

I ZJAZD
POLSKIEGO TOWARZYSTWA
ENDOKRYNOLOGII ONKOLOGICZNEJ

5–7 kwietnia 2018 roku

Łódź

Streszczenia

pod redakcją prof. dr. hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego

Redakcja „Endokrynologii Polskiej” nie ponosi odpowiedzialności za treść streszczeń

KOMITET ORGANIZACYJNY I ZJAZDU POLSKIEGO TOWARZYSTWA ENDOKRYNOLOGII ONKOLOGICZNEJ

Przewodniczący:

Prof. dr hab. Andrzej Lewiński

Zastępcy Przewodniczącego:

Dr hab. med. Zbigniew Adamczewski

Prof. dr hab. Marek Dedecjus

Inż. Adela Małolepsza

Członkowie:

Prof. dr hab. Jan Brzeziński

Prof. dr hab. Małgorzata Karbownik-Lewińska

Prof. dr hab. Krzysztof Lewandowski

Dr hab. med. Adam Gesing, prof. UM

Dr hab. med. Maciej Hilczer

Dr hab. med. Elżbieta Skowrońska-Jóźwiak

Dr hab. med. Joanna Smyczyńska

Dr hab. med. Renata Stawerska

Dr med. Maria Brzozowska

Dr med. Ewa Bieniek

Dr med. Katarzyna Dąbrowska

Dr med. Jan Dąbrowski

Dr med. Hanna Domagalska-Nalewajek

Dr med. Agnieszka Konopka

Dr med. Kinga Krawczyk-Rusiecka

Dr med. Anna Łupińska

Dr med. Magdalena Marcinkowska

Dr med. Renata Michalak

Dr med. Magdalena Milczarek-Harwazińska

Dr med. Iwona Nadel

Dr med. Magdalena Stasiak

Dr med. Ewa Starostecka

Dr med. Konrad Szosland

Dr med. Małgorzata Szałapska

Dr med. Katarzyna Wieczorek-Szukala

Dr med. Katarzyna Wojciechowska-Durczyńska

Dr med. Arkadiusz Zygmunt

Lek. Marta Drabik

Lek. Anna Karzkowiak

Lek. Joanna Kawalec

Lek. Marzena Kolasa-Kicińska

Lek. Aleksandra Matusiak

Lek. Elżbieta Przech

Lek. Ewelina Sośnierz

Lek. Krzysztof Stanek

Lek. Katarzyna Zawadzka-Starczewska

Mgr Przemysław Śliwka

KOMITET NAUKOWY I ZJAZDU POLSKIEGO TOWARZYSTWA ENDOKRYNOLOGII ONKOLOGICZNEJ

Przewodniczący:

Prof. dr hab. Andrzej Lewiński

Członkowie:

Prof. dr hab. Anhelli Syrenicz

Prof. dr hab. Alicja Hubalewska-Dydejczyk

Dr hab. Aldona Kowalska, prof. UJK

Prof. dr hab. Marek Ruchała

Prof. dr hab. Beata Kos-Kudła

Prof. dr hab. Małgorzata Karbownik-Lewińska

Prof. dr hab. Marek Dedecjus

HONOROWY PATRONAT



**MARSZAŁEK
WOJEWÓDZTWA ŁÓDZKIEGO**
Witold Stępień



SPONSOR



Streszczenia wykładów

Zastosowanie rhTSH w diagnostyce i leczeniu raka tarczycy

Zbigniew Adamczewski

Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Zróznicowane raki tarczycy (ZRT) stanowią około 90% wszystkich nowotworów złośliwych tarczycy. Charakteryzują się dobrym rokowaniem, a całkowita śmiertelność nie przekracza 10%. Chorzy z rozpoznaniem ZRT, zwłaszcza rakiem brodawkowym, stanowią wyjątkową grupę pacjentów. Ich dalszy los determinowany jest szczególnie cechami tego raka, do których przede wszystkim należy wolny wzrost ogniska pierwotnego oraz późno pojawiające się przerzuty o również powolnej progresji. Jednocześnie zachowana zdolność do wychwytu jodu i produkcji tyreoglobuliny (Tg) przez komórki ZRT pozwala na wiarygodne monitorowanie przebiegu choroby, co łącznie stanowi o wyjątkowo dobrym rokowaniu w tej chorobie. Niestety ryzyko nawrotu ZRT jest obecne nawet wiele lat po zakończeniu leczenia, pozostając w świadomości chorych do końca ich życia. Z tych powodów konieczne jest prowadzenie właściwego leczenia i obserwacji efektów terapii przez całe życie chorych. Warunkiem przeprowadzenia skutecznego leczenia, czy wiarygodnej oceny aktywności procesu nowotworowego jest wykonanie tych procedur w stanie stymulacji TSH. Jedną z możliwości uzyskania stanu tyreotropinemii (TSH to > 25 IU/L) jest odstawienie leczenia preparatem tyroksyny, co skutkuje wystąpieniem objawów głębokiej niedoczynności tarczycy. Ponadto z uwagi na przedłużony stan stymulacji TSH, może on sprzyjać progresji choroby nowotworowej. Sposobem na uniknięcie w/w problemów klinicznych jest zastosowanie stymulacji z użyciem egzogennej TSH. Opracowanie metody produkcji rekombinowanego ludzkiego TSH (rhTSH — Thyrogen) spowodowało wprowadzenie tego leku do powszechnego użycia. Obecnie zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania rhTSH są: abłacja resztek gruczołu tarczowego pozostałych po tyreoidektomii — procedura terapeutyczna i ocena stężenia Tg w skojarzeniu ze scyntyografią całego ciała po podaniu ¹³¹I lub bez niej — procedura diagnostyczna.

Wieloletnie doświadczenia z zastosowaniem rhTSH jednoznacznie wskazują na tę samą skuteczność diagnostyczną w stosunku do diagnostyki prowadzonej w stanie stymulacji endogennym TSH. Jednocześnie doniesienia z ostatnich lat wskazują na brak dodatkowych korzyści w wykrywaniu wznowy ZRT poprzez rozszerzenie diagnostyki o scyntyografię całego ciała, w stosunku do oceny jedynie w oparciu o stężenie Tg w stanie stymulacji i badanie USG szyi. Opisano również przypadki fałszywie dodatnich wyników scyntyografii całego ciała ¹³¹I wykonanych w stanie stymulacji TSH u chorych z Tg < 0,1 ng/dL. Wspomniane fakty jak również dostępność badań techniką pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem ¹⁸F-FDG zmniejszyła rolę scyntyografii całego ciała z użyciem ¹³¹I w celu lokalizacji ognisk przerzutowych lub wznowy miejscowej. Zastosowanie stymulacji egzogennej TSH u chorych w trakcie leczenia supresyjną dawką tyroksyny powoduje zwiększenie aktywności przemian glukozy, co zwiększa czułość scyntyografii ¹⁸F-FDG PET. Należy podkreślić, że zjawisko to wywołane jest jednoczesnym wpływem TSH i hormonów tarczycy na komórki ZRT.

Pierwotny chłoniak tarczycy — epidemiologia, objawy kliniczne, diagnostyka, leczenie

Elżbieta Andrysiak-Mamos

Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

Pierwotny chłoniak tarczycy (PTL) dotyczy tarczycy z lub bez udziału lokalnych (szyjnych) węzłów chłonnych. Choroba stanowi

1–8% wszystkich nowotworów złośliwych tarczycy oraz około 2% chłoniaków pochodzenia ekstranodalnego i 3% chłoniaków niezziarnicznych. Występuje pięciokrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn, w wieku 50–80 lat. Większość przypadków to chłoniaki niezziarnicze pochodzące z komórek B: rozlany chłoniak z dużych limfocytów B (DLBCL), chłoniak limfatyczny związany z błoną śluzową (MALT) lub typ mieszany DLBCL/MALT. Rzadziej występują chłoniak grudkowy lub limfoblastyczny. Sporadycznie mogą wystąpić chłoniaki z komórek T, chłoniak Hodgina lub z komórek płaszczka. Autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy jest uważane za czynnik ryzyka rozwoju PTL. Podkreśla się rolę czynników molekularnych biorących udział w patogenezie i progresji PTL takich jak białko Wnt5a i jego receptor Ror2.

Do objawów klinicznych PTL należy szybki rozrost guzowaty tarczycy, któremu mogą towarzyszyć objawy ucisku, takie jak duszność, dysfagia, stridor, kaszel, chrypka, czasami zespół Hornera lub żyły głównej górnej. W jednej trzeciej przypadków występuje limfadenopatia szyjna.

W diagnostyce PTL wykorzystuje się badanie USG tarczycy, BAC, cytometrię przepływową i badanie immunohistochemiczne, czasem badanie genetyczne. Rozpoznanie chłoniaków z dużych komórek jest proste z uwagi na ich odrębne cechy morfologiczne, natomiast może być trudniejsze w przypadku chłoniaków MALT i różnicowania ich z zapaleniem tarczycy Hashimoto. Histopatologicznie istotne jest różnicowanie między podtypami DLBCL i MALT. W barwieniu immunohistochemicznym CD5, CD10 i CD23 są negatywne w przypadku chłoniaka MALT, natomiast CD19, CD20 i CD45 są dodatnie w przypadku DLBCL. Ze względu na różne postępowanie w przypadku PTL i raka tarczycy należy przeprowadzić różnicowanie z innymi złośliwymi guzami tarczycy, takimi jak: rak anaplastyczny lub niskozróżnicowany, mięsak pierwotny czy rak rdzeniasty.

W ocenie wielkości tarczycy i stopnia zaawansowania choroby pomocne są techniki obrazowania, takie jak: CT, MRI, scyntygrafia czy FDG-PET.

Do oceny stopnia zaawansowania choroby stosuje się klasyfikację Ann Arbor: stadium IE — choroba jest ograniczona do tarczycy; IIE — choroba obejmuje tarczycę i lokalne węzły chłonne; IIIIE — choroba zajmuje narządy powyżej i poniżej przepony; IVIE — uogólnienie choroby. Leczenie chirurgiczne zalecane jest w przypadku chłoniaka typu MALT w stadium IE. W pozostałych przypadkach preferowana jest radioterapia i/lub chemioterapia w zależności od typu chłoniaka i stopnia zaawansowania choroby.

Hiperkortyzolemia ACTH-zależna u pacjenta z guzem przysadki i śródpiersia

Elżbieta Bandurska-Stankiewicz¹, Magdalena Szychlińska¹, Dominika Pietroczyk¹, Angelika Baranowska¹, Aleksander Stankiewicz², Jarosław B. Cwikła³

¹Oddział Kliniczny Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn

²Oddział Kliniczny Chirurgii Klatki Piersiowej, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn

³Zakład Medycyny Nuklearnej, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn

Przedstawiamy przypadek 31-letniego mężczyzny z 1,5-letnim wywiadem nadciśnienia tętniczego i półrocznym trwaniem cukrzycy leczonej insuliną z towarzyszącym spadkiem masy ciała 18 kg. Badaniem przedmiotowym stwierdzono zaczerwienienie skóry twarzy, uogólniony trądzik drobnogrudkowy, zaczerwienie skóry twarzy, uogólniony trądzik drobnogrudkowy, zaczerwienie skóry twarzy w okolicy bioder i ud, zaniki proksymalnych mięśni kończyn, oraz cechy zespołu żyły głównej górnej.

W badaniach hiperglikemia, hipokaliemia, stężenie ACTH 258 pg/ml (N < 46 pg/ml), wysokie stężenie kortyzolu ze sztyw-

nym rytmem dobowym, brak hamowania w teście z 2 mg dek-sametazonu, w teście z CRH brak odpowiedzi w stężeniu ACTH i kortyzolu. Stężenie wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu 1851 $\mu\text{g}/24\text{h}$ i 2066 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (N36–137 $\mu\text{g}/24\text{h}$), stężenie chromograniny A > 1000 ng/ml (N < 100 ng/ml), kwasu 5-hydroksyindoloocetowego w dobowej zbiórce moczu (0,9 mg/24h; N 2–9 mg/24h). W MR przysadki hipodensyjna, owalna zmiana ogniskowa o wymiarach 5 x 3 x 3 mm w tylnej części płata przedniego. W TK w śródpiersiu przednim policykliczny gładko zarysowany guz o wymiarach 90 x 66 x 140 mm z centralnie widocznymi zwapnieniami. Ze względu na narastające objawy zespołu żyły głównej górnej w trybie pilnym wy-luszczone prawie całą masę guza z pozostawieniem niewielkiej części górnego bieguna. W badaniu histopatologicznym cechy atypowego rakowiaka grasicy (Index proliferacyjny: Ki67-ogniskowo do 15%). W 2. dobie po zabiegu operacyjnym prawidłowe stężenie ACTH (11 pg/ml; N4,7–48,8 pg/ml), normoglikemia w profilu dobowym. W 6 tygodni po zabiegu operacyjnym ze względu na utrzymujące się nadciśnienie pacjent wymagał stosowania dwulekowego le-czenia przeciwnadciśnieniowego. W badaniach laboratoryjnych prawidłowe OGTT, stężenie insuliny i C-peptydu, normokaliemia, prawidłowe stężenie LH, FSH, testosteronu, TSH, ft3, ft4, PRL, IGF1, ACTH, w teście z Synacthenem prawidłowa odpowiedź z zakresu kortyzolu. Podwyższone stężenie wapnia, z niskim PTH, prawidłowym stężeniem witaminy D3 mogące sugerować prze-rzuty do układu kostnego. W TK klatki piersiowej bardzo drobne liczne zmiany ogniskowe w płucu prawym, resztkowe masy guza w śródpiersiu przednim na wysokości łuku aorty, pojedyncze węzły chłonne w śródpiersiu oraz w okolicy wnęki prawej, dość liczne węzły chłonne pachowe. W PET-CT cechy procesu rozrostowego o miernie wzmożonym wychwycie FDG w obrębie chłonnego nadobojczykowego lewego i węzłów w śródpiersiu, w obrębie guzków skóry szyi, klatki piersiowej, okolicy łędźwiowej oraz ogniska w okolicy mostka. W scyntygrafii SRS nikle gromadzenie radioznacznika w części górnio-lewej na wysokości łuku aorty, poza tym bez widocznych innych zmian chorobowych przebiegających z nadekspresją receptorów ST — bez możliwości wykorzystania analogów receptora SST w dalszym leczeniu. Pacjenta skierowano do leczenia onkologicznego z następującymi rozpoznaniem:

- stan po niedoszczętnym usunięciu atypowego rakowiaka grasicy wydzielającego ACTH;
- podejrzenie zmian przerzutowych w płucach i układzie kostnym;
- przypadkowiak przedniego płata przysadki mózgowej;
- nadciśnienie tętnicze;
- kamica nerki lewej;
- osteoporoza;
- stan po złamaniu górnej blaszki granicznej trzonu L1;
- trądzik młodzieńczy grudkowy.

Nowotwory noworodkowe — jak to możliwe?

Iwona Beń-Skowronek

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Nowotwory noworodkowe stanowią heterogenną grupę. Są rozpoznawane prenatalnie lub w ciągu 30 dni od urodzenia. Częstość ich występowania jest trudna do ustalenia z powodu braku badań populacyjnych, ale również dlatego, że nowotwory te są często przyczyną zgonów w okresie prenatalnym, poronień i termina-cji ciąży. Ponad 10% tych nowotworów występuje w przebiegu zespołów wrodzonych związanych z nowotworzeniem. Liczne guzy: retinoblastoma, raki kory nadnerczy, raki płuc i opłucnej, hepatoblastoma, guzy Wilmsa rozwijają się w przebiegu zespołów predyspozycji do nowotworzenia.

Teratoma są najczęściej diagnozowanymi guzami u noworodków. Czasem wykazują czynność hormonalną. Mogą występować w obrębie jąder gdzie różnicują się w kierunku germinoma albo występują jako płodowe nowotwory o typie *yolk sac tumor*. Mogą też stanowić guzy jajnika jak też guzy podwzgórza.

Neuroblastoma stanowi 20–30% nowotworów noworodkowych. Jest to guz wywodzący się z komórek grzebieni nerwowych i może być zlokalizowany w nadnerczach, w przestrzeni poza-otrzewnowej, w zwojach nerwowych śródpiersia. Jest to aktywny hormonalnie nowotwór produkujący duże ilości katecholamin i ich metabolitów. Powoduje nadciśnienie u płodu, noworodka, a także często nadciśnienie w ciąży u matki. Ponieważ pochodzi z tkanek płodowych jest bardzo ekspansywny, daje odległe przerzuty. USG prenatalne daje możliwość wczesnej diagnostyki tego nowotworu. Guzy jajników są często widoczne w badaniach ultrasonograficznych wykonanych prenatalnie i po urodzeniu. Najczęściej mają charakter łagodnych torbieli, które samoistnie zanikają. Skręt takiej torbieli jajnika *in utero* prowadzi do zaniku jajnika. Nowotwory noworodkowe dają różne objawy wynikające z ich czynności hormonalnej lub z uszkodzenia dotkniętych procesem nowotworowym gruczołów wydzielania wewnętrznego. Ich dia-gnostyka i leczenie wymaga zrozumienia płodowych procesów wzrostu i różnicowania tkanek oraz współpracy neonatologów, endokrynologów, onkologów i chirurgów dziecięcych.

Stany hiperkortyzolemii a nowotwory u dzieci

Artur Bossowski

Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Białystok

Hiperkortyzolemia jest przyczyną objawów klinicznych określa-nych mianem zespołu Cushinga (CS, *Cushing's syndrome*). Endo-genny CS obejmuje przypadki nadmiernego wydzielania gliko-kortykosteroidów przez korę nadnerczy, których jedną z przyczyn stanowią procesy nowotworowe. Klasyfikacja endogennego CS obejmuje ACTH-zależne oraz ACTH-niezależne przyczyny nad-czynności nadnerczy. U dzieci powyżej 7. roku życia za większość przypadków endogennego CS odpowiada ACTH-zależna, wtórna nadczynność nadnerczy spowodowana w 90% mikrogruczolakiem przysadki, a w pozostałych przypadkach makrogruczolakiem lub przerostem przysadki, natomiast w wyjątkowych przypadkach ektopowym wydzielaniem ACTH lub CRH. Zdecydowanie rzadziej w tym wieku CS jest spowodowany ACTH-niezależną, pierwotną nadczynnością nadnerczy związanej z nadmiernym autonomicznym wydzielaniem kortyzolu przez jedno lub oba nadnercza. We wczesnym dzieciństwie główną przyczyną hiperkortyzolemii w około 80% przypadkach jest guz kory nadnerczy u większości w postaci raka niż gruczolaka. Z kolei obustronna nadczynność nadnerczy w okresie wieku rozwojowego jest wywołana przez pierwotną pigmentową guzkową chorobę nadnerczy (PPNAD, *primary pigmented nodular adrenocortical disease*), ACTH-niezależny makroguzkowy przerost nadnerczy (AIMAH, *ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia*), a wyjątkowo przez obustronne gruczolaki lub raki kory nadnerczy (AC, *adrenal carcinomas*). Ob-jawy kliniczne tych postaci hiperkortyzolemii mają zróżnicowaną dynamikę swojego przebiegu w zależności od ilości wydzielanych hormonów. Typowe objawy kliniczne, takie jak centralna otyłość, kark „bawoli”, twarz typu „księżyc w pełni”, sino-czerwone rozstępy, osłabienie siły mięśniowej czy nadmierne siniaczenie, mają związek z długotrwałą hiperkortyzolemią i nie zawsze są obecne u dzieci. W tej grupie wiekowej istotne objawy kliniczne CS stanowią zahamowanie wzrastania oraz przyrost masy ciała, często z równomiernym rozkładem tkanki tłuszczowej. Rozstępy skórne, zaczerwienienie skóry policzków, skłonność do wybroczyn, osłabienie siły mięśniowej, bóle kręgosłupa związane ze współ-istniejącą osteoporozą oraz nadciśnienie tętnicze pojawiają się w miarę trwania hiperkortyzolemii. Dodatkowo zwłaszcza w AC, mogą występować objawy zależne od nadmiaru androgenów nadnerczowych, takie jak: łojotok, trądzik, nadmierne owłosienie skóry, w tym owłosienie w okolicach płciowych. Rozpoznanie CS stwierdza się na podstawie typowych objawów klinicznych, laboratoryjnie wykrytej hiperkortyzolemii oraz badań obrazowych identyfikujących zmiany organiczne w nadnerczach, przysadce lub obszarach ektopii. Wszystkie postaci endogennego CS są

wskazaniem do leczenia operacyjnego, to jest: usunięcia gruczolaka przysadki lub guza nadnercza, a także obustronnej adrenalektomii w przypadku PPNAD.

Podsumowując, u dzieci ze względu na różnorodność postaci klinicznych CS, trudności z ustaleniem lokalizacji zmian organicznych w badaniach obrazowych, a niekiedy cyklicznym przebiegiem hiperkortyzolemii, może dochodzić do trudności w ustaleniu właściwego rozpoznania, a co za tym idzie podjęcia decyzji o zakresie zabiegu operacyjnego, czasie jego przeprowadzenia oraz włączeniu lub nie leczenia hamującego steroidogenezę.

Endocrine late effects of cancer

Georg Brabant

*Clinical and Experimental Endocrinology, University of Luebeck, Germany
(e-mail: Georg.brabant@uksh.de)*

Due to the considerable improvement in the treatment for many cancer entities during the last decades, the number of long-term survivors of cancer fortunately increased with a currently estimated 300,000 and 500,000 patients in Europe. Endocrine disorders account for a high proportion of these late effects occasionally occurring decades after cancer treatment and affecting up to 50% of childhood cancer survivors. The likelihood of being affected by hormonal disruption depends on several factors including specific cancer therapy, gender as well as age at the time of diagnosis.

Most available data relate to former childhood cancer patients for whom specific guidelines and recommendations concerning risks and follow-up investigations exist whereas studies for adult onset cancer survivors are only sporadic to date. High doses of irradiation particularly to the pituitary, thyroid and gonads during initial cancer treatment pose the greatest risk for the development of functional endocrine insufficiencies which may develop many years up to decades after cancer treatment. The doses of irradiation to increase the risk of secondary neoplasms as exemplified by thyroid cancer are even lower and cancer risk continuously increase over time. In contrast, the role of chemotherapy is less clear but in combination with radiation alkylating agents have been ascribed a negative impact on endocrine function. Furthermore, new agents such as CTL4 or checkpoint inhibitors may induce endocrine hypoactivity. Diagnosis and therapy of endocrine late effects do not differ to the procedure in other causes. Long-term follow-up of cancer survivors by structured follow up for the early diagnosis and treatment of endocrine late effects is necessary but currently only sporadically realized. It poses a great challenge for the better care of this rapidly growing group of patients.

Molecular imaging with PET to characterize (hormone) receptor status of breast and prostate cancer

Invited Lecture, Congress Polish Society of Oncological Endocrinology, 6 April 2018

Brouwers AH¹, Glaudemans AWJM¹, Lub-de Hooge MN^{1,2}, Schröder CP³, De Vries EFJ¹, De Jong JR¹, Hospers GAP³, De Jong IJ¹, Dierckx RAJO¹, De Vries EGE³

Departments of Nuclear Medicine and Molecular Imaging¹, Clinical Pharmacy and Pharmacology², Medical Oncology³ and Urology⁴, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

Targeted anticancer agents require presence of a specific target in the tumor. Not all patients benefit from these targeted agents, while they can cause side-effects. Moreover most of them are expensive. For many drugs no validated biomarker is available, moreover the characteristic required in the tumor may vary across lesions within a patient and even within a lesions. Molecular imaging with small molecules or monoclonal antibodies can potentially guide clinicians to better select patients for certain targeted therapies. Molecular imaging can be performed with small molecules or antibodies targeting relevant tumor targets labeled to a radionuclide for sin-

gle photon emission computed tomography (SPECT), or positron emission tomography (PET). The obvious advantages of PET above SPECT techniques are a better detection rate and easier quantification methods. For nuclear imaging with monoclonal antibodies, also called immunoPET, a radionuclide with a long half-life is needed, matching the slow kinetics of monoclonal antibodies (several weeks in humans). ⁸⁹Zr is such an isotope, a residualizing radionuclide with a half-life of 3.2 days. The hormone receptors expressed in breast- and prostate cancer can be imaged with small molecules labelled with ¹⁸F, with a half-life of only 110 minutes, and therefore better suited to image rapid metabolic processes.

Breast cancer

In overexpressing HER2/neu metastatic breast cancer patients we started ¹¹¹In-trastuzumab SPECT studies, but moved to immunoPET when ⁸⁹Zr became available [1, 2]. ⁸⁹Zr-trastuzumab PET showed quantifiable tumor uptake, provided new insights in trastuzumab pharmacokinetics and seems to contribute in clinical problem solving [2-4]. Also, a multicenter trial in HER2 positive metastatic breast cancer patients investigated the value of ⁸⁹Zr-trastuzumab PET to identify HER2 positive metastatic breast cancer patients unlikely to benefit from the antibody drug conjugate T-DM1 [trastuzumab coupled to the toxin emtansine (DM1)] [5]. It was shown that 29% of patients had a negative ⁸⁹Zr-trastuzumab PET scan and intrapatient heterogeneity, defined as discordancy in pre-treatment ⁸⁹Zr-trastuzumab and ¹⁸F-FDG uptake in metastatic lesions within a patient, was 46%. From this study it was concluded that pre-treatment imaging with ⁸⁹Zr-trastuzumab PET in combination with an early ¹⁸F-FDG PET (2 weeks after start of treatment) seems promising for selection of patients that will (not) benefit from TDM-1 treatment [5]. Currently, we are running a national multicenter clinical trial in newly diagnosed metastatic breast cancer patients to establish the role of several PET techniques [¹⁸F-FDG, ¹⁸F-FES (targeting the estrogen receptor – ER), and ⁸⁹Zr-trastuzumab] for non-invasively characterizing the molecular expression signature of the metastatic breast cancer lesions in the whole-body. Subsequently, patient treatment may be adjusted based on the PET scans. Not only extensive imaging is being performed in this trial, but also re-biopsies, and extensive analysis of circulating tumor cells and tumor DNA/RNA are being performed (NCT01957332).

Also, imaging HER2 and VEGF proved a read out of downregulation of HER2 by HSP90 inhibitors preclinically [6]. Using HER2 imaging this could also be shown clinically in breast cancer patients [7]. In patients with ER+ metastatic breast cancer, we showed that ¹⁸F-FES PET imaging is a valuable diagnostic tool [8]. It improves the diagnostic understanding of the treating clinician regarding the presence and/or extent of ER positive lesions, and aids in therapy decision making. Furthermore, ¹⁸F-FES PET was used to evaluate fulvestrant therapy in ER+ metastatic breast cancer patients [9]. It was shown that fulvestrant does not block tumor estradiol uptake completely in all patients. And that incomplete blockade of tumor estradiol correlates with poor response.

Prostate cancer

Imaging the androgen receptor (AR) expression is possible with ¹⁸F-FDHT. Like for the evaluation of the ER expression with ¹⁸F-FES PET, ¹⁸F-FDHT PET can be used for staging, therapy rationale and for therapy evaluation in prostate cancer. Several studies addressing these topics are ongoing at the UMCG (NTR4083, NTR4086). Finally, the AR expression was also investigated in breast cancer patients [10]. Most breast cancer do express AR. Blocking the AR may serve as an extra treatment line in breast cancer patients. Currently, ¹⁸F-FDHT PET imaging studies in ER+ and TNB cancer patients are ongoing to study the effect of AR blockade on response to therapy (NCT02697032).

In conclusion, new molecular imaging can identify the levels of a specific tumor target across the entire body over time, can provide new mechanistic and pharmacological insights, can support the right dosage of a drug, and can support selection of patients most likely to benefit from a specific anti-cancer treatment.

References

1. Perik PJ, Lub-De Hooge MN, Gietema JA, et al. Indium-111-Labeled Trastuzumab Scintigraphy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2276–2282.
2. Dijkers EC, Oude Munnink TH, Kosterink JG, et al. Biodistribution of ⁸⁹Zr-trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 87: 586–592, doi: 10.1038/clpt.2010.12.
3. Oude Munnink TH, Dijkers EC, Netters SJ, et al. Trastuzumab Pharmacokinetics Influenced by Extent Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Tumor Load. *J Clin Oncol.* 2010; 28: e355–e356, doi: 10.1200/JCO.2010.28.4604.
4. Gaykema SB, Brouwers AH, Hovenga S, et al. Zirconium-89-Trastuzumab Positron Emission Tomography As a Tool to Solve a Clinical Dilemma in a Patient With Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30: e74–75, doi: 10.1200/JCO.2011.38.0204.
5. Gebhart G, Lamberts LE, Wimana Z, et al. Molecular imaging as a tool to investigate heterogeneity of advanced HER2-positive breast cancer and to predict patient outcome under trastuzumab emtansine (T-DM1): the ZEPHIR trial. *Ann Oncol.* 2016; 27: 619–624, doi: 10.1093/annonc/mdv577.
6. Oude Munnink TH, Korte MA, Nagengast W, et al. ⁸⁹Zr-trastuzumab PET visualises HER2 downregulation by the HSP90 inhibitor NVP-AUY922 in a human tumour xenograft. *Eur J Cancer* 2010; 46: 678–684, doi: 10.1016/j.ejca.2009.12.009.
7. Gaykema SB, Schröder CP, Vitfell-Rasmussen J, et al. ⁸⁹Zr-trastuzumab and ⁸⁹Zr-bevacizumab PET to evaluate the effect of the HSP90 inhibitor NVP-AUY922 in metastatic breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2014; 20: 3945–3954, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0491.
8. Van Kruchten M, Glaudemans AW, de Vries EF, et al. PET imaging of estrogen receptors as a diagnostic tool for breast cancer patients presenting with a clinical dilemma. *J Nucl Med.* 2012; 53: 182–190, doi: 10.2967/jnumed.111.092734.
9. Van Kruchten M, de Vries EG, Glaudemans AW, et al. Measuring residual estrogen receptor availability during fulvestrant therapy in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Discov.* 2015; 5: 72–81, doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0697.
10. Venema CM, Mammatas LH, Schröder CP, et al. Androgen and Estrogen Receptor Imaging in Metastatic Breast Cancer Patients as a Surrogate for Tissue Biopsies. *J Nucl Med.* 2017; 58: 1906–1912. doi: 10.2967/jnumed.117.193649.

Możliwości terapeutyczne w raku anaplastycznym gruczołu tarczowego

Jan Brzeziński

Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych ICZMP, Łódź

Rak anaplastyczny gruczołu tarczowego występuje stosunkowo rzadko, stanowi około 1,5% wszystkich nowotworów złośliwych tarczycy. Wykazuje on agresywny charakter i obciążony jest wysoką śmiertelnością. Mediana przeżycia pacjentów, u których stwierdzono ten typ nowotworu, waha się od 5 miesięcy do roku – przeżywa jedynie około 20%. W wielu krajach obserwuje się wzrost zachorowań na ten typ nowotworu gruczołu tarczowego. Zwykle pacjenci zgłaszają się z zaawansowanym procesem i proponowane leczenie ma charakter paliatywny uwzględniający przede wszystkim zapewnienie komfortu życia chorego. W chwili ustalenia rozpoznania w wyniku postępowania diagnostycznego należy natychmiast wdrożyć leczenie wielospecjalistyczne biorąc pod uwagę stan kliniczny i ryzyko proponowanego agresywnego leczenia. Istotne jest poinformowanie pacjenta o podjętej decyzji terapeutycznej i możliwym ryzyku i jego następstwach.

