

# Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego

Redakcja:

**Krzysztof Herman, Michał Jarząb**

Zespół autorski:

**Krzysztof Herman, Michał Jarząb, Agnieszka Fijolek-Warszewska,  
Daria Handkiewicz-Junak, Barbara Jarząb,  
Andrzej Kawecki, Maciej Krzakowski, Grzegorz Luboiński,  
Włodzimierz Olszewski, Wojciech Wysocki**

---

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zasady te powinny być jednak interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji obowiązującym w Polsce. W przypadku wątpliwości należy się upewnić co do aktualnych możliwości refundacji poszczególnych procedur.

## Spis treści

Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego — omówienie .....	387
Definicja .....	387
Patomorfologia .....	387
Epidemiologia i etiopatogeneza .....	388
Nowotwory tarczycy .....	389
Diagnostyka .....	389
Ocena zaawansowania .....	390
Leczenie .....	390
Leczenie chirurgiczne .....	390
Leczenie jodem promieniotwórczym .....	394
Hormonalne leczenie L-tyroksyną .....	396
Radioterapia .....	397
Chemioterapia .....	397
Monitorowanie po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów .....	397
Rak rdzeniasty tarczycy .....	399
Rak nisko zróżnicowany i niezróżnicowany (anaplastyczny) tarczycy .....	400
Pierwotny chłoniak tarczycy .....	400
Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego .....	402
Definicja .....	402
Patomorfologia .....	402
Diagnostyka .....	403
Diagnostyka laboratoryjna .....	403
Diagnostyka obrazowa .....	404
Ocena zaawansowania .....	405
Obraz kliniczny .....	405
Leczenie .....	409
Leczenie chirurgiczne .....	409
Leczenie analogami somatostatyny .....	412
Leczenie radioizotopowe .....	413
Chemioterapia i leczenie celowane .....	413
Inne nowotwory układu wydzielania wewnętrznego .....	416
Nowotwory neuroendokrynne płuc .....	416
Nowotwory nadnerczy .....	416
Nowotwory przytarczyc .....	417
Gruczolaki przysadki .....	418

## Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego — omówienie

### Definicja

Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego (endokryne) stanowią grupę rozrostowych chorób związanych z zespołami nadmiernego wydzielania różnych substancji hormonalnych. Do wspomnianej grupy chorób zalicza się nowotwory wywodzące się z:

- komórek pęcherzykowych tarczycy, komórek gruczolowych przystarczyc i kory nadnerczy (gruczolaki i raki);
- komórek neuroendokrynych przysadki (gruczolaki i — bardzo rzadko — raki), komórek C tarczycy (rak rdzeniasty tarczycy) oraz rdzenia nadnerczy (guzy chromochłonne łagodne i złośliwe), komórek tzw. rozproszonego układu endokrynnego (DES, *diffuse endocrine system*) w obrębie układu pokarmowego (guzy neuroendokryne trzustki i innych części układu pokarmowego — w tym guzy dawniej określane jako rakowiaki) i oddechowego (rakowiaki typowe i atypowe, drobnokomórkowy rak i wielkokomórkowy rak neuroendokryny) oraz w innych lokalizacjach (np. grasica, jajnik i jądro).

Nowotwory wewnątrzwydzielnicze bardzo często są nowotworami łagodnymi (guzy przysadki, przeważająca część guzów kory i rdzenia nadnerczy, większość guzów tarczycy) lub guzkami hiperplastycznymi (guzki tarczycy). Nadmierna i niekontrolowana czynność hormonalna (w przysadce również ucisk na okoliczne struktury — siodło tureckie, skrzyżowanie nerwów wzrokowych) oraz skłonność do naciekania miejscowego wiąże się z poważnymi objawami. Przynajmniej połowa nowotworów endokrynych (łagodne i złośliwe) nie wykazuje czynności hormonalnej, ale często zachowują wrażliwość na bodźce hormonalne (podczas transformacji złośliwej niektóre, zwłaszcza niżej zróżnicowane, tracą hormonowrażliwość).

### Patomorfologia

Badanie mikroskopowe ma ograniczoną wartość w ocenie nowotworów endokrynych, ponieważ nie istnieje ścisła zależność między obrazem morfologicznym a biologią nowotworu. W rutynowym badaniu patomorfologicznym często nie można odróżnić zmian łagodnych od złośliwych. Jednoznacznym wskaźnikiem złośliwości jest przede wszystkim obecność przerzutów, a naciekanie otaczających tkanek nie zawsze stanowi wykładnik złośliwości (naciekanie jest dość częste w wykrywanych stosunkowo późno hormonalnie nieczynnych gruczolakach przysadki — zwłaszcza prolaktynowych i somatotropinowych). Koniecznym elementem badania patomorfologicznego jest stosowanie metod immunohistochemicznych, które pozwalają między innymi na potwierdzenie neuroendokrynnego charakteru guza (barwienie na obecność chromograniny i synaptofizyny). Potwierdzenie cech neuroendokrynności może również wymagać oceny ultrastrukturalnej (potwierdzenie obecności neuroendokrynych ziarnistości), co dotyczy szczególnie nowotworów o niskim zróżnicowaniu. Zastosowanie metod immunohistochemicznych w mikroskopii świetlnej lub elektronowej jest również konieczne dla określenia aktywności wydzielniczej komórek nowotworów [np. reakcje z przeciwciałami przeciw wydzielanym hormonom w gruczolakach przysadki lub przeciw parathormonowi (PTH) w raku przystarczyc]. Badanie cytologiczne materiału uzyskanego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) umożliwia wstępne rozpoznanie, a ocena cytologiczna ma również zastosowanie w diagnostyce przerzutów (np. w wątrobie).

## Epidemiologia i etiopatogeneza

Złośliwe nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego są stosunkowo rzadkimi jednostkami chorobowymi, jednak rak tarczycy należy do dziesięciu najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce. Rocznie jest zgłaszanych około 1900 zachorowań na raka tarczycy (kod wg ICD: C73), około 150 zachorowań na raka w obrębie nadnerczy (C74) oraz mniej niż 100 przypadków pozostałych złośliwych nowotworów narządów wydzielania wewnętrznego (C75). Na podstawie szacunków RARECARE (program optymalizacji danych epidemiologicznych w nowotworach rzadkich — [www.rarecare.eu](http://www.rarecare.eu)) złośliwe nowotwory „dużych” gruczołów wydzielania wewnętrznego (ICD C73–C75.1) występują z częstością  $4,1/10^5$ , a nowotwory neuroendokrynne (w tym guzy trzustki i rak rdzeniasty tarczycy, ale nie nowotwory płuca) są rozpoznawane z częstością  $2,5/10^5$ . Nowotworów płuca nie wlicza się do wspomnianej klasyfikacji, gdyż drobnokomórkowy rak płuca (formalnie należący do omawianej kategorii — częstość  $7,7/10^5$ ) różni się znacznie klinicznym charakterem od pozostałych nowotworów endokrynnych. Najczęstszym nowotworem gruczołów wydzielania wewnętrznego jest rak tarczycy ( $3,6/10^5$ ), przy czym dominuje rak brodawkowaty ( $\geq 2/10^5$ ). Poza rakiem tarczycy i guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego częstość występowania żadnego nowotworu układu wydzielania wewnętrznego nie przekracza  $1/10^5$ . Wszystkie nowotwory układu endokrynnego spełniają definicję nowotworu rzadkiego (tj. charakteryzującego się częstością występowania nieprzekraczającą  $6/10^5$ ).

Część nowotworów endokrynnych jest uwarunkowana genetycznie, co dotyczy głównie raka rdzeniastego tarczycy (25% raków tarczycy) i guzów chromochłonnych nadnerczy (10–30%). Wspomniana zależność jest rzadsza w nowotworach przytarczyc (5%). Charakterystyczna dla zespołów dziedzicznych jest wielogruczowa predyspozycja do nowotworzenia (MEN, *multiple endocrine neoplasia*). Najbardziej znanymi zespołami gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej są:

- MEN1 (choroba Wermera — gruczolaki lub hiperplazja przytarczyc, niezłośliwe i złośliwe guzy neuroendokrynne trzustki i przewodu pokarmowego oraz gruczolaki przysadki, rzadziej guzy innych gruczołów) wywołany mutacją zarodkową genu *menin*;
- MEN2A (choroba Sipple'a — rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny, hiperplazja przytarczyc) spowodowany przez zarodkowe mutacje protoonkogenu *RET* w części genu kodującej domenę cysteinową;
- MEN2B (rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny, mnogie nerwiaki) związany z mutacją genu *RET918*.

Niektóre inne dziedziczne zespoły nowotworowe także obejmują guzy układu wewnątrzwydzielniczego (głównie guzy neuroendokrynne). Guzy chromochłonne mogą występować w zespole von Hippa i Lindaua (VHL), oprócz raka nerki i naczynek zarodkowych siatkówki oraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN), który jest wywołany mutacją genu *VHL*, w dziedzicznym zespole przyzwojaków i guzów chromochłonnych w związku z mutacją genów *SDHB-D* i w nerwiakowłókniakowatości typu 1 (NF1) związanej z mutacją genu *NF1*. Guzy neuroendokrynne trzustki i innych narządów układu pokarmowego są rzadko spotykane w zespołach VHL i NF1.

## Nowotwory tarczycy<sup>1</sup>

### Diagnostyka

Wskazaniami do badania ultrasonograficznego (USG) tarczycy są:

- wyczuwalny guzek tarczycy lub powiększenie tarczycy (wole) albo guzek tarczycy uwi-doczniony w innych badaniach obrazowych (na szczególną uwagę zasługuje wystąpienie guzka przed 20. rż. lub po 60. rż.);
- powiększenie węzłów chłonnych szyi bez związku z infekcją;
- rodzinny wywiad dotyczący raka tarczycy;
- ekspozycja szyi na promieniowanie jonizujące w wywiadzie.

Badania USG tarczycy nie wykonuje się w ramach profilaktyki przesiewowej (w tym u osób bez powyższych wskazań).

