasionally during endoscopic examinations of other reasons. They are usually small within mucosa/submucosa and most common located in rectum followed by caecum and sigmoid.

The aim of the study was to retrospectively assess the safeness of minimal invasive approach to hindgut carcinoid tumors located in colon and rectum.

**Material:** Between 1982–2005 in I Department of Surgery 53 patients with GEP/NET of GI tract were treated. In 5 cases the tumor was localized within colon and in 15 within rectum (37.7%). In the study group there were 12 women and 8 men. The mean age of the

patients was 61.1 year. Within this group 15 patients was treated with minimal invasive approach and was analyzed for presence of carcinoid syndrome, performed surgical procedure, staging and follow-up.

**Results:** The carcinoid syndrome with high level of 5-hydroxyindoleacetic acid was diagnosed in 2 cases. In case of 8 patients we performed endoscopic polypectomies and in case of 7 patients local excision in TEM technique. In case of all these patients the tumor size was below 2 cm without muscular layer infiltration. All removed tumors were examined histologically for free margins. In each case we performed control scyntygraphy to exclude dissemination of the disease. The mean follow up observation is 5 years (9 to 1 year) and there is no recurrence or death related to the disease.

**Conclusion:** The local excision or endoscopic polypectomy is very safe way of treatment hintgut carcinoid tumors located within mucosa/submucosa layer without local infiltration and signs of distant metastases. If it is possible to endoscopically remove tumor with free margins it should be the treatment of choice.

## P10. Somatostatinoma trzustki — opis przypadku

*Daria Dranka-Bojarowska, Marek Olakowski,  
Beata Jabłońska*

*Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego ŚAM, Katowice*

Somatostatinoma należy do najrzadszych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego. Dotychczas na świecie opisano mniej niż 200 przypadków tych guzów. Pomimo rozwoju nowoczesnych technik obrazowych *somatostatinoma* nadal bardzo rzadko jest rozpoznawana przedoperacyjnie. Zespół hamowania hormonalnego występuje tylko w około 20% przypadków tych guzów. Jest to również przyczyna rzadkiego rozpoznania przedoperacyjnego. W pracy przedstawiono przypadek 51-letniego chorego operowanego z powodu *somatostatinoma* trzustki. U pacjenta nie występowały objawy zespołu hamowania hormonalnego. Pomimo wykonania szerokiej diagnostyki przedoperacyjnej nie udało się przed zabiegiem określić charakteru zmiany. Chorego zakwalifikowano do operacji, podczas której wyluszczone guz z trzustki. W badaniu histopatologicznym zmianę sklasyfikowano jako *somatostatinoma*. Przebieg pooperacyjny był powikłany powstaniem w miejscu wyluszczenia guza niewielkiego zbiornika soku trzustkowego, który uległ samoistnemu wchłonięciu. Obecnie chory w stanie ogólnym dobrym pozostaje pod obserwacją.

## Somatostatinoma of the pancreas — case report

*Daria Dranka-Bojarowska, Marek Olakowski,  
Beata Jabłońska*

*Department and Division of Digestive Tract Surgery, Silesian Medical University, Katowice*

Somatostatinoma is the rarest neuroendocrine tumor of digestive system. Until now there were described less than 200 cases of somatostatinomas in the world. Despite the development modern imaging techniques, a preoperatively diagnosis of somatostatinoma is still very rare. Hormone inhibitory syndrome is diagnosed only in 20% cases of somatostatinomas. It is also the reason for rare preoperative diagnose. This study presented a case of a 51-year-

old male patient who underwent surgery due to somatostatinoma of pancreas without the hormone inhibitory syndrome. Despite of a wide preoperative diagnostic examinations it was imposible to answer the question of histological type of the tumor preoperatively. Patient was qualified for surgical procedure during which the tumor was enucleated. The tumor was classified as a somatostatinoma in immunohistochemical examination. Postoperative course was complicated a small cistern of pancreatic juice which arose in the place of enucleation. The cistern was absorbed spontaneously. Currently, the patient is under surgical ambulatory care, in good local and general condition.