Pacjenci z guzem raka anaplastycznego położonym wewnątrz tarczycy kwalifikowani są do całkowitego usunięcia tarczycy z limfadenektomią, natomiast pacjenci, u których stwierdza się inwazję pozatarczycową charakteryzującą się naciekaniami okolicznych tkanek należy usunąć zmianę *en bloc*, jeżeli jest to możliwe biorąc pod uwagę zabiegi rekonstrukcyjne.

Chemioterapię systemową należy rozpocząć już około tygodnia po zabiegu chirurgicznym, jeżeli stan pacjenta na to pozwala. Ma to na celu potencjalnie eliminować mikroprzerzuty i tym samym wpływać na długość przeżycia pacjenta.

Radioterapię należy wdrażać około 3–4 tygodni po zabiegu — decyduje stan kliniczny pacjenta.

Chorzy z rakiem anaplastycznym gruczołu tarczowego o stopniu zaawansowania IVA i IVB, u których możliwe jest usunięcie guza, i u których zastosowano leczenie skojarzone chemio- i radioterapię, mają szansę na najlepsze rokowanie i przedłużenie życia.

Pacjenci ze stopniem zaawansowania raka anaplastycznego tarczycy IVC rzadko kwalifikują się do radykalnego postępowania terapeutycznego. Paliatywne leczenie i zapewnienie komfortu życia pacjentom z tej grupy jest bardzo istotnym postępowaniem terapeutycznym.

Ultrasonografia w diagnostyce przedoperacyjnej i monitorowaniu chorego z rakiem tarczycy (RT)

Monika Buziak-Bereza, Małgorzata Trofimiuk-Muldner

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

Głównym celem diagnostyki zmian ogniskowych w tarczycy jest wykrycie raka tarczycy, najczęstszego nowotworu złośliwego układu endokrynnego, występującego w 5–15% wola guzkowego w zależności od wieku, płci, udziału czynnika radiacyjnego, wywiadu rodzinnego.

Badanie ultrasonograficzne jest podstawowym narzędziem do oceny morfologii gruczołu tarczowego, pozwalającym na ocenę położenia, wielkości i echostruktury tarczycy, a przede wszystkim umożliwiającym wykrycie zmian ogniskowych w jej mięszysku, wytypowanie zmiany ogniskowej wymagającej weryfikacji w biopsji oraz monitorowanie toru igły biopsyjnej. Szeroko rozpowszechniona dostępność badań USG, umożliwiającą wykrycie niepalpacyjnych zmian ogniskowych w tarczycy, przyczyniła się do zwiększenia rozpoznawalności niemych klinicznie przypadków RT.

Do ultrasonograficznych czynników wzmoczonego ryzyka złośliwości zmiany ogniskowej w tarczycy zaliczamy: podejrzenie przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych szyjnych, cechy naciekania torebki tarczycy (z lub bez z naciekania okolicznych tkanek), obecność mikrozwapnień, lity i hipoechogenny charakter zmiany, jej kształt („wysokość > szerokość”), nieregularny obrys oraz cechy wzmoczonego, chaotycznego przepływu naczyniowego wewnątrz zmiany. Współwystępowanie kilku ultrasonograficznych cech złośliwości w guzku zwiększa prawdopodobieństwo, że jest to nowotwór złośliwy. Do celowanej cienkoigłowej biopsji aspiracyjnej (BACC) kwalifikowani są na ogół pacjenci ze zmianą ogniskową w tarczycy o przynajmniej jednym wymiarze ≥ 10 mm i pozostałych wymiarach ≥ 5 mm. Wykonanie BACC mniejszych zmian ogniskowych tarczycy rezerwujemy dla sytuacji, w których istnieją istotne kliniczne (przerzuty odległe raka tarczycy, limfadenopatia szyjna, nosicielstwo mutacji predysponujących do RT) lub ultrasonograficzne cechy złośliwości tej zmiany (zwłaszcza obecność podejrzanych ultrasonograficznie węzłów chłonnych szyi — w tym przypadku należy także wykonać BACC węzła). Na podstawie wyniku BACC opisanego według klasyfikacji Bethesda podejmowane są decyzje, co do dalszego postępowania z pacjentem. Badanie USG szyi jest także podstawowym narzędziem do kontroli pacjentów po resekcji gruczołu tarczowego z powodu RT. Umożliwia ono ocenę radykalności tyreoidektomii, obecności masy resztkowej guza, wznowy miejscowej oraz charakteru węzłów chłonnych szyjnych. Ultrasonograficzne cechy węzłów chłonnych takie, jak: okrągły kształt, wymiar poprzecznym > 5 mm, brak wnęki tłuszczowej, mikrozwapnienia, przebudowa lito-torbielowa, brzęczne lub chaotyczne unaczynienie najczęściej przemawiają za ich przerzutowym charakterem. USG w monitorowaniu skuteczności leczenia skojarzonego pacjentów z RT powinno być wykonywane co 6–12 miesięcy przez pierwszych 5 lat, potem odstępy mogą być rzadsze. Stwierdzenie zmian ogniskowych w łożu po tyreoidektomii i/lub obecności podejrzanych węzłów chłonnych jest wskazaniem do wykonania BACC z pobraniem materiału do oceny cytologicznej i optymalnie jednocześnie z oznaczeniem w popłuczynach z igły biopsyjnej stężenia tyreoglobuliny (kal-

cytoniny w przypadku raka rdzeniastego tarczycy), ewentualnie Tg mRNA (RT-PCR).

20 lat doświadczeń z profilaktycznymi operacjami w dziedzicznym raku rdzeniastym tarczycy

Agnieszka Czarniecka

Klinika Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT) jest rzadkim nowotworem endokrynnym, w 20–25% przypadków uwarunkowanym genetycznie. Wykrycie w 1993 roku mutacji protoonkogenu *RET* pozwoliło zrozumieć unikalne zależności genotyp-fenotyp w dziedzicznym raku rdzeniastym (DRRT) i dało podstawy do podejmowania decyzji terapeutycznej na podstawie badania molekularnego. Charakterystyczny obraz kliniczny (obraz zespołów wielogruzołowych MEN2) oraz możliwość monitorowania stężenia kalcytoniny (Ct) powodowały, że przed erą upowszechnienia się badań genetycznych przypadki DRRT wykrywano i leczono relatywnie wcześniej. Wydawać by się mogło, że odkrycie mutacji protoonkogenu *RET* niewiele zmieni w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym w tym nowotworze. Stało się jednak inaczej. Praktycznie 100% penetracja genu prowadząca rozwoju RRT dała podstawy do podejmowania decyzji profilaktycznym usunięciu tarczycy w oparciu o wynik badania molekularnego, jeszcze przed klinicznym ujawnieniem się choroby. RRT rozwija się w narządzie, którego wycięcie wiąże się z akceptowalnym ryzykiem powikłań, a czynność tarczycy można łatwo zastąpić poprzez doustną suplementację tyroksyny. Na świecie pierwsze profilaktyczne tyroidektomie (PT) zostały przeprowadzone w 1994 roku. W Centrum Onkologii w Gliwicach badania mutacji protoonkogenu *RET* rozpoczęto w 1996 roku, a pierwszą operację profilaktycznego wycięcia tarczycy wykonano w 1997 roku. W latach 1997–2017 operowano 200 chorych z potwierdzoną mutacją onkogenu *RET*; 62 osoby leczono w okresie bezobjawowym, 138 chorych w okresie klinicznie jawnym.

Najczęstszą mutacją była mutacja w kodonie 634. Rokowanie chorych leczonych profilaktycznie było zdecydowanie lepsze od chorych operowanych w okresie klinicznie jawnym (prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia całkowitego wynosiło 100% vs. 70%; $p < 0,05$). W grupie 32 chorych, u których wykonano całkowite wycięcie tarczycy z profilaktyczną limfadenektomią centralną (PCLD) w okresie bezobjawowym w latach 1997–2006, u nikogo nie stwierdzono przerzutów do układu chłonnego szyi. Spowodowało to zmianę strategii terapeutycznej i w latach 2007–2017 u 30 chorych na DRRT, o prawidłowym przedoperacyjnym stężeniu Ct odstąpiono od PCLD. Nie wpłynęło to na pogorszenie rokowania. U żadnego chorego operowanego w okresie bezobjawowym, niezależnie od zakresu operacji i czasu jej przeprowadzenia (późniejsze w przypadku nosicieli mutacji w kodonie 791) nie odnotowano nawrotu choroby. U wszystkich uzyskano normalizację stężenia kalcytoniny. Na przestrzeni lat zmieniały się zalecenia dotyczące zasad leczenia chorych na DRRT. Obecnie operacje profilaktycznego wycięcia tarczycy są powszechnie przyjętą metodą terapeutyczną. Decyzja o czasie i zakresie operacji powinna być podejmowana na podstawie wyniku badania molekularnego, oceny stężenia kalcytoniny oraz wywiadu rodzinnego. Leczenie chorych na DRRT wymaga współpracy wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów i powinno być prowadzone jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach.

Diagnostyka izotopowa raka tarczycy

Rafał Czepczyński

Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

W klasycznej scyntygrafii tarczycy wykonywanej zarówno za pomocą ^{131}I , jak $^{99\text{m}}\text{Tc}$, rak tarczycy przedstawia się jako obszar obniżonego wychwytu znacznika, czyli guzek zimny. Na tym

etapie metody obrazowania izotopowego nie odgrywają jednak tak istotnej roli z uwagi na wyższą czułość, swoistość i dostępność ultrasonografii oraz biopsji cienkoigłowej. Metody izotopowe są jednak niezbędne na etapie ablacyjnej terapii radiojodem oraz przy podejrzeniu wznowy zróżnicowanego raka tarczycy (ZRT). Scyntygrafia diagnostyczna całego ciała przed decyzją o podaniu radiojodu dostarcza istotnej informacji na temat aktualnego stopnia zaawansowania ZRT, nie jest to jednak badanie konieczne, szczególnie przy niskich stężeniach stymulowanej tyreoglobuliny. Natomiast ocena rozmieszczenia ^{131}I w ciele pacjenta po terapii izotopowej jest istotną częścią terapii izotopowej ZRT, wymaganą przez zalecenia towarzystw naukowych. W przypadku odróżnicowania komórek ZRT dochodzi do utraty zdolności do wychwytu jodu. W tej sytuacji zarówno diagnostyka, jak i leczenie z użyciem ^{131}I są nieskuteczne. Lukę w diagnostyce obrazowej wypełnia wtedy PET-CT z użyciem ^{18}F -florodezoksylglukozy (^{18}F -FDG). Dzięki wykorzystaniu innego mechanizmu gromadzenia opartego na transporcie glukozy przez błonę komórkową, badanie to pozwala na wykrycie ognisk wznowy i przerzutów, zarówno do węzłów chłonnych, jak i odległych. Skuteczność tego badania wzrasta wraz ze wzrostem stężenia tyreoglobuliny. Metoda ta może być przydatna przy kwalifikowaniu chorych z odróżnicowanym ZRT do leczenia chirurgicznego lub terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej. Rzadko stosowany i mało dostępny PET-CT z użyciem ^{124}I wykazuje wyższość w stosunku do scyntygrafii całego ciała ze względu na lepszą rozdzielczość obrazów, jednak nie wykrywa ognisk raka odróżnicowanego. Stąd rola tej metody jest ograniczona.

W diagnostyce raka rdzeniastego tarczycy stosuje się metody obrazowania izotopowego oparte o receptory somatostatyny oraz ścieżki metaboliczne syntezy katecholamin. Wykonuje się scyntygrafię z $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tektrotydem, ^{123}I -MIBG oraz PET-CT z użyciem ^{68}Ga -DOTATOC i ^{18}F -FDOPA. W raku rdzeniastym duże znaczenie odgrywa również PET-CT z ^{18}F -FDG, szczególnie w bardziej agresywnych formach raka, z krótkim okresem podwojenia stężenia kalcytoniny lub CEA.

Rak tarczycy, rak piersi, rak prostaty — podobieństwa i różnice — czyli czego możemy się nauczyć nawzajem

Marek Dedecjus

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

Gruczoł to grupa wyspecjalizowanych komórek w organizmie produkujących substancje chemiczne wydzielane do krwi (gruczoły wewnątrzwydzielnicze) lub do jam ciała (gruczoły zewnątrzwydzielnicze). Nowotwory gruczołów wydzielniczych posiadają wiele wspólnych cech wynikających z ich biologii. Niewątpliwie spośród nowotworów wywodzących się z tkanki gruczołowej najczęstszy u kobiet jest rak piersi, a u mężczyzn rak prostaty. Z kolei rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem wywodzących się z gruczołów dokrewnych. Analizując dobrze zróżnicowane nowotwory wywodzące się z komórek gruczołów wydzielniczych można dostrzec wiele podobieństw mimo niejednokrotnie bardzo zróżnicowanej lokalizacji i funkcji.

Hormonoterapia jest elementem wspólnym leczenia wszystkich wspomnianych nowotworów. Oczywiście leczenie hormonalne w przypadku analizowanych nowotworów ma różne cele terapeutyczne, działa w oparciu o zupełnie odmienne receptory i mechanizmy. Z drugiej strony, jeśli chodzi o leki celowane niewątpliwie największe doświadczenie mają lekarze zajmujący się terapią raka piersi. Diagnostyka i terapia izotopowa są z kolei, jednym z kluczowych elementów terapii raka tarczycy (zastosowanie jodu promieniotwórczego). Co ciekawe, w ostatnim okresie bardzo intensywnie wzrasta zainteresowanie diagnostyką i terapią izotopową raka prostaty opartą o PSMA znakowany galem 68 (PET/TK) i lutetem 177 (terapia). Dla odmiany radioterapia jest szeroko stosowana w raku piersi i prostaty lecz bardzo rzadko w raku tarczycy.

Do bardzo ciekawych wniosków prowadzi także analiza porównawcza postępowania z nowotworami o niskim stopniu zaawansowania. Wydaje się, że w najbliższym czasie aktywna obserwacja, jako opcja terapeutyczna, zostanie wprowadzona właśnie w tych trzech nowotworach złośliwych.

Podsumowując, porównywanie algorytmu terapeutycznego analizowanych trzech nowotworów, wywodzących się z tak różnorodnych lokalizacji i leczonych przez różnych specjalistów (urolog, onkolog, endokrynolog) ma na celu wychwycenie wspólnych elementów i wymianę doświadczeń mogącą prowadzić do zmian i optymalizacji postępowania leczniczego.

Sporadyczny rak rdzeniasty tarczycy — dylematy chirurga

Marek Dedecjus

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

W Polsce według KRN w 2015 roku zarejestrowano 3529 nowych zachorowań na raka tarczycy (RT). Tym samym stwierdzono wzrost rocznej zapadalności na RT z 3,8/100000 w 2000 roku do 9,2/100000 w 2015 roku.

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT) jest złośliwym nowotworem neuroendokrynnym wywodzącym się z komórek C tarczycy (komórek okołopęcherzykowych tarczycy) wytwarzających kalcytoninę. RRT należy do chorób rzadkich i stanowi około 3% wszystkich nowotworów tarczycy. Rocznie w naszym kraju stwierdza się około 100 nowych zachorowań na RRT, z czego 75% to postać sporadyczna (SRT). Radykalne leczenie chirurgiczne jest jedynym skutecznym postępowaniem terapeutycznym w SRT. Tylko chirurgiczna eradykacja komórek SRT może gwarantować wyleczenie. Rak rdzeniasty tarczycy charakteryzuje się dobrym i bardzo dobrym rokowaniem odpowiednio w pierwszym i drugim stopniu zaawansowania. W III stopniu zaawansowania przeżycie dziesięcioletnie wynosi około 71% i obniża się do 21% u chorych w IV stopniu zaawansowania. Wynika to z braku skutecznego leczenia uzupełniającego. Wśród leków celowanych w Polsce zarejestrowane są inhibitory kinaz wandetanib i kabozantynib. Oba te leki nie są obecnie refundowane w naszym kraju. Inne możliwe terapie, w tym na przykład analogi somatostatyny, radioterapia, chemioterapia, mają charakter paliatywny.

Zakres postępowania chirurgicznego jest uzależniony od zaawansowania nowotworu. Z jednej strony im bardziej radykalna operacja tym lepsze wyniki odległe, z drugiej strony wzrost radykalności oznacza zwiększenie liczby powikłań i zmniejszenie komfortu życia pacjentów. Z tego względu, podstawowym problemem chirurga kwalifikującego do leczenia operacyjnego jest zakres operacji w SRT. Dane epidemiologiczne wskazują, że lobektomia jest wystarczającym postępowaniem w przypadku zmiany pierwotnej mniejszej od 10 mm. Z kolei przy zmianach powyżej 15 mm wskazane jest całkowite wycięcie tarczycy z limfadenektomią centralną i boczną ipsilateralną. W przypadku postaci z klinicznymi przerzutami do węzłów chłonnych optymalnym postępowaniem jest całkowite wycięcie tarczycy i rozległa limfadenektomia, której zakres jest uzależniony od przedoperacyjnych wyników badań obrazowych. Optymalne postępowanie chirurgiczne jest także dyskutowane w przypadku wznowy SRT i dotyczy zakresu operacji na układzie chłonny i ewentualnej możliwości leczenia przerzutów odległych. Należy podkreślić, że diagnostykę przedoperacyjną oparta o panel badań obrazowych, BACC, pomiar stężenia kalcytoniny i CEA może być niewystarczająca do określenia optymalnego postępowania chirurgicznego. Istotna część danych, w tym wyniki badań genetycznych są uzyskiwana dopiero po uzyskaniu wyniku oceny histopatologicznej. Ze względu na rzadkość występowania SRT, bardzo duże znaczenie zakresu i skuteczności pierwotnego i wtórnego leczenia chirurgicznego, rozważenia wymaga optymalizacja algorytmu terapeutycznego oraz zaleceń dotyczących leczenia SRT. Podobnie jak w przypadku innych chorób rzadkich, rozwiązaniem

może być także centralizacja leczenia w ośrodkach dysponujących dużym doświadczeniem i odpowiednim zapleczem.

Skojarzona radioterapia i hormonoterapia w raku stercza wysokiego ryzyka progresji

Jacek Fijuth

Zakład Radioterapii, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Polska należy do krajów o umiarkowanej zachorowalności na raka stercza (RS). Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2014 roku RS wystąpił u ponad 14 000 osób i był drugą, po raku płuca, przyczyną choroby nowotworowej u mężczyzn. RS cechuje się zróżnicowanym rokowaniem. Istotnym problemem klinicznym jest grupa wysokiego ryzyka progresji nowotworu, do której włączani są chorzy z cechą T3a lub maksymalnym stężeniem PSA > 20 ng/ml lub indeksem Gleasona 8–10, z 4 lub 5 grupy gradingowej. W opublikowanym w styczniu 2018 roku badaniu CONCORD3 odsetek aktualizowanych do wieku przeżyć 5-letnich u chorych na RS rozpoznanego w latach 2000–2014 wyniósł w Polsce 78%, podczas gdy średnia w rozwiniętych krajach europejskich miała wartość około 90% (94% w Belgii, 97% w USA). Szereg badań klinicznych 3 fazy i ich metaanaliz w odniesieniu do chorych poddanych radykalnej radioterapii (RT) z powodu RS zaawansowanego miejscowo lub regionalnie wykazano, że stosowanie hormonoterapii (HTH) w trakcie i/lub bezpośrednio po RT skutkuje wydłużeniem czasu do wystąpienia progresji choroby i/lub wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu z leczeniem opóźnionym, wszczętym z chwilą stwierdzenia progresji. Zastosowanie *gosereliny*, *leuproreliny* i *tryptoreliny* w skojarzeniu z RT było przedmiotem co najmniej 20 badań klinicznych z losowym doborem chorych. Badania SPCG-7/SFUO-3 oraz NCIC CTG PR.3/MRC UK PRO7 dedykowane chorym z grupy wysokiego ryzyka wykazały istotną statystycznie poprawę w zakresie wieloletniego przeżycia ogólnego, przeżycia bez progresji biochemicznej, przeżycia specyficznego dla raka i przeżycia bez wystąpienia przerzutów odległych, w grupie chorych poddanych skojarzonej RT i HTH w stosunku do chorych wyłącznie napromieniowanych. Fundamentalne w tym zakresie badanie EORTC 22863 wykazało 40% redukcję ryzyka zgonu i 58% redukcję ryzyka nawrotu raka w trakcie 10-letniej obserwacji, na korzyść chorych poddanych skojarzonej RT i HTH. Powyższe obserwacje stały się podstawą międzynarodowych rekomendacji o najwyższym poziomie wiarygodności, zgodnie z którymi w grupie wysokiego ryzyka RS, deprywacja hormonalną stosuje się bezpośrednio przed RT, w jej trakcie i 2–3 lata po zakończeniu RT. Wykazano także, że dołączenie długotrwałego leczenia hormonalnego do RT nie zwiększyło ryzyka zgonu z powodu powikłań sercowo-naczyniowych, które w obu grupach wyniosło około 10–14%. Ryzyko to było niższe u chorych bez wcześniejszego wywiadu w tym zakresie. Dołączenie HTH nie zwiększyło również ryzyka powikłań kostnych w stosunku do chorych wyłącznie napromieniowanych. RS jest nowotworem o umiarkowanej promieniowrażliwości, ale wykazuje zależność dawka-efekt. Wykazuje także wybitną wrażliwość na zwiększenie dawki frakcyjnej, co jest możliwe do uzyskania poprzez stosowanie hipofrakcjonowania (skrócenie całkowitego czasu leczenia poprzez zwiększenie dawki frakcyjnej z 1,8–2 Gy do około 2,5–3,5 Gy) i stosowanie brachyterapii o wysokiej mocy dawki (HDR). Postęp w zakresie techniki RT pozwolił na znaczące zwiększenie dawki całkowitej do ponad 81 Gy bez wzrostu ryzyka wczesnych i późnych powikłań popromiennych. Dzięki nowoczesnej teleradioterapii i jej skojarzeniu z brachyterapią oraz kilkunastomiesięczną deprywacją hormonalną, w grupie wysokiego ryzyka progresji uzyskuje się aktualnie 10-letnie przeżycia bez wznowy biochemicznej rzędu 85–87%, 10-letnie przeżycia specyficzne dla raka rzędu 90–93% i 10-letnie przeżycia ogólne rzędu 78–82%. Wykazano również, że pomimo istotnego podwyższenia dawki całkowitej, optymalne wyniki terapeutyczne uzyskuje się przy skojarzeniu RT z HTH trwającą co najmniej 18 miesięcy.

Oś somatotropinowa i jej udział w regulacji długości życia, a procesy nowotworzenia — aspekty doświadczalne i kliniczne

Adam Gesing

Zakład Endokrynologii Starzenia, Katedra Endokrynologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Obniżona aktywność szlaku sygnałowego: hormon wzrostu (GH)–insulinopodobny czynnik wzrostu typu I (IGF-I) jest zaliczana do najistotniejszych potencjalnych mechanizmów wpływających na wydłużenie długości życia. Taki korzystny efekt można zaobserwować między innymi u karłowatych myszy Snell dwarf (Pit1^{dw}) i Ames dwarf (Prop1^{dw}), charakteryzujących się występowaniem spontanicznej mutacji recesywnej dotyczącej — odpowiednio — czynnika transkrypcyjnego Pituitary factor-1 (Pit-1) oraz Prophet of Pit-1 (Prop-1). Mutacja ta prowadzi do nieprawidłowego różnicowania się części komórek przedniego płata przysadki, co w konsekwencji powoduje brak produkcji GH, prolaktyny i TSH. Jednocześnie warto podkreślić, iż myszy te żyją znacznie dłużej w porównaniu z myszami normalnymi (o ok. 30–70%). Także karłowate myszy będące homozygotami dla mutacji polegającej na zjawisku wyłączenia („knockout”) genu dla receptora hormonu wzrostu (GH)/białka wiążącego GH (gen *Ghr/bp*) (GH receptor knockout; GHRKO; *Ghr/bp* (–/–), „karły Laron”) żyją dłużej niż myszy normalne (o ok. 50–55%) i charakteryzują się między innymi niewykrywalnym stężeniem receptorów GH, wysokim stężeniem GH oraz znacznie obniżonymi stężeniami insuliny i IGF-I w surowicy krwi, a także zwiększoną insulinoopornością. Co więcej, u wszystkich wymienionych powyżej rodzajów myszy stwierdzono wyraźnie obniżone ryzyko rozwoju raka, a ponadto, do rozwoju nowotworów złośliwych dochodzi w późniejszym okresie ich życia w porównaniu z myszami normalnymi.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż również u ludzi, u których stwierdza się występowanie mutacji prowadzących do osłabienia aktywności szlaku sygnałowego GH-IGF-I, stwierdza się obniżone ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych. Przykładem może być grupa mieszkańców Ekwadoru, charakteryzujących się wrodzonym brakiem receptora GH (zespół Laron) i jednocześnie niemal całkowitym brakiem występowania u tych osób nowotworów złośliwych i cukrzycy. Reasumując, kolejne badania doświadczalne i kliniczne zapewne przyczynią się do dalszego pogłębienia wiedzy na temat mechanizmów uczestniczących w regulacji długości życia i kancerogenezy w aspekcie osłabionego szlaku sygnałowego somatotropinowego.

Aspekty endokrynologiczne i onkologiczne zespołów MEN

Małgorzata Gietka-Czernel

Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

(e-mail: klinendo@cmkp.edu.pl)

Zespoły mnogich nowotworów gruczołów wydzielania wewnętrznego (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) są rzadkimi chorobami uwarunkowanymi genetycznie, charakteryzującymi się występowaniem nowotworów w przynajmniej 2 gruczołach dokrewnych, którym mogą towarzyszyć nowotwory pozaendokrynne. Obecnie wyróżnia się 8 zespołów MEN: MEN1, MEN2 (dawniej 2A), MEN3 (dawniej 2B), MEN4, choroba von Hippel-Lindau (VHL), nerwiakowłókniaakowatość typu 1 (NF1), kompleks Carneya oraz zespół McCune’a i Albrighta. Przyczyną rozwoju mnogich nowotworów w większości zespołów MEN jest utrata zdolności do syntezy białka supresorowego, rzadziej mutacja protoonkogenu (*RET*, *Rearranged during Transfection* w zespołach MEN 2 i 3). Mutacje mają charakter zarodkowy i są dziedziczone jako cecha autosomalna dominująca. Wyjątek stanowi zespół McCune’a i Albrighta, w przypadku którego mutacja zachodzi na postzygotycznym etapie życia zarodkowego i nie jest dziedziczona.

Część nowotworów wykazuje aktywność endokrynną, prowadzącą do rozwoju charakterystycznego zespołu klinicznego. Wydzielanie hormonów może mieć charakter eutopowy lub ektopowy, na przykład: ektopowy zespół Cushinga w przebiegu NET trzustki w zespole MEN1 lub raka rdzeniastego tarczycy w zespole MEN2 i MEN3, akromegalia spowodowana przez NET trzustki lub rakowiaka oskrzeli wydzielające czynnik uwalniający hormon wzrostu (GFR). W części przypadków wydzielane hormony i peptydy nie powodują objawów klinicznych, ale stanowią marker guza neuroendokrynnego przydatny w rozpoznaniu i ocenie stopnia zaawansowania oraz efektów leczenia choroby, na przykład: chromogranina A i B, polipeptyd trzustkowy, podjednostki α i β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, kalcytonina, neurotensyna.

Nowotworem endokrynnym towarzyszą zmiany nowotworowe o charakterze nieendokrynnym, które mogą determinować rozpoznanie (np. nerwiakowłókniaki obwodowe i przebarwienia skóry typu *cafe au lait* w NF1, nerwiakozwojaki błon śluzowych w zespole MEN3) lub rokowanie (rak jasnokomórkowy nerki, naczyniaki zarodkowe CUN w VHL lub śluzaki serca w kompleksie Carneya). Specyficznymi cechami zespołu MEN odróżniającymi je od występujących sporadycznie nowotworów endokrynnych są: wieloogniskowość zmian nowotworowych w zajętych narządzie, mnogość zajętych narządów, hiperplazja poprzedzająca rozwój nowotworu, bezobjawowe przerzuty, młody wiek wystąpienia choroby.

Powyższe zjawiska są przyczyną gorszych wyników leczenia: braku radykalności postępowania chirurgicznego i większego ryzyka wznowy. Ważnym aspektem postępowania w zespole MEN są badania genetyczne, które pozwalają na potwierdzenie rozpoznania i wykrycie nosicieli mutacji u krewnych I stopnia (choruje 50%), a w dalszej kolejności objęcie ich programem badań profilaktycznych. Zależność genotyp–fenotyp występuje jedynie w zespołach MEN2, MEN3 oraz VHL, co umożliwia dodatkowo prowadzenie celowanych badań diagnostycznych i podejmowanie profilaktycznych interwencji leczniczych (profilaktyczna tyreoidektomia w zespołach MEN2 i 3).

Nieoperacyjny różnicowany rak tarczycy — wybór pomiędzy jodem radioaktywnym a inhibitorami kinaz tyrozynowych. Perspektywa medyka nuklearnego/radioterapeuty

Daria Handkiewicz-Junak, Profesor COI

Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Nieoperacyjny różnicowany rak tarczycy — wybór pomiędzy jodem radioaktywnym a inhibitorami kinaz tyrozynowych. Perspektywa endokrynologa

Jolanta Krajewska¹

Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Zróżnicowane raki tarczycy (ZRT) najczęściej rozpoznawane są w stadium zaawansowania lokoregionalnego, gdzie leczenie operacyjne jest pierwszoplanową metodą postępowania terapeutycznego. Jednak u około 5–10% chorych nowotwór rozpoznawany IV stopniu zaawansowania a u kolejnych 5–20% chorych w trakcie obserwacji dojdzie do rozsiewu choroby nowotworowej. Leczenie systemowe tych chorych obejmuje przede wszystkim terapię jodem 131 (¹³¹I) oraz terapię celowaną molekularnie.

Terapia radioizotopowa jest możliwa dzięki zachowaniu przez komórki nowotworowe zdolności do wychwytu i gromadzenia jodu. Początkowo jodochwytność wykazuje około 60–70% chorych na ZRT a frakcjonowane leczenie ¹³¹I pozwala u większości chorych uzyskać korzystny efekt terapeutyczny, w tym całkowitą remisję choroby. Leczenie ¹³¹I jest bardzo dobrze tolerowane, poważne objawy uboczne są bardzo rzadkie i nie skutkują koniecznością zaprzestania leczenia.

Jednak około 30% chorych wykazuje oporność na jod promieniotwórczy definiowaną najczęściej jako: (1) brak gromadzenia ^{131}I w ogniskach raka w chwili początkowego leczenia; (2) utrata zdolności gromadzenia radiojodu w ogniskach uprzednio wychwytyjących ^{131}I ; (3) wychwyty radiojodu w niektórych ogniskach raka, ale nie we wszystkich; (4) progresja w ogniskach jodochwytnych. Terapia inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI) jest obecnie jedyną formą leczenia systemowego o udowodnionym korzystnym wpływie na czas do progresji zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy opornego na jod promieniotwórczy. Dotychczas nie udało się jednak wykazać znamiennego wpływu terapii celowanej molekularnie na czas przeżycia całkowitego. Jednocześnie, w ciągu ostatnich lat podnosi się kwestię toksyczności TKI i związanych z tym powikłań leczenia. Dlatego obecne rekomendacje ATA znacząco zawęziły wskazania do terapii celowanej, która powinna być rozważana w następujących sytuacjach: (1) gwałtowna zagrażająca życiu progresja raka tarczycy, (2) masywna progresja raka tarczycy (np. w mnogich przerzutach do płuc a nie w kilku rosnących ogniskach) lub (3) obecność objawów choroby nie poddających się leczeniu.