Wskazaniem do wykonania BAC pod kontrolą USG jest obecność guzka (potwierdzona zmiana ogniskowa w USG) o średnicy > 1 cm lub > 5 mm przy obecności dodatkowych czynników ryzyka złośliwości. W obrazie USG istotnie podejrzane są zmiany lite hipoechogeniczne, z mikrozwapnieniami, asymetryczne i o nieregularnych granicach lub ze wzmożonym i chaotycznym przepływem krwi. W guzkach mniejszych niż 5 mm BAC nie jest wskazana. Od BAC można odstąpić w przypadku guzków o charakterze torbieli prostej, zmian homogennych drobnotorbielowatych (gąbczastych) izoechogenicznych lub guzków autonomicznych potwierdzonych w badaniu scyntygraficznym, przy nieobecności innych czynników ryzyka. Jeżeli w tarczycy jest więcej zmian (wole guzkowe), to dopiero ujemny wynik w przynajmniej 3–4 guzkach stanowi wystarczające wykluczenie ryzyka wola złośliwego, a każdy guzek > 4 cm powinien być poddany biopsji. Jeżeli guzki są mnogie i podobne do siebie oraz nie wykazują cech złośliwości, to dopuszczalne jest wykonanie BAC największego spośród nich. Jeżeli guzkowi towarzyszy obecność podejrzanego węzła chłonno-ego szyi, to należy także wykonać BAC.

Na podstawie aktualnych zaleceń wynik BAC tarczycy powinien się mieścić w 1 z 6 następujących klas:

#### 1. Zmiana łagodna

Ryzyko złośliwości jest minimalne (guzek hiperplastyczny lub koloidowy, wole guzkowe lub limfocytarne, podostre zapalenie tarczycy).

#### 2. Podejrzenie nowotworu pęcherzykowego (PNP)

Diagnoza stawiana w przypadkach gdy patolog przewiduje konieczność postępowania operacyjnego w celu uzyskania materiału i różnicowania między gruczolakiem i rakiem pęcherzykowym tarczycy. Należy jednak pamiętać, że ryzyko ujawnienia złośliwości w Polsce wynosi nie więcej niż 10–15%, a 25% przypadków PNP nie jest nawet nowotworem łagodnym. W guzkach pęcherzykowych o średnicy > 2 cm (szczególnie > 3–4 cm) leczenie operacyjne jest optymalną drogą ustalenia charakteru guzka. W guzkach o średnicy < 1–2 cm oraz niektórych < 3–4 cm przy nieobecności cech ryzyka klinicznego rezygnacja z operacji i podjęcie postępowania zachowawczego są dozwolone pod warunkiem starannego monitorowania klinicznego i USG. Jeżeli w BAC postawiono podejrzenie nowotworu oksyfilnego (wariant oksyfilny nowotworu pęcherzykowego), to leczenie operacyjne należy rozważyć ze względu na ryzyko ujawnienia raka (przynajmniej 15%). Leczenie operacyjne powinno zawsze obejmować wycięcie całego płata, w którym podejrzewa się obecność nowotworu pęcherzykowego.

<sup>1</sup>Opracowano na podstawie rekomendacji „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy” (pod red. B. Jarzab i wsp.) przygotowanych przez Polską Grupę Nowotworów Endokrynnych oraz zatwierdzonych przez Komitet Naukowy Konferencji „Rak Tarczycy 2010” [Jarzab B. i wsp. (red.), 2010].

Zakres operacji drugiego płuca zależy od obecności guzków/zmian ogniskowych. W razie obecności zmian ogniskowych w drugim płacie wskazane jest całkowite wycięcie tarczycy lub przynajmniej subtotalne wycięcie drugiego płuca.

### 3. Zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona

Zmiana pęcherzykowa nieokreślona jest kategorią z wykluczenia, w której zawierają się obrazy cytologiczne BAC tarczycy, które nie wypełniają kryteriów kategorii „podejrzanie nowotworu pęcherzykowego”. Ryzyko złośliwości w Polsce dla tej kategorii nie przekracza 5%. Opisana sytuacja nie jest wskazaniem do operacji, ale wymaga powtórzenia BAC po 6–24 miesiącach (najczęściej 12 miesięcy).

### 4. Podejrzanie złośliwości

Kategoria polega na ujawnieniu cech morfologicznych nowotworu złośliwego, ale bez spełnienia wszystkich kryteriów rozpoznania (ryzyko złośliwości > 30–50%). W opisanej sytuacji podejrzenie raka brodawkowatego najczęściej dotyczy wariantu pęcherzykowego. Podejrzeniu raka rdzeniastego powinno towarzyszyć oznaczenie kalcytoniny we krwi (stężenie podstawowe > 100 pg/ml umożliwi rozpoznanie raka rdzeniastego tarczycy z wysokim prawdopodobieństwem). Podejrzenie chłoniaka w tarczycy powinno prowadzić do powtórzenia BAC w ośrodku mogącym wykorzystać metody immunohistochemiczne lub cytometrię przepływową.

### 5. Nowotwór złośliwy

Kategoria obejmuje rozpoznanie raka brodawkowatego, rdzeniastego, anaplastycznego i przerzutu lub chłoniaka. Rak rdzeniasty, przerzut innego nowotworu i chłoniak wymagają wykonania badania immunohistochemicznego.

### 6. Biopsja niediagnostyczna

W przypadku niediagnostycznej BAC decyzja opiera się na klinicznej ocenie i wymaga niekiedy powtórzenia badania oraz obserwacji (wyniki niediagnostyczne częste w zapaleniach tarczycy lub torbielach prostych).

## Ocena zaawansowania

Ocenę zaawansowania raka tarczycy prowadzi się na kolejnych etapach diagnostyki i leczenia, przedoperacyjnie (cTNM), pooperacyjnie na podstawie badania patomorfologicznego (pTNM) oraz po rozszerzonej diagnostyce metodami medycyny nuklearnej i diagnostyki obrazowej, po przeprowadzeniu leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym i uwzględnieniu wyników scyntygrafii (yTNM). Ze względu na zmiany w klasyfikacji TNM należy podawać wersję, która posłużyła do ustalenia stopnia zaawansowania. Obecnie obowiązuje 7. wydanie klasyfikacji UICC z 2009 roku (tab. 1, 2).

## Leczenie

### Leczenie chirurgiczne

W ramach przedoperacyjnej oceny zaawansowania u chorego z rozpoznaniem lub podejrzanym rakiem tarczycy należy wykonać badanie USG szyi i węzłów chłonnych oraz BAC, ocenę stężenia kalcytoniny w surowicy i badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej w dwóch projekcjach. W celu oceny stanu hormonalnego i ryzyka powikłań należy także oce-

**Tabela 1. Klasyfikacja zaawansowania raka tarczycy (na podstawie: Sobin L. i wsp., 2010)**

<b>T — ognisko pierwotne</b>	
Tx	Brak oceny ogniska pierwotnego
T0	Nieobecne ognisko pierwotne
T1	Ognisko pierwotne $\leq 2$ cm
T1a	Ognisko pierwotne $< 1$ cm
T1b	Ognisko pierwotne 1–2 cm
T2	Ognisko pierwotne $\geq 2$ cm, ale $< 4$ cm bez przekraczania torebki tarczycy
T3	Ognisko pierwotne $\geq 4$ cm lub nieznaczne naciekanie ognisk nowotworowych poza torebkę tarczycy
T4	Rozległe naciekanie przez utkanie raka struktur sąsiednich
T4a	Rozległe naciekanie przez utkanie raka struktur sąsiednich (krtień, tchawica, przełyk, nerw krtaniowy wsteczny)
T4b	Ognisko pierwotne rozległe naciekające kręgosłup lub duże lokalne naczynia krwionośne
<b>N — węzły chłonne</b>	
Nx	Brak oceny węzłów chłonnych
N0	Nieobecne przerzuty w węzłach chłonnych
N1	Przerzuty raka w regionalnym układzie chłonnym
N1a	Przerzuty w węzłach chłonnych przedziału centralnego (przedtchawicze, okołotchawicze, przedkrtaniowe)
N1b	Przerzuty w chłonnych węzłach szyjnych bocznych, zagardłowych i górnego śródpiersia
<b>M — przerzuty w odległych narządach</b>	
M0	Nieobecne przerzuty w odległych narządach
M1	Obecne przerzuty w odległych narządach

nić stężenie tyreotropiny (TSH), wapnia zjonizowanego oraz wykonać badanie laryngologiczne. Ocena obecności przerzutów odległych w innych badaniach obrazowych jest konieczna tylko w razie wskazań klinicznych. Badanie komputerowej tomografii (KT) nie jest wskazane przedoperacyjnie w każdym przypadku raka tarczycy, natomiast badanie KT szyi i górnego śródpiersia wykonuje się w celu oceny operacyjności (podejrzanie raka w stopniu T4 lub N1b lub M1). W przypadku raków zróżnicowanych wskazane jest wykonywanie badania KT bez kontrastu jodowego, jeżeli scyntygrafia lub leczenie  $^{131}\text{I}$  będzie prowadzone w ciągu najbliższych 3 tygodni. Jeżeli przedoperacyjnie rozpoznano raka anaplastycznego, chłoniaka lub przerzut innego nowotworu, przed podjęciem leczenia operacyjnego konieczne są dalsza diagnostyka i wielodyscyplinarna decyzja kliniczna.