## P11. Diagnostyka i leczenie guzów neuroendokrynnych trzustki — doświadczenia jednego ośrodka

*Janusz Legutko<sup>1</sup>, Piotr Szybiński<sup>1</sup>, Stanisław Kłęk<sup>1</sup>,  
Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>2</sup>, Anna Sowa-Staszczak<sup>2</sup>,  
Jan Kulig<sup>1</sup>, Tadeusz Popiela<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*I Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej CMUJ, Kraków*

<sup>2</sup>*Katedra Endokrynologii CMUJ, Kraków*

Guzy neuroendokrynne trzustki stanowią niejednorodną grupę nowotworów wywodzących się z komórek wewnątrzwydzielniczych trzustki. Z powodu odrębności biologicznej oraz różnorodnego przebiegu klinicznego stanowią one poważny problem diagnostyczny. Celem badania było podsumowanie doświadczeń własnych w diagnostyce przed- i śródoperacyjnej oraz w chirurgicznym leczeniu guzów neuroendokrynnych trzustki.

**Metoda:** Retrospektywnej analizie poddano 55 chorych operowanych w I Katedrze Chirurgii CMUJ w latach 1975–2005 z histologicznie potwierdzonymi hormonalnie czynnymi guzami neuroendokrynnymi trzustki. W badanej grupie znalazło się 34 chorych z *insulinoma*, 14 chorych z *gastrinoma*, 7 chorych z *glukagonoma*. Autorzy poddali analizie przedoperacyjne badania ultrasonograficzne (USG), tomografię komputerową (TK), rezonans magnetyczny (MRI), endoskopowe badanie ultrasonograficzne (EUS), <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TATE scyntyografię oraz śródoperacyjne badanie USG wraz ze śródoperacyjną detekcją przenośną głowicy scyntylicyjnej (*Navigator GPS System*).

**Wyniki:** W grupie chorych z podejrzeniem hormonalnie czynnych guzów neuroendokrynnych trzustki scyntygrafia dała pozytywny wynik wśród 11 chorych (7 z ogniskiem *insulinoma*, 2 z *gastrinoma* oraz 2 z *glukagonoma*). W grupie tej u 5 chorych wyniki wszystkich pozostałych przedoperacyjnych badań obrazowych były ujemne. Spośród pozostałych badań endoskopowa ultrasonografia cechowała się najwyższą czułością i specyficznością. W badaniu śródoperacyjnym badanie USG było najbardziej czułą metodą diagnostyczną. Autorzy przedstawiają własne doświadczenia oraz wyniki odległe chirurgicznego leczenia guzów neuroendokrynnych trzustki.

**Wnioski:** Diagnostyka przedoperacyjna guzów trzustki ma ograniczoną czułość. W przypadku guzów posiadających receptory somatostatynowe scyntygrafia w połączeniu ze śródoperacyjną detekcją sondą scyntylicyjną wydaje się mieć największe znaczenie diagnostyczne, chociaż zastosowanie metody dla guzów mniejszych niż 1 cm wymaga dalszych badań. Leczenie chirurgiczne hormonalnie czynnych guzów neuroendokrynnych trzustki pozostaje leczeniem z wyboru, dające szansę na radykalne wyleczenie i zniesienie uciążliwych objawów klinicznych.



## Neuroendocrine tumors of the pancreas treated in one center

Janusz Legutko<sup>1</sup>, Piotr Szybiński<sup>1</sup>, Stanisław Kłęk<sup>1</sup>, Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>2</sup>, Anna Sowa-Staszczak<sup>2</sup>, Jan Kulig<sup>1</sup>, Tadeusz Popiela<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General and GI Surgery CMUJ, Cracov

<sup>2</sup>Department of Endocrinology CMUJ, Cracov

Neuroendocrine tumors (NETs) constitute a heterogeneous group of lesions causing serious difficulties in imaging diagnostics in all stages of the disease. The aim of the study was to summarize experiences in localizing and treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas.

**Method:** The retrospective analysis was conducted among patients operated in the 1st Department of General Surgery Jagiellonian University between 1975 and 2005 with histological confirmed neuroendocrine tumors of pancreas. In the study group there were 34 patients with insulinomas, 14 patients with gastrinomas, 7 patients with glucagonomas (together 55 patients). The authors compared sensitivity of preoperative diagnostic techniques including <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-Tate scintigraphy with intraoperative techniques — ultrasound and scintigraphy with mobile detector (Navigator GPS system) in each histopathologic group.

**Results:** In the group of patients with suspected islet cell tumor, SRS was positive in 11 (hist-path: 7 — insulinoma, 2 — gastrinoma, 2 — glucagonoma); 5 pts with positive SRS result and negative other diagnostic tests were operated on and 4 insulinoma and 1 glucagonoma was confirmed. From all other pre operative diagnostic tests the endoscopic ultrasonography was of the highest sensitivity. Intraoperative ultrasonography was most precise way of localization of the tumors.