W wykładzie rozpatrzone zostaną następujące sytuacje kliniczne z punktu widzenia medyka nuklearnego/radioterapeuty i endokrynologa:

- możliwości kojarzenia terapii izotopowej z radioterapią w sytuacji mieszanej odpowiedzi na leczenie izotopowe, czy braku gromadzenia jodu jedynie w części ognisk przerzutowych;
- czas od zakończenia leczenia izotopowego do progresji choroby nowotworowej i możliwości powtórnego leczenia ^{131}I , a wskazania do leczenia molekularnie celowanego;
- znaczenie molekularnych czynników prognostycznych i predykcyjnych, takich jak mutacje TERT i BRAF czy oceny odróżnicowania nowotworu w badaniu PET/CT w wyborze metody terapeutycznej;
- objawy uboczne i bezpieczeństwo terapii izotopowej i celowanej molekularnie.

Postępowanie w nieoperacyjnych złośliwych guzach chromochłonnych i przyzwojakach

Kornelia Hasse-Lazar

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

Złośliwe guzy chromochłonne i przyzwojaki (PPGL) są rzadkimi nowotworami cechującymi się występowaniem przerzutów w narządach nie zawierających fizjologicznie tkanki chromochłonnej (węzły chłonne 80%, kości — 70%, wątroba i płuca — 50%). Stanowią 10–20% wszystkich PPGL i mogą pojawiać się w różnym czasie od rozpoznania guza pierwotnego. Wielkość guza pierwotnego > 5 cm i mutacje genu SDHB uważane są za najpewniejsze czynniki predykcyjne rozwoju choroby złośliwej. Rozpoznanie stawiane jest w oparciu o badania radiologiczne (TK, MR), funkcjonalne (najbardziej uniwersalny znacznik — PET FDG) i hormonalne (frakcjonowane metoksykatecholaminy w surowicy lub DZM), w razie wątpliwości konieczne jest pobranie materiału do badania histopatologicznego. Leczenie operacyjne jest leczeniem z wyboru. W przypadku wyczerpania jego możliwości rozważane są opcje paliatywne, których celem jest ograniczenie dalszego wzrostu nowotworu, kontrola jego czynności hormonalnej oraz łagodzenie objawów miejscowych. Obecnie brak jest wieloośrodkowych randomizowanych badań oceniających skuteczność, sekwencję i bezpieczeństwo stosowanych terapii a istniejące zalecenia mają status zaleceń eksperckich. Alfa i beta blokery stosowane są dla kontroli objawów hormonalnych i zapobiegania ostrym incydentom sercowo-naczyniowym, będących jedną z głównych przyczyn zgonów. Konieczna jest profilaktyka zapańc i monitorowanie drożności przewodu pokarmowego. W przypadku bolesnych przerzutów do kości stosowana jest radioterapia, może być konieczne leczenie operacyjne w przypadku zagrażających złamań układu kostnego. W przerzutach do wątroby znajduje zastosowanie em-

bolizacja. Konwencjonalne terapie systemowe obejmujące leczenie radioizotopowe (^{131}I -MIBG lub znakowanymi radiopetydami) oraz chemioterapię cechują się ograniczoną skutecznością. Obecnie badana jest przydatność inhibitorów kinaz tyrozynowych, inhibitorów angiogenezy oraz inhibitorów m-TOR w toczących się randomizowanych prospektywnych badaniach klinicznych. Postępy w poznaniu mechanizmów molekularnych wiodących do rozwoju PPGL stanowią podstawę dla identyfikacji nowych opcji terapeutycznych oraz sposobu monitorowania chorych.

Analog gastryny — kandydat do diagnostyki i terapii raka rdzeniastego tarczycy

(Project title: Phase I clinical trial using a novel CCK-2/ gastrin receptor-localizing radiolabelled peptide probe for personalized diagnosis and therapy of patients with progressive or metastatic medullary thyroid carcinoma. GRAN-T-MTC. ERA-NET on Translational Cancer Research (TRANSCAN) First Joint Transnational Call for Proposals (JTC 2011) on: "Validation of biomarkers for personalised cancer medicine")

Alicja Hubalewska-Dydejczyk, członkowie Konsorcjum Projektu Transcan*

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra i Klinika Endokrynologii

Rak rdzeniasty tarczycy (MCT) jest relatywnie rzadkim nowotworem tarczycy, odpowiedzialnym jednak za istotną część przypadków raka tarczycy, które prowadzi do zgonu. W przypadku zmian zaawansowanych (ok. 30%) ciągle nie dysponujemy skutecznymi formami terapii systemowej pomimo wprowadzenia w ostatnich latach leczenia molekularnego w postaci inhibitorów kinaz tyrozynowych: capozatinib i vandetanib (rejestracja FDA 2017 r. i 2011 r.). Niskie stężenie kalcytoniny (Ct) jest silnym predyktorem całkowitej remisji choroby. Przy jej podwyższeniu wartościach lokalizacja pozostałej tkanki MCT po zabiegu operacyjnym/wczesnej wznowy miejscowej lub przerzutów odległych stanowi nadal istotny problem kliniczny. Z jednej strony nie mamy więc narzędzi do wczesnej lokalizacji tych ognisk MCT, co ogranicza skuteczną interwencję chirurgiczną, z drugiej, ciągle poszukiwane są nowe metody leczenia systemowego, które poprawiłby rokowanie w nieoperacyjnym MCT.

Rozwój nanotechnologii umożliwia wprowadzenie do diagnostyki i terapii znakowanych radioizotopowo molekuł, które w zależności od użytego radioizotopu mogą być zastosowane w diagnostyce lokalizacyjnej lub radionuklidowej terapii peptydowej (*Theranostics*). Celem partnerskiej współpracy europejskich ośrodków naukowych z Polski, Austrii, Włoch, Słowenii, Grecji, oraz Niemiec, działającej w ramach konsorcjum TRANSCAN, jest opracowanie nowoczesnej metody leczenia zaawansowanej postaci MCT opartej na zastosowaniu znakowanego analogu gastryny (DOTA-(DGLu)₆-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂ (CP04). Uzasadnieniem wyboru powyższego analogu gastryny do badania klinicznego, jako kandydata do innowacyjnej terapii w zaawansowanych postaciach MCT, jest obecność ekspresji receptora gastrynowego (CCK-2) w blisko 100% komórek MCT oraz najlepsze właściwości farmakokinetyczne CP04 spośród wszystkich badanych analogów gastryny. Prowadzony projekt badawczy jest badaniem pierwszej fazy, którego głównym celem jest ustalenie bezpieczeństwa dożylnego podawania ^{111}In -CP04 z oceną biodystrybucji znacznika i dozymetrii w tkankach MCT i tkankach prawidłowych oraz określenie dawki promieniowania dla narządów krytycznych (ilość badanego peptydu jest wystarczająca dla potencjalnej PRRT przy znakowaniu CP04 ^{177}Lu). Dodatkowym oczekiwanym rezultatem badania jest ocena możliwości zastosowania znakowanego analogu gastryny w lokalizacji wczesnej wznowy choroby nowotworowej/tkanki rezydualnej i optymalizacji oceny stopnia zaawansowania zwiększając szansę na zastosowanie radykalnego leczenia chirurgicznego.

Celem zakończonej przedklinicznej fazy badania, było przygotowanie radiofarmaceutyku opartego o znakowany ^{111}In analog

gastryny CP04. Do części klinicznej badania zaplanowano włączenie 25 pacjentów ze wznową miejscową/przerzutami MTC z dodatnim wynikiem ¹⁸F-FDG PET-CT/MRI lub z krótkim czasem podwojenia wartości kalcytoniny (CtDT). U każdego chorego po podaniu badanego analogu gastryny poza oceną kliniczną pod kątem wystąpienia objawów ubocznych zaplanowano oznaczenie stężeń Ct i prokalcytoniny (Pct) (w 0, 2., 5., 10. i 20. minucie od iniekcji). Biodystrybucję i pełny profil oceny dozymetrycznej zostanie oceniony na podstawie wykonanych seryjnych obrazów planarnych i badania SPECT/CT (50 µg CP04 znakowanego ¹¹¹In (200 ± 10% MBq) oraz próbek krwi i moczu.

Do chwili obecnej do badania włączono 10 pacjentów, 9 chorych ze zmianami w badaniu ¹⁸F-FDG PET-CT/MRI i 1 pacjent z krótkim CtDT i z ujemnymi badaniami obrazowymi, w wieku od 30 do 66 lat; 7 sporadycznych tu, 3 związane z MEN. Podstawowe stężenia kalcytoniny wynosiły: 279–2576 pg/ml (N: 0–10 pg/ml).

U żadnego chorego nie stwierdzono objawów ubocznych po podaniu znacznika poza krótkotrwałą niewielką tachykardią u jednego pacjenta. U wszystkich pacjentów uwidoczniło się gromadzenie znacznika w ogniskach raka rdzeniastego.

Na obecnym etapie realizacji projektu bezpieczeństwo podawania iv ¹¹¹InCP04 zostało potwierdzone, chociaż odpowiedź na pytanie, czy znakowany ¹¹¹In/¹⁷⁷Lu analog gastryny: CP04 będzie stanowił w przyszłości podstawę w spersonalizowanej strategii *Theranostic* u pacjentów z MTC wymaga dalszych badań.

**Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹, Renata Mikolajczak², Paola Erba³, Clemens Decristoforo⁴, Katja Zaletel⁵, Helmut Maecke⁶, Theodosia Maina-Nock⁷, Mark Konijnenberg⁸, Petra Kolenc-Peitl⁵, Piotr Garnuszek², Malgorzata Trofimiuk-Müldner¹, Elwira Przybylik-Mazurek¹, Irene Virgolini¹, Marion de Jong⁸, Alide C Froberg⁸, Christine Rangger⁴, Georg Goebel⁴, Lorenza Scarpa⁴, Konrad Skorkiewicz⁹, Luka Lezaic⁵, Bogdan Solnica¹, Danuta Fedak¹, Paulina Gaweda¹, Anna Sowa-Staszczak¹, Berthold A Nock⁷, Damijan Bergant⁵, Sebastijan Rep⁵, Boguslaw Glowa⁹, Violetta Lenda-Tracz⁹*

¹Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

²Radioisotope Centre POLATOM, National Centre for Nuclear Research, Otwock, Poland

³Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

⁴Innsbruck Medical University, Austria

⁵University Medical Centre Ljubljana, Slovenia

⁶University Hospital Freiburg, Germany

⁷INRASTES, NCSR "Demokritos", Athens, Greece

⁸Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

⁹University Hospital in Krakow, Krakow, Poland

Numer EUDRA-CT: 2015-000805-38; data rejestracji badania: 18.02.2015.

GRAN-T-MTC is part of the ERA-NET on Translational Cancer Research (TRANSCAN) First

Joint Transnational Call for Proposals 2011 (JTC 2011) on: "Validation of biomarkers for personalised cancer medicine" funded by the European Commission under the Seventh Framework Programme (FP7) with the following national co-found institutions: Ministry of Health (MoH), Italy, National Centre for Research and Development (NCBiR), Poland, Federal Ministry of Education and Research (BMBF), Germany, Austrian Science Fund (FWF), Austria, Ministry of Higher Education, Science and Technology (MHST), Slovenia, General Secretariat for Research and Technology, Ministry of Education, Life Long Learning and Religious Affairs (GSRT), Greece.

Rak tarczycy: jakich zmian winniśmy się spodziewać?

Barbara Jarzab

Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

W ostatnich latach obserwuje się istotne zmiany zarówno w podejściu do diagnostyki, leczenia, jak i monitorowania raka tarczycy związane z coraz szerszą akceptacją medycyny opartej

na dowodach, co znalazło odzwierciedlenie w najnowszych rekomendacjach ATA.

Przedoperacyjna diagnostyka molekularna, która stała się codzienną rutyną w USA w ocenie guzków tarczycy, zwłaszcza tzw. zmian nieokreślonych (*indeterminate nodules*, głównie Bethesda klasa III i IV), pozwoliła na znaczącą redukcję tyreoidektomii diagnostycznych. Można spodziewać się, że w najbliższych latach przedoperacyjne badania molekularne zostaną wprowadzone do codziennej praktyki klinicznej również w Europie.

Zmiana klasyfikacji histologicznej nowotworów tarczycy niesie ze sobą również konsekwencje kliniczne. Wyłoniono grupę guzków o niepewnym potencjale złośliwości, a otorebkowany wariant pęcherzykowy raka brodawkowatego tarczycy jest obecnie klasyfikowany jako zmiana łagodna (*non invasive thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*, NIFTP), a jego rozpoznanie jest możliwe jedynie w badaniu pooperacyjnym — w przedoperacyjnej biopsji otrzymujemy wynik „rak tarczycy”.

Obecne wytyczne ATA 2015 rekomendują ograniczenie zakresu leczenia operacyjnego do pierwotnej lobektomii w zróżnicowanych rakach tarczycy niskiego ryzyka, obserwuje się również tendencje do ograniczenia wskazań do rutynowej limfadenektomii zarówno przedziału centralnego szyi, jak i bocznej także w rakach niskiego ryzyka. Rekomendacje te spotkały się z szeroką akceptacją w Europie, jednak stanowisko polskie jest bardziej sceptyczne.

Wytyczne ATA 2015 ograniczają również wskazania do pooperacyjnego leczenia jodem promieniotwórczym. Obecnie terapia nie jest rekomendowana w raku niskiego ryzyka, jest rutynowo rekomendowana w raku wysokiego ryzyka i powinna być rozważona u chorych pośredniego ryzyka. Takie podejście spotkało się z żywą dyskusją w Europie, nie znalazło poparcia Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej (EANM) i wzbudziło kontrowersje w środowisku polskich endokrynologów.

Zmienia się również podejście do terapii systemowej zróżnicowanych raków opornych na radiojod. Obecnie wskazania do podjęcia leczenia obejmują bardzo wąską grupę chorych z chorobą objawową lub masywną progresją zagrażającą w krótkim czasie życiu chorego.

Coraz lepsze zrozumienie molekularnych podstaw raka tarczycy, poszukiwanie markerów prognostycznych i predykcyjnych pozwala mieć nadzieję na personalizację podejścia do raka tarczycy w bliskiej przyszłości.

Czynniki ryzyka raka tarczycy

Barbara Jarzab

Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

W ostatnich latach obserwuje się znaczący wzrost zachorowań na raka tarczycy, głównie w odniesieniu do raka brodawkowatego tarczycy, wynikający w głównej mierze z szerokiej dostępności do badań ultrasonograficznych, choć nie można wykluczyć rzeczywistego wzrostu liczby nowych przypadków raka związanej z udziałem różnych czynników środowiskowych.

Czynnikiem o jednoznacznie udowodnionej roli w indukcji zróżnicowanego raka tarczycy (ZRT) jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące w wieku dziecięcym, zarówno w wyniku procedur medycznych (badania radiologiczne, radioterapia na okolicę szyi w nowotworach wieku dziecięcego), jak i w wyniku zdarzeń losowych (np. awaria elektrowni atomowej w Czernobylu).

Istotną rolę odgrywają również czynniki genetyczne, w tym między innymi zespół Gardnera, zespół Cowden czy zespół Carneya w odniesieniu do ZRT oraz germinalne mutacje protoonkogenu RET odpowiadające za około 25% przypadków raka rdzeniastego tarczycy. Znane są przypadki rodzin z częstszym niż ryzyko populacyjne występowaniem ZRT, u których nie udaje się zidentyfikować czynnika predysponującego.

Wśród innych przyczyn zachorowania na raka tarczycy wymienia się uprzednio istniejącą chorobę tarczycy (np. autoimmunologiczne zapalenie tarczycy), dostępność jodu w diecie (wzrost odsetka rozpoznania raka brodawkowatego tarczycy i spadek odsetka raka

pęcherzykowego po wprowadzeniu jodowania soli kuchennej), potencjalną rolę estrogenów, wysokie stężenia pewnych mikroelementów (np. brom, magnez, wanad w wodzie pitnej w rejonach wulkanicznych) czy otyłość.

Czy leczenie tyroksyną wola guzowatego zapobiega rakowi tarczycy?

Helena Jastrzębska

Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

Hormon tyreotropowy TSH, łączący się z receptorem błonowym w komórkach nabłonka pęcherzykowego tarczycy, jest głównym czynnikiem wzrostowym dla tyreocytów. Stymuluje proliferację tyreocytów, wychwyt jodu, produkcję tyreoglobuliny, ale także immunogenezę oraz podejrzewany jest o potencjał mitogeny. Wykazano bowiem, że wraz ze wzrostem stężenia TSH wzrasta ryzyko zróżnicowanego raka tarczycy w guzach tarczycy i ryzyko wyższego stopnia klinicznego raka. Dotyczy to nawet stężeń TSH mieszczących się w zakresie normy. Do niezależnych czynników predykcyjnych raka tarczycy takich jak wiek, płeć męska, ekspozycja na promieniowanie jonizujące, rodzinne występowanie raka należy dodać TSH. Bezpośrednie działanie TSH nie wyraża się w inicjowaniu mutacji, ale raczej w stymulowaniu namnażania się zmutowanych tyreocytów, które zachowały receptor dla TSH. Celem zmniejszenia odsetka klinicznie wykrywalnego raka tarczycy uzasadnione jest obniżenie stężenia TSH. Wykazanie w badaniu prospektywnym, że w przypadkach wola guzowatego, stosowanie tyroksyny prowadzące do obniżenia TSH może chronić przed wystąpieniem raka tarczycy jest bardzo trudne z uwagi na powolny wzrost guzów i niewielką częstość raków tarczycy. Ustalenia wymaga nie tylko dawka tyroksyny i związane z nią oczekiwane obniżenie stężenia TSH, ale także czas leczenia, kryteria poprawy klinicznej uwzględniające wpływ na objętość guzów i objętość wola oraz pojawianie się nowych zmian. Należy wziąć pod uwagę także ryzyko działań ubocznych. Stosowanie supresyjnych dawek tyroksyny może prowadzić do objawów nadczynności tarczycy, migotania przedsionków czy osteoporozy ze złamaniami kości. Uwagi wymaga ryzyko indukowania nowotworów innych narządów. W grupie chorych z zahamowanym stężeniem TSH stwierdzono większość częstość raka płuc, prostaty, piersi, nerki, trzustki i jajnika. Obserwacja norweska 9-letnia obejmująca 29 000 badanych wskazuje, że obniżenie stężenia TSH > 0,5 mU/l skutkowało zwiększonym ryzykiem nowotworzenia szczególnie w zakresie płuc i prostaty (HR, 1.34). Ponadto wykazano większą skuteczność leczenia onkologicznego u chorych, u których wystąpiła niedoczynność tarczycy ze wzrostem stężenia TSH podczas stosowania leków biologicznych, takich jak sunitinib czy sorafenib. Powyższe spostrzeżenia kliniczne sugerują, że TSH bezpośrednio lub pośrednio, poprzez wpływ na stężenia hormonów tarczycy, uczestniczy w procesie proliferacji i angiogenezy nowotworowej. Odpowiedzialny za to może być mechanizm pozagenomowego działania hormonów tarczycy wynikający z wiązania z integralną. Aktywacja integralny przez hormony tarczycy zwłaszcza bezpośrednio przez tyroksynę uruchamia szlak mitogenem aktywowanej kinazy proteinowej MAPK i promuje angiogenezę. Uwzględnienie złożonego związku TSH, hormonów tarczycy i ryzyka onkologicznego tłumaczy brak rekomendacji towarzyszących endokrynologicznych do stosowania tyroksyny w wolu guzowatym celem zapobieżenia wystąpieniu raka tarczycy. Przyszłość można wiązać z analogami hormonów tarczycy które hamują wydzielanie TSH z niewielkim wpływem na inne narządy w tym na serce i kości.

Hiperinsulinemia, otyłość a rak

Roman Junik

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

Związek między otyłością, cukrzycą i nowotworami budzi coraz większe zainteresowanie w związku z rosnącym rozpowszechnieniem zarówno otyłości, jak i cukrzycy typu 2. Na zwiększone ryzyko nowotworów mają wpływ zaburzenia metaboliczne, które rozwijają się już na kilka lat przed rozpoznaniem cukrzycy. Różne patomechanizmy sprzyjają wzrostowi guzów nowotworowych. Otyłość brzuszna jest związana ze stanem zapalnym prowadzącym do zwiększonej produkcji cytokin i adipokin przez tkankę tłuszczową. Konsekwencją tych procesów może być insulinooporność tkankowa (tkanki tłuszczowej, wątroby i mięśni szkieletowych), która prowadzi do zwiększonej produkcji insuliny przez komórki beta trzustki, co jest niezbędne do utrzymania prawidłowej glikemii. Endogenna insulina sprzyja zwiększonej syntezie insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1) i prowadzi do zmian stężenia białka wiążącego IGF (IGF-BP). W cukrzycy typu 2 ostatecznie dochodzi do dekomensacji komórek beta trzustki i wystąpienia hiperglikemii. Insulinooporność jest też związana z zaburzeniami gospodarki lipidowej, charakteryzującymi się zwiększonym stężeniem lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i triglicerydów (TG), a obniżeniem stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Dodatkowo wpływa na zmniejszenie produkcji białka wiążącego hormony płciowe (SHBG), co może prowadzić do wzrostu stężenia wolnych hormonów (testosteronu i estrogenów). Ponadto w nadmiernie rozwiniętej tkance tłuszczowej nasila się proces lokalnej aromatyzacji androgenów do estrogenów.

Mimo udowodnionego związku otyłości i cukrzycy typu 2 ze zwiększonym ryzykiem nowotworów nadal nie ma odrębnych rekomendacji odnośnie badań przesiewowych u tych pacjentów. Przedmiotem badań pozostaje wpływ leczenia hipoglikemizującego, które poprzez zwiększenie insulinooporności i redukcję zaburzeń metabolicznych może zmniejszać również ryzyko nowotworzenia.

Leczenie systemowe chorych na raka jajnika

Ewa Kalinka-Warzocho

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

Rak jajnika jest najczęstszym nowotworem jajników. Obecnie nie ustalono żadnych strategii skryningowych, które zmniejszyłyby śmiertelność z powodu raka jajnika. W wczesnych stadiach rak jajnika nie daje żadnych objawów lub manifestuje się u przeważającej części pacjentek w sposób niespecyficzny poprzez pobołowanie w jamie brzusznej. Skąpoobjawowy obraz kliniczny w stadiach ograniczonych powoduje, że u większości chorych w chwili rozpoznania stwierdzamy zaawansowanie kliniczne III lub IV wg TNM. Nieodzownym elementem leczenia radykalnego jest leczenie chirurgiczne, które powinno być przeprowadzone w ośrodku referencyjnym według jednego z opisanych w zaleceniach protokołów operacyjnych. Po pełnej ocenie zaawansowania, należy rozważyć wskazania do chemioterapii uzupełniającej, której wymaga znakomita większość pacjentek. Większość schematów chemioterapii opiera się na połączeniu paklitakselu z karboplatyną i zalecenia nie uległy w tym względzie zmianom od wielu lat. Jedynie w grupie chorych w IV stadium zaawansowania lub w stadium III C z masami resztkowymi o średnicy przekraczającej 2 cm istnieją wskazania do dołączenia do chemioterapii rocznego leczenia bewacyzumabem — przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko naczyniowo-śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu (VEGF). Przesłane naukowych do takiego postępowania dostarczyły badania randomizowane ICON-7 i GOG-218. Kwalifikacja do terapii bewacyzumabem musi uwzględniać toksyczność leku antyangiogenowego, ze szczególnym uwzględnieniem niekontrol-

lowanego nadciśnienia tętniczego, powikłań zakrzepowo-zatorowych, a także powikłań gojenia ran. Po ukończeniu chemioterapii uzupełniającej, chore poddawane obserwacji. W razie wystąpienia nawrotu choroby, istotnym przy wyborze schematu leczenia II i kolejnych linii jest czas od ostatniego leczenia platynami, co pozwala ocenić czy rak jajnika pozostaje platynowrażliwy czy jest platynooporny. U chorych z platynowrażliwym rakiem jajnika stosujemy ponownie schemat oparty na platynach. Nowością ostatnich kilku lat jest możliwość terapii olaparybem — inhibitorem PARP u chorych będących nosicielkami mutacji genów BRCA1 lub BRCA2. Leczenie podtrzymujące w platynowrażliwym rakiem jajnika poprawia parametry przeżycia — w Polsce takie postępowanie jest refundowane w ramach programu lekowego, podobnie jak leczenie bewacyzumabem. Olaparyb jest lekiem doustnym, którego tolerancja nie stanowi najczęściej istotnego problemu klinicznego. Podsumowując, terapia systemowa chorych na raka jajnika nie uległa przez ostatnie lata zasadniczym zmianom, choć postęp w zakresie leczenia celowanego pozwala na wydłużenie parametrów przeżycia pacjentek.

Medycyna nuklearna w obrazowaniu i leczeniu nowotworów endokrynnych

Grzegorz Kamiński

Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

W diagnostyce obrazowej, leczeniu (i jego monitorowaniu) nowotworów wywodzących się z układu endokrynnego dużą rolę odgrywają metody medycyny nuklearnej. U chorych na zróżnicowanego raka tarczycy stosuje się obrazowanie i leczenie z użyciem ^{131}I (w warunkach stymulacji endo/egzogenną tyreotropiną). W przypadku odróżnicowania się raka i braku jodochowytności metodą wizualizacyjną z wyboru staje się pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa z wykorzystaniem ^{18}F FDG, a w leczeniu można próbować PRRT z ^{177}Lu DOTA TATE. W diagnostyce i leczeniu raka rdzeniastego można wykorzystać nadekspresję receptorów somatostatynowych w nowotworze i posłużyć się scyntyografią lub PET receptorowym, w leczeniu PRRT. W diagnostyce izotopowej tarczycy wykorzystuje się także inne radiofarmaceutyki: $^{99\text{mTc}}$ -MIBI (metoksy-izo-butylo-izonitryl, sestamibi), $^{99\text{mTc}}$ -tetrofosmina, ^{201}Tl (^{201}Tl -thallium chloride), ^{67}Ga (^{67}Ga -gallium citrate), $^{99\text{mTc}}$ (V)-DMSA (kwas dwumerkaptobursztynowy), $^{123/131}\text{I}$ -MIBG (metajodobenzylguanidyna) oraz analogi somatostatyny sprzężone z indem (^{111}In) lub technetem ($^{99\text{mTc}}$). Sestamibi, tetrofosmina, gal i tal mogą być wykorzystywane w wykrywaniu wszystkich raków tarczycy, natomiast pozostałe są pomocne w diagnostyce raka rdzeniastego. Obrazowanie nowotworów neuroendokrynnych (NEN) można podzielić na:

- receptorowe: dla somatostatyny (ich agonistów i antagonistów), VIP, bombesyny, cholecystokininy oraz GLP-1;
- metaboliczne: metabolizm katecholamin (DOPA, DOPAMINA, MIBG), serotoniny (hydroxytryptofan), fosforu, glukozy (FDG – PET);
- znakowanych p/ciał.

Najnowsze doniesienia mówią o zastosowaniu antagonisty receptora somatostatynowego (DOTA-BASS), który ma kilkadziesiąt razy silniejsze wiązanie z receptorem, co wiąże się z większą czułością badania diagnostycznego oraz niesie nadzieję na większą skuteczność leczenia NEN z użyciem radiofarmaceutyków (np. ^{177}Lu -DOTA-BASS). W przypadku usunięcia ogniska pierwotnego NEN i lokalizacji jego przerzutów ograniczonej jedynie do wątroby w leczeniu można zastosować technikę SIRT (*Selective Intraarterial Radio Therapy*) z użyciem materiału embolizacyjnego opłaszczonego ^{90}Y (SIR-Spheres). W diagnostyce raka kory nadnerczy wykorzystuje się badania scyntygraficzne z użyciem jodocholesterolu lub PET z ^{18}F FDG. Rdzeń nadnerczy i paraganglioma jest obrazowany w scyntyigrafii i leczony z użyciem ^{131}I -MIBG, wraz z *pheochromocytoma* może być uwidoczony także w ^{18}F FDG oraz w scyntyigrafii receptorów somatostatynowych (z $^{99\text{mTc}}$) lub PET (z ^{68}Ga), także w PET z ^{18}F FDOPA.

Metody stosowane w medycynie nuklearnej pozwalają na uzyskanie odpowiedzi na szereg pytań stawianych przez endokrynologów, onkologów i chirurgów. Znajomość technik obrazowania i leczenia z wykorzystaniem radioizotopów wydaje się zatem niezbędna w procesie podjęcia właściwej decyzji diagnostyczno-terapeutycznej u chorych na nowotwory endokrynne.

Hormony jako czynniki ryzyka nowotworów złośliwych

Małgorzata Karbownik-Lewińska

Zakład Endokrynologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

Układ wydzielania wewnętrznego i wytwarzane przez niego liczne hormony, poza pełnieniem innych ważnych funkcji, uczestniczą w integrowaniu wszystkich procesów wpływających na wzrost, różnicowanie i śmierć komórek. Jakiegokolwiek zaburzenia w kontrolowaniu tych procesów przez hormony mogą przyczyniać się do powstawania różnych form nowotworów. Mechanizmy, poprzez które hormony przyczyniają się do kancerogenezy, zostały poznane tylko częściowo; wśród udokumentowanych lub domniemyanych mechanizmów należy wymienić: pobudzanie proliferacji komórkowej, hamowanie apoptozy, zaburzenia hormonalnie regulowanego programu rozwoju komórki, genotoksyczne działanie specyficznych metabolitów hormonów, czy utrata stabilności genomowej. Najlepiej poznanymi nowotworami złośliwymi indukowanymi przez hormony (*hormone-related cancer*; hormonalna kancerogeneza; *hormonal carcinogenesis*) są nowotwory gruczołu piersiowego, endometrium, jajnika, gruczołu krokowego, jądra, tarczycy i *osteosarcoma*. Wspólną cechą tych nowotworów jest unikalny mechanizm kancerogenezy, który polega na kierowaniu proliferacją komórkową przez hormony, zarówno endogenne, jak i egzogenne. Tak więc, w przypadku hormonalnej kancerogenezy głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za kumulację przypadkowych błędów genetycznych są hormony.

Do hormonów o udokumentowanym bądź bardzo prawdopodobnym działaniu kancerogennym należą: steroidy płciowe (estrogeny, androgeny), hormon wzrostu, insulinopodobne czynniki wzrostowe, insulina, kortyzol, prolaktyna, adipokiny. Można jednak założyć, że praktycznie wszystkie hormony, w przypadku ich nadmiaru lub niedoboru bądź też zakłócenia mechanizmu ich działania, mogą przyczyniać się do indukowania kancerogenezy lub działać wspomagająco na dalszych jej etapach.

Grupą hormonów, dla których najlepiej udokumentowano ich działanie kancerogenne, są estrogeny. Obecnie zaakceptowane jest stanowisko, że zarówno hormonalna terapia zastępcza estrogenowa oraz estrogenowo-progestagenowa, jak i doustne leki antykoncepcyjne estrogenowo-progestagenowe, zwiększają ryzyko niektórych typów nowotworów. Według klasyfikacji stworzonej i aktualizowanej przez *International Agency for Research on Cancer* oba powyższe typy leczenia należą do grupy 1 czynników kancerogennych, czyli czynników o udokumentowanym działaniu kancerogennym dla człowieka.

Jednym z cyklicznie aktualizowanych opracowań dotyczących zapobiegania nowotworom jest *European Code Against Cancer*. Wśród zawartych w nim wytycznych dotyczących unikania kancerogennego działania hormonów znajdują się dwa ważne zalecenia: karmienie piersią zmniejsza ryzyko nowotworzenia u matki — jeśli jest to możliwe, należy karmić dziecko piersią; hormonalna terapia zastępcza zwiększa ryzyko niektórych nowotworów u kobiet w okresie pomenopauzalnym, dlatego należy ograniczyć jej stosowanie.