U chorych z rozpoznaniem raka tarczycy należy dążyć do wykonywania zabiegu pierwotnego wycięcia całego gruczołu tarczowego. Operację całkowitego wycięcia tarczycy z powodu

**Tabela 2. Stopnie zaawansowania (zróżnicowany rak tarczycy) (na podstawie AJCC Cancer Staging Handbook, 2010)**

Stopień	T	N	M
<b>Chorzy w wieku &lt; 45 lat</b>			
Stopień I	0–4	0–1	0
Stopień II	0–4	0–1	1
<b>Chorzy w wieku ≥ 45 lat</b>			
Stopień I	1	0	0
Stopień II	2	0	0
Stopień III	3	0	0
	1–3	1a	0
Stopień IVA	4a	0–1	0
	1–3	1b	0
Stopień IVB	4b	0–1	0
Stopień IVC	1–4	0–1	1

raka powinno się wykonywać tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach, które dysponują odpowiednim doświadczeniem i zapleczem diagnostycznym (przynajmniej 50 operacji w ciągu roku). Wycięcie węzłów centralnych szyi z powodu raka tarczycy powinno obejmować węzły grupy VI (przedział środkowy szyi — węzły przedkrtaniowe, przedtchawicze, okołotchawicze i okołotarczycowe), co zmniejsza ryzyko nawrotu choroby i wpływa na znaczące zmniejszenie pooperacyjnego stężenia tyreoglobuliny. Węzły chłonne śródpiersia wycina się w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia przerzutów (nie ma wskazań do operacji elektrywnych). Jeżeli są cechy zajęcia wspomnianej grupy węzłowej lub węzłów bocznych szyi, to operacja ma charakter interwencji leczniczej i jest bezwzględnie wskazana przy każdym zaawansowaniu guza pierwotnego. Jedno- lub obustronne wycięcie węzłów bocznych szyi (zmodyfikowana limfadenektomia — bez wycięcia żyły szyjnej, mięśnia mostkowo-obojęzyczkowo-sutkowego i nerwu XI) jest wskazana wtedy, gdy palpacyjnie lub w USG stwierdza się powiększenie węzłów chłonnych wskazujące na obecność przerzutów lub wynik biopsji węzłów bocznych szyi jest dodatni. Wtórny zabieg całkowitego wycięcia tarczycy jest wskazany w każdym przypadku raka tarczycy rozpoznanego po pierwotnej operacji o mniejszym zakresie niż całkowite lub prawie całkowite wycięcie tarczycy. Od reoperacji można odstąpić, jeżeli wcześniej wykonano operację całkowitego wycięcia płata z cieśnią lub subtotałnego wycięcia obu płatów tarczycy, a rozpoznanie pooperacyjne wskazuje na jednoogniskowego raka brodawkowego o średnicy  $\leq 1$  cm (pT1a), nie ma przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych oraz przeprowadzono staranne badanie patomorfologiczne materiału pooperacyjnego w celu wykluczenia wzrostu wielogniskowego. Podobna zasada może dotyczyć minimalnie inwazyjnego raka pęcherzykowego. Od reoperacji należy także odstąpić w przypadku raka o wyższym stopniu zaawansowania, jeżeli dostępne dane kliniczne wskazują, że przeprowadzenie operacji radykalnej nie jest możliwe (szczególnie w rakach niskozróżnicowanych i niezróżnicowanych).



Ocena radykalności zabiegu opiera się na łącznej interpretacji pooperacyjnego badania patomorfologicznego i USG, pooperacyjnej scyntygrafii szyi oraz badania stężenia tyreoglobuliny (badania wykonane nie wcześniej niż 1–2 miesiące po operacji, a do scyntygrafii szyi oraz oceny stężenia Tg konieczna jest stymulacja TSH).

Pooperacyjne rozpoznanie mikroskopowe pojedynczego niewielkiego przerzutu węzłowego (< 1 cm, bez naciekania torebki) nie musi stanowić wskazania do wtórnej limfadenektomii, jeżeli nie ma innych jawnych klinicznie przerzutów i istnieje możliwość leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym. W rakach zróżnicowanych poszerzone zabiegi resekcyjne należy wykonywać w przypadku stwierdzenia nacieku sąsiednich narządów (tchawica, przełyk, naczynia krwionośne), jeżeli istnieje szansa kompletnego wycięcia guza (tzw. resekcja R0).

W pooperacyjnym raporcie patomorfologicznym powinno się uwzględnić rodzaj materiału operacyjnego (zgodny z zakresem przeprowadzonego zabiegu) wraz z informacją na temat utrwalenia, stanu (uszkodzenia zamierzone i niezamierzone) i oznaczeń topograficznych, a także rozpoznanie histologiczne z określeniem typu mikroskopowego zmiany oraz dane na temat lokalizacji guza, wymiarów guza (konieczne 3 wymiary) i wyglądu makroskopowego, wyglądu mięszu poza guzem, obecności i stanu torebki guza, obecności i skali angioinwazji (liczba zajętych), naciekania tkanek otaczających tarczycę, radykalności zabiegu (w tym stan marginesów oznaczonych tuszem), wieloogniskowości zmian guzowatych i zmian patologicznych w utkaniu tarczycy poza guzem (obecność, liczba i zmiany w przytarczycach, liczba i wielkość węzłów chłonnych oraz — w przypadku obecności przerzutów — wymiary przynajmniej największego węzła z przerzutem) oraz opis tkanek pozatarczycowych.

Do najczęstszych powikłań po leczeniu operacyjnym należą porażenie nerwu krtaniowego wstecznego i niedoczynność przytarczyc. Badanie laryngologiczne powinno się wykonać przed każdą operacją i po zabiegu w celu oceny funkcji strun głosowych i wskazań do leczenia powikłania. W razie stwierdzenia porażenia konieczna jest rehabilitacja foniatryczna, a w trwałych powikłaniach należy rozważyć zabiegi łagodzące. W bezpośrednim okresie pooperacyjnym konieczne jest monitorowanie stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy (ocena funkcji przytarczyc). Jeżeli niedoczynność przytarczyc trwa dłużej niż kilka dni po operacji, to nasilenie powinno się ocenić, wykonując rozszerzone badania (stężenie wapnia, fosforu nieorganicznego i PTH w surowicy). Należy dobrać dawkę aktywnych pochodnych witaminy D oraz wdrożyć suplementację węglanem wapnia (dobowa podaż przynajmniej 1 g wapnia elementarnego) i dietę niskofosforanową. Przemijająca niedoczynność przytarczyc trwa na ogół 1–6 miesięcy, ale może ustąpić nawet później (1–2 lata) — ocenę wskazań do kontynuacji leczenia aktywnymi pochodnymi witaminy D i węglanem wapnia należy ponowić po upływie 6 i 12 oraz 24 miesięcy od operacji. Leczenie niedoczynności przytarczyc powinno się monitorować oznaczeniami stężenia wapnia lub wapnia zjonizowanego i fosforu oraz oznaczeniami dobowego wydalania wapnia z moczem. Dla zabezpieczenia chorego przed tężyczką bezpieczny zakres dobowej kalciurii w czasie leczenia aktywnymi pochodnymi witaminy D wynosi około 5,5–7 mmol (220–280 mg). Wyższe stężenie wydalania wapnia wymaga zmniejszenia dawki aktywnej pochodnej witaminy D i/lub wapnia lub, w przypadku współistnienia samostnej hiperkalciurii, dołączenia niewielkiej (12,5 mg) dawki hydrochlorotiazidu. Oznaczenie stężenia PTH w przebiegu monitorowania pozwala odróżnić niedoczynność przytarczyc od innych przyczyn hipokalcemii (prawidłowa wartość wiąże się ze stopniowym zmniejszaniem dawek substytucyjnych).

## Leczenie jodem promieniotwórczym

Celem leczenia jodem promieniotwórczym  $^{131}\text{I}$  jest radykalne postępowanie uzupełniające lub paliatywne — zniszczenie resztek tarczycy pozostałych po wycięciu (ablacja tarczycy) oraz pozostałych mikroognisk raka w łożu tarczycy i węzłach chłonnych lub przerzutów odległych. Wskazania do leczenia  $^{131}\text{I}$  istnieją tylko u chorych na zróżnicowane raki tarczycy (nie ma wskazań w raku anaplastycznym i rdzeniastym).

Leczenie uzupełniające  $^{131}\text{I}$  dotyczy chorych operowanych radykalnie, u których po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym nie stwierdza się cech choroby nowotworowej. Cele postępowania to ablacja resztkowych komórek tarczycy pozostałych po leczeniu operacyjnym oraz sterylizacja ewentualnych mikroognisk raka, których nie stwierdza się podczas wykonywania innych badań. Ważnym efektem terapii jest umożliwienie dokładnego monitorowania dalszego przebiegu choroby za pomocą oznaczania tyreoglobuliny. Leczenie uzupełniające jest konieczne u wszystkich chorych na raka brodawkowego i raka pęcherzykowego w stadium pT3–4N0 oraz u wszystkich chorych w stadium N1 — niezależnie od wielkości guza pierwotnego — po wcześniejszym całkowitym wycięciu tarczycy. Doświadczenie polskich ośrodków przemawia za rutynowymi wskazaniami do leczenia także u chorych na raka T1b–T2NOMO, ale skuteczności jeszcze jednoznacznie nie udowodniono (jednak według autorów polskich rekomendacji niedostateczna liczba badań porównawczych dokumentujących skuteczność leczenia  $^{131}\text{I}$  w omawianej grupie wynika z przekonania o korzystnym działaniu oraz ze względów etycznych uniemożliwia podjęcie kontrolowanych badań klinicznych). U chorych w stadium T1b–T2NOMO można odstąpić od leczenia izotopowego po całkowitym wycięciu tarczycy w przypadku nieobecności przerzutów w węzłach chłonnych na podstawie wyniku biopsji śródoperacyjnej, jeżeli nie obserwuje się znaczącej jodochwytności w łożu tarczycy, a stężenie tyreoglobuliny po stymulacji TSH jest mniejsze niż 1–2 ng/ml. U chorych na raka T1aNOMO, którzy cechują się bardzo małym ryzykiem wznowy, leczenie nie jest wskazane (możliwe w przypadku konieczności wykluczenia mikroprzerzutów w węzłach chłonnych i odległych narządach oraz zamiaru uzyskania maksymalnego wzrostu dokładności dalszego monitorowania choroby). Leczenie  $^{131}\text{I}$  może stanowić uzupełnienie niecałkowitego wycięcia tarczycy, o ile u chorego operowanego wcześniej nieradykalnie istnieją przeciwwskazania do wtórnego całkowitego wycięcia tarczycy lub nie wyraża on na nie zgody.

Jeśli u chorego wykryto przerzuty odległe, które nie wykazują jodochwytności w scyntygrafii diagnostycznej i jednocześnie stwierdza się znaczącą jodochwytność w tarczycy, konieczne jest zniszczenie resztkowego gruczołu przez podanie ablacyjnej dawki  $^{131}\text{I}$  przed ostateczną oceną jodochwytności przerzutów. Leczenie rozsiewu raków zróżnicowanych tarczycy można prowadzić z intencją radykalną lub paliatywną. Radykalne leczenie jest możliwe u chorych na zróżnicowane raki tarczycy, u których stwierdza się obecność przerzutów gromadzących jod w wystarczającym stopniu, aby dawka pochłoniętej energii jonizującej mogła mieć działanie sterylizujące w odniesieniu do mikrorozsiewu raka lub rozsiewu, w którym średnica żadnego z przerzutów nie przekracza 1 cm i wszystkie guzy są jodochwytny. Leczenie o założeniu paliatywnym jest wskazane u chorych na zróżnicowane raki tarczycy z nieoperacyjnym guzem pierwotnym, nieoperacyjną wznową miejscową lub obecnością przerzutów odległych gromadzących jod w stopniu niewystarczającym, aby dawka pochłoniętej energii wykazywała działanie sterylizujące. Podawany  $^{131}\text{I}$  może wówczas zmniejszyć objętość guza i spowolnić rozwój nowotworu oraz złagodzić objawy choroby (ból).