**Conclusion:** The preoperative localization techniques are of limited sensitivity. In case of tumors having somatostatin receptors, scintigraphy as well as intra-operative radiodetection seems to be very sensitive diagnostic tool although its usefulness in case of small tumors below 1 cm needs further evaluation. The treatment of choice is the radical surgical excision.

## P12. Rola oznaczeń chromograniny A we wczesnym rozpoznaniu guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego

Ziad El Ali<sup>1</sup>, Marian Grzymisławski<sup>2</sup>, Jerzy Sowiński<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej, Poznań

<sup>2</sup>Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej, Poznań

Guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego (GEP, *gastroenteropancreatic tumors*) tworzą heterogenną grupę wolno rosnących i złośliwych nowotworów, które przez wiele lat dają skąpe i niecharakterystyczne objawy, takie jak bóle brzucha, biegunki i zaburzenia naczynioruchowe. Stąd guzy te są nadal wykrywane późno i w momencie rozpoznania są zwykle zaawansowane miejscowo, często wykrywane razem z ich przerzutami. Małe rozmiary tych guzów utrudniają ich wykrywanie dostępnymi metodami obrazowymi jak badanie ultrasonograficzne, tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny. Stąd istotne jest zastosowanie metod umożliwiających wczesne rozpoznanie guzów GEP, co może odegrać decydującą rolę w wyborze metody leczenia. Praca przedstawia

wstępne doświadczenia własne w oznaczaniu stężenia chromograniny A (CgA) w surowicy u chorych z podejrzeniem guza typu GEP. Materiał obejmował 160 chorych w wieku 17–75 lat przebywających w Klinice Gastroenterologii, Klinice Chirurgii i Klinice Endokrynologii AM w Poznaniu w latach 2005–2006. Badania wykonano metodą radioimmunologiczną zestawem firmy *Cis bio international*, wartości prawidłowe mieściły się w przedziale 20–98 ng/ml. W grupie badanych 160 chorych podwyższone stężenie CgA stwierdzono u 25 chorych. Najwyższe stężenia CgA ponad 400 ng/ml stwierdzono w dwóch przypadkach z rozsiałym procesem nowotworowym i z przerzutami do wątroby. Wysokie stężenie CgA 100–400 ng/ml stwierdzono u 12 pacjentów z niecharakterystycznymi objawami klinicznymi, u których stężenie kwasu 5-hydroksyindolooctowego w moczu było nieznacznie powyżej normy. Podwyższone stężenie CgA stwierdzono również u 3 chorych z zespołem MEN oraz u 5 chorych ze sporadyczną postacią raka rdzeniastego tarczycy i z podwyższonym stężeniem kalcytoniny w surowicy krwi.

**Wnioski:** Oznaczenie chromograniny A powinno być wykonane znacznie częściej niż dotąd u pacjentów z niejasnymi objawami klinicznymi, co pozwoliłoby na wcześniejsze wykrywanie guzów GEP, ich wcześniejsze leczenie i poprawę złego jak dotąd rokowania.

## Clinical significance of blood chromogranin A in the early detection of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors

Ziad El Ali<sup>1</sup>, Marian Grzymisławski<sup>2</sup>, Jerzy Sowiński<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, University of Medical Sciences, Poznan

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology and Nutrition, University of Medical Sciences Poznan

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP/NET) are rare, slowly growing and aggressive tumors that occur in the pancreas and the gastrointestinal tract. GEP/NET often do not cause symptoms in the early stages of disease. When symptoms do appear, they usually are non-specific; diarrhoea, flushing, abdomen pain, hypotension, and the diagnosis therefore is delayed. As a consequence the diagnosis is in the vast majority of patients established when tumors have already metastasized. The radiological diagnostic methods that are currently available, including ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging often fail to localize small primary tumors. Therefore it is very important to apply methods that enable us to detect the GEP/NET early before they become metastatic.

**Aim of the study:** In this study we investigated the value of serum chromogranin A (CgA) in the early diagnosis of patients suspicious of GEP/NE tumors.

**Patients and methods:** Our group consisted of 160 patients presenting non-specific symptoms, aged 17–75 years and admitted for diagnosis to the Department of Gastroenterology, Department of General Surgery and Department of Endocrinology of the University of Medical Sciences in Poznan between 2005–2006. Serum CgA levels were measured using commercial radioimmunoassay kits (CGA-RIACT, Cis bio international, Gif-Sur-Yvette/France).