Poznanie jak największej liczby czynników hormonalnych przyczyniających się do nowotworzenia oraz określenie mechanizmów ich działania kancerogenne pozwoli na wprowadzenie bardziej efektywnych działań profilaktycznych i stworzenie skutecznych narzędzi terapeutycznych w leczeniu nowotworów indukowanych hormonami.

Is exposure to endocrine disruptor compounds (EDC) associated with pathogenesis of neoplasms?

Josef Köhrle

Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institut für Experimentelle Endokrinologie, Berlin, Germany (e-mail: josef.koehrle@charite.de)

Acute, chronic or in utero exposure to some endocrine disruptor compounds (EDC) has been linked to processes of tumor initiation and proliferation, but molecular basis and mechanisms involved are largely unknown. The paradigm for this connection is the observation that in utero exposure of the developing human fetus to maternal DES [diethylstilbestrol, a synthetic potent estrogen receptor alpha (ER α) agonist] resulted in development of a rare form of clear cell adenocarcinoma of the vagina in teenaged daughters of treated mothers, while their sons showed testicular and epididymal abnormalities, problems with infertility and a possible relationship to testicular cancer. DES was prescribed to support risk pregnancies during the middle of the last century for some decades and is still in use in commercial life stock farming and meat production. These observations raised the question on potential permissive and long-term effects of EDC in tumorigenesis in the sex hormone-dependent reproductive system and beyond.

The recent observations of worldwide increased incidence of some forms of endocrine-related cancer forms (e.g. thyroid) have been linked to potential adverse effect of single EDC or their mixtures and have been discussed in the context of the DOHaD hypothesis (Developmental Origins of Health and Disease). As several of the known EDC are powerful ligands of the family of sex steroid or metabolite nuclear receptors, which act as ligand activated transcription factors, mechanisms resembling that of DES might appear plausible, provided that EDC ligand exposure occurs at relevant concentrations and sites during critical windows of susceptibility either during development or later on in somatic tissues. EDC may act either as receptor ligands themselves or function as competitors of endogenous hormones or ligands. Major controversies exist on relevant concentrations, mere association or documented causative links between EDC exposure and observed pathogenic events resulting in malignancy. While numerous animal experimental exposure studies lend support to such mechanistic links between EDC exposure and tumor-initiating or promoting events, human data are limited to various epidemiological or association studies favoring such considerations for this multifactorial pathogenic sequence. Possibly, genetic predisposition, individual genetic and immunological make-up, concomitant adverse events, modern lifestyle, hypercaloric nutrition and excess energy intake are strong confounders of such potential EDC action and other additional risk factors might interfere. Breast, ovarian, endometrium, prostate and thyroid cancer are so far among the best studied entities in context of their potential EDC risk-relationships. Recently, novel mechanisms such as epigenetics, transgenerational effects, miRNAs and non-linear dose-response relationships for EDC are also considered. Notorious EDC discussed are BPA, Dioxins, PCBs, phthalates, and many other compounds or mixtures thereof.

References

1. Heindel JJ, Skalla LA, Joubert BR, et al. Review of developmental origins of health and disease publications in environmental epidemiology. *Reprod Toxicol.* 2017; 68: 34–48, doi: 10.1016/j.reprotox.2016.11.011.
2. Rodgers KM, Udesky JO, Rudel RA, et al. Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environ Res.* 2018; 160: 152–182.
3. Shafei A, Ramzy MM, Hegazy AI, et al. The molecular mechanisms of action of the endocrine disrupting chemical bisphenol A in the development of cancer. *Gene* 2018; 647: 235–243, doi: 10.1016/j.gene.2018.01.016.
4. Rochefort H. Endocrine disruptors (EDs) and hormone-dependent cancers: Correlation or causal relationship? *CR Biol.* 2017; 340: 439–445, doi: 10.1016/j.crvi.2017.07.007.
5. Quagliariello V, Rossetti S, Cavaliere C, et al. Metabolic syndrome, endocrine disruptors and prostate cancer associations: biochemical and pathophysiological evidences. *Oncotarget* 2017; 8: 30606–30616, doi: 10.18632/oncotarget.16725.
6. Mallozzi M, Leone C, Manurita F, et al. Endocrine disrupting chemicals and endometrial cancer: an overview of recent laboratory evidence and epidemiological studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2017; 14: pii: E334, doi: 10.3390/ijerph14030334.

Current treatment modalities in well differentiated neuroendocrine neoplasms

Beata Kos-Kudła

Department of Endocrinology and Neuroendocrine Tumors, Department of Pathophysiology and Endocrinology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

The use of the new therapeutic and diagnostic methods with special emphasis on endoscopy and nuclear medicine methods including positron emission tomography will be discussed in order to determine best sequence and multimodality combinations of neuroendocrine tumor (NET) treatment. This presentation will also discuss the possibility of wider practical use of the new WHO classification and TNM staging of gastro-entero-pancreatic (GEP) tumors. Management of NETs is difficult; fortunately, quite a few new treatment options are promising.

The treatment of choice in NET is surgical intervention, in specific indications combined with locoregional therapies. In addition, pharmacological treatment is applied: somatostatin analogues, molecular targeted treatments, peptide receptor radionuclide therapies, and chemotherapy.

Management of NET patients, especially those with a progressive disease, is recommended to be discussed by the multidisciplinary tumour board and the patients should be offered diagnostic investigations and treatment at highly specialized centres.

Rak rdzeniasty tarczycy — możliwości leczenia systemowego

Aldona Kowalska

Klinika Endokrynologii Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu UJK, Kielce

W onkogenezie raka rdzeniastego tarczycy (MTC) kluczowym zdarzeniem molekularnym są germinalne mutacje onkogenu RET, występujące w rodzinnej postaci MTC oraz mutacje somatyczne stwierdzone w około 50% przypadków sporadycznych. Z mutacji somatycznych 85% stanowią mutacje w kodonie 918, mutacja skutkująca zamianą metioniny na treoninę wiąże się z najmniej korzystną prognozą. W 68% guzów bez mutacji RET stwierdza się mutacje RAS. Kluczowym procesem warunkującym progresję MTC jest angiogeneza stymulowana nadekspresją VEGFR-1 i VEGFR-2, FGF-R, PDGF-R, HGF. Stymulacja powyższych receptorów wiąże się z aktywacją ścieżek sygnałowych RAS-MAPK, PI3K-AKT, JAK-STAT. Poznanie mechanizmów molekularnych prowadzących do rozwoju i progresji MTC dało szansę na wykorzystanie ich jako potencjalnych celów dla terapii. Aktualnie do leczenia MTC zarejestrowano Vandetanib i Cabozantinib. Wskazaniem do leczenia za pomocą wymienionych Inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) jest choroba nieoperacyjna, miejscowo zaawansowana lub przerzutowa, dająca objawy, z udokumentowaną progresją w ciągu 12–14 miesięcy. Dla Vandetanibu wykazano znamienne wydłużenie PFS z 19,3 miesiąca dla ramienia placebo do 30,5 miesiąca w ramieniu leku. Częściową odpowiedź obserwowano u 45% leczonych. W badaniach z Cabozantinibem uzyskano częściową odpowiedź u 28% chorych i wydłużenie PFS do 11,2 w grupie leczonej w porównaniu z 4 miesiącami w grupie placebo. Głównym działaniem niepożądanym Vandetanibu jest wydłużenie odstępu QT. Konieczne jest monitorowanie zapisu EKG oraz wszystkich innych czynników mogących zwiększać ryzyko groźnych arytmii: stężenia K, Mg, wapnia, TSH, staranne dobieranie dodatkowych leków zlecanych choremu. Inne działania niepożądane TKI to osłabienie, chudnięcie, biegunki, nadciśnienie tętnicze, reakcje skórne. Nowym badaniem lekiem jest Ponatinib, którego głównym punktem uchwytu jest receptor RET. W doświadczeniach na liniach komórkowych wykazano, że blokuje on ścieżki sygnałowe związane z aktywującymi mutacjami we wszystkich 4 mechanizmach: rearanżacji RET/PTC1, RET/C634W, RET/M918T, RET/V804M/L. Podejmowane są próby wykorzystania pojedynczych inhibitorów ścieżek sygnałowych: everolimus (inhibitor ścieżki PI3K/AKT/mTOR), AZD 1480 (inhibitor ścieżki JAK/STAT). A także łączenia leków celowanych: stosowanie Sorafenibu z tipifarnibem

(inhibitor RAS) czy INK128 (inhibitor mTOR) z AZD1480 (inhibitor ścieżki JAK/STAT) czy dołączanie metforminy (inhibitor mTOR). Inne leki, z którymi wiąże się nadzieje w MTC niezależne od sytuacji molekularnej to inhibitor kinazy białkowej C — Enzastauryna hamująca proliferację, angiogenezę, pobudzająca apoptozę. Kolejnym celem terapii molekularnej jest acetylowanie histonów. Wykazano, że inhibitor deacetylaz histonów Belinostat (PXD101) hamuje proliferację komórek MTC. Uwzględniając toksyczność TKI, a z drugiej strony powolny przebieg wielu przypadków nawet mocno zaawansowanej choroby, należy bardzo ostrożnie kwalifikować chorych do leczenia i odpowiedzialnie zonglować między korzyściami a toksycznością tej grupy leków.

Badania molekularne w diagnostyce i leczeniu raka tarczycy

Aldona Kowalska

Klinika Endokrynologii Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu UJK, Kielce

Zróżnicowane raki tarczycy (DTC) cechują się relatywnie do innych nowotworów, niską gęstością mutacji somatycznych. Ułatwia to poznanie i scharakteryzowanie podłoża molekularnego tych raków. Gęstość mutacji koreluje z wiekiem, stopniem zaawansowania klinicznego i ryzykiem nawrotu. Najwyższą gęstość mutacji ma wariant wysokokomórkowy raka brodawkowego (TCV), znany ze swego agresywnego przebiegu. Około 85% DTC stanowi rak brodawkowy tarczycy (PTC). W tym typie raka, 70% mutacji sprawczych związanych jest z aktywacją ścieżki sygnałowej MAPK. Rządziej przyczyną PTC są mutacje genów ścieżki P13K i PPR. Stwierdzono także obecność mutacji w genach zaangażowanych w naprawę DNA. Około 20% PTC ma obecne mutacje w genach regulacji epigenetycznej. Około 1,5% PTC ma stwierdzane mutacje w genach szlaku WNT. U niespełna 4% PTC stwierdza się mutacje w genach supresorowych. Mutacje w genach swoistych dla tarczycy nie są częste. Istotnym zdarzeniem molekularnym jest mutacja promotora TERT. Występuje ona we wszystkich wariantach PTC, jest związana ze starszym wiekiem, wyższym zaawansowaniem klinicznym i wysokim ryzykiem wznowy. W patogenezie PTC uczestniczą także rearanżacje i translokacje chromosomowe. Fuzje genowe występują w nowotworach ludzi młodych i nie są związane z większym ryzykiem nawrotów. Najczęstsze w tej grupie są fuzje genów RET oraz BRAF. Zmiana liczby kopii (SCNAS) została zidentyfikowana w około 27% przypadków. Sugeruje się, że SCNAS może prowadzić do PTC zarówno na etapie inicjacji, jak i progresji. Z procesem onkogenezy są także związane zmiany ekspresji regulatorowych miRNA. Badania molekularne są wykorzystywane w diagnostyce guzów tarczycy, jako badania wspomagające ocenę cytologiczną. W oparciu o badania molekularne przygotowano dwie grupy testów: potwierdzające i wykluczające charakter złośliwego guza. Testy potwierdzające powinny cechować się wysoką specyficznością, a dodatni wynik potwierdzać zmianę złośliwą. Badanie obecności pojedynczej mutacji BRAFV600E jest najprostszym testem tego rodzaju cechuje go niemal 100% swoistość i PPV jednak czułość tego testu jest niska od 15 do 77,8% podobnie NPV od 46% do 88,8% według różnych autorów. Techniki sekwencjonowania równoległego pozwoliły na rozszerzenie panelu genów ujętych w teście do 15- ThyroSeqv1 i 56- ThyroSeqv2. Efektywność testu ThyroSeq2 przedstawia się następująco: PPV — 83%, NPV — 96%, czułość — 90%, swoistość — 93%, dokładność — 92%. Test wykluczający powinna cechować wysoka czułość w rozpoznawaniu zmiany łagodnej. Dostępny test Afirma bada profil ekspresji 142 genów. Wynik testu to zmiana łagodna lub podejrzenie zmiany złośliwej. Efektywność testu według różnych badaczy wygląda następująco: PPV — 14%, 57%; NPV — 75%, 100%; czułość — 83%, 100%; swoistość — 8%, 52%. Słabą stroną testu jest niska wartość PPV. Wydzielenie z nowotworów złośliwych guzów NIFTPT obniża wartość testów molekularnych w diagnostyce przedoperacyjnej. Badania molekularne znajdują zastosowanie jako wskaźniki rokownicze. Większość badań wskazuje, że występowanie mutacji BRAF V600E wiąże się z większym ryzykiem występowania nie-

korzystnych cech kliniczno-patomorfologicznych. Jednak tylko w jednym badaniu wykazano niekorzystny wpływ na przeżycia, ze znamiennością statystyczną jedynie w analizie jednoczynnikowej. Ostatnie badania wskazują na szczególną rolę mutacji promotora TERT jako markera złego przebiegu klinicznego zwłaszcza jeśli występuje łącznie z innymi mutacjami.

Hormon wzrostu i somatomedyny a nowotwory

Jarosław Kozakowski

Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa

Hormon wzrostu (GH), kluczowy czynnik odpowiadający za przyrost wzrostu w dzieciństwie i w okresie dojrzewania odgrywa istotną rolę również po zamknięciu płytek granicznych kości długich, w okresie dorosłym. GH wpływa na metabolizm białek (działanie anaboliczne), węglowodanów (jeden z hormonów antagonistycznych do insuliny) i lipidów (aktywność lipolityczna). W opinii ekspertów *Growth Hormone Research Society* w przypadku niskorosłych dzieci leczonych ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu „nie jest możliwe uzyskanie pełnego rozwoju bez kontynuowania terapii” tym hormonem po okresie dojrzewania. GH działa na tkanki docelowe bezpośrednio, aktywując odpowiednie receptory (GHR), a także za pośrednictwem mediatorów, tak zwanych insulinopodobnych czynników wzrostowych — somatomedyn (IGFs). Zwłaszcza czynnik wzrostowy pierwszy (IGF-1) jest wprost zależny od hormonu wzrostu. Powstaje w wątrobie, która stanowi główne źródło IGF-1 obecnego w krążeniu oraz w innych narządach obwodowych bezpośrednio pod wpływem GH. Somatomedyna druga (IGF-2) wykazuje już znacznie mniejszą zależność od hormonu wzrostu.

Wiadomo, że czynniki wzrostowe biorą bezpośredni udział w procesach proliferacji, różnicowania się i przeżycia komórek, stąd postuluje się ich znaczenie w karcynogenezie. Receptory dla GH i IGF-1 stwierdzono na komórkach wielu typów nowotworów, w tym sutka, prostaty, mózgu, trzustki, jelita grubego i nerek. Wykazano na szeregu modelach zwierzęcych, a także wśród ludzi, że mutacje i polimorfizmy zwiększające przekazywanie sygnału z receptora GH i aktywność IGF-1 koreluje z częstszym rozwojem różnych nowotworów i skróceniem czasu przeżycia badanych osobników. Znajduje to potwierdzenie w badaniach epidemiologicznych, w których stwierdzono wyraźną zależność między wyższym stężeniem IGF-1 a wzrostem częstości zachorowań i zgonów z powodu nowotworów.

W związku z coraz lepiej dostępnym leczeniem substytucyjnym niedoborów GH u dzieci i dorosłych, w 2016 roku opublikowano wspólną opinię *The European Society of Pediatric Endocrinology (ESPE)*, *The Growth Hormone Research Society (GRS)* oraz *The Pediatric Endocrine Society (PES)* na temat ryzyka onkologicznego takiej terapii. Wspomniane towarzystwa naukowe w oparciu o wyniki dostępnych badań wskazują, że postępowanie takie jest generalnie bezpieczne choć w niektórych przypadkach dane naukowe są niewystarczające dla uzyskania jednoznacznych opinii, na przykład co do możliwości wznowy już leczonego guza u osób dorosłych (nie stwierdzono takiego ryzyka u dzieci), rozwoju drugiego nowotworu u dzieci i dorosłych z już wyleczonym rakiem w wywiadach, czy bezpieczeństwa stosowania GH u osób z grup podwyższonego ryzyka. Z kolei, mimo, że hormon wzrostu jest jednym z najczęściej stosowanych preparatów w medycynie anti-aging wśród specjalistów istnieje obecnie zgoda, że leczenie takie jest nieuprawnione i może zwiększać ryzyko onkologiczne.

Piśmiennictwo

1. Ho KK, 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins

- Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157: 695–670.
- Bartke A. Minireview: Role of the Growth Hormone/IGF System in Mammalian Aging. *Endocrinology.* 2005; 146: 3718–3723.
 - Sonntag WE, Carter CS, Ikeno Y, et al. Adult-onset growth hormone and insulin-like growth factor I deficiency reduces neoplastic disease, modifies age-related pathology, and increases life span. *Endocrinology.* 2005; 146: 2920–2932.
 - Major JM, Laughlin GA, Kritz-Silverstein D, et al. Insulin-like growth factor-I and cancer mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 1054–1059, doi: 10.1210/jc.2009-1378.
 - Allen DB, Bacheljauw P, Bidlingmaier M, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174: P1–P9, doi: 10.1530/EJE-15-0873.
 - Liu H, Bravata DM, Olkin I, et al. Systematic review: the safety and efficacy of GH in the healthy elderly. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 104–115.

Rak piersi a choroby tarczycy

Monika Koziołek

Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

Na rozwój raka zróżnicowanego tarczycy i raka piersi wpływają czynniki środowiskowe i genetyczne. Znanym czynnikiem środowiskowym ryzyka rozwoju raka zróżnicowanego tarczycy jest działanie promieniowania jonizującego. Promieniowanie jonizujące może przyczynić się także do rozwoju raka piersi. Zbyt duża ekspozycja na promieniowanie jonizujące, zwłaszcza u młodych kobiet i dziewczyn, dwukrotnie zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi.

Mechanizm karcinogennego działania promieniowania jonizującego polega głównie na przerwaniu nici DNA. Gen supresorowy CHEK2 (*cell cycle checkpoint kinase 2*) jest jednym z genów w układzie naprawy DNA. Gen CHEK2 koduje białko CHEK2 będące kinazą efektorową zaangażowaną w naprawę DNA. Polimorfizmy i mutacje w genach szlaku naprawy DNA (ATM–BRCA1–CHEK2) powodują uszkodzenie mechanizmów naprawy DNA i prowadzą do nowotworowych przemian w komórce. W polskiej populacji opisano dwie główne grupy mutacji genu CHEK2: mutacje skracające białko 1100delC, IVS2 + 1G > A, Del5395 oraz mutacje *missense* (I157T) CHEK2. Mutacje genu CHEK2 związane są ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwory różnych narządów. Oba typy mutacji zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi i raka brodawkowatego tarczycy. Nosiicielstwo mutacji typu *missense* I157T związane jest z dwukrotnym (1,8–2,8x) zwiększeniem ryzyka rozwoju raka brodawkowatego tarczycy w polskiej populacji, mutacji skracającej białko CHEK2 z 5-krotnym ryzykiem. Mutacja CHEK2 (I157T) predysponuje do występowania 1,5-krotnie częściej raka piersi. Mutacje skracające białko CHEK2 zwiększają 2,4-krotnie ryzyko raka piersi. Wykazano współwystępowanie raka tarczycy i piersi u nosicieli mutacji CHEK2 oraz rodzinnej agregację raka piersi z rakiem tarczycy. Z wyjątkiem rzadkiego dziedzicznego zespołu Cowdena spowodowanego mutacją genu PTEN, w którym ryzyko raka piersi i tarczycy jest zwiększone, genetyczne podstawy powiązania między tymi dwoma rakami nadal nie są do końca poznane.

Tarczycza może być miejscem przerzutów nowotworowych. Przerzuty do tarczycy stanowią około 2–3% wszystkich nowotworów złośliwych tego narządu. Jednym z najczęstszych raków dających przerzuty do tarczycy jest rak piersi.

Jedną z metod leczenia raka piersi jest radioterapia ściany klatki piersiowej i okolicznych węzłów chłonnych. Następstwem radioterapii, zwłaszcza węzłów chłonnych nadobojczykowych jest większa częstość rozwoju niedoczynności tarczycy, a po kilkunastu latach raka zróżnicowanego tarczycy.

Podsumowanie

- Z uwagi na możliwość współwystępowania raka tarczycy i raka piersi, w przypadku wykrycia jednego z nich wskazane

- jest przeprowadzenie diagnostyki oraz obserwacja pacjentki w kierunku ewentualnego rozwoju drugiego nowotworu.
- U wszystkich pacjentek z wywiadem raka piersi należy monitorować czynność tarczycy, wykonywać USG tarczycy i w razie konieczności biopsję aspiracyjną cienkoigłową zmian ogniskowych pod kątem obecności przerzutów do tego narządu bądź rozwoju raka zróżnicowanego tarczycy.
- W monitorowaniu i obserwacji pacjentek z wywiadem raka piersi i/lub tarczycy przydatne jest oznaczenie mutacji genu CHEK2, z którą wiąże się większe ryzyko zachorowania na raka piersi, tarczycy i innych nowotworów złośliwych.

Powikłania endokrynologiczne immunoterapii nowotworów złośliwych

Aleksandra Król

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

Immunoterapia jest dynamicznie rozwijającą się dziedziną onkologii. Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO) uznało w 2016 roku immunoterapię za największe osiągnięcie roku w zakresie walki z chorobami nowotworowymi, a eksperci ASCO prognozują, że w 2020 roku już co drugi nowotwór będzie leczony immunoterapią.

Nowoczesną immunoterapię z zastosowaniem tak zwanych inhibitorów punktów kontroli immunologicznej wykorzystano po raz pierwszy w leczeniu czerniaka. Ostatnie badania pokazują jednak, że w ten sposób może być leczonych wiele innych nowotworów, takich jak rak płuc, nerki, jelita grubego, żołądka, wątroby, prostaty i pęcherza, a także nowotwory głowy i szyi. Coraz szerzej immunoterapia wkracza również w hematologię. Co szczególnie ważne, ta nowoczesna metoda stanowi nadzieję dla pacjentów będących w zaawansowanym lub uogólnionym stadium choroby. Niestety nadmierna aktywacja układu odpornościowego może doprowadzić do autoagresji, czyli niszczenia zdrowych narządów i do poważnych powikłań, w tym dotyczących układu wydzielania wewnętrznego. Powikłania endokrynologiczne zależą od wielu czynników, leżących zarówno po stronie terapii, głównie rodzaju i dawki zastosowanego leku, jako że różnią się one rodzajem potencjalnych działań ubocznych, jak i po stronie pacjenta, w tym jego wyjściowego obciążenia chorobami endokrynologicznymi lub autoimmunizacyjnymi.

Objawy zaburzeń endokrynologicznych nie zawsze są silnie wyrażone w ich początkowych stadiach i mogą być łatwo przeoczone, zlekceważone lub przypisane chorobie onkologicznej. Ważna jest znajomość możliwych działań ubocznych konkretnego stosowanego leku oraz ścisłe monitorowanie pacjentów nie tylko w okresie terapii, ale i po jej zakończeniu, ponieważ część patologii ujawniać się może z opóźnieniem i trwać po zaprzestaniu immunoterapii, jak to ma miejsce na przykład z niedoczynnością nadnerczy wywołaną leczeniem. Brak właściwego rozpoznania patologii dotyczącej układu hormonalnego może w niekorzystnych okolicznościach zadecydować o ostatecznym niepowodzeniu terapii i przesądzić o losie chorego.

Istnieją opracowane schematy postępowania w poszczególnych rodzajach immunoterapii oraz optymalne sposoby postępowania z chorymi, które zostaną zaprezentowane w trakcie wystąpienia. W niedalekiej przyszłości immunoterapia może stać się potężnym i powszechnie stosowanym orężem w walce z nowotworami złośliwymi. Wzrastająca liczba leczonych chorych stanowić będzie wyzwanie dla specjalistów nie-onkologów w zakresie właściwego rozpoznawania i leczenia możliwych powikłań, stanowiących zagrożenie nie tylko dla powodzenia terapii, ale i dla życia pacjenta. Perspektywa ta wymusza na nas, specjalistach endokrynologach poznanie tej nowej i ważnej strategii leczenia onkologicznego.

Guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej u dzieci: typowy obraz kliniczny i charakterystyka hormonalna

Anna M. Kucharska

Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Guzy okolicy przysadki i podwzgórza w wieku rozwojowym występują rzadko, ich częstość jest szacowana na 1:1 000 000. Zazwyczaj nie są to guzy złośliwe i rzadko są czynne hormonalnie, jednak z uwagi na lokalizację często zaburzą prawidłowy rozwój dziecka. Najczęstszymi guzami tej okolicy u dzieci są craniopharyngioma (czaszkogardlak) i gruczolaki, inne typy nowotworów występują znacznie rzadziej. Craniopharyngioma zazwyczaj daje objawy wynikające z kompresji przysadki: niedoczynność w zakresie przedniego i/lub tylnego płata oraz objawy uszkodzenia tkanek otaczających, jak uszkodzenie nerwów wzrokowych, bóle głowy. Gruczolaki przysadki dają objawy zależne od ich czynności hormonalnej. Najczęściej jest to hiperprolaktynemia, choroba Cushinga i gigantyzm.

Większość guzów przysadki u dzieci występuje sporadycznie, jednak częściej niż u dorosłych mogą być jednym z elementów genetycznie uwarunkowanych zespołów. Ich przyczyną mogą być zmiany ekspresji genów, ale także mutacje somatyczne, zmiany epigenetyczne i zmiany zależne od nieprawidłowej regulacji mikro-RNA. Postzygotyczna mutacja genu *GNAS* prowadzi do zespołu McCune'a i Albrighta, w którym nadczynności wielu gruczołów wewnątrzwydzielniczych mogą towarzyszyć także czynne hormonalnie guzy przysadki. Rodzinnie występujące gruczolaki przysadki mogą być elementem zespołu MEN1 (multiple endocrine neoplasia type 1) lub kompleksu Carneya. Mogą także występować w postaci izolowanej, jako rodzinny izolowany gruczolak przysadki (FIPA, *familial isolated pituitary adenoma*), który jest dziedziczony autosomalnie dominująco ze zróżnicowaną penetracją. U około 20% pacjentów jest on związany z germinálną mutacją genu *AIP* (*tumor suppressor aryl hydrocarbon receptor interacting protein*). Typowe dla mutacji *AIP* są gruczolaki wydzielające hormon wzrostu i/lub prolaktynę.

W wykładzie przedstawiono przebieg choroby u wybranych pacjentów z craniopharyngioma, gigantyzmem, chorobą Cushinga oraz rzadszymi guzami, jak germinoma i astrocytoma okolicy przysadkowo-podwzgórzowej.

Terażniejszość i przyszłość radioizotopowego obrazowania guzów neuroendokrynych

Jolanta Kunikowska

Zakład Medycyny Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Diagnostyka obrazowa nowotworów neuroendokrynych (NEN) wiąże się z wieloma trudnościami. Wśród stosowanych metod znajdują zastosowanie zarówno metody anatomiczne jak i czynnościowe.

W 2017 roku wprowadzona została nowa klasyfikacja nowotworów neuroendokrynych NEN, z podziałem na zmiany wysokozróżnicowane NET G1, G2 i G3 oraz raki — NEC [1].

Znacznym postępem w obrazowaniu wysokozróżnicowanych NET stało się wprowadzenie w latach 90. XX wieku do diagnostyki znakowanych radioizotopami analogów somatostatyny. Obecnie diagnostyka izotopowa ze znakowanych radioizotopami analogami somatostatyny jest najbardziej czułą metodą w diagnostyce obrazowej NET. Obrazowanie radioizotopowe receptorów somatostatynowych (SRI, *somatostatin receptor imaging*) wykonywane jest techniką scyntygraficzną (badanie planarne, SPECT lub SPECT/CT) lub techniką pozytonowej tomografii emisyjnej PET/CT.

Wprowadzone do diagnostyki w 1994 roku analogi somatostatyny znakowane ^{111}In (^{111}In DTPA-pantetreotide, Octreoscan®), zostały w większości wyparte przez inne znaczniki. Obecnie w ośrodkach nie dysponujących aparatami PET wykorzystuje się analogi soma-

tostatyny znakowane $^{99\text{mTc}}$: $^{99\text{mTc}}$ -HYNIC-TOC (Tektrotyd®). Znacznym postępem było wprowadzenie w ostatnich latach analogów somatostatyny znakowanych emiterem promieniowania pozytonowego — ^{68}Ga : ^{68}Ga -analogami somatostatyny DOTA-TOC/-TA-TE/-NOC do badań PET/CT. Czułość SRI zależna jest od techniki wykonania i wynosi dla badania scyntygraficznego 54–86% oraz dla badania PET 90–100% [2–5]. Badanie PET/CT z ^{68}Ga -analogami somatostatyny istotnie wpływa na zmianę sposobu postępowania u średnio 1/3 chorych (13–71%) [2, 5, 6].

Klinicznymi wskazaniami do zastosowania SRI są: lokalizacja ogniska pierwotnego, określenie stopnia zaawansowania choroby, monitorowanie chorego po przebytych radykalnym leczeniu chirurgicznym, ocena skuteczności stosowanego leczenia oraz kwalifikacja chorych do leczenia antyproliferacyjnego analogami somatostatyny i celowanej terapii radioizotopowej.

Badanie z fluorodeoksyglukozą (^{18}F -FDG) nie jest stosowane w rutynowej diagnostyce NEN, ze względu na niską czułość szczególnie w zmianach wysokozróżnicowanych. Wykazano jednak, że gromadzenie w ogniskach nowotworowych ^{18}F -FDG stanowi istotny negatywny czynnik rokowniczy oraz pozwala na dokładniejszą charakterystykę biologiczną złośliwości guza [7–9]. Badanie to jest przydatne w przypadku diagnostyki NEC.

Diagnostyka PET z użyciem znakowanej fluorem-18 dihydroksyfenyloalaniny (^{18}F -DOPA) jest obiecującą metodą obrazowania NET jednak rola tego nie jest jednoznaczna. Badanie wydaje się przydatne w przypadkach guzów trzustki z czynnością wydzielniczą oraz w innych GEP-NET przy ujemnym badaniu SRI [10, 11]. W badaniach klinicznych są antagoniści receptorów dla somatostatyny — JR 11, JR 10, BASS, LM3 jak również agoniści ^{64}Cu DOTATATE. W diagnostyce *insulinomy* badane są analogi GLP-1 $^{111}\text{In}/^{99\text{mTc}}/^{68}\text{Ga}$ exendin4, a w diagnostyce raka rdzeniastego tarczycy analogi gastryny/CCK $^{111}\text{In}/^{99\text{mTc}}/^{68}\text{Ga}$ CP04 [12–15].

Terażniejszość

— Radioizotopowe obrazowanie receptorów somatostatynowych SRI;

- techniką PET/CT z analogami somatostatyny znakowanymi ^{68}Ga ;
- w ośrodkach niedysponujących aparatem PET — SPECT/CT (SPECT) z analogami somatostatyny znakowanymi $^{99\text{mTc}}$;
- ^{18}F -FDG PET/CT w guzach typu NEC oraz w NET jako czynnik prognostyczny.