Przeciwwskazania bezwzględne do leczenia  $^{131}\text{I}$  obejmują ciążę oraz karmienie piersią (odstęp między zakończeniem karmienia piersią i leczeniem izotopowym powinien wynosić  $\geq 3$  tygodnie). Po leczeniu  $^{131}\text{I}$  antykoncepcja jest konieczna przez 6–12 miesięcy u kobiet i przez 4–6 miesięcy u mężczyzn, nie ma jednak przeciwwskazań do późniejszej prokreacji.

Przed leczeniem  $^{131}\text{I}$  rutynowo należy wykonać badanie USG szyi, a także badanie morfologii krwi i stężenia wapnia zjonizowanego, oraz oznaczyć stężenie tyreoglobuliny wraz z oceną czynników interferujących. W razie podejrzeń klinicznych wykonuje się dodatkowe badania obrazowe (KT lub MR wybranych okolic, badanie scyntygraficzne w kierunku przerzutów do kośćca — na ogół scyntygrafia Tc-MDP, czasem tomografia emisyjna pojedynczego fotonu — SPECT lub SPECT sprzężona z tomografią komputerową — SPECT-KT, badanie PET-KT). Zakres aktywności  $^{131}\text{I}$  stosowanego w leczeniu uzupełniającym wynosi 0,8–5,5 GBq (30–100 mCi), a najwięcej pozytywnych doświadczeń zebrano podczas stosowania dawki o aktywności 1,6–3,7 GBq (60–100 mCi).

Leczenie  $^{131}\text{I}$  jest możliwe po zapewnieniu dostatecznej stymulacji komórek nowotworowych przez endogenną lub egzogenną TSH. Leczeniem z wyboru jest zastosowanie rekombinowanej tyreotropiny alfa, która umożliwia prowadzenie leczenia uzupełniającego bez przerywania terapii L-tyroksyną (zabezpieczenie przed wystąpieniem objawów ubocznych związanych z ujawnieniem niedoczynności tarczycy i zmniejszenie ekspozycji zdrowych narządów na promieniowanie jonizujące). Terapia po przerwie w stosowaniu tyroksyny jest u dorosłych chorych leczonych uzupełniająco rozwiązaniem drugiego wyboru, stosowanym tylko w przypadku braku możliwości zastosowania stymulacji alfa-tyreotropiną. Leczenie przeprowadza się po 4–6-tygodniowej przerwie w stosowaniu tyroksyny (w czasie pierwszych 2–4 tygodni podaje się trójiodotyroninę w dawkach utrzymujących eutyreozę, w ciągu ostatnich 2 tygodni chory nie otrzymuje żadnego hormonu tarczycy). W przypadku leczenia przerzutów  $^{131}\text{I}$  stosuje się rutynowo po przerwie w stosowaniu L-tyroksyny. Leczenie przerzutów z użyciem tyreotropiny alfa może się odbywać w ramach prób klinicznych, prowadzonych w ośrodkach dysponujących pełną możliwością monitorowania i leczenia powikłań oraz oceny skuteczności przeprowadzonej terapii.

Leczenie należy zakończyć wykonaniem scyntygrafii całego ciała (tzw. scyntygrafia po leczeniu) w celu oceny ognisk jodochwytnych. Terapię  $^{131}\text{I}$  należy rozpoczynać po 4 tygodniach od operacji. Niemniej, leczenie wdrożone do 3 miesięcy po zabiegu operacyjnym również uważa się za szybkie postępowanie, a dopiero przekroczenie 12-miesięcznego okresu jest działaniem opóźnionym. Jeżeli po roku od leczenia operacyjnego chory nadal pozostaje w remisji, mimo niezastosowania  $^{131}\text{I}$  po operacji, to wskazania do przeprowadzenia terapii uzupełniającej stają się wątpliwe. Leczenie  $^{131}\text{I}$  jest bezpieczne i nie powoduje zaburzeń płodności i wad u potomstwa oraz nie wiąże się z ryzykiem indukcji karcinogenezy w innych narządach. U dorosłych ryzyko zwłóknienia śródmiąższowego po izotopowym leczeniu przerzutów do płuc jest minimalne (u dzieci nieco większe — należy u nich planować dawkę ze szczególną starannością). Przy przekroczeniu skumulowanej aktywności 14 GBq (500 mCi) trzeba rozważyć przesłanki przemawiające za dalszym leczeniem, uwzględniając wzrastające ryzyko indukcji nowotworu wtórnego. Jednak zgodnie z obecnymi ustaleniami nie ma podstaw do zakończenia terapii po przekroczeniu aktywności skumulowanej 37 GBq (1000 mCi), jeżeli można się spodziewać większych korzyści z kontynuacji wobec ryzyka powikłań.

## Hormonalne leczenie L-tyroksyną

Celem stosowania L-tyroksyny u chorych na raka tarczycy jest uzupełnienie niedoborów hormonalnych (terapia substytucyjna) lub zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby, które wiąże się z możliwością pobudzenia wzrostu komórek zróżnicowanych raków pod wpływem TSH (leczenie supresyjne jest niezbędne jedynie u chorych wysokiego ryzyka). W rakach rdzenia-tych, niskozróżnicowanych i anaplastycznych jest wskazane jedynie stosowanie substytucyjnych dawek L-tyroksyny.

Pełna supresja TSH oznacza dawkowanie L-tyroksyny, które prowadzi do stężenia TSH w surowicy  $< 0,1$  jm./l bez wywoływania nadczynności tarczycy. W razie wątpliwości rozstrzyga zachowanie prawidłowego stężenia wolnej trójjodotyroniny w surowicy (stężenie wolnej tyroksyny nie jest dobrym markerem, gdyż często bywa ono zawyżone bez konsekwencji metabolicznych). Niepełna supresja TSH oznacza utrzymywanie stężenia TSH w zakresie  $0,1$ – $0,4$  jm./l i na ogół nie łączy się z objawami nadmiaru hormonów tarczycy. Leczenie substytucyjne oznacza stężenie docelowe TSH w zakresie  $0,4$ – $2,0$  jm/l.

Dowody na skuteczność leczenia L-tyroksyną w pełnej dawce supresyjnej nie są wystarczające, aby uzasadnić ryzyko jego możliwych powikłań (przede wszystkim ryzyko szkodliwego działania nadmiaru tyroksyny na serce oraz kości); nie ma uzasadnienia dla stosowania pełnej supresji u chorych w okresie remisji. Pełna supresja TSH jest konieczna u chorych z utrzymującymi się jawnymi objawami nowotworu lub stymulowanego stężenia tyreoglobuliny powyżej  $1$ – $2$  ng/ml u chorych bez cech jawnej choroby. Pełna supresja TSH może być rozważona, jeżeli ryzyko wznowy jest wysokie (stan po skutecznym leczeniu raka rozsianego lub choroba zaawansowana miejscowo u chorych, po skutecznym leczeniu radykalnym ze stymulowanym stężeniem  $< 1$ – $2$  ng/ml) i nie ma przeciwwskazań do supresyjnego postępowania. Niepełna supresja TSH jest wartościowym postępowaniem kompromisowym w przypadku rozsiewu raka tarczycy, gdy leczenie pierwotne doprowadziło do remisji i pełna supresja nie jest konieczna. Niepełna supresja TSH może być bezpieczną alternatywą dla wszystkich chorych, u których potwierdzono remisję po leczeniu pierwotnym i zaawansowanie choroby było większe niż pT1a (szczególnie — pT3–T4 lub N1). Niepełną supresję TSH można rozważyć również w przypadku braku jednoznacznych objawów nowotworu i wysokiego stężenia przeciwciał przeciw tyreoglobulinie, co nie pozwala na jednoznaczne potwierdzenie remisji.

Rezygnacja z leczenia supresyjnego jest możliwa u chorych z grupy najmniejszego ryzyka (pT1aN0M0 lub pT1b–T2N0 po radykalnym leczeniu ze stymulowanym stężeniem tyreoglobuliny  $< 1$ – $2$  ng/ml), którzy powinni otrzymywać substytucyjne dawki L-tyroksyny. Dopuszczalne jest także stosowanie niepełnej supresji u chorych z remisją potwierdzoną wszystkimi możliwymi metodami (w tym z niskim stymulowanym stężeniem tyreoglobuliny przy nieobecności przeciwciał i z remisją utrzymującą się przez  $\geq 5$  lat). U wszystkich chorych, którzy przebyli leczenie z powodu raka tarczycy, należy unikać wzrostu stężenia TSH  $> 2$ – $2,5$  mj./l (wyjątkiem są krótkie okresy przeprowadzenia badań kontrolnych z koniecznością stymulacji TSH). U chorych, u których stosuje się pełne leczenie supresyjne, w celu zapobiegania przerostowi serca można rozważyć dołączenie leku beta-antagonistycznego lub inhibitora konwertazy angiotensyny. Dawkę L-tyroksyny ustala się indywidualnie i stosuje jednorazowo na czczo ( $20$ – $30$  min przed jedzeniem). Kontrolę stężenia TSH należy wykonywać co  $3$ – $6$  miesięcy (test III generacji, rano, przed przyjęciem kolejnej dawki L-tyroksyny). Jeżeli dawka L-tyroksyny wymaga modyfikacji, należy dokonywać niewielkich zmian w dawkowaniu (na ogół nie więcej niż o  $25$   $\mu$ g dziennie), a kolejne badanie stężenia TSH planować co  $6$ – $8$  tygodni. Konieczne

jest monitorowanie nasilenia objawów niepożądanych (przede wszystkim ze strony układu sercowo-naczyniowego i kostnego), a w razie wskazań wdrożenie odpowiedniej terapii.

## Radioterapia

Radioterapia (RTH) z pól zewnętrznych na obszar szyi i śródpiersia jest wskazana w:

- nieróżnicowanym/anaplastycznym raku tarczycy;
- raku zróżnicowanym po niedoszczętej resekcji i braku możliwości wykonania operacji wtórnej oraz leczenia <sup>131</sup>I;
- w raku rdzeniastym po nieradykalnym wycięciu.