**Results:** The serum CgA concentration in healthy subjects ranged from 20 to 98 ng/ml.

The highest serum CgA concentrations (> 400 ng/ml) were observed in 2 patients with advanced metastasized gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Elevated serum CgA levels (100–400 ng/ml) were in 12 patients suspected of GEP NE tumors with slightly increased urinary 5-hydroxyindoleacetic acid. The serum CgA was increased in 3 patients with MEN syndrom and 5 patients

with sporadic medullary thyroid cancer with markedly elevated serum calcitonin.

**Conclusion:** The blood chromogranin A level should be evaluated more often than so far in patients with non-specific symptoms because it could allow to diagnose and treat the GEP/NE tumors as early as possible making the prognostic better than so far.

### P13. Torbielowata glukagonoma — rzadki przypadek guza neuroendokrynnego trzustki

Piotr Szybiński<sup>1</sup>, Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>2</sup>,  
Jerzy Stachura<sup>3</sup>, Stanisław Kłęk<sup>1</sup>, Jan Kulig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej CMUJ, Kraków

<sup>2</sup>Katedra Endokrynologii CMUJ, Kraków

<sup>3</sup>Katedra Patomorfologii CMUJ, Kraków

Guzy neuroendokrynnego trzustki produkujący w nadmiarze glukagon (tzw. klinicznie glukagonoma) stanowi bardzo rzadki przykład guza z grupy nowotworów GEP NET. Szacuje się, że zapadalność na tę grupę nowotworów kształtuje się na poziomie 1/20 mln/rok. Nadmierne wydzielanie hormonu prowadzi do powstania zespołu objawów klinicznych, na które składają się m.in. cukrzyca, wędrujący rumień martwicy, niedokrwiłość normochromiczna, zatorowość żylna oraz zapalenie błon śluzowych. Nowotwór jest zwykle guzem litym rozpoznawanym nawet w 80% przypadków w fazie rozsiewu choroby.

Autorzy przedstawiają nietypowy obraz tego rzadkiego nowotworu w postaci zmiany torbielowatej u 68-letniej kobiety z ujemnym wywiadem w kierunku przebytego ostrego zapalenia trzustki. Chora z 15-letnim wywiadem cukrzycy powiklanej nefro- i retinopatią. W badaniach obrazowych potwierdzono zmianę torbielowatą na granicy trzonu i ogona trzustki, mogącą odpowiadać torbieli pierwotnej. W badaniu cytologicznym po wykonaniu biopsji cienkoigłowej pod kontrolą USG postawiono podejrzenie nowotworu mogącego odpowiadać guzowi NET. Śródoperacyjnie potwierdzono rozpoznanie wykluczając cechy rozsiewu choroby nowotworowej. Wykonano zabieg miejscowego wycięcia zmiany. W ostatecznym badaniu histologicznym komórki usuniętej 4 centymetrowej torbieli wykazały dodatni odczyn na glukagon i chromograninę przy ujemnym odczynie na gastrynę i somatostatynę, a także śladowym odczynie na insulinę. Na podstawie opisanego przypadku autorzy przedstawiają algorytm diagnostyczny glukagonoma z uwzględnieniem przypadków o nietypowym przebiegu klinicznym.

### Cystic glucagonoma — case report of the rare, neuroendocrine pancreatic tumour

Piotr Szybiński<sup>1</sup>, Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>2</sup>,  
Jerzy Stachura<sup>3</sup>, Stanisław Kłęk<sup>1</sup>, Jan Kulig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General and GI Surgery, CM UJ, Cracov

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, CM UJ, Cracov

<sup>3</sup>Department of Pathomorphology, CM UJ, Cracov

Glucagon-producing neuroendocrine tumors (glucagonoma) are still very rare example of GEP-NETs with the incident rate of 0.005. Hypersecretion of the glucagon leads to clinical symptoms including necrolytic migratory erythema, non-insulin-dependent diabetes, weight loss, anemia, glossitis, and an increased thrombotic tendency. Tumors are usually solid with tendency to be malignant in almost 80%.

Authors present the rare cystic variant of this uncommon neuroendocrine pancreas tumor. A 68-year-old woman was referred for evalu-

ation of a cystic lesion of the pancreas found incidentally on an abdominal ultrasound examination. The medical history was negative and the tumor was asymptomatic. Co-existing diabetes has been observed for 15 years and was complicated with nephropathy and retinopathy. According to lack of characteristic symptoms, no preoperative serum glucagon levels were obtained. In the diagnostic tests the primary cystic lesion of the pancreatic body and tail was confirmed. Performed biopsy with the ultrasound control revealed neoplastic cells suspected of neuroendocrine tumor. At laparotomy, no evidence of metastatic disease was found, and the patient underwent a local excision of the lesion. Within the specimen there was a 4 cm diameter thick-walled cystic mass filled with hemorrhagic and necrotic debris. In the immunohistochemical staining the tumor cells stained positive with glucagon and chromogranin without gastrin or somatostatin reactivity. The tumor cells displayed non significant insulin staining. The diagnosis of cystic glucagonoma was made.