Przyszłość

- Obrazowanie innych układów receptorowych;
- Obrazowanie wielu układów receptorowych „cocktail imaging”.

Piśmiennictwo

1. Kos-Kudła B, Blicharz-Dorniak J, Strzelczyk J, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2017; 68: 79–110. doi: 10.5603/EP.2017.0015.
2. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. ^{68}Ga -DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med.* 2007; 48: 508–518.
3. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, et al. Comparison of ^{68}Ga -DOTA-TOC PET and ^{111}In -DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34: 1617–1626.
4. Srirajskanthan R, Kayani I, Quigley AM, et al. The role of ^{68}Ga -DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ^{111}In -DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med.* 2010; 51: 875–882. doi: 10.2967/jnumed.109.066134.
5. Kunikowska J, Lewington V, Krolicki L. Optimizing Somatostatin Receptor Imaging in Patients With Neuroendocrine Tumors: The Impact of $^{99\text{mTc}}$ -HYNICTOC SPECT/CT Versus ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT Upon Clinical Management. *Clin Nucl Med.* 2017; 42: 905–911. doi: 10.1097/RLU.0000000000001877.
6. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, et al. ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2010; 51: 669–673. doi: 10.2967/jnumed.109.071712.

- Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors: A Head-to-Head Comparison Of Somatostatin Receptor Scintigraphy, 123I-MIBG Scintigraphy, and 18F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2010; 51: 704–712, doi: 10.2967/jnumed.109.069765.
- Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2010; 16: 978–985, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1759.
- Severi S, Nanni O, Bodei L, et al. Role of 18FDG PET/CT in patients treated with 177Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40: 881–888, doi: 10.1007/s00259-013-2369-z.
- Haug A, Auernhammer CJ, Wängler B, et al. Intraindividual comparison of 68Ga-DOTA-TATE and 18F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36: 765–770, doi: 10.1007/s00259-008-1030-8.
- Ambrosini V, Morigi JJ, Nanni C, et al. Current status of PET imaging of neuroendocrine tumours ([18F]FDOPA, [68Ga]tracers, [11C]/[18F]-HTP). *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 59: 58–69.
- Wild D, Christ E, Caplin ME, et al. Glucagon-like peptide-1 versus somatostatin receptor targeting reveals 2 distinct forms of malignant insulinomas. *J Nucl Med*. 2011; 52: 1073–1078, doi: 10.2967/jnumed.110.085142.
- Sowa-Staszczak A, Pach D, Mikołajczak R, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging with [Lys40(Ahx-HYNIC-99mTc/EDDA)NH2]-exendin-4 for the detection of insulinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40: 524–531, doi: 10.1007/s00259-012-2299-1.
- Luo Y, Yu M, Pan Q, et al. 68Ga-NOTA-exendin-4 PET/CT in detection of occult insulinoma and evaluation of physiological uptake. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42: 531–532, doi: 10.1007/s00259-014-2946-9.
- Kunikowska J, Ziemińska K, Pawlak D, et al. Medullary thyroid carcinoma — PET/CT imaging with 68Ga-labelled gastrin and somatostatin analogues. *Endokrynol Pol*. 2016; 67: 68–71, doi: 10.5603/EP.2016.0010.

Temozolomide in treatment of pituitary tumours: report of two cases

Krzysztof Lewandowski

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Polish Mother's Memorial Hospital — Research Institute, Lodz

Temozolomide is an orally administered alkylated agent, originally accepted for treatment of *glioblastoma multiforme*, that has been also recently used in treatment of aggressive pituitary tumours resistant to conventional therapy [1]. Application of temozolomide in treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas is a relatively new concept, as cases of first successful use of temozolomide in that context were reported between 2004 and 2006 [2, 3].

I plan to present the cases of two patients with drug-resistant pituitary tumours, who received temozolomide treatment:

- A case of a large dopamine agonist-resistant prolactinoma, where the patient responded very well to temozolomide (seven cycles 200 mg o.d. for five days once a month). Following significant shrinkage of the tumour and reduction of prolactin concentrations by 70%, she subsequently, however, developed a florid ACTH-dependent Cushing's syndrome, despite the fact that initially she presented with a secondary adrenal failure. The patient eventually responded very well to pasireotide and remains clinically stable.
- The second case involves a patient with an invasive growth-hormone secreting tumour, completely resistant to dopamine agonists and first generation of somatostatin analogues. She had only minimal response to temozolomide (fall in GH and IGF-I concentrations by about 15%, no change in tumour volume), thus not fulfilling the response criteria as defined by at least a 20% decrease in tumour size and a 50% decrease in hormonal secretion [4]. She eventually also responded very well to pasireotide.

Causes of possible resistance to temozolomide, including the role of high activity of O⁶-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) [5] in an unfavourable response to temozolomide will be discussed.

References

- Raverot G, Burman P, McCormack A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2018; 178: G1–G24, doi: 10.1530/EJE-17-0796.

- Fadul CE, Kominsky LP, Meyer P, et al. Long term response of pituitary carcinoma to temozolomide. Report of two cases. *J Neurosurg*. 2006; 105: 621–626.
- Syro LV, Uribe LC, Penagos LC, et al. Antitumour effects of temozolomide in man with a large, invasive prolactin-producing pituitary neoplasm. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65: 552–553.
- Raverot G, Castinetti F, Jouanneau E, et al. Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: Merits and pitfalls of temozolomide treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 76: 769–775, doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04381.x.
- Bush ZM, Longtine JA, Cunningham T, et al. Temozolomide treatment for aggressive pituitary tumours: correlations of clinical outcome with O⁶-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation and expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: E280–E290, doi: 10.1210/jc.2010-0441.

Nowa klasyfikacja WHO raka tarczycy — implikacje kliniczne

Andrzej Lewiński

Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Obowiązująca jeszcze na początku XXI wieku histologiczna klasyfikacja guzów tarczycy [Histological Typing of Thyroid Tumours, Chr. Hedinger in Collaboration with E.D. Williams and L.H. Sobin, 2nd Edition, WHO, International Histological Classification of Tumours, 1988] dzieliła guzy tarczycy na 7 klas, z których klasa 7 — *Tumour-like lesions* oznaczała rozrosty nienowotworowe. W klasyfikacji tej wprawdzie uwzględniono zarówno gruczolaka, jak i raka pęcherzykowego, ale już raki brodawkowaty i rdzeniasty nie miały swoich łagodnych odpowiedników. Klasę 1 stanowiły guzy nabłonkowe, 2 — guzy nienabłonkowe, 3 — chłoniaki złośliwe, 4 — guzy różnego pochodzenia, 5 — guzy wtórne, a 6 — guzy niesklasyfikowane.

W 2015 roku dokonano przeklasyfikowania otorebkowanego wariantu pęcherzykowego raka brodawkowatego tarczycy (EFVPTC, *encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma*) na nowotwór łagodny, który otrzymał nazwę „nieinwazyjny nowotwór pęcherzykowy tarczycy z cechami jąder komórkowych podobnymi do raka brodawkowatego tarczycy” (NIFTP, *noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*) [The Endocrine Pathology Society, Nikiforov i wsp. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1023–1029]. W 2017 roku opublikowano klasyfikację guzów narządów dokrewnych [WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, pod red. L.V. Lloyd, R.Y. Osamura, G. Klöppel, J. Rosai, 4th Edition, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2017], w której zawarty jest rozdział dotyczący klasyfikacji guzów tarczycy (WHO Classification of Tumours of the Thyroid Gland). W rozdziale tym wprowadzono nową klasę rozpoznając: „Inne otorebkowane guzy tarczycy o charakterze pęcherzykowym”, która nie istniała w poprzednich klasyfikacjach. W grupie tej znalazły się, m.in. wspomniany wcześniej nowotwór NIFTP, a także dwa inne nowotwory umiejscowione na granicy pomiędzy gruczolakiem i rakiem pęcherzykowym lub gruczolakiem pęcherzykowym i wariantem pęcherzykowym raka brodawkowatego. Były to guzy pęcherzykowy o niepewnym potencjale złośliwości (FT-UMP) oraz dobrze zróżnicowany guz o niepewnym potencjale złośliwości (WDT-UMP). Guzy graniczne wyróżniane w gruczole tarczycy („jeszcze nie raki”) wydają się odpowiednikiem *carcinoma in situ* w innych narządach. W całej klasyfikacji rozpoznania opatrzone są kodami morfologicznymi (ICD-O, *International Classification of Diseases for Oncology*). Zachowanie biologiczne guzów jest kodowane w taki sposób, iż 0 oznacza guzy łagodne, 1 — guzy o nieokreślonym, granicznym lub niepewnym zachowaniu biologicznym, 2 — guzy określane jako *carcinoma in situ* i wewnątrz-nabłonkową neoplazję stopnia III oraz 3 — guzy złośliwe. Te nowe kody zostały zaakceptowane przez Komitet IARC/WHO dla ICD-O. Powyższa klasyfikacja guzów tarczycy jest niezwykle szczegółowa i uwzględnia, między innymi 5 wariantów raka brodawkowatego tarczycy spośród wymienionych ogólnie 16, które charakteryzują się w odróżnieniu od pozostałych złym rokowaniem. Są to wariant z rozlanym stwardnieniem, wariant wysokokomórkowy, wariant kolumnowokomórkowy, wariant sitowato-morularny oraz nowo odkryty wariant hufnalowy. Klasyfikacja traktuje guzy

Hürthle'a (zarówno gruczolaka, jak i raka) jako całkowicie odrębną kategorię guzów i wskazuje na pierwszeństwo terminu „guz Hürthle'a” nad terminem „guz onkocytny”. Podobnie, termin „rak anaplastyczny” jest uważany za bardziej prawidłowy niż termin „rak niezróżnicowany”.

Od czasu zmiany taksonomii histologicznej i wprowadzenia nowych rozpoznań oznaczających guzy graniczne, mogą okazać się niezbędne specjalne działania (nadzór psychologiczny) związane z informowaniem pacjentów, którzy przebyli już mniej bądź bardziej radykalne leczenie z powodu raka, iż ich choroba nie ma wg obecnych poglądów charakteru inwazyjnego, stąd nie może być uznana za nowotwór złośliwy.

Filozofia tej zmiany nomenklatury wpisuje się w ducha ostatnich wytycznych *American Thyroid Association* (ATA), dotyczących postępowania z guzkami i zróżnicowanym rakiem tarczycy u osób dorosłych [Haugen i wsp., *Thyroid* 2016; 26: 1–133]. Uznając istnienie pęcherzykowych guzów nieinwazyjnych, nie będących jednakże klasycznymi gruczolakami pęcherzykowymi, łatwiej będzie realizować taktykę diagnostyczno-leczniczą „less is more” („mniej znaczy więcej”). W efekcie będzie wykonywanych mniej biopsji cienkoigłowych, częstsze będą operacje o mniejszej radykalności, mniejsze aktywności radiojodu będą używane zarówno w diagnostyce, jak i w leczeniu oraz mniej będzie wykonywanych testów z oznaczeniem stężenia tyreoglobuliny po stymulacji. Świadoma rezygnacja z poszerzonej diagnostyki i leczenia ma wyzwać większą odpowiedzialność za indywidualizowaną terapię u pacjentów.

Praktyczne zastosowanie badania ultrasonograficznego tarczycy według aktualnych poglądów

Andrzej Lewiński

Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

W 2009 roku badacze chilijscy — Horvath i wsp. zaproponowali system raportowania wyników badań ultrasonograficznych (USG) guzków tarczycy, stratyfikujący ryzyko raka w postępowaniu klinicznym (TIRADS, *Thyroid Imaging Reporting and Data System*) [1], biorąc za wzór wcześniejszy model raportowania danych z badań USG sutka (BIRADS).

W pierwszym stadium badania, autorzy ci przeanalizowali 362 obrazów USG guzków tarczycy i utworzyli 10 wzorów USG obrazów. Wzięli pod uwagę następujące charakterystyki: 1) echostrukturę, echogeniczność, 2) kształt/orientację guzka, transmisję fali akustycznej, 3) granice, powierzchnię, obecność albo brak torebki, 4) zwapnienia i typ unaczynienia.

W drugim etapie badania, Autorzy skorelowali rezultaty badania biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) 500 guzków z poprzednio zdefiniowanymi wzorami USG i utworzyli 4 grupy obrazów TIRADS, a następnie klasyfikację TIRADS (TIRADS 1–6 dla ogólnej patologii tarczycy oraz TIRADS 2–6 dla guzków).

W ten sposób utworzyli następujące kategorie: TIRADS 1 — normalna tarczyca, TIRADS 2 — zmiany łagodne (0% zmian złośliwych), TIRADS 3 — prawdopodobnie guzki łagodne (mniej niż 5% zmian złośliwych), TIRADS 4 — guzki podejrzane (współczynnik złośliwości — 5–80%): 4a — współczynnik złośliwości 5–10%, 4b — współczynnik złośliwości 10–80%, TIRADS 5 — guzki prawdopodobnie złośliwe (ponad 80% zmian złośliwych), TIRADS 6 — kategoria zawierająca guzki złośliwe zdiagnozowane w BAC.

Cztery lata później wprowadziliśmy do literatury własną propozycję oceny zmian ultrasonograficznych w tarczycy pod kątem złośliwości [2, 3].

Przełomem w postępowaniu diagnostycznym i leczniczym w raku tarczycy stały się wytyczne *American Thyroid Association* (ATA) [4], które wprowadziły nową strategię. Jeśli zastosuje się wytyczne ATA 2015, w efekcie będzie wykonywanych mniej biopsji cienkoigłowych, częstsze będą operacje o mniejszej radykalności, mniejsze aktywności radiojodu będą używane zarówno w diagnostyce, jak

i w leczeniu oraz mniej będzie wykonywanych testów z oznaczeniem stężenia tyreoglobuliny po stymulacji.

Świadoma rezygnacja z poszerzonej diagnostyki i leczenia ma wyzwać większą odpowiedzialność za indywidualizowaną terapię u pacjentów [5].

Biorąc pod uwagę wcześniejszą pracę Horvatha i wsp. [1], a także taktykę „mniej znaczy więcej” z amerykańskich wytycznych, *European Thyroid Association* (ETA) wprowadziło kolejne wytyczne, które nazwano EU-TIRADS [6]. W rekomendacjach tych wprowadzono następujące kategorie EU-TIRADS w odniesieniu do ryzyka złośliwości:

- EU-TIRADS 1 — tarczyca normalna; cechy USG — nie stwierdza się ognisk/guzków; ryzyko złośliwości — żadne;
- EU-TIRADS 2 — zmiany łagodne; cechy USG — czysta torbiel i/lub zmiana całkowicie gąbczasta; ryzyko złośliwości — bliskie 0;
- EU-TIRADS 3 — niskie ryzyko ultrasonograficzne; cechy USG — zmiana owalna, gładka izoechogeniczna/hiperechogeniczna, cechy wysoce podejrzane w obrazie USG — nieobecne; ryzyko złośliwości — 2–4%;
- EU-TIRADS 4 — ryzyko ultrasonograficzne stopnia pośredniego; cechy USG — zmiana owalna, gładka, łagodnie hipoechogeniczna, cechy wysoce podejrzane w obrazie USG — nieobecne; ryzyko złośliwości — 6–17%;
- EU-TIRADS 5 — wysokie ryzyko ultrasonograficzne; cechy USG — co najmniej jedna z następujących cech wysoce podejrzanych jest obecna: nieregularny kształt, nieregularne brzożki, mikrozwapnienia, znacząca hipoechogeniczność oraz budowa lita; ryzyko złośliwości — 26–87%.

Autorzy wytycznych [6] zaproponowali algorytm EU-TIRADS służący do stratyfikacji ryzyka złośliwości oraz podejmowania decyzji o wykonaniu BAC. Badanie cytologiczne powinno być zawsze wykonane w przypadku znalezienia podejrzanych węzłów chłonnych.

Kategoria EU-TIRADS 2 nie stanowi wskazania do wykonania BAC, chyba że stwierdza się cechy ucisku sąsiednich struktur anatomicznych przez zmianę, kategoria EU-TIRADS 3 stanowi wskazanie do biopsji tylko wtedy, kiedy średnica ogniska/guzka jest większa niż 20 mm, a EU-TIRADS 4 — gdy średnica zmiany jest większa niż 15 mm. Wreszcie kategoria EU-TIRADS 5 (wysokie ryzyko USG) jest wskazaniem do wykonania BAC przy średnicy zmiany większej niż 10 mm, a także czasami mniejszych ognisk, choć nie jest wykluczony jedynie aktywny nadzór.

Godna zauważenia jest terminologia ultrasonograficzna guzków tarczycy, zaproponowana w wytycznych ETA [6–8], a którą przedstawiam poniżej:

- 1) skład (budowa, kompozycja) — procentowy udział tkanki miękkiej (litej) lub płynu w guzku:
 - guzek lity — zbudowany prawie całkowicie z tkanki miękkiej (litej) z zawartością przestrzeni płynowych < 10%;
 - guzek mieszany w przeważającej części lity — składnik płynowy > 10% lecz < 50% objętości guzka;
 - guzek mieszany w przeważającej części torbielowaty — składnik płynowy > 50% lecz < 90% objętości guzka;
 - guzek torbielowaty (torbiel) — złożony całkowicie lub prawie całkowicie (> 90%) ze składników płynowych;
 - guzek o wyglądzie gąbczastym — bardzo drobne przestrzenie torbielowe (torbielki) oddzielone cienkimi przegrodami;
- 2) ogon komety — echogeniczne ogniska przybierające kształt podobny do ogona komety, generowane przez artefakty pogłosu w obrębie komponentu torbielowatego;
- 3) zwapnienia o typie skorupki jaja — linia echogeniczna otaczająca guzek, o wyglądzie dyskretnie zwapnionej ściany wraz z zaznaczonym tylnym cieniem akustycznym;
- 4) echogeniczność (w przypadku obniżenia echogeniczności tkanki tarczycy otaczającej zmianę, tak jak w zapaleniu tarczycy Hashimoto, echogeniczność tkanki litej zmiany można opisać w odniesieniu do echogeniczności normalnych ślinianek podżuchwowych):

- lekka hipoechogeniczność — odnosi się do wyglądu ciemniejszego niż normalne otoczenie mięszu tarczycy, ale mniej ciemnego niż otaczające pasma mięśni;
- izoechogeniczność — zbliżona jasność do otaczającego mięszu tarczycy;
- znacząca hipoechogeniczność — odnosi się do wyglądu guzka, który jest ciemniejszy niż otaczające pasma mięśni;
- hiperechogeniczność — jaśniejszy wygląd niż otaczający mięsz tarczycy;
- 5) echotekstura (utkanie) — charakteryzuje jednorodny lub niejednorodny wygląd części litej guzka. Utkanie heterogenne jest to obraz przypominający mieszaną echogeniczność spowodowaną agregacją licznych mikrotorbielowych składników, które wchodziły się w komponenty stałe [9]. Zatem, echotekstura może być:
 - heterogenna — mieszana struktura izoechogeniczna i hipoechogeniczna litej części guzka;
 - homogenna — jednorodny wygląd części litej guzka;
 - natomiast obwódka halo czyli obrąbek jest to czarny obrys, który otacza guzek; może być opisywany jako cienki bądź gruby;
- 6) makrozwapnienie — gruboziarniste duże zwapnienie (> 1 mm) z tylnym cieniem akustycznym;
- 7) mikrozwapnienie — najczęściej okrągłe zwapnienie o średnicy < 1 mm;
- 8) brzeg — opisuje obrys (kontur) guzka tarczycy:
 - brzeg gładki — wyraźne odgraniczenie od otaczającego mięszu tarczycy;
 - brzeg źle zdefiniowany — brak wyraźnego odgraniczenia od otaczającego mięszu tarczycy; źle zdefiniowane brzegi różnią się od nieregularnych brzegów i nie zmieniają kategorii ryzyka USG guzka;
 - brzeg nieregularny:
 - kolczysty, zawierający kolce — brzeg charakteryzujący się obecnością 1 lub więcej ostrych kątów lub kolców;
 - mikroplacikowy — brzeg charakteryzujący się obecnością 1 lub więcej gładkich, ogniskowych, okrągłych protruzji (występów);
- 9) guzek/ognisko w badaniu USG: nodulus (łac.):
 - kształt owalny — wymiar przednio-tylny guzka jest mniejszy niż wymiar poprzeczny w płaszczyznach poprzecznej i podłużnej;
 - kształt okrągły — wymiar przednio-tylny guzka jest równy wymiarowi poprzecznemu w płaszczyznach poprzecznej i podłużnej;
 - kształt wyższy niż szerszy — stosunek długości wymiaru przednio-tylnego do wymiaru poprzecznego guzka jest większy niż 1;
 - kształt wyższy niż dłuższy — stosunek długości wymiaru przednio-tylnego do wymiaru podłużnego guzka jest większy niż 1;
- 10) unaczynienie:
 - typ I — nieobecność przepływów krwi wewnątrzguzkowych lub okologuzkowych;
 - typ II — obecność okologuzkowych i/lub nieznacznych wewnątrzguzkowych przepływów krwi;
 - typ III — obecność znacznych wewnątrzguzkowych i niewielkich okologuzkowych przepływów krwi.

Piśmiennictwo

1. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 1748-1751, doi: 10.1210/jc.2008-1724.
2. Adamczewski Z, Lewiński A. Proposed algorithm for management of patients with thyroid nodules/focal lesions, based on ultrasound (US) and fine-needle aspiration biopsy (FNAB); our own experience. *Thyroid Res.* 2013; 6: 6, doi: 10.1186/1756-6614-6-6.
3. Lewiński A, Adamczewski Z. Decision making for surgery in the suspect thyroid nodule (Proper application of ultrasound (US) and fine needle aspiration biopsy (FNAB) complement but do not replace coexisting worrying clinical signs and symptoms). *Thyroid Intern.* 2013; 1: 3-18.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association

- guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133, doi: 10.1089/thy.2015.0020.
5. Kim BW, Yousman W, Wong WX, et al. Less is More: Comparing the 2015 and 2009 American Thyroid Association guidelines for thyroid nodules and cancer. *Thyroid.* 2016; 26: 759-764, doi: 10.1089/thy.2016.0068.
6. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association guidelines for gltrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017; 6: 225-237, doi: 10.1159/000478927.
7. Su HK, Dos Reis LL, Lupo MA, et al. Striving toward standardization of reporting of ultrasound features of thyroid nodules and lymph nodes: a multidisciplinary consensus statement. *Thyroid.* 2014; 24: 1341-1349, doi: 10.1089/thy.2014.0110.
8. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, et al. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol.* 2015; 12 (pt A): 1272-1279, doi: 10.1016/j.jacr.2015.07.011.
9. Park JY, Lee HJ, Jang HW, et al. A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2009; 19: 1257-1264, doi: 10.1089/thy.2008.0021.

Rodzinnie występujące nowotwory złośliwe tarczycy

Katarzyn Łacka

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Poznań (e-mail: kklacka@gmail.com)

Nowotwory złośliwe tarczycy stanowią około 3% (3,4% wg Som i Nose; 2012) wszystkich nowotworów złośliwych.

Rodzinnie występujące nowotwory złośliwe tarczycy dzielimy na: 1) wywodzące się z komórek C (produkujących kalcytoninę) (rak rdzeniasty tarczycy) oraz 2) wywodzące się z komórek pęcherzykowych tarczycy (rodzinnie występujący nie-rdzeniasty rak tarczycy, rodzinnie występujący rak tarczycy wywodzący się z komórek pęcherzykowych tarczycy).

Rak rdzeniasty tarczycy stanowiący około 3-5% wszystkich nowotworów złośliwych tarczycy może występować sporadycznie oraz dziedziczyć się w sposób autosomalny dominujący. Postać dziedziczna raka rdzeniastego tarczycy (ok. 25% wszystkich raków rdzeniastych) może występować w postaci zespołu MEN 2A (współwystępuje z guzem chromochłonny i przerostem przytarczyc), zespołu MEN 2B (+ guz chromochłonny, nerwiakowłokniakowatość, sylwetka marfanoidalna) oraz izolowana postać dziedzicznie występującego raka rdzeniastego tarczycy. Rak ten związany jest z mutacjami w genie *RET* (*locus*: 10q11.2).

Z kolei grupę nowotworów złośliwych tarczycy rodzinnych nie-rdzeniastych można podzielić na dwie podgrupy: 1) obejmujące nowotwory złośliwe rodzinne z dominacją nowotworu umiejscowionego poza tarczycą (np. rodzinna polipowatość, zespół Cowdena, zespół: Wermera, Carneya, McCune'a i Albrighta, Li-Fraumeni i inne) oraz 2) nowotwory złośliwe, w których dominuje nie-rdzeniasty rodzinny rak tarczycy (np.: rak brodawkowy tarczycy z lub bez zmian oksyfilnych, rak brodawkowy tarczycy z wolem wieloguzkowym). Zidentyfikowano szereg genów, których zmiany zwiększają ryzyko zachorowania na rodzinnie występujące nowotwory złośliwe tarczycy.

U większości chorych z rodzinnie występującymi nowotworami złośliwymi tarczycy w porównaniu z grupą pacjentów z postaciami sporadycznymi obserwuje się bardziej agresywny przebieg, przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych i przerzuty odległe, pojawienie się choroby w młodszym wieku.

W wykładzie zostanie szczegółowo przedstawiona charakterystyka kliniczna oraz zmiany molekularno-genetyczne poszczególnych postaci dziedzicznie występujących nowotworów złośliwych tarczycy.

Polski Rejestr Chorych z Akromegalią — pierwsze sprawozdanie

Agnieszka Majos, Wojciech Zgliczyński
Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

Akromegalia jest przewlekłą, powolnie postępującą chorobą endokrynologiczną będącą następstwem nadmiernego wydzielania hor-

monu wzrostu przez gruczolak z komórek somatotropowych przysadki. Należy do chorób rzadkich — według ogólnościwiatowych danych częstość jej występowania sięga od 2,8 do 13,7 przypadków na 100 000, a współczynnik zapadalności wynosi od 0,2 do 1,1 przypadków na 100 000 rocznie. Szacuje się, że w Polsce na akromegalię choruje ponad 2 tysiące osób. W 2015 roku chorobowość w naszym kraju sięgała 8,2 przypadków na 100 000 mieszkańców, a łączna liczba chorych według Narodowego Funduszu Zdrowia wyniosła 2330 osób. Istotnym zagadnieniem pozostaje więc zarówno rozpoznawanie choroby, jak i monitorowanie oraz leczenie jej powikłań. Obecnie brakuje dokładnych danych charakteryzujących polską populację chorych na akromegalię i problemy, z którymi ci chorzy się zmagają. Dostępne są natomiast liczne doniesienia obejmujące rejestry akromegalii z wielu krajów Europy i świata, które dostarczają wielu informacji dotyczących epidemiologii, rozpoznawania, leczenia oraz powikłań tej choroby. Jednak nadal wiele zagadnień dotyczących opieki nad chorymi na akromegalię wymaga badań. Dane z zagranicznych prac rejestrowych nie zawsze mogą być w prosty sposób przeniesione na polski grunt. Specyfika polskiej populacji i opieki zdrowotnej powoduje, że istnieje potrzeba tworzenia takich rejestrów i prowadzenia podobnych analiz również w Polsce. Dlatego w Klinice Endokrynologii CMKP rozpoczęto działania mające na celu utworzenie Polskiego Rejestru Chorych na Akromegalię. W ramach prowadzonego dotychczas pilotażu zebrano dane od ponad 80 pacjentów i podsumowano wstępne wyniki, które będą zaprezentowane w czasie wykładu.

W zakresie diagnostyki zwraca uwagę mniejszy niż w innych krajach odsetek mężczyzn wśród chorych na akromegalię (M 38%), szczególnie widoczny w starszych grupach wiekowych.

W zakresie leczenia będzie przedstawione zestawienie stosowanych w Polsce metod leczenia i ich skuteczności oraz porównanie z danymi z prac rejestrowych z innych krajów.

W zakresie powikłań widoczne jest częstsze niż w innych krajach występowanie nadciśnienia tętniczego oraz wola guzowatego. Najczęstszymi nowotworami złośliwymi w ocenionej grupie chorych był rak brodawkowaty tarczycy i rak piersi.

Prezentacja Polskiego Rejestru Chorych na Akromegalię ma na celu zaproszenie innych Ośrodków Endokrynologicznych do aktywnego w nim udziału.

Ryzyko nowotworzenia w zaburzeniach różnicowania płci

Ewa Małecka-Tendera

Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Etiologia zaburzeń różnicowania płci (DSD, *differences of sex development*) jest bardzo zróżnicowana. W zależności od podłoża molekularnego oraz penetracji genu manifestacja kliniczna może pojawić się już w życiu płodowym, w okresie noworodkowym lecz także późno — w okresie pokwitania. Szczególna grupa pacjentek z DSD wykazuje wyższe ryzyko rozwoju guzów pochodzenia zarodkowego w gonadach (GCT, *gonadal cell tumor*). Ryzyko to związane jest najczęściej z obecnością materiału genetycznego pochodzącego z chromosomu Y. Ze względu na brak jednoznacznych markerów klinicznych i laboratoryjnych istnieją duże rozbieżności co do oszacowania ryzyka rozrostu nowotworowego. Decyzja o wykonaniu gonadektomii powinna być więc podejmowana po rozważeniu wszystkich wskazań obejmujących zarówno wady, jak i zalety wczesnego dokonania zabiegu. W związku z tym u każdego pacjenta należy oszacować:

- obecność regionu GBY (*gonadoblastoma on the Y chromosome*) w genomie podwyższającym istotnie ryzyko czyli TSPY (*testis-specific protein Y-linked region*);
 - ekspresję markera embrionalnych komórek zarodkowych OCT3/4 (*octamer binding transcription factor3/4*);
 - anatomiczne umiejscowienie dysgenetycznej gonady.
- Ryzyko rozwoju GCT jest najwyższe u pacjentek z całkowitą lub częściową niewrażliwością na androgeny (CAIS, *complete androgen*

insensitivity lub PAIS, *partial androgen insensitivity*). Całkowita utrata wrażliwości receptora wydaje się ryzyko zmniejszać. U dziewcząt w okresie przedpokwitaniowym nie przekracza ono bowiem 2%. Istotnie wzrasta natomiast po okresie dojrzewania i przez różnych autorów określane jest nawet na 15%. Odroczenie gonadektomii do wieku pokwitaniowego wydaje się więc w miarę bezpieczne, a zapewnia dziewczynce istotne dla jej rozwoju stężenie estrogenów powstających z aromatyzacji testosteronu. U pacjentów z PAIS możliwość przetrwania w gonadach komórek zarodkowych jest z pewnością większa i większe jest związane z tym ryzyko rozwoju GCT, opisywane u młodych kobiet na 16–34%. U dzieci z PAIS, u których płeć określona została jako męska, operacyjna relokacja gonady w okolicy moszny ułatwia śledzenie ryzyka powstania nowotworu.

Pacjentki z zespołem Turnera, u których stwierdza się obecność materiału genetycznego pochodzącego z chromosomu X, szczególnie zawierającego TSPY, pozostają w szczególnie wysokiej grupie ryzyka GCT, aczkolwiek ryzyko określone według niektórych autorów na 12–40% obejmuje również tzw. neoplazję *in situ* (GCNIS, *gonadal cell neoplasia in situ*).

U dzieci z wrodzonym przerostem nadnerczy występują łagodne guzy nadnerczy lub jąder określane jako *adrenal rest tumors*, które mają odmienną etiologię od GCT i GCNIS.