W rakach zróżnicowanych operowanych radykalnie na ogół nie ma wskazań do RTH uzupełniającej (możliwość zmniejszenia ryzyka wznowy w stopniu pT4N1 — wskazania dotyczą jedynie chorych po 45. roku życia i powinny być indywidualizowane z uwzględnieniem przebiegu i radykalności przeprowadzonego leczenia operacyjnego, obrazowania pooperacyjnego, wskazań do leczenia <sup>131</sup>I oraz stężenia tyreoglobuliny po stymulacji TSH). W raku rdzeniastym nie udowodniono skuteczności uzupełniającej RTH pooperacyjnej (możliwość rozważenia u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, u których po operacji stężenie kalcytoniny nie normalizuje się i nie ma danych sygnalizujących obecność przerzutów odległych).

W RTH radykalnej stosuje się zazwyczaj dawkę 50–60 Gy w obszarze odpływu chłonki i 60–66 Gy na obszar łoża guza/tarczycy. Zalecane jest zastosowanie RTH konformalnej z modulowaną intensywnością dawki.

Paliatywną RTH stosuje się w raku tarczycy według zasad stosowanych w innych nowotworach.

## Chemioterapia

Nie ma udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii (CTH) w rakach zróżnicowanych i raku rdzeniastym tarczycy — zastosowanie CTH (np. monoterapia doksorubicyną) w stadium uogólnienia i po wyczerpaniu możliwości leczenia izotopowego wiąże się z niewielkim odsetkiem obiektywnych odpowiedzi, a wolny przebieg choroby nie uzasadnia podejmowania toksycznego leczenia. Osoby z rozsianą i postępującą chorobą powinny być włączane do kontrolowanych badań klinicznych — zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) może przynieść nowe możliwości leczenia raka tarczycy. Wyniki badania III fazy z zastosowaniem sorafenibu wskazują na jego skuteczność w terapii opornych na leczenie jodem <sup>131</sup>I zróżnicowanych raków tarczycy, jednak lek nie jest jeszcze zarejestrowany w tym wskazaniu.

Analogi somatostatyny nie są skuteczne w stabilizacji wzrostu raka rdzeniastego. Terapia izotopowa z zastosowaniem różnych radiofarmaceutyków wybiórczo gromadzących się w komórkach raka rdzeniastego ma na ogół charakter paliatywny. Wyniki badań z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych wskazują na możliwość uzyskania znaczącego efektu, w USA dwa leki mają rejestrację w tym wskazaniu: wandetanib i kabozantynib. W Unii Europejskiej zarejestrowany jest wandetanib, w Polsce dostępny obecnie w ramach importu docelowego — należy zwrócić uwagę na ryzyko wydłużenia QTc i zaburzeń rytmu serca związane z terapią tym lekiem.

Rak anaplastyczny tarczycy jest chemiooporny, a doniesienia dotyczące stosowanych schematów (monoterapia doksorubicyną lub chemioradioterapia) wskazują na możliwość uzyskania odpowiedzi (wpływ na odległy efekt nie został udowodniony).

## Monitorowanie po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów

Remisja raka tarczycy (brodawkowego i pęcherzykowego) u chorych po całkowitym wycięciu tarczycy i uzupełniającym leczeniu  $^{131}\text{I}$  oznacza brak cech choroby w badaniach obrazowych oraz wzrostu stężenia tyreoglobuliny po stymulacji TSH. U chorych bez wzrostu stężenia tyreoglobuliny w czasie terapii L-tyroksyną badanie należy wykonać około 12 miesięcy po leczeniu uzupełniającym. Kryterium utrzymywania remisji stwierdzonej po zakończeniu leczenia pierwotnego stanowi łączne stwierdzenie ujemnego wyniku badania USG szyi oraz stężenia tyreoglobuliny po stymulacji TSH  $< 1$  ng/ml w czasie leczenia L-tyroksyną przy braku innych cech przetrwałego lub nawrotowego nowotworu. Nie określono jednoznacznie częstości wykonywania badania stymulowanej tyreoglobuliny podczas remisji (przynajmniej jedno badanie potwierdzające powinno być wykonane w okresie 3–5 lat po pierwszym potwierdzeniu remisji). U chorego w stadium remisji i z dalszym przebiegiem bezobjawowym oceny stężenia tyreoglobuliny dokonuje się w czasie leczenia L-tyroksyną bez dalszych stymulacji TSH.

Scyntygrafia szyi i całego ciała  $^{131}\text{I}$  stanowi istotny element oceny remisji (śladowe gromadzenie w łożu tarczycy nie jest jednoznaczne z nieskuteczną ablacją i nie stanowi *per se* wskazania do dalszego leczenia  $^{131}\text{I}$ , jeżeli wyniki innych badań nie wskazują na przetrwałą chorobę nowotworową i stymulowane stężenie tyreoglobuliny nie przekracza 1–2 ng/ml oraz w USG stwierdza się niewielkie pozostałości tarczycy).

W rakach zróżnicowanych tarczycy ryzyko nawrotu raka jest największe przez pierwsze 5 lat, niemniej należy się z nim liczyć przez całe życie pacjenta i dlatego chorzy wymagają stałej kontroli. Badanie USG szyi powinno być wykonywane co 6 miesięcy przez 5 lat, a potem w odstępach 12-miesięcznych (w przypadku podejrzenia wznowy należy zachować mniejsze odstępy). Stwierdzenie zmian ogniskowych w łożu tarczycy lub powiększenia węzłów chłonnych jest wskazaniem do wykonania BAC. Kontrolne badania izotopowe (szczególnie scyntygrafia szyi i całego ciała) są na ogół niezbędne dla pierwszej oceny skuteczności podjętego leczenia izotopowego, a można od nich odstąpić w przypadku niskiego ryzyka wznowy. Scyntygrafia całego ciała nie jest obecnie wykonywana rutynowo w ramach monitorowania dalszego przebiegu choroby u chorych w remisji, gdyż szansa wykrycia jodochwytnej nawroty bez wcześniejszego wzrostu stężenia tyreoglobuliny jest niewielka.

Decydującym kryterium wykrycia wznowy podczas monitorowania zróżnicowanych raków tarczycy jest narastanie stężenia tyreoglobuliny; badanie należy wykonywać w jednym ośrodku i jedną metodą (pierwsze 5 lat — co 6 miesięcy, kolejne lata — co rok, po upływie 10 lat — co 2 lata przy nieobecności innych czynników ryzyka). W razie podejrzenia wznowy odstępy powinny być mniejsze. Jeżeli chory nie przeżył całkowitego wycięcia tarczycy i/lub leczenia  $^{131}\text{I}$ , stężenie tyreoglobuliny może być wyższe od 1 ng/ml i tylko jego narastanie może nasuwać podejrzenie progresji raka. Monitorowaniu stężenia tyreoglobuliny powinno towarzyszyć badanie przeciwciał przeciwtyreoglobulinowych (nie rzadziej niż raz na rok). W obecności przeciwciał przeciwtyreoglobulinowych niskie stężenie tyreoglobuliny nie może być w pełni wiarygodnym kryterium remisji choroby. Wzrost stężenia tyreoglobuliny (ocena podczas leczenia L-tyroksyną lub stymulacji TSH) jest wskazaniem do scyntygrafii szyi i całego ciała w celu wykrycia i lokalizacji ognisk jodochwytnej oraz określenia wskazań do leczenia  $^{131}\text{I}$ .

Inne badania w zróżnicowanych rakach tarczycy wykonuje się rzadziej (RTG klatki piersiowej — co 2–5 lat, badanie KT i/lub MR — w przypadku podejrzenia nawrotu). Przy wzroście stężenia tyreoglobuliny w pierwszej kolejności wykonuje się badanie KT płuc (należy pamiętać, że zastosowanie kontrastu upośledza jodochwytność ognisk raka na okres  $\geq 2$  mie-

sięcy). Podejrzanie przerzutów w kościach (wywiad lub badanie przedmiotowe oraz badania dodatkowe) stanowi wskazanie do scyntygrafii kośćca. Pozytonowa tomografia emisyjna w skojarzeniu z KT (PET-KT) jest przydatna w lokalizacji wznowy i przerzutów raka tarczycy (przede wszystkim u chorych ze wzrostem stężenia tyreoglobuliny bez współwystępowania zmian ogniskowych w klasycznych badaniach obrazujących i w scyntyigrafii jodowej całego ciała). Ujemny wynik badania PET-KT nie wyklucza rozsiewu zróżnicowanego raka tarczycy. U części chorych wzmożony metabolizm glukozy ujawnia się dopiero po stymulacji TSH, a nasilenie metabolizmu glukozy w ogniskach raka ma znaczenie prognostyczne. Wznowę miejscową raka tarczycy powinno się rozpoznać jak najwcześniej, gdyż zaniedbania prowadzą do pogorszenia rokowania. Podstawowe znaczenie w leczeniu wznowy miejscowej/lokoregionalnej ma wycięcie, a <sup>131</sup>I stosuje się w przypadku wskazań. W razie niemożności wycięcia i braku jodochwytności oraz w przypadku progresji występującej mimo wcześniejszego leczenia stosuje się RTH. Pojedynczy przerzut powinien zostać wycięty po wykluczeniu innych zmian. W przypadku pojedynczego przerzutu do mózgu decyzja powinna być zindywidualizowana (należy uwzględnić trudny dostęp operacyjny i fakt, że w zmianach jodochwytnych bardziej korzystne może być leczenie z użyciem <sup>131</sup>I).

## Rak rdzeniasty tarczycy

Postępowanie w raku rdzeniastym tarczycy różni się w porównaniu z rakami zróżnicowanymi, ponieważ:

- wysoka swoistość i czułość pozwalają na wykorzystanie oznaczania kalcytoniny w diagnostyce oraz ocenie rozległości leczenia chirurgicznego i we wczesnym wykrywaniu wznowy, ocenie progresji i rokowania;
- szersze zastosowanie ma elektywna limfadenektomia;
- stwierdza się dziedziczne uwarunkowanie i konieczność diagnostyki DNA (w tym wykrywanie predyspozycji dziedzicznej u członków rodziny i ustalanie wskazań do operacji profilaktycznych);
- istnieje wysokie ryzyko współistnienia guza chromochłonnego u chorych na dziedziczną postać choroby;
- wskazania i typy leczenia izotopowego są odmienne.