Authors present diagnostic and therapeutic algorithm of glucagon-producing neuroendocrine tumors including atypical cases.

### P14. Guz neuroendokrynnego trzustki bez czynności hormonalnej dający mnogie przerzuty do wątroby

Marek Bolanowski<sup>1</sup>, Katarzyna Zatońska<sup>1</sup>,  
Agnieszka Ciesielska<sup>2</sup>, Andrzej Kołodziejczyk<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM, Wrocław

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Radiologii AM, Wrocław

<sup>3</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej, 4 Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

**Wstęp:** Guzy neuroendokrynnego trzustki wywodzą się z początkowego odcinka jelita (foregut), mogą wydzielać hormony, ale także bywają nieczynne hormonalnie.

**Cel:** Przedstawienie przebiegu leczenia chorej z guzem trzustki bez czynności hormonalnej, dającego mnogie przerzuty do wątroby, wykazujące obecność receptorów somatostatynowych.

**Opis przypadku:** Przed 2 laty, w związku z niecharakterystycznymi objawami dyspeptycznymi, 52-letniej kobiecie wykonano badanie USG jamy brzusznej, w którym uwidoczono guz ogona trzustki wielkości około 2 cm, potwierdzonego następnie badaniem TK. Nie było zaburzeń hormonalnych ani cech rozsiewu, nie wykazano obecności receptorów somatostatynowych w scyntygrafii. Usunięto ogon trzustki i śledzionę.

Wynik badania histopatologicznego: naciekający guz endokrynnego z cechami angioinwazji. Dodatni odczyn w komórkach guza na chromograninę A, synaptofizynę i CK, dodatni odczyn CD 31 w komórkach śródbłonna naczyń, Ki-67 około 5%. Według obecnie obowiązującej klasyfikacji nowotwór należy określić jako wysoko zróżnicowany guz neuroendokrynnego trzustki (typ I B wg WHO).

W kontrolnym badaniu klinicznym i obrazowym wykonanym po upływie pół roku nie wykazano cech wznowy. Następne badanie po kolejnych 6 miesiącach ujawniło obecność w wątrobie 3 zmian o charakterze meta wielkości około 2,0–2,5 cm, w badaniu TK uwidoczniły się liczne, różnej wielkości zmiany przerzutowe w wątrobie. W kolejnej scyntygrafii receptorów somatostatynowych wykazano nierównomierny wychwyty znacznika w wątrobie sugerujący obecność zmian metastatycznych posiadających receptory somatostatynowe typu 2. Zastosowano leczenie analogiem somatostatynowym, a dalsze postępowanie jest uzależnione od skuteczności obecnej terapii. Przez cały czas obserwacji chorej stężenie chromograniny A w osoczu mieści się w granicach normy.

## Non-functioning pancreatic neuroendocrine tumor with numerous liver metastases

Marek Bolanowski<sup>1</sup>, Katarzyna Zatońska<sup>1</sup>,  
Agnieszka Ciesielska<sup>2</sup>, Andrzej Kołodziejczyk<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Diabetology and Isotope Therapy

<sup>2</sup>Department of Radiology, Wrocław Medical University

<sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine, 4<sup>th</sup> Military Hospital Wrocław

**Introduction:** Pancreatic neuroendocrine tumors derived from the embryological foregut are able for hormonal secretion, but there are non-functioning ones, too.

**Aim:** Presentation of the case of non-functioning pancreatic neuroendocrine tumor with numerous liver metastases containing somatostatin receptors.

**Case report:** Two years ago, a 52-yr old woman was examined by US because of non-specific dyspeptic symptoms and pancreatic tail tumor 2 cm in size was shown and subsequently confirmed by CT. Neither hormonal disturbances nor disease dissemination were pre-

sent, somatostatin receptors scintigraphy was negative. Pancreatic tail together with spleen were removed by surgery.

Histological examination revealed infiltrative, highly differentiated endocrine tumor with signs of angioinvasion. Positive reaction in tumor cells for: chromogranin A, synaptophysin and CK, positive CD 31 reaction in vascular endothelium cells were shown, Ki-67 was approximately 5%. According to current classification, the neoplasm reflects well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (type I B according to WHO).