Decyzja o dokonaniu gonadektomii u pacjentów z DSD wymaga dokonania szeregu wstępnych badań dotyczących zarówno oznaczenia kariotypu jak i badań molekularnych, hormonalnych i patomorfologicznych. Powinna być podejmowana w zespole specjalistów endokrynologii, urologii, onkologii, genetyki i psychologii i dogłębnie przedyskutowana z pacjentem i/lub jego rodzicami.

Rak przytarczyc — czynniki prognostyczne i ocena kliniczna skuteczności terapii w długoletniej obserwacji (doświadczenia własne ośrodka)

Barbara Michalik¹, Beata Jurecka-Lubieniecka¹, Kornelia Hasse-Lazar¹, Agnieszka Kotecka-Blicharz¹, Tomasz Gawlik¹, Andrzej Tukiendorf², Agnieszka Pawlaczek¹, Jadwiga Żebracka-Gala¹, Barbara Jarzab¹

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

²Pracownia Biostatyki, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Wstęp: Rak przytarczyc (RP) jest rzadkim nowotworem endokrynym, występującym u 0,5% do 5% chorych z PNP. Ze względu na rzadkie występowanie RP, nadal brak jest zdefiniowania czynników prognostycznych choroby i wyraźnego konsensusu w odniesieniu do postępowania.

Cel: Ocena czynników prognostycznych i wyników własnych leczenia chorych z RP.

Materiał: Badaniem objęto 46 pacjentów z RP leczonych w okresie 1995–2018 w Instytucie Onkologii w Gliwicach.

Wyniki: Wszyscy chorzy byli leczeni chirurgicznie (23 wielokrotnie). U 31 pierwotnie wykonano resekcję „en block”, u 15 paratyroidektomię. Spośród 36 chorych radykalnie operowanych do roku od rozpoznania u 27 (75%) osiągnięto remisję choroby. U wszystkich operowanych nieradykalnie (100%) oraz u 13 radykalnie (33%) w czasie średnio ośmioletniej obserwacji stwierdzono progresję lub wznowę choroby, z czego 8 zmarło (35%). Zgony z wszystkich przyczyn (12, 26%) obserwowano także u pacjentów poddanych chemioterapii (5/6, 83%) i radioterapii (5/14, 36%). Radioterapia u 75% pacjentów stabilizowała przebieg choroby (mediana 30 miesięcy). Stosowanie przez 2–4 lat cynalcetetu powodowało remisję/stabilizację biochemiczną u 54% chorych (5/13). U 14 spośród 15 (93%) pacjentów z przerzutami odległymi nie osiągnięto remisji choroby. Choroby nerek (głównie niewydolność nerek) zwiększają ryzyko śmierci dziesięciokrotnie (HR = 8,92, p = 0,008).

Wnioski: Fundamentalne znaczenie dla dalszego losu pacjentów z RP ma pierwotnie radykalne leczenie chirurgiczne. Nie można jednoznacznie ocenić roli adiuwantowej radioterapii. W palia-

tywnym leczeniu objawowym tymczasowy efekt można uzyskać stosując radio- lub chemioterapię, cynakalcet oraz denosumab. Obecność przerzutów odległych utrudnia osiągnięcie remisji choroby, a choroby nerek są najistotniejszym czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu.

Słowa kluczowe: rak przytarczyc, czynniki prognostyczne, efekt leczenia

Wznowa zróżnicowanych raków tarczycy

Estera Mikina

Klinika Endokrynologii Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

Wstęp. Zapadalność na zróżnicowanego raka tarczycy (DTC) gwałtownie rośnie. Nowe zachorowania to w większości (90%) rak brodawkowaty tarczycy (PTC), ze znaczną częstością (39%) guzów pierwotnych o średnicy do 10 mm. Rokowanie dla PTC jest bardzo dobre: 99% pacjentów w stopniu I–III wykazuje 10-letnie przeżycie od momentu rozpoznania. Jednakże obserwowano wystąpienie wznowy i odległych przerzutów nawet 40 lat od momentu rozpoznania, co uzasadnia potrzebę dożywotniej kontroli chorych.

Cel. Celem pracy była ocena ryzyka wznowy choroby i analiza czynników, w oparciu o które wysunięto podejrzenie wznowy.

Materiał i metody: Badanie było przeprowadzone wśród 1220 chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy leczonych w jednym ośrodku. 916 chorych po operacji całkowitego wycięcia tarczycy i leczeniu uzupełniającym ¹³¹I. 202 po operacji całkowitego wycięcia bez leczenia ¹³¹I oraz 102 po operacji lobectomii bez leczenia uzupełniającego. Po zakończeniu leczenia pierwotnego dokonano oceny odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami Momesso i Tuttle zaakceptowanymi przez ATA. Dalsza analiza dotyczyła chorych z odpowiedzią na leczenie bardzo dobrą — 731 chorych. W grupie z bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie wznowę rozpoznano u 10 chorych po operacji i ¹³¹I i 3 po operacji bez uzupełniającego leczenia ¹³¹I. Podejrzenie wznowy wysunięto u 5 chorych w oparciu o badanie USG, 7 chorych miało narastanie stężenia Tg, u 1 chorego stwierdzono narastanie anty Tg. Podejrzenie wznowy potwierdzono w oparciu o BACC węzłów chłonnych i łoży za wyjątkiem 2 chorych, u których stwierdzono gromadzenie znacznika w rzucie śródpiersia i płuc w badaniu scyntygrafii całego ciała — byli to chorzy z grupy o narastającym stężeniu Tg. W badanej grupie leczeniu chirurgicznemu zostało poddanych 7 chorych, 6 chorych otrzymało uzupełniające leczenie ¹³¹I, w tym jeden chory dodatkowo został poddany chemioterapii. W dalszej obserwacji 9 chorych weszło w stan remisji (NED, *no evidence of disease*), 3 chorych miało chorobę przetrwałą strukturalnie, 1 chory miał chorobę przetrwałą biochemicznie.

Wnioski: Ryzyko wznowy choroby w PTC jest niskie w naszym materiale 1%. Badanie USG szyi i markery biochemiczne (Tg i anty Tg) są jednakowo przydatne w rozpoznawaniu wznowy.

Hiperkalcemia nowotworowa. Nowotworowa choroba kości

Waldemar Misiorowski

Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

Niemal wszystkie nowotwory wywierają negatywne działanie na szkielet. Uszkodzenie kości może mieć charakter zarówno uogólniony, jak ogniskowy. Mikrośrodowisko kostne zawiera bogactwo czynników wzrostowych i cytokin które mogą ułatwiać zagnieżdżanie się i przeżycie oraz stymulować proliferację komórek nowotworowych. Tworzy to regulacyjne, samonapędzające się „błędne koło” charakteryzujące się indukowanymi przez para- i endokrynną czynność nowotworu osteolizą i nieprawidłowym kościotworzeniem, a także w części przypadków hiperkalcemią lub osteomalacją hipofosfatemiczną. Jeżeli zjawisko to ma charakter ogniskowy, dochodzi ostatecznie do rozwoju makroskopowych zmian (przerzutów), możliwych do uwidocznienia w dostępnych technikach obrazowania. Wydaje się jednak, że opisany proces może nawet

częściej toczyć się w sposób rozproszony, w całej objętości szkieletu i bez tworzenia wyraźnych ognisk, prowadząc w konsekwencji do postępującego ubytku masy kostnej, a więc procesu który można by określić jako „osteoporoza w przebiegu choroby nowotworowej”. Do hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej (MAH)¹ dochodzi nawet w 10% wszystkich przypadków nowotworzenia. Możliwość hiperkalcemii należy brać pod uwagę u każdego pacjenta z chorobą nowotworową w wywiadach, u którego nagle występują objawy pogorszenia stanu somatycznego, a zwłaszcza psychicznego. Najczęstszą przyczyną hiperkalcemii jest nadprodukcja przez tkankę nowotworową peptydu podobnego do PTH (PTH-rP), potwierdzona w 50–90% przypadków nowotworów litych i w 20–60% przypadków rozrostów hematologicznych, przebiegających z MAH. „Klasyczne” nowotwory przebiegające z hiperkalcemią i nadprodukcją PTH-rP to guzy lite, bez, lub jedynie z pojedynczymi przerzutami do układu kostnego. Z kolei obecność przerzutów do układu kostnego nie musi przebiegać z wysokim stężeniem krążącego PTH-rP w surowicy i systemową hiperkalcemią. Zidentyfikowano także szereg przypadków ziarnicy złośliwej i chłoniaków niezłośliwych, przebiegających z hiperkalcemią i podwyższonym stężeniem 1,25(OH)₂D — analogicznie do nadprodukcji 1,25(OH)₂D przez makrofagi w sarkoidozie. Bisfosfoniany i denosumab przerywają „błędne koło” destrukcji kości: bezpośrednio hamując aktywność osteoklastów zmniejszając uwalnianie wapnia, ale także cytokin i czynników wzrostowych z tkanki kostnej. Utrata masy kostnej związana z rakiem najczęściej jest sumą bezpośredniego oddziaływania komórek nowotworowych i produkowanych przez nie substancji na tkankę kostną oraz wpływu leków stosowanych w leczeniu nowotworu: chemioterapeutyków, kortykosteroidów oraz modyfikacji środowiska hormonalnego: inhibitorów aromatazy (AI) czy terapii antyandrogenowych (ADT). Farmakoterapia zaniku kostnego u kobiet z rakiem piersi leczonych AI lub u mężczyzn z rakiem stercza leczonych ADT oraz u chorych z bezobjawowym szpiczakiem mnogim nie odbiega od standardowego leczenia osteoporozy.

Rak przytarczyc: czy umiemy go rozpoznawać? Czy umiemy go leczyć?

Waldemar Misiorowski

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Rak przytarczyc (PC) jest rzadkim nowotworem złośliwym. Charakteryzuje się powolnym rozwojem i raczej niskim potencjałem złośliwości, jednak wykazuje tendencję do wzrastania z naciekaniem otaczających tkanek. Przerzuty odległe występują późno, szerszą drogą zarówno limfatyczną, jak i krwiopochodną. Czy istnieją objawy, które mogą sugerować złośliwą etiologię pierwotnej nadczynności przytarczyc? Rak przytarczyc nie wykazuje związku z płcią, dotyczy też młodszej populacji, niż typowy pacjent z gruczolakiem przytarczyc. Kalcemia u chorych na PC jest wysoka, przeważnie powyżej 14 mg/dl. Również stężenia PTH w surowicy chorych z PC kilku-, a nawet kilkunastokrotnie przewyższają górną granicę normy. W oparciu o obraz kliniczny należy brać pod uwagę możliwość raka przytarczyc, ponieważ rokowania zależą od zakresu i kompletności zabiegu operacyjnego. Niestety, najczęściej PC rozpoznawany jest retrospektywnie, w okresie lokalnej wznowy lub ujawnienia się odległych przerzutów. Rozpoznanie histopatologiczne raka przytarczyc jest trudne. W 1973 roku Shantz i Castleman określili zestaw kryteriów ułatwiających mikroskopowe rozpoznanie złośliwości guzów przytarczyc, jednak żadne z nich nie jest patognomiczne dla raka. Nieobecność parafibrominy i zwiększona ekspresja PGP9.5 oraz wysoki indeks Ki-67 w badaniach histochemicznych mogą być pomocne w rozpoznaniu, jednak także nie stanowi do reguły. W lokalizacji raka przytarczyc najbardziej przydatna wydaje się być scyntygrafia z wykorzystaniem Tc99m-sestamibi. Część raków przytarczyc wykazuje ekspresję receptorów somatostatynowych. TK i MRI

¹MAH — malignancy-associated hypercalcemia

mogą znajdować zastosowanie do oceny struktur szyi i śródpiersia oraz identyfikacji odległych przerzutów raka przytarczyc. Najskuteczniejszym leczeniem jest kompletne wycięcie pierwotnego guza *en bloc* wraz z ipsilateralnym płatem tarczycy i cieśnią, oszkieletowanie tchawicy i usunięcie wszystkich bezpośrednio przylegających tkanek oraz węzłów chłonnych przytchawicznych i tchawczo-przełykowych. W przypadku obejmowania przez guz nerwu kraniowego wstecznego należy go resektować. Postępowaniem w przypadku wznowy jest operacyjne wycięcie patologicznej tkanki: szerokie wycięcie podejrzanego regionu wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi. Często jednak nawet wielokrotne eksploracje szyi pozostają bezskuteczne. Należy także dążyć do paliatywnego wycięcia odległych przerzutów do węzłów chłonnych, a także do wątroby czy płuc. Próby zastosowania radioterapii zarówno w celu zmniejszenia masy guza, jak i zahamowania produkcji PTH okazały się nieskuteczne. Doświadczenie z chemioterapią raka przytarczyc, ze względu na rzadkość występowania tego nowotworu, ogranicza się do różnorodnych opisów przypadków. Nie istnieje jakkolwiek wiarygodna ocena przydatności któregoś z proponowanych schematów leczenia, a podejmowane dotychczas próby kontroli raka przytarczyc za pomocą chemioterapii są zniechęcające. W większości przypadków raka przytarczyc manifestacja kliniczna, jak i rokowanie zależą w największym stopniu od nadprodukcji PTH. Podstawowym wyzwaniem terapeutycznym staje się objawowe zwalczanie hiperkalcemii. Nawodnienie dożylnie i diuretyki pętłowe rzadko wystarczają do opanowania hiperkalcemii. Bisfosfoniany hamują aktywność metaboliczną osteoklastów, a niektóre z nich dodatkowo nasilają apoptozę komórek kościogubnych. Pamidronian, podawany we wlewie dożylnym w dawkach od 45–90 mg/d, co najmniej przejściowo obniża kalcemię. Wykazano także skuteczność kwasu zoledronowego. Brak skuteczności bisfosfonianów w części przypadków raka przytarczyc może odzwierciedlać pozakostne działania wysokich stężeń bioaktywnego PTH, zwłaszcza nasilenie reabsorpcji nerkowej wapnia oraz wzrost syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{cholekalcyferolu}$ i nasilenie jelitowego wchłaniania wapnia. Cynakalcet jest pierwszym kalcimimetykiem, który został zarejestrowany do objawowego zwalczania hiperkalcemii w przebiegu raka przytarczyc. Cinalcetet zwiększa wrażliwość receptora wapniowego i w konsekwencji hamuje sekrecję PTH i zmniejsza kalcemię. W pojedynczych przypadkach hiperkalcemii odpornej na leczenie bisfosfonianami i cynakcetem wykazano skuteczność denosumabu.

Polski Rejestr Raka Kory Nadnerczy — pierwsze sprawozdanie

Karolina M. Nowak¹, Urszula Ambroziak², Lucyna Papierska¹

¹Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

²Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Rak kory nadnercza jest rzadkim nowotworem, na który zapada rocznie 1–2 osoby na milion populacji na rok. Według danych onkologicznych można go zaliczyć do pierwszej dziesiątki najgorzej rokujących nowotworów.

Rak ten występuje rzadko, leczenie ze względu na jego wysoce złośliwy charakter musi być agresywne, a w przypadku chemioterapii nie może być kontrolowane placebo — nie ma, więc w praktyce możliwości zebrania dużych grup chorych i przeprowadzenia „klasycznych” badań w schemacie *Evidence Based Medicine* (EBM). Miarodajne informacje na temat przeżywalności, czynników prognostycznych i skuteczności prowadzonych terapii oparte są więc głównie na analizie danych z dużych grup chorych, zebranych w rejestrach. W Europie do tej pory powstały trzy rejestry: włoski, niemiecki, i francuski. Dzięki danym pochodzącym z rejestru niemieckiego wprowadzono nową, praktyczniejszą niż poprzednio stosowaną, klasyfikację raka kory nadnercza. Dzięki połączeniu rejestrów włoskiego i niemieckiego po raz pierwszy wykazano, iż leczenie Mitotanem może wydłużać życie również w niskim stopniu zaawansowania raka kory nadnercza.

Dane na temat występowania raka nadnercza w Polsce i przebiegu leczenia chorych nie są pełne. Mimo istnienia Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) karty zgłoszenia nowotworu nie zawsze są wypełniane; nie są w nich zresztą zawarte szczegółowe informacje o chorobie. Dokument „Strategia Walki z Rakiem 2015–2024” przyznaje, że prawidłowe prowadzenie KRN nadal stanowi w Polsce problem. Mając na uwadze te problemy doszliśmy do wniosku, że jedynie centralny ogólnopolski rejestr, prowadzony przez wyspecjalizowany ośrodek, pozwoli na skuteczne zbieranie danych na temat przebiegu diagnostyki, leczenia i przeżywalności chorych na ten typ nowotworu. W związku z tym stworzyliśmy bazę danych, dostępną w Internecie pod adresem www.raknadnercza.pl. W rejestrze zawarte są dane dotyczące: wyników badań obrazowych i hormonalnych w momencie rozpoznania, operacji i wyniku badania histologicznego, leczenia uzupełniającego mitotanem, innych form chemioterapii, wznowy procesu nowotworowego i jej leczenia. Każdy z lekarzy prowadzących chorych z rakiem nadnercza może uzyskać dostęp do bazy, wysyłając zgłoszenie do jej administratora. Jak pokazał niemiecki rejestr raków kory nadnercza prowadzenie pacjentów przez specjalistyczny ośrodek od początku rozpoznania zwiększa ich przeżycie. Dzięki stworzeniu rejestru polskiego możliwe będzie wytypowanie kilku ośrodków, do których pacjenci z tym rozpoznaniem powinni być kierowani w celu leczenia operacyjnego oraz prowadzenia dalszej terapii.

W bazie danych pacjentów z rakiem kory nadnercza zebrano dotychczas 76 przypadków. Zgromadzone dane 66 pacjentów zostały poddane analizie statystycznej. Stwierdzono, że czas przeżycia wyniósł u tych chorych średnio 43,4 miesiąca i był różny w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu (78,19 miesięcy dla stadium I + II, 22,95 miesięcy dla stadium III a 19,54 miesięcy dla stadium IV). W analizie jednoczynnikowej wykazano, że starszy wiek, obecność przerzutów w momencie rozpoznania, niedoszczędność operacji, wysoki Ki67 i wysoki indeks mitotyczny zmniejszają istotnie czas wolny od wznowy i przeżycie. Wydaje się, że leczenie Mitotanem również wydłuża znacząco czas do wznowy i czas przeżycia, jednak dla potwierdzenia tych wstępnych wyników konieczne jest zwielokrotnienie badanej grupy, czemu między innymi ma służyć stworzenie rejestru.

Hi-FU nieinwazyjne leczenie łagodnych guzów tarczycy skoncentrowaną wiązką ultradźwięków — doświadczenia własne

Iwona Pałyga¹, Jacek Młynarczyk²,
Robert Pałyga², Aldona Kowalska^{1,3}

¹Klinika Endokrynologii i Świętokrzyskiego Centrum Onkologii, Kielce

²Zakład Diagnostyki Obrazowej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii, Kielce

³Uniwersytet Jana Kochanowskiego Wydział Nauk o Zdrowiu, Kielce

Echoterapia guzków tarczycy za pomocą wysokoskoncentrowanej wiązki ultradźwięków (Hi-FU) jest najnowszą nieoperacyjną metodą służącą do leczenia łagodnych guzków w tarczycy. Należy do minimalnie inwazyjnych technik termicznej ablacji. Zapewnia wysoko precyzyjną terapię guzków tarczycy bez przerywania ciągłości skóry. W jednej głowicy znajduje się urządzenie emitujące wysokoskoncentrowaną wiązkę ultradźwięków służącą do terapii oraz USG, które umożliwi monitorowanie całego procesu leczenia w czasie rzeczywistym. System zapewni dostarczenie wysokiej ilości energii akustycznej poprzez szybkie intensywne podgrzewanie tkanek do 85 stopni Celsjusza. Powoduje to ogniskowe punktowe niszczenie docelowych tkanek. Urządzenie wyposażone jest w efektywny system chłodzący zabezpieczający skórę pacjenta przed poparzeniem i jednocześnie zapewniający ścisłe przyleganie głowicy do skóry, co dodatkowo poprawia penetrację wiązki ultradźwiękowej do guzka. Terapia HIFU może być zastosowana u pacjentów z łagodnymi guzkami tarczycy, które dają objawy miejscowe lub rosną w czasie obserwacji. HIFU dedykowane jest do leczenia guzów litych. Możliwe jest także leczenie guzków lito-płynowych, ale dopiero po uprzedniej aspiracji płynu za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. Torbiele proste oraz guzy

zawierające makrozwapnienia nie są kwalifikowane do leczenia tą metodą. Zabieg przeprowadzany jest w warunkach ambulatoryjnych — nie wymaga znieczulenia ogólnego.

W grudniu 2017 roku poddanych leczeniu HIFU zostało 5 pacjentów (4 kobiety i 1 mężczyzna, w wieku od 43 do 58 lat — średnia 50,4) z pojedynczymi, łagodnymi guzkami w tarczycy (o średniej objętości 1,64 ml — od 0,5 do 3,2 ml). Czworo pacjentów było w eutyreoizie przed terapią, jedna pacjentka z subkliniczną nadczynnością tarczycy. Dwóch pacjentów wymagało przed terapią aspiracji niewielkiej części płynowej guzków. Nasilenie bólu pacjenci określili jako umiarkowane (średnio 6/10 w skali VAS) i występował on jedynie w czasie terapii. U żadnego chorego nie obserwowaliśmy powikłań laryngologicznych po terapii (potwierdzone prawidłową ruchomością fałdów głosowych), ani nadczynności tarczycy. U wszystkich chorych obserwowaliśmy natomiast wielokrotnie wzrost stężenia tyreoglobuliny 2 godziny po terapii (od 2,4- do 42-krotnie) z niemal całkowitą normalizacją już po 2 tygodniach od leczenia.

Obserwowaliśmy wczesne efekty leczenia: ustąpienie subklinicznej nadczynności tarczycy po 2 miesiącach od terapii u jednej chorej, oraz 20% zmniejszenie objętości guzka po 2 tygodniach od terapii u kolejnej chorej. Najistotniejszy efekt leczenia (czyli procent zmniejszenia objętości guzka), zgodnie z danymi z literatury, można będzie ocenić po 6 miesiącach od terapii.

Diagnostyka różnicowa incydentaloma nadnerczy — szansa na wczesne wykrywanie raka

Lucyna Papierska

Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

Wraz z coraz większą dostępnością badań obrazowych wzrasta częstość przypadkowego wykrywania zmian w nadnerczach. Większość z nich (> 90%) to łagodne i nie wydzielające gruczolaki, a więc guzy nie wymagające interwencji chirurgicznej. Należy jednak pamiętać o możliwości rozwoju raka kory nadnercza — bardzo rzadko występującego, ale niezwykle złośliwego nowotworu. Wczesne rozpoznanie to dla pacjenta szansa na wyleczenie, a rak nadnercza już na początku swojego rozwoju wykazuje cechy świadczące o tym, że nie jest guzem łagodnym.

Choć guz nadnercza często zostaje wykryty w badaniu ultrasonograficznym nie można na tym poprzestać. USG nie dostarcza informacji pozwalających na ocenę potencjalnej złośliwości zmiany. Niejednorodna echogeniczność oraz obecność zwapnień wskazują na „nie-gruczolaka”, ale małe guzy złośliwe mogą być echogenicznie jednorodne. Stwierdzony w USG guz nadnercza bezwzględnie musi być poddany dalszemu obrazowaniu!

Badaniem dedykowanym ocenie guzów nadnercza jest TK, wykonane w tak zwanym protokole nadnerczowym, to jest z oceną współczynnika pochłaniania promieniowania (densyjności) przed podaniem kontrastu, po 1 minucie od kontrastu, a następnie w fazie opóźnionej (po 10, rzadziej po 15 minutach). O podejrzanym fenotypie zmiany, który silnie sugeruje raka nadnercza świadczy wysoka (formalnie > 10 HU, w praktyce najczęściej > 20 HU) densyjność wyjściowa oraz słabe (< 50%) wypłukiwanie kontrastu w fazie opóźnionej. Wielkość i jednorodność zmiany nie są parametrami różnicującymi.

Badanie rezonansu magnetycznego, określające zawartość lipidów wewnątrzkomórkowych w guzie nie różnicuje raka od ubogolipidowego gruczolaka (oba zawierają niewielką ilość lipidów). Wysoki wychwył w FDG-PET jest charakterystyczny dla raka, ale w literaturze opisywano też fałszywie dodatnie rozpoznania guzów złośliwych w przypadkach rozrostu kory nadnerczy.

W żadnym wypadku nie należy przeprowadzać diagnostycznej biopsji w przypadku podejrzanego fenotypu obrazowego guza! W przypadku biopsji przezskórnej może wystąpić rozsiew nowotworu „za igłą”, a badanie cytologiczne nie różnicuje jednoznacznie raka od gruczolaka. Chirurgiczne pobranie wycinka natomiast przerywa ciągłość torebki guza, co ułatwia inwazję raka i znacząco pogarsza rokowanie. Z naszego doświadczenia wynika, że również w przypadku biopsji otwartej często trudno jest postawić jednoznaczne rozpoznanie histologiczne. W przypadku guza chromo-

chłonnego biopsja, wykonana bez przygotowania alfa-blokerem, może spowodować przełom katecholaminowy.

W podsumowaniu chciałabym podkreślić, że raka nadnercza można wykryć wcześniej — pod warunkiem prawidłowego przeprowadzenia i uważnej interpretacji prostego obrazowania metodą tomografii komputerowej.

Czy guz chromochłonny to diagnostyczny kameleon?

Lucyna Papierska

Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

Wśród przypadkowo wykrytych guzów nadnerczy co najmniej 3% to guzy chromochłonne. W badaniu TK guzy typu *pheochromocytoma* wykazują bardzo zmienny fenotyp obrazowy, mogący imitować zarówno zmiany łagodne, jak i złośliwe. Wyjściowa densyjność jest najczęściej wysoka (> 10 HU), jednakże w przypadku guzów o mieszanym utkaniu (z kory i rdzenia) może być bliska zeru. Wysoki współczynnik wypłukiwania kontrastu może sugerować obecność ubogolipidowego gruczolaka, ale zdarzają się guzy chromochłonne w których wypłukiwanie jest niskie jak w raku kory nadnercza lub przerzucie. Niektóre źródła podają, że dla utkrania chromochłonnego typowe jest bardzo silne wzmocnienie po podaniu kontrastu, do > 100 HU. W obrazowaniu rezonansu magnetycznego *pheochromocytoma* są hiperintensywne w obrazach T2-zależnych, ale opisywano też przypadki o niskiej intensywności sygnału. Lipidy, najczęściej nieobecne, mogą jednak być stwierdzone (choć ich zawartość najczęściej jest bardzo mała) i może nasuwać to podejrzenie raka nadnercza albo ubogolipidowego gruczolaka. Obecne w dużych guzach ogniska rozpadu albo zwapnienia zazwyczaj nie są obecne w guzach małych. Z tych powodów guz chromochłonny określany bywa mianem „radiologicznego kameleona”. Wartościowe dla diagnostyki różnicowej są badania scyntygraficzne — MIBG i SRS, choć i one mogą dać wynik fałszywie ujemny. Badanie FDG-PET nie różnicuje *pheochromocytoma* od raka czy szybko powiększającego się, wydzielającego gruczolaka. Trudna diagnostyka obrazowa *pheochromocytoma* nie jest jedyną pułapką czyhającą na klinicystów. Różnorodność objawów klinicznych, często powoduje, że dolegliwości chorego kojarzone są z zupełnie inną jednostką chorobową, a to znacznie opóźnia postawienie prawidłowego rozpoznania. „Klasyczna” i często wiązana z guzem chromochłonnym triada objawów pod postacią bólów głowy, kołatania serca i wzmożonej potliwości występuje „w czystej postaci” jedynie w około 10% przypadków. Nadciśnienie tętnicze występuje u co najmniej połowy chorych, ale może mieć charakter stały i dobrze odpowiadać na farmakoterapię. Z drugiej strony, *pheochromocytoma* może powodować hipotonię ortostatyczną. Z innych objawów należy wspomnieć o bólach brzucha, bólach okolicy lędźwiowej, obitych potach, napadach nudności i wymiotach, napadach lęku, chudnięciu. Niektóre źródła podają, że do 30% guzów *pheochromocytoma* jest bezobjawowa. Trzeba jednak pamiętać, że nawet w pozornie niemych klinicznie guzie chromochłonnym, po zażyciu przez chorego często stosowanych leków (Glikokortykoidy, Metoclopramid, Beta-blokery, SRI), może nastąpić ujawnienie się choroby albo wręcz przełom katecholaminowy. Dlatego też, tak w diagnostyce guzów nadnerczy jak i diagnostyce różnicowej nadciśnienia tętniczego lub pozornie niespecyficznych objawów wymienionych powyżej należy koniecznie uwzględnić *pheochromocytoma*.

Gruczolaki gonadotropowe przysadki

Marek Pawlikowski

Zakład Immunoenokrynologii Katedry Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Gruczolaki gonadotropowe przysadki (gonadotropinoma) są guzami wywodzącymi się z komórek gonadotropowych przysadki. Przez wiele lat uchodziły za wielką rzadkość i dopiero

wprowadzenie rutynowego badania immunohistochemicznego zaprzeczyło temu pogładowi. Objawy kliniczne pozwalające na podejrzenie gonadotropinoma są możliwe do zaobserwowania jedynie u dzieci (przedwczesne dojrzewanie płciowe) lub młodych kobiet (hiperstymulacja jajników, hiperandrogenizacja). Zdecydowana większość gonadotropinoma występuje jednak w starszym wieku (średni wiek $60,0 \pm 9$ lat u kobiet i $55,8 \pm 11$ lat u mężczyzn). Są one z reguły rozpoznawane przedoperacyjnie jako guzy nieczynne hormonalnie (NFPA, *non functioning pituitary adenomas*). Ocenia się że około 70% NFPA wykazuje ekspresję FSH i/lub LH bądź ich podjednostek. Biorąc pod uwagę, że NFPA stanowią około 30% operowanych guzów przysadki, częstość guzów gonadotropowych można oszacować na około 20% wszystkich guzów przysadki leczonych operacyjnie. Gonadotropinoma — mimo że są uważane za guzy wolno rosnące — zwykle są rozpoznawane jako makrogruczolaki (często D lub E w skali Hardy'ego). Często również podlegają nawrotom (ok. 40%). Wykazują także wyższe od pozostałych podtypów gruczolaków przysadki wartości niektórych wskaźników proliferacyjnych, takich jak srebrochłonne regiony organizatorów jąderkowych (AgNORs, *argyrophilic nucleolar organizer regions*) i protymozyna α (ProT α). Podwyższone stężenie FSH i/lub LH przed zabiegiem operacyjnym występuje jedynie w około 17% przypadków. W wymienionych przypadkach badanie to może być w okresie pooperacyjnym wartościowym wskaźnikiem skuteczności leczenia i prognozowania ewentualnego nawrotu, i dlatego powinno być przeprowadzone przed zabiegiem operacyjnym w każdym przypadku guza przysadki. Leczeniem gonadotropinoma jest z wyboru zabieg neurochirurgiczny. W zapobieganiu nawrotów uzasadnione są próby leczenia agonistami dopaminy (ok. 70% gonadotropinoma wykazuje ekspresję receptorów D2) oraz długo działającymi analogami somatostatyny (ok. 30% wykazuje ekspresję receptorów SSTR3, a ok. 20% SSTR2A).