Jawny klinicznie rak rdzeniasty (guzek tarczycy z dodatnią BAC) wymaga zawsze wykonania całkowitej tyroidektomii i centralnej limfadenektomii (zarówno rak dziedziczny, jak i sporadyczny). Zakres limfadenektomii bocznej zależy od ujawnienia przerzutów w USG szyi oraz od stężenia kalcytoniny w surowicy. Wycięcie tarczycy z powodu wykrycia zwiększonego stężenia kalcytoniny u chorego z wolem guzkowym powinno być całkowite. Natomiast w razie przypadkowego wykrycia niewielkiego ogniska (< 10 mm) raka rdzeniastego tarczycy po operacji niecałkowitego wycięcia tarczycy i wtedy, gdy pooperacyjne podstawowe oraz stymulowane stężenie kalcytoniny są prawidłowe, można rozważyć rezygnację z całkowitego wtórnego wycięcia tarczycy (pod warunkiem nieobecności innych czynników ryzyka). Normalizacja pooperacyjnego stężenia kalcytoniny jest najlepszym dowodem radykalności leczenia i korzystnym czynnikiem rokowniczym.

W przypadku rozpoznania raka rdzeniastego tarczycy konieczne są przedoperacyjne wykluczenie współistnienia guza chromochłonnego nadnerczy oraz określenie stanu wątroby (KT jamy brzusznej), jeżeli stężenie kalcytoniny przekracza 400 pg/ml. Dalsze monitorowanie choroby obejmuje badania: stężenia kalcytoniny, USG szyi, stężenia CEA (w razie wzrostu

stężenia kalcytoniny). Przy stężeniu kalcytoniny poniżej 150 pg/ml nie ma uzasadnienia dla wykonywania badań obrazowych (stężenia 150–1000 pg/ml wiążą się z ryzykiem wyniku fałszywie ujemnego przy próbie lokalizacji ogniska nowotworowego, stężenia powyżej 500–1000 pg/ml — z wysokim prawdopodobieństwem trafności określenia lokalizacji). Przy bezobjawowym wzroście stężenia kalcytoniny we krwi można rozważyć szyjną limfadenektomię centralną i/lub elektywną limfadenektomię boczną (należy pamiętać, że częstą przyczyną wzrostu stężenia kalcytoniny są mikroprzerzuty w wątrobie).

Podstawą leczenia nawrotu miejscowego i lokoregionalnego raka rdzeniastego jest leczenie chirurgiczne. Jeżeli wznowie miejscowej/lokoregionalnej towarzyszą przerzuty odległe, to wskazania do operacji szyi/śródpiersia mają charakter względny. Rozsiew raka rdzeniastego bardzo rzadko ma charakter izolowanego przerzutu i wycięcie przerzutów (szczególnie w wątrobie) jest na ogół nieuzasadnione. W leczeniu pierwszego rzutu z powodu rozsiewu można rozważać zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (omówionych wcześniej), za każdym razem biorąc pod uwagę ich profil toksyczności w stosunku do oczekiwanego efektu klinicznego.

Dziedziczny rak rdzeniasty tarczycy może stanowić objaw zespołu gruczolakowatości MEN2 i u każdego chorego należy wykonać badanie DNA w kierunku poszukiwania mutacji w genie *RET* (nawet w przypadku braku danych z wywiadu i badania przedmiotowego wskazujących na istnienie raka dziedzicznego). W typowym zespole MEN2A i MEN2B rak rdzeniasty współistnieje z obecnością guza chromochłonnego w rodzinie (ryzyko u pojedynczego chorego może sięgać 50%). Rodzinny rak rdzeniasty bez innych endokrynopatii jest szczególną postacią zespołu MEN2A. W rodzinie chorego na dziedziczną postać raka rdzeniastego tarczycy ryzyko choroby u krewnych I stopnia wynosi 50%. W rodzinach z MEN2A/FMTC należy przeprowadzać badania nosicielstwa mutacji *RET* krewnych, począwszy od 2.–3. roku życia (bezwzględnie przed 5. rż.). W rodzinach MEN2B trzeba przeprowadzać badanie nosicielstwa mutacji wcześniej (optymalnie przed ukończeniem roku). Nosiciele mutacji powinno się prowadzić w ośrodkach wysoko specjalistycznych i należy rozważyć profilaktyczne całkowite wycięcie tarczycy (stanowi lepsze zabezpieczenie przed rozwojem nowotworu niż stałe monitorowanie stężenia kalcytoniny w surowicy).

Wskazania do badań w kierunku guza chromochłonnego zależą od typu stwierdzonej mutacji *RET*. Przesiewowe badanie KT brzucha nie jest konieczne u chorego z rakiem rdzeniastym tarczycy bez objawów i nieprawidłowych wyników badań biochemicznych. W przypadku współistnienia guza chromochłonnego i raka rdzeniastego tarczycy należy w pierwszej kolejności usunąć nadnercze w celu uniknięcia zaostrzenia objawów guza chromochłonnego.

## Rak nisko zróżnicowany i niezróżnicowany (anaplastyczny) tarczycy

Rokowanie w raku anaplastycznym tarczycy jest złe. Należy, o ile to możliwe, przeprowadzić w trybie pilnym radykalne leczenie chirurgiczne (ze względu na ryzyko szybkiej miejscowej progresji choroby). W rakach nisko zróżnicowanym i niezróżnicowanym wskazana jest elektywna limfadenektomia (niemniej zwykle zaawansowanie choroby jednoznacznie wskazuje na zajęcie węzłów, a na zakres operacji wpływa resekcyjność przerzutów). W raku niezróżnicowanym konieczna może być limfadenektomia sposobem Crile'a. Operacja radykalna rzadko jest możliwa. Po leczeniu operacyjnym należy rozważyć możliwość podjęcia radykalnej RTH, która jest również postępowaniem w razie często występującego nawrotu miejscowego. Brak możliwości resekcji wymaga rozważenia RTH lub leczenia systemowego w ramach badań klinicznych.



## Pierwotny chłoniak tarczycy

Po rozpoznaniu pierwotnego chłoniaka tarczycy konieczne jest wykonanie wszystkich badań wykluczających inne umiejscowienia (patrz ogólne zasady diagnostyki nowotworów układu chłonnego). Wskazania do chirurgicznego leczenia nie są jednoznacznie ustalone (brak wpływu na rokowanie) i CTH oraz RTH stanowią podstawę leczenia.

### Zalecane piśmiennictwo

Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A. (red.). AJCC Cancer Staging Handbook (from the AJCC Cancer Staging manual). Springer 2010.

Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. i wsp. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167–1214.

Jarząb B., Sporny S., Lange D. i wsp. (red.). Diagnostyka i leczenie raka tarczycy — rekomendacje. *Endokrynol. Pol.* 2010; 61: 518–568.

Kloos R.T., Eng C., Evans D.B. i wsp. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19: 565–612.

Pacini F., Castagna M.G., Brilli L., Pentheroudakis G. Differentiated thyroid cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (supl. 4): 143–146.

Sobin L., Gospodarowicz M., Wittekind C. Thyroid gland. W: TNM Classification of Malignant Tumors (wyd. 7), Blackwell Publishing 2010: 58–62.

## Nowotwory neuroendokryne przewodu pokarmowego<sup>2</sup>

### Definicja

Nowotwory neuroendokryne przewodu pokarmowego (głównie żołądkowo-jelitowo-trzustkowe — GEP-NEN, *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynnego przewodu pokarmowego i trzustki. Nowotwory GEP-NEN mogą wykazywać czynność hormonalną, ale znaczna ich część nie wydziela wystarczającej dla wystąpienia objawów liczby hormonów i/lub amin biogennych. Przeszło połowę stanowią rakowiaki (w przypadku układu pokarmowego rakowiaki są wyłącznie nowotworami wydzielającymi serotoninę). W przypadku obecności przerzutów w wątrobie hipersekrekcja serotoniny wywołuje tzw. zespół rakowiaka. Komórki nowotworów neuroendokrynnych — analogicznie do komórek, z których się wywodzą — posiadają swoiste antygeny (tzw. markery neuroendokryne), czyli białka charakterystyczne dla komórek nerwowych. Do markerów neuroendokrynnych zalicza się: swoistą enolazę neuronową (NSE, *neuron-specific enolase*) i białko 9,5 (PGP 9,5; *protein gene product 9.5*), chromograninę A (CgA) oraz B (CgB) i C (CgC), synaptofizynę (SYN, *synaptophysin*). Niskozróżnicowane raki neuroendokryne tracą ziarnistości sekrecyjne i nie wykazują ekspresji Cg, ale odznaczają się ekspresją SYN, NSE i PGP 9,5.

### Patomorfologia

Rozpoznanie raka neuroendokrynnego wymaga wykonania badania immunohistochemicznego z użyciem typowych dla wszystkich GEP-NEN markerów komórek neuroendokrynnych (najczęściej CgA lub SYN) i określenia aktywności proliferacyjnej komórek guza z przeciwciałem MIB-1 (anty-Ki-67). W przypadku guzów hormonalnie czynnych, z towarzyszącymi objawami klinicznymi, uzupełnieniem jest badanie immunohistochemiczne ekspresji określonej substancji czynnej [np. gastryna, insulina, glukagon, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide*)].

Ocena patomorfologiczna GEP-NEN powinna uwzględniać:

- morfologiczne kryteria narządowe;
- stopień zaawansowania kliniczno-patologicznego;
- stopień dojrzałości histologicznej (*grading*; G);
- stopień zaawansowania klinicznego (*staging*).

Jedynie ocena stopnia dojrzałości histologicznej jest wspólna i opiera się na kryteriach niezależnych od umiejscowienia nowotworu (pozostałe elementy diagnostyki patomorfologicznej wykazują różnice narządowe).

Uaktualniona klasyfikacja neuroendokrynnych nowotworów z 2010 roku (tab. 3) — opracowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) — wymiennie stosuje nazwy NEN (*neuroendocrine neoplasms*) i dotychczas używaną NET (*neuroendocrine tumors*), co wskazuje na potencjał złośliwości wszystkich nowotworów neuroendokrynnych. Dla zmian o wysokim i średnim stopniu zróżnicowania (G1 i G2) nie są znane histologiczne kryteria, które pozwoliłyby wydzielić grupę zmian o wyższym ryzyku przerzutowania (ryzyko jest jednoznacznie wysokie dla zmian o niskim stopniu zróżnicowania — G3, co przyczyniło się do stosowania w klasyfikacji WHO nazwy „raki neuroendokryne”. W odniesieniu do

<sup>2</sup>Opracowano na podstawie rekomendacji „Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego” Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych pod redakcją B. Kos-Kudła i wsp. [Kos-Kudła B. i wsp. (red.), Endokrynologia Polska 2008].