Half year later no pathological changes were present. Further follow-up after another 6 months has shown 3 metastatic foci of 2.0–2.5 cm size in the liver, CT revealed numerous, of different size liver metastases. Repeated somatostatin receptors scintigraphy showed non-homogenous tracer uptake in the liver suggesting metastatic changes containing type 2 somatostatin receptors.

Somatostatin analog therapy was administered, further management depends on the efficacy of present medication. Chromogranin A plasma concentration was within the normal range during whole time of follow-up.

## SESJA IX

### S IX.1. Kontrowersje w diagnostyce obrazowej i radioizotopowej guzów GEP *Controversies in imaging and radionuclide therapy of GEP tumors*

Leszek Królicki, Jolanta Kunikowska

Zakład Medycyny Nuklearnej i Rezonansu Magnetycznego AM, Warszawa

Guzy typu GEP NET, ze względu na zróżnicowaną lokalizację i wielkość stanowią istotny problem diagnostyczny z zastosowaniem technik obrazowych. W diagnostyce wykorzystuje się badania USG, TK, MRI, a także metody radioizotopowe z zastosowaniem znakowanych pochodnych somatostatyny. Wybór odpowiedniej metody diagnostycznej zależy od spodziewanego położenia guza, jego lokalizacji i wielkości. Badanie radiologiczne klatki piersiowej jest często pierwszym badaniem obrazowym u chorych, u których zachodzi podejrzenie rakowiaka oskrzela. Wynik badania jest jednak z reguły nieswoisty. Zwiększający swoją objętość guz prowadzi do zaburzeń w drożności oskrzela, a tym samym do zmian zapalnych i atelektazji. Badanie USG jest z kolei stosowane jako jedno z pierwszych badań u chorych z podejrzeniem guza położonego w obrębie jamy brzusznej. Czulość badania jest jednak mała, nawet w przypadku zmian wielkości 1–3 cm. Czulość badania jest znacznie większa, jeśli stosuje się tak zwaną metodę *power-doppler*. W diagnostyce guzów trzustki najbardziej czułą metodą jest endosonografia. Pozwala ona uwidocznic ogniska chorobowe wielkości nawet kilku milimetrów. Czulość transmisyjnej tomografii komputerowej (TK) zależy od typu guza (czulość badania jest stosunkowo dobra w przypadku *insulinoma*, natomiast znacznie gorsza w przypadku *gastrinoma*). Ponieważ guzy GEP NET są często izodensyjne, standardem jest wykonywanie badania dynamicznego po podaniu kontrastu. Obecnie stosowanym badaniem jest także MRI — zwłaszcza w diagnostyce guzów położonych w wątrobie i trzustce. Czulość badania jest większa niż TK, technika ta pozwala na zastosowanie wybranych sekwencji oraz na zastosowanie środków kontrastujących. Należy zaznaczyć także rolę badania angiograficznego w ocenie guzów położonych w obrębie wątroby i trzustki.

Obecnie uznaną metodą w diagnostyce nowotworów z grupy GEP NET jest scyntygrafia po podaniu znakowanych pochodnych soma-

tostatyny: czulość badania scyntygraficznego w rozpoznaniu zmiany pierwotnej jest większa niż innych technik obrazowych, badanie pozwala na rozpoznanie zmian przerzutowych i wstępna ocenę stopnia złośliwości, wynik badania decyduje o strategii leczenia i odgrywa rolę prognostyczną. Należy zaznaczyć, że swoistość badania jest jednak ograniczona, przede wszystkim z powodu fizjologicznego gromadzenia się radiofarmaceutyków w niektórych narządach. Rozwiązaniem tego problemu jest, jak się wydaje, fuzja obrazów TK/MR i scyntygraficznego. Metoda ta ma jednak również wiele ograniczeń i wymaga dalszych badań.