Ewolucja leczenia chirurgicznego chorych na wczesnego raka piersi

Janusz Piekarski

Klinika Chirurgii Onkologicznej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Ewolucja zasad leczenia chorych na wczesnego raka piersi przebyła długą drogą. W 1896 roku William Halsted wykonał po raz pierwszy radykalną amputację piersi, która polegała na usunięciu piersi wraz mięśniami piersiowym większym i mniejszym oraz usunięciu węzłów chłonnych pachowym wszystkich trzech pięt. Zaproponowana w kolejnych latach operacja metodą Urbana była jeszcze rozleglejsza, bo obejmowała usunięcie węzłów chłonnych piersiowych wewnętrznych. Okazało się jednak, że poszerzenie zakresu zabiegu nie spełniło pokładanych w nim nadziei. Rozpoczęła się odwrotna droga, polegająca na ograniczaniu zakresu chirurgii. W latach 40. XX wieku wprowadzono zmodyfikowaną radykalną amputację piersi, podczas której nie usuwano mięśni piersiowych. W latach 80. XX wieku proponowano tak zwane leczenie oszczędzające, polegające na usunięciu jednego kwadrantu piersi, limfadenektomii pachowej oraz uzupełnieniu leczenia chirurgicznego radioterapią. Była to metoda zarezerwowana dla chorych, u których guz był nie większy od 2 cm i u których nie było przerzutów w węzłach chłonnych pachowych. Standardem leczenia pozostawała jednak mastektomia. W kolejnych latach, zakres wycięcia w obrębie piersi ograniczono do guza i 2 cm zdrowych tkanek wokół niego. Następnie margines wycięcia zmniejszono do 1 cm, 5 mm, 2 mm i w końcu do 1 mm. Ostatnie, przełomowe zalecenia, obowiązujące w Stanach Zjednoczonych od 2014 roku, a w Polsce od 2016 roku wskazują, że wystarczy doszczętne wycięcie guza pierwotnego zgodnie z zasadą „no ink on tumor”.

Wskazania do leczenia oszczędzającego rozszerzono wstępnie do guzów o średnicy nie większej niż 3 cm ale jednocześnie uznano, że leczenie oszczędzające jest metodą równoważną dla mastektomii u chorych z rakami w I i II stopniu zaawansowania w skali TNM. Uznano również, że leczenie oszczędzające jest standardem postę-

powania, a mastektomia powinna być zarezerwowana jedynie dla chorych u których nie można zastosować leczenia oszczędzającego. Ponadto, pojawiają się zaskakujące informacje wskazujące, że leczenie oszczędzające może być skuteczniejsze od mastektomii. Kolejnym krokiem jakiego można się spodziewać to całkowite odejście od chirurgii. W 2017 roku rozpoczęto nabór do badania klinicznego, które ma wykazać czy u chorych, u których po zastosowaniu chemioterapii i uzyskaniu całkowitej remisji, można odstąpić od chirurgii na rzecz radioterapii piersi.

Podobna rewolucja nastąpiła w podejściu do leczenia w obrębie węzłów chłonnych pachowych: od konieczności usuwania trzech pięt pachy do biopsji węzła wartowniczego. Od wykonywania limfadenektomii w przypadku stwierdzenia przerzutów w węzle wartowniczym do zastosowania radioterapii w miejsce limfadenektomii. Kolejnym krokiem poddawanych obecnie badaniom klinicznym jest odstąpienie od jakiegokolwiek interwencji w obrębie pachy. Badana jest możliwość odstąpienia od leczenia u chorych, u których przedoperacyjna diagnostyka kliniczna i obrazowa nie wykaże obecności podejrzanych węzłów chłonnych.

Czy badanie elastograficzne spełnia nasze oczekiwania u chorych z rakiem tarczycy

Marek Ruchala

Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Poznań

Pomimo postępu w badaniach obrazowych nadal, zgodnie z wytycznymi większości towarzystw endokrynologicznych, jedyną metodą pozwalającą na nieoperacyjne różnicowanie zmian ogniskowych tarczycy jest biopsja cienkoigłowa. Niestety ten „złoty standard” diagnostyczny jest metodą inwazyjną i często zawodną. Ten proces diagnostyczny jest wieloetapowy i na każdym etapie możliwe jest popelnienie błędów od selekcji podejrzanego ogniska do biopsji poprzez pobranie materiału w niewłaściwym miejscu, nieprawidłowe wykonanie rozmazu i wreszcie trudną analizę patologiczną.

Sonoelastografia jest metodą opartą na wcześniejszych obserwacjach klinicznych, że zmiany o większej splotości ocenianej w trakcie biopsji częściej diagnozowane są jako złośliwe. Jest to metoda prosta i nieinwazyjna polegająca na pomiarze elastyczności ogniska, które uwidoczniono w klasycznej ultrasonografii. Metoda ta została skutecznie wykorzystana w diagnostyce między innymi raka sutka czy wątroby. Udowodniono, że zmiany o niższej elastyczności, cechują się wyższym potencjałem złośliwości. Pierwszą badanią z zastosowaniem sonoelastografii w chorobie guzkowej tarczycy opublikował Lyshnik i wsp. Pomimo zastosowania elastografu statycznego pierwszej generacji, wykazano wysoką wartość predykcyjną w diagnozowaniu zmian złośliwych tarczycy. Kolejnym etapem były badania Sebaga i wsp. z zastosowaniem najnowszej modyfikacji sonoelastografii dynamicznej (SWE, *shear wave elastography*), która jest metodą bardziej obiektywną, niezależną od siły ucisku badającego i wysoce powtarzalną. Co bardzo istotne umożliwia pomiar elastyczności w czasie rzeczywistym i jednocześnie daje możliwość oceny ilościowej (wartość mierzona w kPa) i jakościowej elastyczności (skala koloru). Badanie Sebaga i wsp. pomimo, że zostały przeprowadzone na małej grupie pacjentów wykazały użyteczność metody w diagnostyce zmian ogniskowych tarczycy.

Od kilku lat w ośrodku poznańskim prowadzone są badania nad wykorzystaniem elastografii dynamicznej w różnicowaniu zmian ogniskowych tarczycy. W pierwszym etapie przeanalizowano grupę 122 pacjentów (393 ognisk) kierowanych do totalnej tyreoidektomii, porównując elastyczność zmian ogniskowych tarczycy z rozpoznaniem patomorfologicznym. Analiza wykazała, że zmiany złośliwe cechowały się sztywnością przekraczającą 50 kPa (czułość 95%, specyficzność 70%). W kolejnym etapie potwierdzono wysoką wartość predykcyjną SWE w doborze zmian złośliwych do biopsji w zmianach wielogniskowych. Niestety SWE nie jest jednak pozbawiona wad, co wykazaliśmy w kolejnych badaniach. Nasza

badania, w których przeanalizowaliśmy czynniki wpływające na rezultat badania wykazały, iż SWE nie jest obiektywna w przypadku zmian ogniskowych w makrozwapnieniach, z elementem płynowym, zlokalizowanych w cieśni, lub o niewielkiej średnicy. Ponadto nasze badania wykazały, że w przypadku podostrego zapalenia tarczycy wyniki elastografii są zbliżone do tych odnotowanych w zmianach złośliwych, podobne obserwacje dotyczą także innych zapaleń tarczycy. W ostatnim czasie opublikowaliśmy dane pozwalające na różnicowanie zmian będących gruczolakami przytarczyc od zmian ogniskowych w tarczycy oraz okolicznych węzłów chłonnych.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że SWE jest metodą prostą i powtarzalną o całkiem wysokiej skuteczności w diagnostyce zmian złośliwych tarczycy ale nie jest pozbawiona wad. Jej zasadnicze zastosowanie powinno dotyczyć selekcji zmian ogniskowych tarczycy do biopsji cienkoigłowej.

Pierwotna nadczynność przytarczyc zagrażająca życiu — leczenie chirurgiczne. Teoria i praktyka

Monika Rucińska¹, Arkadiusz Zygmunt²,
Andrzej Lewiński², Lech Pomorski¹

¹Klinika Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

²Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Pierwotna nadczynność przytarczyc jest jedną z najczęstszych endokrynopatii (po chorobach tarczycy i po cukrzycy). Objawy choroby mogą dotyczyć układów: moczowego, kostnego, nerwowego, mięśniowego, pokarmowego, sercowo-naczyniowego i często są mało charakterystyczne, co powoduje trudności diagnostyczne i w następstwie — opóźnione rozpoznanie. Istotą choroby jest różnie nasilona hiperkalcemia, będąca następstwem działania wytwarzanego w nadmiarze parathormonu (PTH).

Leczeniem z wyboru pełnoobjawowej pierwotnej nadczynności przytarczyc jest leczenie chirurgiczne. W przypadku chorych, którzy nie mogą być operowani bądź nie wyrażają zgody na operację, stosuje się leczenie farmakologiczne. Krańcowo nasilona hiperkalcemia może prowadzić do wystąpienia przełomu hiperkalcemicznego, który jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia, dlatego musi być leczony intensywnie.

Autorzy przedstawiają przypadek chorej z pierwotną nadczynnością przytarczyc, której chorobę rozpoznano dopiero w stadium przełomu hiperkalcemicznego.

U 69-letniej kobiety diagnostykę rozpoczęto około 3 miesiące wcześniej — z powodu nieswoistych objawów: ogólnego osłabienia, parestezji kończyn dolnych, suchości w ustach, nudności, wymiotów, dysfagii, utraty masy ciała, zaburzeń równowagi i chodu oraz depresji. Ponadto u chorej rozpoznano wcześniej przewlekłą białaczkę limfatyczną, w trakcie naszej obserwacji pacjentka była w okresie remisji. W 1992 roku chora przeżyła operację subtotalnego wycięcia tarczycy. W kolejnych kontrolnych badaniach USG szyi wykonywanych w okresie 5 lat po operacji opisywano odrost kikutu prawego płata tarczycy.

Mimo wykonania szeregu badań laboratoryjnych oraz obrazowych, zarówno w warunkach ambulatoryjnych, jak i w trakcie hospitalizacji na oddziałach otolaryngologicznym, diabetologicznym oraz chirurgicznym, nie udało się ustalić ewidentnych przyczyn dolegliwości.

Na początku grudnia 2016 roku chora trafiła do Oddziału Klinicznego Neurologii z powodu zaburzeń równowagi i chodu. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono ciężką hiperkalcemię — 4,78 mmol/l przy współistnieniu wysokiego stężenia PTH — 915 pg/ml (n: 15–70), co pozwoliło jednoznacznie rozpoznać chorobę. Chora została w trybie pilnym przeniesiona do Kliniki Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, gdzie wdrożono leczenie hipokalcemizujące w przebiegu przełomu hiperkalcemicznego (najwyższe stężenia wapnia całkowitego wynosiło — 5,02 mmol/l). Włączono płynoterapię (NaCl), diurezę wymuszoną, steroidoterapię, cynakalcet, uzyskując obniżenie stężenia Ca do 4,6 mmol/l. Po ustaleniu położenia przytarczyc (wykonano badanie USG szyi

oraz biopsję z badaniem stężenia PTH w popłuczynach), chora była operowana w trybie pilnym w Klinice Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej. Śródoperacyjnie stwierdzono niewielki kikut (ok. 3 x 2 cm) płata prawego oraz przylegający guz wywodzący się z przytarczycy o wymiarach 12 x 6 x 4 cm, schodzący za mostek. Wycięto w całości guz i kikut prawego płata tarczycy. Śródoperacyjna kontrola stężenia PTH wykazała obniżenie jego stężenia z 1720 pg/ml do 309,3 pg/ml.

Histopatologicznie rozpoznano: *adenoma glandulae parathyroideae, struma nodosa*.

Guzy jajnika w diagnostyce różnicowej androgenizacji

Elżbieta Sowińska-Przepiera

Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych,
Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

Androgenizacja ma znaczący wpływ na wszystkie dziedziny życia kobiety (socjalne, seksualne, reprodukcyjne i ekonomiczne). Hiperandrogenizm dotyczy 5–10% kobiet w wieku rozrodczym w tym zespół policystycznych jajników (PCOS) jest przyczyną około 80% hiperandrogenizmu, natomiast nieklasyczny wrodzony przerost nadnerczy od 2% do 4%. Idiopatyczny hirsutyzm i idiopatyczna hiperandrogenemia występuje u kobiet od 5% do 20%.

Zmiany rozrostowe jako przyczyna androgenizacji u kobiet to guzy wrylizujące jajników lub nadnerczy (rak kory nadnerczy) występujące z częstością do 0,2%. Androgenizacja może występować w przypadku guza typu luteoma oraz przerostu zrębu jajnika (hipertekozą). Najczęściej są to zmiany niezłośliwe, jedynie kilkanaście procent z nich posiada cechy nowotworu złośliwego. Hormonalnie czynne guzy wytwarzające androgeny to nowotwory wywodzące się z komórek Leydiga, guzy Brennera, lub przerzutowe z jajnika do żołądka guzy Krukenberga. Natomiast ziarniszcza i nowotwory wywodzące się z komórek Sertoliego, nieco rzadziej otoczkowiaki oraz sporadycznie guzy nabłonkowe najczęściej produkują estrogeny, a sporadycznie androgeny.

W przypadku guzów hormonalnie czynnych postępowaniem z wyboru u młodych kobiet jest jednostronne usunięcie przydatków, natomiast u kobiet poza okresem rozrodczości — usunięcie macicy z przydatkami. W postaciach zaawansowanych, leczenie operacyjne uzupełnia się następową radioterapią i/lub chemioterapią. Pooperacyjna ocena stężenia androgenów, ma zastosowanie w ocenie skuteczności leczenia i wczesnym rozpoznawaniu wznowy procesu złośliwego.

Zespół Cushinga, akromegalia i hiperprolaktynemia to odsetkowo rzadkie przyczyny endokrynologiczne hiperandrogenizmu. Podobny obraz kliniczny i zależności hormonalne mogą nastręczać trudności diagnostyczne szczególnie u kobiet w okresie pomonopauzalnym z przetrwałą androgenizacją kliniczną w przebiegu endokrynopatii.

Objawy kliniczne nadmiaru androgenów u kobiet (trądzik, łojotok, nadmierne owłosienie, łysienie androgenowe) zależą od stężenia i czasu ekspozycji na androgeny. Pojawiające się objawy wrylizacji czyli nasilający się hirsutyzm, łysienie okolicy skroniowej, zmiana sylwetki ciała, przyrost masy mięśniowej, otyłość brzuszna, obniżenie tembru głosu (rozrost krtani), rzadkie miesiączki, wtórny brak miesiączki, przerost lechtaczki, nieplodność, zmiany osobowości, pojawienie się nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie jest wskazaniem do poszerzenia diagnostyki endokrynologiczno-ginekologicznej.

Diagnostyka hormonalna i obrazowa w przypadku obecności objawów androgenizacji klinicznej wymaga wykonania szerokiej diagnostyki różnicowej zespołów: PCOS, HAIR-AN, SAHA, CAH, Cushinga, akromegalii, guzów hormonalnie czynnych i obejmuje następujące badania: stężenie testosteronu, SHBG, DHEAS, androstendionu, 17-hydroksyprogesteronu, profil steroidowy w moczu, ACTH, kortyzolu, stężenie wolnego kortyzolu w moczu, rytm dobowy kortyzolu GH, IGF-1, prolaktyny, TSH, fT4, LH, FSH, oraz następujących testów: test OGTT (75 g) z insuliną (0, 60', 120') test

stymulacji ACTH, test stymulacji CRH, test stymulacji GnRH, test hamowania deksametazonem oraz jest konieczna diagnostyka obrazowa w tym: USG jajników, NMR przysadki TK nadnerczy. Wczesne rozpoznanie pozwoli na uniknięcie skutków odległych androgenizacji, przy czym ustalenie źródła nadmiaru androgenów u kobiet po menopauzie może być diagnostycznym wyzwaniem.

Patologia kliniczna przytarczyc

Stanisław Sporny

Międzywydziałowa Katedra Patomorfologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Przytarczycy pochodzą z rozwijających się kieszonek pierwotnego gardła. Prawdopodobnie leżą one w pobliżu górnego i dolnego biegunów bocznych płatów tarczycy, ale mogą znajdować się gdziekolwiek wzdłuż szlaku przesuwania się kieszonek gardłowych, łącznie z osłonką tętnicy szyjnej i grasicą oraz w każdym miejscu w przednim śródpiersiu.

Pierwotna nadczynność przytarczyc jest jednym z najczęstszych zaburzeń układu dokrewnego. W większości powoduje ją gruczolak, rzadziej rozrost tych gruczolów. Hiperplazja przytarczyc jest zwykle procesem wielogruczolakowym. Z kolei raki są nowotworami bardzo rzadkimi, które mogą jednak także wywołać objawy pierwotnej nadczynności przytarczyc. Ich rozpoznawanie jest niemożliwe wyłącznie na podstawie cech cytologicznych. Tylko naciekanie otaczających tkanek oraz obecność przerzutów są kryteriami rozstrzygającymi. Dopiero w 2017 roku opublikowano po raz pierwszy system TNM dla nowotworów przytarczyc.

Najczęstszą przyczyną wtórnej nadczynności przytarczyc jest niewydolność nerek. Wówczas dochodzi do niesymetrycznego rozrostu tych gruczolów. Istotne wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne stanowią również: wrodzony brak przytarczyc, ich autoimmunologiczna niedoczynność, zmiany torbielowate. Badania immunohistochemiczne odgrywają istotną rolę w rozpoznawaniu guzów przytarczyc. Szczególne znaczenie ma, obok konieczności ujawniania parathormonu, ustalenie immunoreaktywności parafibrominy i indeksu proliferacyjnego Ki-67.

Rak tarczycy u dzieci

Magdalena Stasiak

Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

Rak tarczycy u dzieci przebiega i rokuje inaczej niż u dorosłych. Ponad 90% DTC u dzieci to rak brodawkowaty (PTC). Ryzyko raka tarczycy wśród dzieci operowanych z powodu guzowego jest istotnie wyższe niż u dorosłych i wynosi około 25%. Do czynników ryzyka rozwoju zróżnicowanego raka tarczycy (DTC) u dzieci należy ekspozycja na promieniowanie jonizujące (szczyt zachorowań około 15–25 lat po ekspozycji), zespoły genetyczne predysponujące do DTC (np. rodzinna polipowatość gruczolakowata, kompleks Carneya, zespół DICER1, zespół Cowden) oraz obecność choroby autoimmunizacyjnej tarczycy. Ryzyko raka tarczycy w przypadku rozpoznania cytologicznych III i IV kategorii według klasyfikacji the Bethesda System of Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) u dzieci jest znacznie wyższe niż u dorosłych i wynosi odpowiednio 28% vs. 5–15% w kategorii III oraz 58% vs. 15–30% w kategorii IV. Dlatego w tych grupach należy rekomendować leczenie chirurgiczne, zamiast powtórnej biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC). Wielkość zmiany ogniskowej tarczycy u dziecka nie powinna być kryterium kwalifikacji do BAC, ponieważ objętość tarczycy zmienia się wraz z wiekiem. W odróżnieniu od osób dorosłych, nie wolno odstąpić od BAC w guzku autonomicznym u dziecka, gdyż ryzyko raka jest tu znacznie wyższe niż u osoby dorosłej i może sięgać nawet 30%.

Pomimo znacznego zwykle zaawansowania raka tarczycy w momencie rozpoznania, rokowanie u dzieci jest doskonałe i 100% chorych przeżywa 10 lat, a prawdopodobieństwo zgonu z powodu

raka tarczycy jest mniejsze niż 2%. U dzieci PTC charakteryzuje się dużą częstością występowania rearanżacji a niską częstością mutacji punktowych.

U dzieci zasady kwalifikacji do leczenia są inne niż u dorosłych, z uwagi na ryzyko związane z rozwojem wtórnych nowotworów u osób leczonych w dzieciństwie jodem radioaktywnym. Agresywne leczenie powinno być zarezerwowane dla dzieci z grupy wysokiego ryzyka. Klasyfikacja TNM u dzieci wyodrębnia jedynie stadium I i II choroby, w zależności od występowania przerzutów odległych i w tej grupie wiekowej nie pozwala na miarodajną ocenę rokowania. Należy zatem oprzeć się na klasyfikacji dedykowanej dzieciom, jaką jest klasyfikacja ATA, oceniająca ryzyko przetrwałej choroby węzłowej i/lub obecności przerzutów odległych. Klasyfikacja ta wyodrębnia 3 grupy: grupę niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka. Dalsze postępowanie ściśle zależy od grupy ryzyka.

Genetyczne podłoże guzów przysadki

Maria Stelmachowska-Banaś

Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

Obecnie uważa się, że ponad 5% wszystkich gruczolaków przysadki występuje rodzinnie i powstaje na podłożu mutacji zarodkowych w obrębie predysponujących genów. Wśród dzieci z hormonalnie czynnymi gruczolakami przysadki częstość tę szacuje się nawet na 20%. Gruczolaki przysadki stanowią jedną z manifestacji genetycznych zespołów usposabiających do powstawania nowotworów gruczolów wydzielenia wewnętrznego. Najczęściej występującym zespołem (ok. 3% pacjentów z gruczolakiem przysadki), jest dziedziczony w sposób autosomalny dominujący zespół MEN1, powstający na podłożu mutacji w genie *menin*. Zespół MEN 1 możemy rozpoznać klinicznie, gdy wystąpią przynajmniej 2 spośród 3 głównych jego składowych: pierwotna nadczynność przytarczyc, guz neuroendokrynnego trzustki lub gruczolak przysadki. Wśród 5–10% pacjentów z fenotypem zespołu MEN 1 mutacja w genie *menin* jest nieobecna, natomiast można w tej populacji zidentyfikować mutację w genie *CDNK1B*. Wówczas zespół ten nosi nazwę MEN4. Kolejny rzadziej występujący zespół dziedziczony autosomalnie dominująco to kompleks Carneya uwarunkowany mutacją w genie *PRKAR1A*, w którym poza zmianami barwnikowymi skóry, słuzakami serca, często występują pierwotnie pigmentowany guzkowy rozrost nadnerczy prowadzący do hiperkortyzolemii oraz gruczolaki przysadki wydzielające hormon wzrostu. W ostatnich latach opisano także pojedyncze przypadki nowych zespołów nowotworów związanych z mutacjami w genach podjednostki dehydrogenazy bursztynianowej (*SDHx*) czy też *DICER1*, w których jedną z manifestacji jest gruczolak przysadki. Poza zespołami nowotworów wyróżnia się i coraz częściej rozpoznaje izolowane gruczolaki przysadki występujące rodzinnie (*FIPA, familial isolated pituitary adenoma*), które powstają na podłożu mutacji zarodkowej w genie *AIP*. Są to przeważnie gruczolaki somatotropowe prowadzące do gigantyzmu i akromegalii, charakteryzujące się inwazyjnym wzrostem, a także opornością na leczenie analogami somatostatyn. Akrogigantyzm sprzężony z chromosomem X jest niedawno opisaną formą gigantyzmu przysadkowego, który klinicznie charakteryzuje się nie tylko wczesnym początkiem wystąpienia objawów-zwykle już w pierwszych miesiącach życia, ale także znacznym nadmiarem wzrostu. Ta forma gigantyzmu występuje częściej u płci żeńskiej i jest spowodowana mutacją germinálną lub somatyczną polegającą na duplikacji genu *GPR101* zlokalizowanego na chromosomie Xq26.3. Gigantyzm wynikający z hiperplazji komórek somatotropowych lub somatomammotropowych występuje wśród 20% pacjentów z zespołem McCune'a i Albrighta. Pozostałe manifestacje tego zespołu to: plamy *cafe au lait* na skórze, dysplazja włóknista kości, zespół Cushinga czy też nadczynność tarczycy. Jest to zespół uwarunkowany genetycznie, który występuje sporadycznie a nie rodzinnie, ponieważ do mutacji w predysponującym genie *GNAS* dochodzi na etapie wczesnych podziałów postzygotycznych.

Nowotwór neuroendokrynnny trzustki z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych (NET G2; T3N1M1; Ki 67 10%) — opis przypadku

Janusz Strzelczyk, Violetta Rosiek, Beata Kos-Kudła
Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnnych, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Wstęp: Nowotwory neuroendokrynnne (NET) pomimo szybkiego rozwoju metod diagnostycznych często rozpoznawane są w zaawansowanym stadium — gdy u chorego występują już przerzuty. Wynika to najczęściej z ich wieloletniego, skrytego przebiegu. Z tego powodu ważną i wartościową rolę odgrywają w leczeniu analogi somatostatynny znakowane izotopami lutetu (^{177}Lu) i itru (^{90}Y).

Opis przypadku: 61-letnia pacjentka z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnnym trzustki (NET G2). W wywiadzie od kilku lat zmiany ogniskowe w wątrobie interpretowano jako naczyniaki. Po kilku latach obserwacji ultrasonograficznej, z powodu progresji zmian w wątrobie wykonano TK oraz MR jamy brzusznej, stwierdzając obecność guza w ogonie trzustki o wymiarach 48 x 20 mm oraz zmiany przerzutowe w wątrobie i węzłach chłonnych jamy brzusznej. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono stężenie chromograniny A powyżej zakresu referencyjnego, stężenia pozostałych markerów NEN (serotonina i kwas 5-HIAA w DZM), jak i innych hormonów mieściły się w granicach normy. W badaniu ^{68}Ga PET/CT stwierdzono rozsiany nowotwór neuroendokrynnny z dobrą ekspresją receptorową w zmianach ogniskowych w trzustce, wątrobie i węzłach chłonnych ze wskazaniem ogniska pierwotnego w trzustce. Po potwierdzeniu histopatologicznym nowotworu neuroendokrynnnego oraz z uwagi na dobrą ekspresję receptorów somatostatynnowych w zmianach nowotworowych włączono leczenie analogiem somatostatynny o przedłużonym działaniu. Następnie pacjentka została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego (resekcja obwodowa trzustki z guzem oraz usunięcie śledziony). W badaniu histopatologicznym z immunohistochemią rozpoznano nowotwór neuroendokrynnny trzustki (NET G2 wg WHO, Ki-67 10%) z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych jamy brzusznej (pT3N1M1).

Z uwagi na rozsiany nowotwór neuroendokrynnny z dobrą ekspresją receptorową w zmianach ogniskowych w wątrobie i węzłach chłonnych w kolejnym badaniu ^{68}Ga PET/CT zastosowano 4 kursy leczenia radioizotopowego — lutet (^{177}Lu) i itr (^{90}Y), uzyskując stabilizację choroby oraz wyraźną poprawę kliniczną. Obecnie pacjentka pozostaje w stanie dobrym, kontynuuje leczenie analogami somatostatynny.

Wniosek: Nowotwory neuroendokrynnne o pośrednim stopniu złośliwości histologicznej (NET G2), z dobrą ekspresją receptorów somatostatynnowych, pomimo znacznego zaawansowania klinicznego, mogą być skutecznie leczone analogami somatostatynny zarówno „zimnymi”, jak i w formie terapii radioizotopowej.

Wtórne nowotwory tarczycy

Anhelli Syrenicz
Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

Od czasu pierwszego opisu przez Willisa w 1931 roku zmiany przerzutowej w tarczycy do chwili obecnej opisano ponad 1500 takich przypadków. Obecność zmian przerzutowych w gruczole tarczycy stwierdza się w 0,18% wykonanych BAC zmian ogniskowych tarczycy, w 1,4–3% operacji wykonywanych z powodu nowotworu tarczycy, ale największy odsetek tarczyc ze zmianami przerzutowymi z innych narządów stwierdza się w badaniach autopsyjnych, w których w zależności od stopnia dokładności badania, wtórne nowotwory tarczycy występują w 0,5–24% badanych gruczolów tarczycowych. Najczęstsza lokalizacja ogniska pierwotnego przy przerzutach do tarczycy dotyczy: nerek (34%), płuc (15%), przewód pokarmowy (14%), piersi (14%), skóra (5%), głowa i szyja (5%),

układ rozrodczy (4%) i układ hematopoetyczny (4%). Średni wiek pacjenta w momencie wykrycia zmiany przerzutowej w tarczycy wynosi 59 lat, częściej ma to miejsce u kobiet (kobiety:mężczyźni 1,4:1,0), częściej w zmienionych chorobowo tarczycach, w 20% przypadków diagnoza synchroniczna z wykryciem ogniska pierwotnego, w 80% przypadków diagnoza metachroniczna z medianą opóźnienia 53 miesiące, a w niektórych przypadkach wykrycie przerzutu w tarczycy prowadzi do diagnozy ogniska pierwotnego. Hipotezę rzadkiego występowania zmian przerzutowych w tarczycy, pomimo nasilonego przepływu krwi przez tarczycę, podał w 1931 roku Willis. Hipoteza ta zakłada, że szybki przepływ tętniczy przez tarczycę utrudnia adhezję komórek nowotworowych, a duża saturacja tlenowa i zawartość jodu utrudnia wzrost komórek nowotworowych. U większości chorych z obecnością przerzutów w gruczole tarczycy objawy kliniczne są podobne do tych występujących u chorych z pierwotnym rakiem tarczycy, u części chorych przebieg jest asymptomatyczny. Zaburzenia funkcji tarczycy u chorych z przerzutowymi nowotworami tarczycy występują rzadko, ale możliwa jest obecność zarówno hipotyreozy jak i tyreotoksykozy. Diagnostyka wtórnych nowotworów tarczycy jest podobna do diagnostyki pierwotnych zmian ogniskowych w tarczycy. Wykrycie zmiany ogniskowej w tarczycy u pacjenta z wywiadem nowotworu złośliwego innego narządu zwiększa prawdopodobieństwo obecności przerzutu w tarczycy. Zastosowanie nowoczesnych technik obrazowania (USG, KT, MRI, FDG-PET) nie pozwala na odróżnienie zmian pierwotnych i wtórnych. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa w diagnostyce zmian przerzutowych w tarczycy jest mniej adekwatna niż w przypadku pierwotnych nowotworów tarczycy. Przedoperacyjne rozpoznanie w BAC: guz pęcherzykowy, wariant pęcherzykowy raka brodawkowatego, rak brodawkowaty, gruczolak z komórek Hürthle'a, rak rdzeniasty, rak niskozróżnicowany lub niezróżnicowany rak tarczycy nie wyklucza obecności przerzutu do tarczycy. Leczenie chirurgiczne wtórnych nowotworów tarczycy może prowadzić do wyleczenia lub mieć tylko charakter paliatywny, zależnie od doszczętności zabiegu, obecności przerzutów w innych narządach i doszczętności leczenia ogniska pierwotnego.