**Tabela 3. Klasyfikacja NEN według WHO (na podstawie: Bosman F. i wsp., 2010, Travis W.D. i wsp., 2004)**

Kategoria WHO dla nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego	Kryterium histologiczne	Histologiczne zróżnicowanie nowotworu (stopień)	Przebieg kliniczny	Kategoria WHO dla nowotworów neuroendokrynych płuca
Nowotwór neuroendokryny G1	< 2 mitoz/10 HPF oraz Ki-67 < 3%	Wysokie (G1)	Najczęściej łagodny, często hipersekrecja	Rakowiak
Nowotwór neuroendokryny G2	2–20 mitoz/10 HPF lub Ki-67 3–20%	Pośrednie (G2)	Często łagodny, jednak częściej niż NET G1 może dawać przerzuty (klinicznie zachowuje się wówczas jak rak), możliwa hipersekrecja	Rakowiak atypowy
Rak neuroendokryny G3 (rak drobnokomórkowy lub wielkokomórkowy rak neuroendokryny)	20 mitoz/10 HPF lub Ki-67 > 20%	Niskie (G3)	Typowy dla nowotworu złośliwego	Rak drobnokomórkowy lub wielkokomórkowy rak neuroendokryny

nowotworów neuroendokrynych G1 i G2, w przeszłości określanych jako „guzy”, a w innych klasyfikacjach jako „nowotwory” lub „raki”, nowa klasyfikacja WHO jednoznacznie podkreśla ich potencjalnie złośliwy charakter i jednocześnie narzuca obowiązek raportowania stopnia zróżnicowania (rozpoznanie „nowotwór neuroendokryny” wymaga uzupełnienia).

## Diagnostyka

### Diagnostyka laboratoryjna

W biochemicznej diagnostyce nowotworów neuroendokrynych podstawowym markerem jest CgA (białko wytwarzane, magazynowane i uwalniane z komórek neuroendokrynych). Stężenie CgA jest wyraźnie wyższe w większości NEN (szczególnie u chorych z zespołem rakowiaka, u których stwierdza się nawet 100–1000-krotny jego wzrost). Chromogranina A jest czułym, ale nieswoistym markerem i izolowane zwiększenie stężenia CgA w surowicy nie może być jedyną przesłanką do rozpoznania NEN. Wybór swoistych markerów diagnostycznych GEP-NEN zależy od podejrzanego typu guza i objawów klinicznych (np. oznaczenie stężenia glukagonu w przypadku podejrzenia *glucagonoma*, stężenia gastryny i pH soku żołądkowego w przypadku *gastrinoma*, stężenia insuliny/glukozy, proinsuliny, peptydu C w przypadku *insulinoma*). Najczęściej obserwuje się cechy zespołu rakowiaka zależne od wydzielania serotoniny (rzadziej — objawy nadmiernego wydzielania histaminy, dopaminy, prostaglandyny, tachykininy, hormonu adrenokortykotropowego lub innych). We wstępnej diagnostyce zespołu rakowiaka najbardziej użyteczne jest oznaczenie wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA, *5-hydroxyindoloacetic acid*) w przeprowadzonej 2-krotnie dobowej zbiórce moczu. Zakres wartości referencyjnych 5-HIAA wynosi 2–8 mg/d.

(10–42 mmol/d.). Wyniki fałszywie dodatnie obserwuje się po spożyciu niektórych pokarmów (np. banany, śliwki, awokado, ananasy, kiwi, melony, orzechy laskowe) i po przyjęciu pewnych leków (np. paracetamol, doustne antykoagulanty, fenacetyna, fenobarbital, rezerpina, nikotyna lub kofeina). Wyniki fałszywie ujemne zdarzają się w przypadku lokalizacji NEN w oskrzeli i żołądku oraz podczas stosowania etanolu, kwasu acetylosalicylowego, inhibitorów monoaminooksydazy lub ranitydyny. W przypadku, gdy wynik oznaczenia 5-HIAA jest niejednoznaczny, przydatne jest określenie stężenia serotoniny w surowicy. Wartości referencyjne u zdrowych osób wynoszą 71–310 ng/ml (0,4–1,8 μmol/l), przy czym u chorych z zespołem rakowiaka stężenia te są wielokrotnie wyższe.

## Diagnostyka obrazowa

Konwencjonalne badania obrazowe są istotnie ograniczone w lokalizacji ogniska pierwotnego. Zastosowanie USG, KT i MR pozwala wykryć NEN u 40–60% chorych (większą czułość tych badań stwierdza się w wykrywaniu przerzutów — ok. 80%). Obraz NEN w badaniu USG jest niecharakterystyczny (często guz wyraźnie odgraniczony i hipoechogeniczny, czasami z hiperechogeniczną otoczką oraz ogniskami martwicy i zwapnieniami); guz może również mieć charakter hiper- lub izoechogeniczny. Czułość badania USG w diagnostyce GEP-NEN wynosi 20–86%, a obecnie USG przydaje się raczej w ocenie przerzutów w wątrobie niż w poszukiwaniu ogniska pierwotnego. Ultrasonografię endoskopową (EUS) zaleca się zwłaszcza w diagnostyce NEN trzustki. Stanowi ona również podstawowe badanie w postępowaniu diagnostycznym u chorych z podejrzeniem guzów wywodzących się z końcowego odcinka jelita grubego.

Panendoskopia (ezofagogastroduodenoskopia), kolonoskopia i enteroskopia są niejednokrotnie pierwszymi badaniami, które wykonuje się u chorych z podejrzeniem lub rozpoznaniem NEN w celu wykrycia ogniska pierwotnego choroby. Zmiany w badaniu endoskopowym zwykle przypominają polipa.

Wielofazowa KT z kontrastem obecnie stanowi podstawowe badanie w diagnostyce pierwotnego ogniska NEN oraz w ocenie stopnia zaawansowania. W badaniu bez kontrastu guz ma najczęściej charakter izodensyjny, z efektem masy (rzadko — hipodensyjny). O złośliwości pośrednio świadczą: duży rozmiar, martwica, zwapnienia, cechy naciekania (ok. 20% chorych). Badanie MR ma podobną czułość do KT zarówno w rozpoznawaniu ogniska pierwotnego, jak i ustalaniu zaawansowania. Guzy wykazują sygnał hipointensyjny w obrazach T1-zależnych i hiperintensyjny w obrazach T2-zależnych (uwaga — duża zawartość tkanki włóknistej powoduje sygnał hipointensyjny) i ulegają wyraźnemu wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego. Guzy torbielowate ulegają wzmocnieniu obrączkowemu.

Często jedynym badaniem lokalizacyjnym jest obrazowanie receptorów somatostatynowych metodami medycyny nuklearnej (SRS, *somatostatine-receptor scintigraphy*, somatostatynowa scyntygrafia receptorowa). Guzy NEN-NEN charakteryzują się często jednorodną i silną ekspresją jednego z 5 podtypów receptorów dla somatostatyny (SSTR 1–5). W większości przypadków komórki nowotworowe wykazują ekspresję więcej niż 1 typu receptora, jednak najczęstsza i najsilniejsza jest ekspresja SSTR 2 (w diagnostyce i terapii radioizotopowej — radiopeptydy o powinowactwie SSTR 2). Stabilne związanie analogu SST z radioaktywnym nuklidem na ogół nie upośledza powinowactwa i znakowane radioizotopowo analogi SST można wykorzystywać jako selektywne nośniki energii jonizującej.

Zastosowanie w scyntygrafii znakowanych radioizotopem analogów somatostatyny jest najbardziej czułą metodą diagnostyki obrazowej NEN (czułość w przypadku większości typów

i lokalizacji GEP-NEN sięga ok. 80–90%). Ograniczeniem badania jest brak możliwości precyzyjnej lokalizacji zmiany; uzyskane wyniki trzeba analizować łącznie z innymi badaniami lub z wykorzystaniem urządzeń hybrydowych (np. SPECT-KT lub PET-KT). Pierwszym i do niedawna najczęściej stosowanym radiopeptydem jest  $^{111}\text{In}$ -pentreotyd (wysokie powinowactwo do SSTR 2, znacznie mniejsze do SSTR 5 i SSTR 3, brak powinowactwa do SSTR 1 i SSTR 4). Ostatnio coraz powszechniej stosuje się analogi SST znakowane technetem (lepsza jakość i czułość scyntygrafii).

Klinicznymi wskazaniami do zastosowania diagnostyki z użyciem SRS są: poszukiwanie ogniska pierwotnego, określenie stopnia zaawansowania choroby, monitorowanie chorego po przebytych radykalnym leczeniu operacyjnym oraz kwalifikacja chorych do leczenia „zimnymi” (nie są połączone z radionuklidem) i znakowanymi radioizotopowo analogami SST. Stwierdzenie przerzutów na podstawie wyników badań obrazowych (zwłaszcza SRS) pozwala na rozpoznanie wysoko zróżnicowanego raka neuroendokrynego.

Kolejnym znacznikiem używanym w diagnostyce i terapii NEN jest metajodobenzylloguanidyna (mIBG). Obrazowanie z zastosowaniem mIBG znakowanej  $^{123}\text{I}$  lub  $^{131}\text{I}$  wykorzystuje się przede wszystkim w diagnostyce guzów chromochłonnych lub nerwiaka zarodkowego. Czułość scyntygrafii z użyciem mIBG w przypadku NEN wynosi około 70% (40–85%) i jest mniejsza niż po zastosowaniu  $^{111}\text{In}$ -pentreotydu. Obecnie scyntyografię z mIBG wykorzystuje się przede wszystkim w celu kwalifikacji do leczenia radioizotopowego, wówczas gdy wynik scyntygrafii receptorowej jest ujemny.

Badanie PET z  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksyglukozą wykorzystuje się jedynie w diagnostyce niskozróżnicowanych raków neuroendokrynych (nowotwory wysokozróżnicowane cechują się niskim metabolizmem glukozy).