### S IX.2. Wskazania do leczenia znakowanymi analogami somatostatyny *Indications for radiolabeled somatostatin analogs therapy*

Barbara Jarząb

Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut, Oddział w Gliwicach

Leczenie analogami somatostatyny znakowanymi itrem i/lub lutetem stało się w ostatnich latach dostępną alternatywą w zaawansowanych nieoperacyjnych złośliwych guzach neuroendokrynnych. W miarę rozwoju tego leczenia pojawia się jednak pytanie o optymalne wskazania do terapii. Moje wystąpienie będzie poświęcone przedstawieniu wskazań, jakie stosujemy przy kwalifikacji do tego leczenia w Instytucie Onkologii w Gliwicach w świetle naszego dotychczasowego doświadczenia i istniejącego piśmiennictwa. Scyntygrafia receptorowa stanowi podstawę kryteriów kwalifikacyjnych do tego leczenia i przy wyniku jednoznacznym, wskazującym na obecność silnej ekspresji receptorów somatostatyny we wszystkich nowych ogniskach raka, stanowi silne wskazanie do leczenia. Znacznie trudniejsza sytuacja dotyczy chorych, u których gęstość receptorów jest niewielka lub nie wszystkie ogniska wykazują taką ekspresję. W naszym doświadczeniu, obejmującym blisko 250 wykonanych scyntygrafii receptorowych u chorych z guzem neuroendokrynym, tylko co piąty chory jednoznacznie kwalifikował się do leczenia izotopowego. Niemniej, staranna selekcja pozwala na wyodrębnienie grupy chorych, u których uzyskuje się regresję przerzutów.

Algorytm diagnostyczny stosowany przez nas obejmuje:

1. Wstępną scyntyografię tektreotypdem znakowanym Tc-99 dla określenia obecności receptorów somatostatynowych we wszystkich znanych ogniskach raka.
2. Scyntyografię pentreotypdem znakowanym In<sup>111</sup> dla kwalifikacji do terapii.
3. Analizę morfologii krwi i ocenę czynności nerek pod kątem istniejących przeciwwskazań do terapii.
4. Ocenę zróżnicowania nowotworu i jego progresji (ponowna ocena histopatologiczna, Ki-67, badania obrazujące, PET) — pod kątem wskazań do alternatywnych metod leczenia (chemioterapia?).

Podsumowanie naszych dotychczasowych wyników leczenia znakowanymi analogami somatostatyny będzie stanowiło końcowy element mojej prezentacji.

### S IX.3. Problemy w leczeniu radioizotopowym GEP NET — prezentacja przypadków

*Anna Nasierowska-Guttmejer, Jarosław Ćwikła, Andrzej Cichocki*

CSK MSWiA, Centrum Onkologii, Warszawa

Trudności w podjęciu decyzji terapeutycznych u chorych z GEP NET wynikają z rzadkiego występowania tych nowotworów, niejednoznaczności klasyfikacji stosowanych przez lekarzy, diagnostyki, często przypadkowej, prowadzonej w różnych ośrodkach klinicznych oraz braku standardów leczenia wynikających z analizy danych epidemiologicznych i czynników prognostycznych, uzyskanych z opracowań na dużych grupach chorych. Niekiedy objawy kliniczne, wynikające z czynności hormonalnej guzów neuroendokrynych maskują progresję choroby nowotworowej i opóźniają podjęcie bardziej zdecydowanego leczenia np. celowanej terapii radioizotopowej.

Celem niniejszej prezentacji jest omówienie problemów diagnostycznych, jakie napotykamy w czasie kwalifikacji chorych do terapii radioizotopowej z użyciem Y-90 DOTA TATE. Krytycznym momentem jest oddzielenie chorych z wysoko dojrzałym rakiem neuroendokrynym (NECLM), u których leczenie radioizotopowe jest przyjętym schematem postępowania, od pacjentów z wysokodojrzałymi guzami neuroendokrynymi (NETWD), którzy powinni pozostać w obserwacji, od wysoko złośliwych raków neuroendokrynych (NECHM), wymagających chemioterapii.

W CSK MSWiA i w Centrum Onkologii w Warszawie w latach 2002–2006, w ramach konsultacji i diagnostyki bieżącej GEP NET rozpoznano u 180 chorych. Umieszczenie guza pierwotnego w *foregut* stwierdzono w 48% przypadków, *midgut* — 43% przypadków, *hindgut* — 3% przypadków, a w 5% przypadków nie ustalono punktu wyjścia nowotworu. Rozpoznanie histopatologiczne ustalano na podstawie klasyfikacji WHO z 2000 roku, potwierdzając badaniami immunohistochemicznymi wykrywającymi obecność Chromograniny A, Synaptofizyny i określając indeks proliferacyjny (Ki-67). Wykonane następnie badania obrazowe wraz ze scyntygraficzną oceną receptora somatostatynowego (SRS), pozwoliło określić stopień klinicznego zaawansowania nowotworu.