Leczenie mitotanem w raku nadnerczy monitorowane oznaczeniami stężenia leku w surowicy chorego

Sylwia Szpak-Ulczok
Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut, Oddział w Gliwicach

W raku kory nadnercza 5-letnie przeżycie według różnych badań waha się od 16 do 60% i różni się w różnych stadiach (w przypadku pojawienia się przerzutów odległych średnie przeżycie wynosi ok. 20 miesięcy). Mitotan jest lekiem o długiej tradycji w terapii raka kory nadnerczy, zarówno w chorobie rozsianej, jak i w leczeniu uzupełniającym adiuwantowym. W przypadku leczenia choroby rozsianej mitotan bywa stosowany w monoterapii lub w połączeniu z innymi cytostatykami. Zastosowanie mitotanu w terapii adiuwantowej w ostatnich latach najczęściej dotyczy grupy chorych z wysokim ryzykiem nawrotu: wąski margines chirurgiczny, przerzuty do węzłów chłonnych, naciek torebki, niski stopień zróżnicowania. Należy podkreślić, że czekamy na wyniki badania klinicznego ADIUVO, które ocenia rolę leczenia adiuwantowego mitotanem u chorych niskiego ryzyka nawrotu choroby. Mechanizm działania leku nie jest do końca poznany. Wykazuje on bezpośrednie działanie adrenolityczne w warstwie pasmowej i siatkowatej kory nadnercza poprzez wiązanie z białkami mitochondriów, bezpośrednie hamowanie cytochromu p450 i częściowe hamowanie 11 β -hydroksylazy. Hamuje też obwodowy metabolizm sterydów poprzez indukcję wątrobowych enzymów mikrosomalnych. Lek ma szereg działań ubocznych — pomijając niewydolność nadnerczy — do najczęstszych zaliczamy: uszkodzenie mięszu wątroby, objawy gastryczne (nudności, jadłowstręt) oraz neurologiczne (otępienie). Rekomendowane stężenie mitotanu podczas

leczenia wynosi 14–20 mg/l. Stężenie powyżej 14 mg/l zostało uznane za terapeutyczne, czyli powyżej tego stężenia wzrasta prawdopodobieństwo odpowiedzi klinicznej. Natomiast powyżej 20 mg/l obserwowano więcej nasilonych efektów ubocznych. Ze względu na stosunkowo wąskie okno terapeutyczne należy monitorować stężenie leku, tak aby z jednej strony uzyskać efekt terapeutyczny, a z drugiej uniknąć efektów ubocznych. Okres półtrwania mitotanu jest stosunkowo długi — między 18 a 159 dni, stąd należy się liczyć, że efekt zmiany dawkowania leku będzie wymagał czasu a oznaczenia stężenia leku warto wykonywać co 4 tygodnie.

Guzy szyszynki

Jerzy S. Tarach

Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny, Lublin

Szyszynka rozwija się z tkanki nerwowej i składa się z pinealocytów (ok. 95%), komórek glejowych (ok. 5%) oraz fibroblastów i komórek układu immunologicznego. W 6 miesiącu w szyszynce można wyróżnić pinealocyty oraz komórki glejowe. Piasek szyszynkowy (*corpora arenacea*) to niewielkie ziarna zbudowane z fosforanów i węgla wapnia, obecne w mięszu pomiędzy komórkami w tkance łącznej. Zwapnienia są widoczne w badaniach obrazowych, częściej u osób dorosłych i ich ilość rośnie z wiekiem. Anatomiczne stosunki topograficzne szyszynki powodują możliwość występowania charakterystycznych objawów u chorych z guzami tej okolicy oraz sprawiają, że ich leczenie chirurgiczne jest wyjątkowo trudne. Dość popularne jest określenie „guz szyszynki”, chociaż właściwszym powinno być „guz okolicy szyszynki”, ponieważ tylko część tych guzów wywodzi się z komórek tworzących ten narząd. Są to stosunkowo rzadkie patologie. Stanowią około 0,4–1% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych u dorosłych i nawet do 8% u dzieci. Wśród dzieci najczęściej spotykamy je pomiędzy 10. i 20. rokiem życia (średnio — 13 r.). Guzy okolicy szyszynki mają bardzo różnorodną strukturę cytologiczną. Ogólnie dzielimy je na guzy wywodzące się z komórek zarodkowych i niezarodkowych lub też wywodzące się z: 1) tkanek, które uległy nieprawidłowemu przemieszczeniu podczas rozwoju embrionalnego, 2) komórek szyszynki, 3) komórek otaczających części mózgowia.

I tak można wyróżnić: torbiele szyszynki, torbiele pajęczynówki okolicy szyszynki, torbiele naskórkowe i skórzaste, szyszyniaki, guzy szyszynki o pośrednim zróżnicowaniu, guzy brodawkowe, szyszyniaki zarodkowe, siatkówczaki trójstronne, guzy zarodkowe germinalne i niegerminalne, rozrodczaki, potworniaki, glejaki pokrywy, guzy glioneuronalne tworzące rozety, gwiaździki, oponiaki okolicy szyszynki, tłuszczaki, czerniaki oraz sporadyczne zmiany przerzutowe. Guz szyszynki może być zupełnie bezobjawowy. Objawy kliniczne guzów okolicy szyszynki wynikają zwykle z ucisku sąsiednich struktur mózgowia. Rzadziej guzy te mają charakter nacieku, który bezpośrednio niszczy przylegające fragmenty mózgu. Występujące objawy najczęściej nie różnią się od objawów innych guzów wewnątrzczaszkowych (ból głowy, nudności oraz wymioty). Objawy te mogą wystąpić nagle i mieć bardzo gwałtowny przebieg, co wiąże się z możliwością ostrego zablokowania przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego przez wodociąg śródmózgowia. Szczególnie groźny jest udar krwotoczny do guza, który gwałtownie uciska pień mózgu z przebiegającym w nim wodociągiem. Nielezione ostre wodogłowie może doprowadzić do śpiączki i śmierci. Stąd, bardzo ważna jest szybka diagnostyka i decyzje terapeutyczne. Bez względu na rodzaj histopatologiczny guza należy pilnie założyć drenaż komorowy lub zastawkę komorowo-otrzewnową, które usuwają z mózgu nadmiar płynu mózgowo-rdzeniowego. Bardzo charakterystycznym objawem guza okolicy szyszynki wynikającym z ucisku blaszki pokrywy (część pnia mózgu zlokalizowana do tyłu od wodociągu) jest objaw Parinauda. Pacjent nie może wówczas zwrócić galek ocznych do góry, może wystąpić brak reakcji źrenic na światło, z poszerzeniem źrenic, nierównością źrenic, zachowaną reakcją na zbieżność, zezem oraz oczopląsem, zaś przy dalszej progresji choroby mogą się

także pojawić niedowłady kończyn. U dzieci zaburzenia hormonalne wynikają z czynności wydzielniczej niektórych typów guzów zarodkowych. Na przykład wzrost stężenia beta-gonadotropiny kosmówkowej prowadzi do przedwczesnego dojrzewania płciowego. U dziewczynek po okresie pokwitania możliwe jest wtórne zatrzymanie miesiączki. Diagnostyka i leczenie pacjentów z guzami szyszynki jest problemem trudnym wymagającym wspólnego działania zespołu kilku specjalistów.

Charakterystyka i przebieg kliniczny niskozróżnicowanego raka tarczycy

Autor prezentujący: Agnieszka Walczyk¹

Współautorzy: Janusz Kopczyński¹, Artur Kowalik¹, Danuta Gąsior-Perczak¹, Iwona Pałyga¹, Magdalena Chrapek², Stanisław Góździ^{1,2}, Aldona Kowalska^{1,2}

¹Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

²Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

Rak niskozróżnicowany tarczycy (PDTC, *poorly differentiated thyroid cancer*) występuje rzadko, ale mimo skąpych danych w literaturze jest uznawany za główną przyczynę zgonu chorych na raka tarczycy wywodzącego się z komórki pęcherzykowej tarczycy, nie-anaplastycznego. Od 2004 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wyodrębnia PDTC jako oddzielny typ raka w klasyfikacji nowotworów guzów endokrynnych, ale histopatologicznie wciąż jest trudny do rozpoznania, mimo wprowadzenia kryteriów turyńskich w 2007 roku.

PDTC jest definiowany jako nowotwór z komórki pęcherzyka tarczycy, który ujawnia ograniczone różnicowanie w kierunku tej komórki i zarówno morfologicznie, jak i biologicznie zajmuje miejsce pośrednie pomiędzy rakami dobrze zróżnicowanymi (brodawkowatym i pęcherzykowym) a rakiem anaplastycznym (niezróżnicowanym) tarczycy. PDTC może rozwinąć się „de novo” lub w przetrwałym zróżnicowanym raku tarczycy.

Według Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego (ATA) rak niskozróżnicowany pozostaje podtypem raka zróżnicowanego tarczycy (RZT), z podkreśleniem, że jest to podtyp agresywny. W klasyfikacji TNM, przydatnej w prognozie przeżycia chorych na raka, również PDTC jest podtypem RZT i zmiany w stajungu wprowadzone dla RZT w najnowszej 8 edycji obowiązują też dla PDTC. Klinicznie PDTC jest często bardziej zaawansowany na etapie rozpoznania niż RZT, ma agresywniejszy przebieg, trudniej jest uzyskać remisję choroby, czyli odpowiedź bardzo dobrą na leczenie pierwotne wg kategorii ATA 2016, ryzyko wznowy jest szacowane co najmniej jako pośrednie zgodnie z kryteriami stratyfikacji ryzyka wstępnego ATA, a 10-letnie przeżycie uzyskuje ~ 50% chorych. W materiale Kliniki Endokrynologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii (ŚCO) w Kielcach w latach 2000–2017 zidentyfikowano 46 przypadków PDTC. Większość (64,4%) stanowiły guzy o średnicy > 4 cm, z inwazją pozatarczycową (55,5%), cechy angioinwazji stwierdzono u 63%. Jeden guz był nieoperacyjny — chorobę rozpoznano od przerzutu PDTC do węzła chłonnego. Staging TNM re-klasyfikowano zgodnie z 8 edycją: pT3-4 stwierdzono u 30 (65,2%), stage III–IV u 8 (17,4%), guz R1-2 lub nieoperacyjny pierwotnie u 22 chorych (47,8%). Przerzuty odległe w chwili rozpoznania stwierdzono u 6 (13%), ryzyko wstępne według ATA oszacowano jako wysokie u 20 chorych (43,5%).

Dane dotyczące przebiegu obserwacji były dostępne dla 45 chorych. Odpowiedź bardzo dobrą na leczenie pierwotne uzyskano u 13 (28,9%) chorych, ale niekompletną biochemicznie/strukturalnie u 17 (37,8%). W okresie obserwacji u 13 stwierdzono przerzuty odległe niejedochwytnie (28,9%) z medianą czasu wystąpienia — 22 miesiące od rozpoznania (przedział 9–84). Z powodu szybkiej progresji choroby przerzutowej 6 chorych (13,3%) poddano terapii systemowej, w tym 4 (8,9%) — inhibitorami kinaz tyrozynowych. Wznowa zgodnie z kryteriami ATA — nawrót choroby po uzyskaniu wcześniej odpowiedzi bardzo dobrej — wystąpiła u 2 chorych (4,4%).

W okresie obserwacji (mediana 57 miesięcy, przedział 1–174) zakończonym 31/01/2018, z powodu PDTC zmarło 17 chorych (37,8%). Mediana obserwacji chorych żyjących wynosiła 67 miesięcy (przedział 11–174), ale w przypadkach zgonów zależnych od choroby była ponad dwukrotnie krótsza — 31 miesięcy (przedział 1–130). W punkcie końcowym obserwacji (zgon/zakończenie obserwacji) choroba przetrwała strukturalnie dotyczyła 51,1% chorych. W materiale ŚCO 5- i 10-letnie przeżycie zależne od choroby (DSS, *disease-specific survival*) wyniosło odpowiednio: 65 i 56%.

Pituitary tumours — assessment and treatment in 2018

John A.H. Wass, Professor of Endocrinology, Oxford University, United Kingdom

Department of Endocrinology, Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Churchill Hospital, Oxford OX3 7LJ, United Kingdom

Non functioning pituitary adenomas are the second most commonly occurring pituitary adenoma, a clinical condition which is apparent in 1 in a 1000 patients.

Recent work has suggested that the cut off point of prolactin (pseudo hyperprolactinaemia) with non functioning pituitary tumours is lower than previously thought. In all but very exceptional circumstances if the prolactin is above 2000 mU/L a prolactinoma is more likely in the presence of a significant pituitary tumour and this of course affects primary treatment.

We have looked at the rate of progression of micro and macro adenomas over time that are otherwise untreated. Microadenomas may occasionally change in size but virtually never become macroadenomas. Macroadenomas however did change in size and over a period of around 5 years 50% of them increased in size and 50% of these caused new visual field problems. Therefore a patient with a macroadenoma has a significant chance of a tumour size increase and this is important in deciding the optimum timing of treatment. Pituitary function may improve perioperatively (around 12%). This is in marked distinction to craniopharyngiomas in which no pituitary functional improvement occurs perioperatively.

The assessment of the post operative scan in non functioning adenomas is key to predicting the recurrence later. In patients with an empty sellar this is down to 6% at 10 years. Those with intrasellar residual tumours have around a 30–40% recurrence. However at 5 years those with an extra sellar tumour had a recurrence rate of 80%. Therefore it is likely that post operative residual extra sellar tumour is an indication for radiotherapy in view of the high frequency of continuing growth of the remnant.

Pituitary apoplexy is a rare condition. Previously it has not been clear whether or not these tumours significantly progress with time and our studies here have shown that they can do so but that the rate of progression is significantly less than ordinary non functioning tumours. 35% recurrence at 5 years versus 11%. In the future much work needs to be done to try and improve the management of non functioning pituitary tumours. Recurrences may be decreased with the use of dopamine agonists and proper prospective studies need to be undertaken in this as in other areas.

Niedobory testosteronu u chorych po leczeniu nowotworu zarodkowego jądra

Paweł Wiechno

Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Szczyt zachorowań na nowotwory jądra przypada pomiędzy 15. a 35. rokiem życia, a częstość zachorowań narasta. W związku z dobrymi wynikami leczenia przyczynowego zainteresowanie odległymi i przewlekłymi negatywnymi skutkami choroby i leczenia jest znaczne.

Ryzyko występowania obniżonego stężenia testosteronu u mężczyzn po skutecznym leczeniu nowotworu zarodkowego jądra sięga nawet 25%. Obraz zmian w obrębie osi podwzgórze–przysadka–mózg odpowiada przyspieszonemu procesowi starzenia. Testosteron na drodze parakrynej reguluje spermatogenezę. W mózgu mężczyzny można zidentyfikować w różnych rejonach receptory dla hormonów osi podwzgórze–przysadka–gonada. Z tego powodu niedobory androgenów, poza oczywistym wpływem na zachowania seksualne, wiązane są z poziomem lęku, depresji i funkcjami poznawczymi. Pacjenci po leczeniu nowotworu jądra rozwijają często nadwagę, hipercholesterolemię, nadciśnienie tętnicze i zespół metaboliczny. Wystąpienie tych powikłań koreluje z niskim stężeniem testosteronu. Negatywny efekt hipogonadyzmu na jakość życia pacjentów po jednostronnej orchidektomii z powodu nowotworu zarodkowego jądra jest potwierdzony w licznych badaniach.

Reasumując — prawidłowe stężenia androgenów są niezwykle ważne dla podtrzymania dobrostanu mężczyzny. Zdrowie, zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia, to pełny dobrostan fizyczny, psychiczny i społeczny.

Markery molekularne przerzutowania nowotworów ze szczególnym uwzględnieniem gruczołów dokrewnych

Katarzyna Wieczorek-Szukała

Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Przeważająca liczba śmiertelnych przypadków choroby nowotworowej wynika ze zdolności komórek nowotworu do przerzutowania do odległych narządów i odtwarzania guza u pacjentów. W przypadku raka tarczycy — najczęściej występującego nowotworu gruczołów dokrewnych — terapia z wykorzystaniem radioaktywnego jodu oraz miejscowa resekcja chirurgiczna guza przynoszą zwykle zadowalające rezultaty. Pomimo to, około 10–15% przypadków tego typu patologii wykazuje cechy agresywnych, inwazyjnych zmian.

Teorią wyjaśniającą przyczynę nabywania zdolności do tworzenia przerzutów przez łagodne komórki nowotworowe jest przemiana nabłonkowo-mezenchymalna (EMT, *Epithelial to Mesenchymal Transition*). Efektem tych zmian molekularnych jest obniżona adhezja, podwyższona migracja i inwazyjność komórek nowotworowych, indukcja oporności wielolekowej, a co za tym idzie, znacznie gorsze rokowania dla chorego. Dodatkowo w procesie angiogenezy, regulowanej przez szereg różnorodnych czynników jak VEGF, FGF, TGF- β czy metaloproteazy, guz zostaje odżywiany, a jego ukrwienie sprzyja przedostaniu się komórek nowotworowych do krwiobiegu i w konsekwencji powstawaniu przerzutów.

Progresja nowotworowa wynika z pojawienia się licznych przemian molekularnych i reorganizacji szlaków komórkowych. Dlatego też, potencjalne markery związane z przerzutowaniem można zakwalifikować do kilku charakterystycznych kategorii: czynników transkrypcyjnych lub mutacji kierujących komórki na drogę przemiany EMT (m.in. Snail czy mutacja BRAFV600E), czynników pro-angiogennych promujących wytwarzanie naczyń krwionośnych (m.in. VEGF-C i bFGF), enzymów proteolitycznych — jak MMP9 czy MMP13, a także białek adhezji powierzchniowej, które odgrywają istotną rolę w zasiedlaniu nowych nisz i tkanek (m.in. E-kadheryny czy selektyn).

Dodatkowo, nową grupę markerów przerzutowania stanowią mikroRNA (miRNA), biorące udział w regulacji ekspresji genów, m.in. miR-375, którego podwyższony poziom wykrywano w osoczu krwi pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy, czy też miR-10b wpływającego na wzrost inwazyjności komórek nowotworu trzustki. Należy podkreślić, że podobnie jak w przypadku markerów nowotworowych, których wykrywanie ma na celu zidentyfikowanie zmiany nowotworowej w jak najwcześniejszym stadium, nadal nie istnieje jeden, uniwersalny marker związany z tworzeniem prze-

rzutów. Coraz skuteczniejszym narzędziem screeningowym stają się szczególnie panele kilku czynników, których ekspresja może wskazywać na zdolność tworzenia metastaz z większą dokładnością i czułością, oraz eliminować wyniki fałszywie negatywne. Bez wątplenia jednak, odkrywane nowych markerów przewartowania jest niezwykle istotne i może się przyczynić do lepszego doboru skutecznej terapii przeciwnowotworowej i podwyższenia szans przeżycia pacjenta.

Rola chirurgii rekonstrukcyjnej w leczeniu skojarzonym pacjentek chorych na raka piersi

Marek Zadrozny

Klinika Chirurgii Onkologicznej i Chorób Piersi ICZMP, Łódź

Odjęcie gruczołu piersiowego, zwykle w połączeniu z interwencją w obrębie węzłów chłonnych pachowych, pozostaje podstawową metodą leczenia chirurgicznego u chorych z zaawansowanym rakiem piersi po indukcji chemicznej. Mastektomie wykonywane są również u chorych z rozległymi zmianami wewnątrzprzewodowymi oraz jako zabiegi profilaktyczne w przypadkach genetycznie uwarunkowanego raka piersi. Jednoczasowa bądź odroczone rekonstrukcja utraconej piersi jest ważnym elementem skojarzonego leczenia nowotworu tego narządu.

Zabiegi odtwórcze gruczołu piersiowego dzielimy na autologiczne, wykorzystujące tkanki własne chorej oraz z użyciem biomateriałów w postaci ekspanderów, ekspanderoprotez i silikonowych endoprotez definitywnych. Poprawę efektu kosmetycznego można osiągnąć dzięki transferom tkanki tłuszczowej.

Zabiegi autologiczne polegają na odtworzeniu piersi płatami skórno-tłuszczowymi, które mogą być uszypułowane bądź przeszczepione z wykorzystaniem technik mikrochirurgicznych. Najczęstszym zabiegiem autologicznym jest w ostatnim okresie rekonstrukcja sposobem TRAM z wykorzystaniem uszypułowanego płata z powłok brzusznych. Popularną metodą jest również technika LAID wykorzystująca mięsień najszerzy grzbietu. Przeszczepy odległe to przede wszystkim techniki freeTRAM oraz DIEP wymagające mikrozespolenia naczyń piersiowych wewnętrznych z szypułą naczyniową przeszczepianego płata.

Zabiegi rekonstrukcyjne mogą być wykonywane jednocześnie z amputacją lub po zakończeniu leczenia skojarzonego jako tzw. rekonstrukcje odroczone.

Prowadzony w Instytucie CZMP od blisko 20 lat program rekonstrukcji piersi wykazuje zdecydowaną przewagę zabiegów jednoczasowych nad odroczone. Rekonstrukcje jednoczasowe pozwalają osiągnąć lepszy efekt kosmetyczny przy zmniejszonym obciążeniu chorych kilkakrotnymi znieczuleniami ogólnymi. Charakteryzują się również mniejszym odsetkiem wczesnych i późnych powikłań pooperacyjnych. Są metodą z wyboru we wszystkich przypadkach tzw. rekonstrukcji profilaktycznych.

Guzy przysadki — algorytm postępowania

Wojciech Zgliczyński

Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

Gruczolaki przysadki to niezłośliwe, wolno rosnące nowotwory, wywodzące się z komórek gruczolowych przysadki, wykazujące najczęściej czynność hormonalną. Stanowią one bardzo zróżnicowaną grupę guzów okolicy siodła tureckiego, gdyż mogą przebiegać z nadczynnością przysadki (nadmierne wydzielanie PRL, GH, ACTH, gonadotropin i ich podjednostek oraz TSH), ale również mogą prowadzić do jej niedoczynności. Wykazują również zróżnicowanie pod względem wielkości, lokalizacji i naciekania struktur sąsiadujących oraz tempa wzrostu — inwazyjności. Mogą także różnić się ekspresją receptorów dopaminowych i somatostatynowych (łącznie z ich wszystkimi podtypami).

Wraz ze wzrostem dostępności badań obrazowych CUN zwiększa się odsetek przypadkowo ujawnianych zmian w przysadce — in-

cydentaloma. Ich występowanie szacuje się na około 15% ogólnej populacji, tj. osób bez jawnej symptomatologii zaburzeń endokrynnych. Wśród hormonalnie zweryfikowanych przypadków incydentaloma przysadki guzy typu prolaktynoma stanowią 12–18%, somatotropinoma 2–8%, a kortykotropinoma 1%. Przeważają stwierdzone mikrogruczolaki przysadki z reguły nie prowadzą do jej niedoczynności, w przeciwieństwie do makrogruczolaków, gdzie z taką możliwością należy się liczyć w 15–57%. W oparciu o te dane u pacjentów z przypadkowo wykrytym guzem przysadki, celem wykluczenia jego subklinicznej nadczynności, należy oznaczyć PRL i IGF-1. Możliwość niedoczynności przysadki należy brać pod uwagę jedynie u osób z guzem o średnicy > 10 mm (makrogruczolakiem). W tych przypadkach jako badanie przesiewowe należy oznaczyć w surowicy krwi stężenia: kortyzolu (8:00), FT4 i TSH, IGF-1, a u mężczyzn testosteronu.

Głównym celem w przypadku leczenia czynnych hormonalnie gruczolaków przysadki jest zahamowanie ich czynności hormonalnej, co w prolaktynoma poprawia czynność gonad, w akromegalii przywraca oczekiwaną długość życia i poprawia jego jakość, a w chorobie Cushinga istotnie zmniejsza śmiertelność. Kolejnym celem leczenia jest zmniejszenie wielkości guza, co powinno prowadzić do ustąpienia zaburzeń neurologicznych oraz poprawy czynności hormonalnej przysadki. W przypadku prolaktynoma najlepszą metodą leczenia jest zastosowanie agonistów dopaminy, a w pozostałych hormonalnie czynnych gruczolakach przysadki (wydzielających: GH, ACTH, gonadotropiny, TSH), łącznie z nieczynnymi hormonalnie makrogruczolakami przebiegającymi z zaburzeniami neurologicznymi, należy preferować leczenie operacyjne. Planując leczenie guza przysadki, należy pamiętać, aby jego skutki nie były gorsze od samej choroby. Dlatego też decyzję o wyborze odpowiedniego postępowania, jego wielkości i lokalizacji oraz spodziewanej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne (ekspresja odpowiednich receptorów).

Aspekty onkologiczne w akromegalii

Wojciech Zgliczyński

Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą spowodowaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH), najczęściej przez guz przysadki. Sporadycznie przyczyną może być nadmierne wydzielanie neurohormonu — somatoliberyny (GHRH) przez nowotwory neuroendokrynne — rakowiaki oskrzeli, guzy trzustki i grasicy. Rozpatrując onkologiczne aspekty choroby należy brać pod uwagę z jednej strony zróżnicowany pod względem inwazyjności i złośliwości charakter gruczolaków przysadki i guzów neuroendokrynnych wywołujących chorobę, a z drugiej strony skutki oddziaływania wysokich stężeń GH i czynników wzrostowych (IGF-1) na organizm w postaci zwiększonej predyspozycji do nowotworzenia czy przyspieszenia wzrostu nowotworów łagodnych i złośliwych.

Somatotropowe gruczolaki przysadki w większości przypadków występują sporadycznie, rozpoznawane są w 4–5 dekadzie życia, mają łagodny przebieg z powolnym wzrostem i rzadkim naciekaniem struktur sąsiednich, a w badaniach mikroskopii elektronowej wykazują gęsty rozkład ziarnistości cytoplazmatycznych. Ostatnio coraz częściej zwraca się uwagę na występowanie somatotropinoma u osób młodych, u których choroba przebiega w sposób dynamiczny z naciekaniem otoczenia siodła tureckiego i często związana jest z takimi zespołami genetycznymi, jak: MEN-1 (mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typ 1), rodzinne izolowane gruczolaki przysadki (FIPA), zespół Carneya, zespół McCune'a i Albrighta, guz chromochłonny (przywzójak). W tych przypadkach obraz mikroskopii elektronowej wykazuje rzadkie rozłożenie ziarnistości cytoplazmatycznych w komórkach guza. Z reguły nowotwory te odporne są na konwencjonalne stosowanie analogów somatostatyn, dlatego też ich leczenie winno być bardziej agresywne niż w przypadkach sporadycznego występowania somatotropinoma.

Zwiększona stymulacja GH i IGF-1 tkanek i narządów u chorych z akromegalią prowadzi do rozwoju wielu powikłań ogólnoustrojowych wpływających na jakość i długość życia. W akromegalii częściej stwierdza się wole guzkowe (65%), w 15% nadczynne, oraz łagodny przerost prostaty.

Ryzyko nowotworzenia u akromegalików jest 1,5–4 krotnie większe niż w populacji ogólnej, a nowotwory są przyczyną zgonu 15–24%, w tym znacząco częściej dotyczy to chorych z długoletnią niekontrolowaną akromegalią. Chorzy na akromegalię częściej niż populacja ogólna zapadają na raka tarczycy (1,2–5,6%), polipy jelita grubego (13–45%) i raka jelita grubego (4–5%). Istotnie zwiększa się ryzyko raka piersi.

W podsumowaniu należy podkreślić, że akromegalia jest jednym ze schorzeń endokrynologicznych, w którym aspekty onkologiczne odgrywają wyjątkowo dużą rolę.

Choroba Cushinga — czy cewnikowanie zatok skalistych dolnych powinno być standardem diagnostycznym

Grzegorz Zieliński

Klinika Neurochirurgii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

Choroba Cushinga (CD) to przewlekła, zagrażająca życiu hiperkortyzolemia spowodowana przez gruczolak przysadki wydzielający kortykotropinę (ACTH). Leczeniem z wyboru pozostaje selektywna neurochirurgiczna resekcja guza. Przedoperacyjna diagnostyka CD opiera się na interpretacji obrazu klinicznego, wyników badań biochemicznych oraz obrazowania przysadki metodą rezonansu magnetycznego (MR). U około 50% chorych guz przysadki jest mikrogruczolakiem i jego uwidocznienie w badaniach obrazowych jest bardzo trudne. W takich przypadkach kwalifikacja do leczenia neurochirurgicznego jest kontrowersyjna i wymaga potwierdzenia przysadkowego źródła wydzielania ACTH. Jedyną metodą umożliwiającą to jest obustronne cewnikowanie zatok skalistych dolnych (BIPSS). W pracy przedstawiono własne doświadczenie z zastosowaniem badania BIPSS w przypadkach hiperkortyzolemii ACTH-zależnej ze szczególnym uwzględnieniem kwalifikacji pacjentów, techniki przeprowadzania badania oraz interpretacji uzyskanych wyników i występowania możliwych powikłań. Wstępne obserwacje i uzyskane wyniki przeprowadzonych badań pozwalają rekomendować badanie BIPSS jako standard diagnostyczny w chorobie Cushinga.

Rak kory nadnercza w oparciu o doświadczenia własne Katedry i Kliniki Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Agnieszka Zwolak, Ewa Tywanek, Maria Kurowska, Ewa Kiszczak-Bochyńska, Mariusz Kowalczyk, Beata Matyjaszek-Matuszek, Joanna Malicka, Ewa Obel, Monika Lenart-Lipińska, Jerzy S. Tarach
Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny, Lublin

Wstęp. Rak kory nadnercza jest rzadko występującym nowotworem złośliwym układu endokrynnego, o średniej częstości występowania około 1–2 przypadki/milion/rok. Rokowanie pacjenta z rozpoznaniem guzem zależy od kilku czynników, z których za najważniejsze uważa się zaawansowanie raka w chwili rozpoznania oraz sposób jego leczenia. Wiek pacjenta, znaczne rozmiary guza oraz czynność hormonalna również wiążą się z gorszym rokowaniem.

Materiał i metody: W niniejszej pracy zebrano dane dotyczące 12 pacjentów z rakiem kory nadnercza leczonych w Katedrze i Klinice Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w latach 2007–2017. Przeanalizowano dane dotyczące wieku pacjentów w chwili rozpoznania, obrazu klinicznego, rozmiarów guza, stopnia jego zaawansowania, rodzaju i doszczętności wykonanego zabiegu operacyjnego, leczenia adiuwantowego oraz wpływ tych czynników na rokowanie i przeżycie chorych.

Wyniki: W grupie pacjentów objętych obserwacją 2/3 stanowiły kobiety, 1/3 mężczyźni. W chwili rozpoznania, u większości pacjentów rozmiar guza wynosił ponad 6 cm, u 38% ponad 10 cm. W 58% zmiana była zlokalizowana lewostronnie, w pozostałych 42% po stronie prawej. Wśród dolegliwości zgłaszanych przez naszych pacjentów najwcześniejszymi były objawy brzuszne związane w masą guza, tj. odczucie pełności i rozpierania w obrębie jamy brzusznej oraz ogólne objawy choroby nowotworowej. W 56% przypadków stopień zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania oceniono na postać zlokalizowaną (I i II st. wg klasyfikacji MacFarlane'a), 34% regionalną (III st. wg klasyfikacji MacFarlane'a) oraz 10% przerzutową (IV st. wg klasyfikacji MacFarlane'a). U 25% chorych odnotowano aktywność hormonalną guza, pod postacią hiperkortyzolemii oraz wirylizacji. Przeżywalność ściśle korelowała z zaawansowaniem nowotworu w chwili rozpoznania. Wszyscy byli leczeni operacyjnie, w 85% przypadków była to laparotomia klasyczna, w 15% laparoskopowa. U wszystkich chorych prowadzono leczenie mitotanem, dawki leku dostosowywano w zależności od stanu klinicznego, stopnia zaawansowania oraz oznaczeń stężenia leku we krwi. W przypadku progresji choroby obserwowano w pierwszej kolejności wznowę miejscową z naciekaniem narządów sąsiednich, a następnie przerzuty do wątroby, kości i płuc. Dwóch z 12 Chorych z powodu progresji otrzymało adiuwantową chemioterapię systemową (etopozyd, doksorubicyna i cisplatyna). Śmiertelność w obserwowanej grupie w okresie 10 lat wyniosła 33%.

Wnioski: Rak kory nadnercza jest złośliwym, rzadko występującym nowotworem, często rozpoznawanym w zaawansowanym stadium, ze względu na skąpoobjawowy przebieg na początku choroby. Do najważniejszych czynników rokowniczych należą: rozmiary guza, stan zaawansowania w chwili rozpoznania, zakres oraz doszczętność zabiegu operacyjnego. W oparciu o doświadczenia własne należy podkreślić istotne znaczenie wczesnego wykrywania i leczenia raka kory nadnercza, w tym wczesnego zastosowania mitotanu, co znacząco poprawia rokowanie u tych chorych.