Podstawą do zastosowania terapii radioizotopowej był typ histologiczny GEP NET oraz ekspresja receptora somatostatyny (sst2) w guzie. Leczenie radioizotopowe zastosowano łącznie u 32 chorych, a u 2 chorych nawet 2-krotnie. Za pomocą badania mikroskopowego stwierdzono u nich utkanie wysoko dojrzałego raka neuroendokrynego (powszechnie określane terminem rakowiaka). Większość z nich miała mnogie przerzuty do wątroby oraz do węzłów chłonnych. U dwóch chorych z klinicznym zespołem rakowiaka w wieku 53 i 57 lat wykryto pierwotne guzy w wyrostku robaczkowym o średnicy 0,5 cm oraz w jelicie cienkim o średnicy 1,5 cm. W obu przypadkach stwierdzono mnogie przerzuty do wątroby i węzłów chłonnych. U kolejnych dwóch chorych w wieku

54 i 56 lat rozpoznanie ustalono na podstawie przerzutów GEP NET do wątroby. Następnym przykładem jest 25-letnia chora z guzem neuroendokrynym trzustki i przerzutami do wątroby i piersi. U omówionych wyżej pacjentów stwierdzono dysproporcję między cechami mikroskopowymi guza, sugerującymi wysoko dojrzałego guza neuroendokrynego, a przebiegiem klinicznym, typowym dla raka. Podsumowując, można stwierdzić, iż decyzję o leczeniu radioizotopowym należy podjąć na podstawie badania histopatologicznego, scyntygraficznego (SRS) z uwzględnieniem stopnia zaawansowania klinicznego oraz biochemicznego (CgA). Trudności diagnostyczne w odniesieniu do określenia typu nowotworu, wysoko dojrzałego guza, czy raka neuroendokrynego, w przyszłości mogą być rozwiązane analizą dodatkowych markerów komórkowych określających czynniki wzrostu i/lub angioinwazyjność.

### Problems with target radionuclide treatment of GEP NET — case presentation

*Anna Nasierowska-Guttmejer, Jarosław Ćwikła, Andrzej Cichocki*

CSK MSWiA, Centrum Onkologii, Warszawa

Difficulties in therapeutic management of patients with GEP NET are because these tumours are uncommon, also there is inhomogeneous classification, often missed diagnosis, performed in various centre with no experience with diagnostic and therapeutic approach with GEP NET. So far there is no sufficient epidemiological and prognostic factors data due to small population of patients. In some patients those with secretor tumours, hormone overproduction with clinical signs and symptoms mask cancer growth and rapid tumour progression, which cause delay of radionuclide therapy.

The goal of this presentation is review of diagnostic problems to switch on patients with GEP NET to target radionuclide treatment using Y-90 DOTA TATE. Critical point of this approach is selection of patients with NECLM (neuroendocrine carcinoma low malignancy) whom Y-90 DOTA TATE therapy will be beneficial from those with neuroendocrine tumour well differentiated (whom clinical follow-up should be performed) from those with NECHM (neuroendocrine carcinoma high malignancy) in whom chemotherapy could be beneficial.

In CSK MSWiA and Centrum Onkologii, Warsaw from 2002 to 2006, we had 180 patients with confirmed GEP NET. Foregut tumours were in 48% cases, midgut tumours in 43%, hindgut in 3% and 5% of cases had unknown origin.

The histology was base on WHO classification from 2000, with immunohistochemistry of chromogranin, synaptophysin and evaluation of Ki-67 index (MIB1). All patients had imaging approach consist of anatomical and somatostatin receptor scintigraphy (SRS). All data sets consider histology and imaging gave us information to tumour type and staging.

Target radionuclide therapy using Y-90 DOTA TATE was performed in patients with high expression of sst2 receptor. Y-90 DOTA TATE therapy was used in 32 patients in 2 cases twice. All patients had NECLM (carcinoid) and most of them with multiple deposits within liver and lymph nodes involvement.

In 2 patients with carcinoid syndrome age 53 and 57 had appendiceal tumour size 0.5 cm and 1.5 cm in both cases there were multiple liver deposits and lymph nodes involvement. Next two patients age 54 and 56 years, had multiple liver deposits with primary unknown origin. Next patient she was 25-years old with NECLM of pancreas and multiple liver deposits and single breast mts.

All mentioned above patients had histological signs of neuroendocrine tumour well differentiated with clinical course as carcinoma with wide spread metastatic disease.

In conclusion, target radionuclide therapy should be used in case of histological confirmation of the tumour, positive SRS scan (sst2 receptor expression) and clinical or biochemical (CgA) active disease. In the future the discrimination between NECLM and NETWD could be resolve using new markers of tumour biology including growth factors and angioinvasion.