## Ocena zaawansowania

Ocena stopnia zaawansowania NEP-NEN zależy od lokalizacji i różni się od systemu TNM w innych nowotworach przewodu pokarmowego (uproszczona klasyfikacja z 2010 roku znajduje się w tabeli 4). Klasyfikację zaleca się tylko dla nowotworów neuroendokrynych WHO G1 i WHO G2 (wysoko- i średniozróżnicowane); raki neuroendokryne WHO G3 i raki o utkaniu mieszanym należy oceniać według ogólnego systemu zaawansowania (jak dla raków gruczołowych).

## Obraz kliniczny

W żołądku występują 3 typy NET, różniące się obrazem klinicznym i histopatologicznym, z czego wynikają różnice w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym. Typ 1 i typ 2 wywodzą się z komórek enterochromatofinopodobnych (ECL, *enterochromaffin-like*) błony śluzowej żołądka i wiążą się z przewlekłym oraz nadmiernym wydzielaniem gastryny (hipergastrynemia). Najczęstszymi przyczynami hipergastrynemii są: zanikowy nieżyt błony śluzowej żołądka i wynikająca z niego achlorhydria (hipergastrynemia wtórna w typie 1 NEN żołądka) oraz zespół Zollingera i Ellisona (ZES, *Zollinger-Ellison syndrome*), sporadyczny lub skojarzony z zespołem MEN1 (hipergastrynemia pierwotna w typie 2 NEN żołądka). Gastryna i pochodne regulują proliferację, migrację i różnicowanie komórek ECL (następstwo hipergastrynemii — hiperplazja i dysplazja).

Typ 1 NEN żołądka (70–80% wszystkich przypadków NEN żołądka) ma związek z zanikowym niezylem błony śluzowej żołądka (< 1% osób z wymienioną chorobą, częściej u kobiet).

**Tabela 4. Klasyfikacja TNM dotycząca NEN przewodu pokarmowego (według AJCC 2010)**

<b>Cecha T (w zależności od umiejscowienia ogniska pierwotnego; w przypadku obecności wielu guzów do odpowiedniego T należy dodać oznaczenie [m])</b>
<p><b>Żołądek</b></p> <p>T1 — guz nacieka blaszkę właściwą błony śluzowej lub warstwę podśluzową oraz wielkość guza <math>\leq 1</math> cm</p> <p>T2 — guz nacieka warstwę mięśniową lub wielkość guza <math>&gt; 1</math> cm</p> <p>T3 — guz nacieka warstwę podsurowicówkową</p> <p>T4 — guz nacieka otrzewną trzewną (błonę surowiczą) lub inne narządy albo przylegające struktury</p>
<p><b>Dwunastnica/brodawka Vatera/jelito czcze/jelito kręte</b></p> <p>T1 — guz nacieka blaszkę właściwą błony śluzowej lub warstwę podśluzową oraz wielkość guza <math>\leq 1</math> cm (dotyczy guzów jelita cienkiego); wielkość guza <math>\leq 1</math> cm (dotyczy guzów brodawki Vatera)</p> <p>T2 — guz nacieka warstwę mięśniową lub wielkość guza <math>&gt; 1</math> cm (dotyczy guzów jelita cienkiego); wielkość guza <math>&gt; 1</math> cm (dotyczy guzów brodawki Vatera)</p> <p>T3 — guz przekracza warstwę mięśniową i nacieka warstwę podsurowicówkową bez naciekania błony surowiczej (dotyczy guzów jelita czczego lub krętego) albo nacieka trzustkę bądź przestrzeń zaotrzewnową (dotyczy guzów brodawki Vatera lub dwunastnicy) lub tkanki niepokryte otrzewną</p> <p>T4 — guz nacieka otrzewną trzewną lub inne narządy</p>
<p><b>Trzustka</b></p> <p>T1 — guz ograniczony do trzustki <math>\leq 2</math> cm</p> <p>T2 — guz ograniczony do trzustki, o największym wymiarze <math>&gt; 2</math> cm</p> <p>T3 — guz wykraczający poza trzustkę, ale nienaciekający pnia trzewnego ani tętnicy krezkowej górnej</p> <p>T4 — guz naciekający pień trzewny lub tętnicę kreskową górną (nieresekcyjny guz pierwotny)</p>
<p><b>Wyrostek robaczkowy</b></p> <p>T1 — guz o największym wymiarze guza <math>\leq 2</math> cm (T1a — największy wymiar guza <math>\leq 1</math> cm; T1b — wymiary guza <math>&gt; 1</math> cm i <math>\leq 2</math> cm)</p> <p>T2 — guz o wymiarach <math>&gt; 2</math> cm i <math>\leq 4</math> cm lub naciekający kątnicę</p> <p>T3 — guz o wymiarach <math>&gt; 4</math> cm lub naciekający jelito kręte</p> <p>T4 — guz bezpośrednio naciekający pozostałe sąsiednie narządy lub struktury, np. ścianę jamy brzusznej lub mięśnie szkieletowe</p>
<p><b>Jelito grube</b></p> <p>T1 — guz nacieka blaszkę właściwą błony śluzowej lub warstwę podśluzową oraz wielkość guza <math>\leq 2</math> cm (T1a — największy wymiar guza <math>&lt; 1</math> cm; T1b — największy wymiar guza 1–2 cm)</p> <p>T2 — guz nacieka warstwę mięśniową lub guz <math>&gt; 2</math> cm naciekający blaszkę właściwą błony śluzowej lub warstwę podśluzową</p> <p>T3 — guz przekracza warstwę mięśniową i nacieka warstwę podsurowicówkową lub niepokryte otrzewną tkanki okołojelitowe</p> <p>T4 — guz nacieka otrzewną trzewną lub inne narządy</p>
<p><b>Cecha N (wspólna dla wszystkich lokalizacji; definicje regionalnych węzłów chłonnych są odmiennie dla poszczególnych NEN)</b></p> <p>N0 — bez przerzutów w węzłach chłonnych</p> <p>N1 — przerzuty w węzłach chłonnych</p>
<p><b>Cecha M (wspólna dla wszystkich lokalizacji)</b></p> <p>M0 — bez przerzutów odległych</p> <p>M1 — przerzuty odległe</p>

Nowotwór wzrasta wolno i jest nieczynny hormonalnie, cechuje się niewielkim stopniem inwazyjności i bardzo dobrym rokowaniem. Typ 2 NEN żołądka występuje rzadko (około 5% NEN żołądka), towarzyszy zespołowi MEN1 (25% przypadków) i przebiega z ZES. Guzy są zwykle małe (< 1–2 cm) i często mnogie, zlokalizowane w obrębie dna i trzonu żołądka (sporadycznie we wpuście). Ogólnie są wysoko zróżnicowane, mają dobre rokowanie, jednak zawsze należy wykluczyć podejrzenie zróżnicowanego raka neuroendokrynnego o niepewnym rokowaniu. Niekiedy u chorych z zespołem MEN1 obserwuje się guzy nisko zróżnicowane (najczęściej w dwunastnicy). Typ 3 NEN żołądka występuje sporadycznie (14–25% wszystkich NEN żołądka) i bez wyraźnych czynników predysponujących, jest częstszy u mężczyzn po 50. roku życia, lokalizuje się w obrębie dna i trzonu żołądka. Jest zaliczany do raków neuroendokrynnych i w 50–70% daje przerzuty w węzłach chłonnych i wątrobie.

W przypadku NEN żołądka typu 1 i 2 w ramach diagnostyki zaleca się badanie endoskopowe z biopsją i/lub usunięciem drobnej zmiany w całości (badanie histologiczne) oraz EUS w celu oceny rozległości nacieku śródściennego. W przypadku histologicznego potwierdzenia średniego lub niskiego zróżnicowania należy wykonać trójfazową KT oraz SRS w celu oceny zaawansowania choroby. W przypadku NEN żołądka typu 3 badanie KT w celu oceny zaawansowania choroby jest niezbędnym elementem postępowania.

W dwunastnicy ponad 90% NEN lokalizuje się w bliższej części, a około 20% dotyczy okolicy brodawki Vatera. Nowotwory z reguły mają do 2 cm średnicy, są pojedyncze i ograniczone do błony śluzowej i podśluzowej. Zmiany mnogie, stwierdzone w około 10% przypadków, sugerują obecność zespołu MEN1. Wysoko lub średnio zróżnicowane NEN dwunastnicy mogą produkować gastrynę, serotoninę lub są hormonalnie nieczynne.

Guzy neuroendokrynne trzustki (pNEN, *pancreatic NEN*) wywodzą się z komórek neuroendokrynnych tworzących w trzustce wyspy Langerhansa i stanowią łącznie około 2–10% nowotworów narządu. Biorąc pod uwagę guzy hormonalnie czynne, najczęściej obserwuje się guzy: insulinowy (*insulinoma*) — 20–25% i gastrynowy (*gastrinoma*) — 15%. Guz insulinowy jest zbudowany z komórek  $\beta$ , w około 90% ma charakter niezłośliwy. W około 10% przypadków stwierdza się mnogie guzy (najczęściej skojarzone z zespołem MEN1). Charakterystyczne objawy składające się na triadę Whipple'a tworzą: objawy hipoglikemii, stężenie glukozy we krwi  $\geq 2,2$  nmol/l (40 mg/dl), ustępowanie objawów hipoglikemii po podaniu glukozy. Większość guzów gastrynowych trzustki stanowią wysoko zróżnicowane raki neuroendokrynne (zwykle duże; przeciętna średnica ok. 4 cm; jedynie 5% guzów < 1 cm). W przeciwieństwie do guzów insulinowych *gastrinoma* zwykle ma złośliwy charakter. Za większość objawów odpowiada nadmierna sekrecja gastryny (objawy ZES). *Gastrinoma* w 60–90% przypadków jest zlokalizowany w obrębie tak zwanego trójkąta *gastrinoma*, którego wierzchołki wyznaczają: miejsce połączenia przewodu pęcherzykowego z główną drogą żółciową, miejsce połączenia zstępującej i poziomej części dwunastnicy oraz środek umownej linii dzielącej głowę i trzon trzustki.

Do rzadkich (łącznie < 10% pNEN) hormonalnie czynnych NEN trzustki należą: guzy wydzielające VIP (*VIP-oma*) — 2%, guz glukagonowy (*glucagonoma*) — 1%, guz wydzielający serotoninę (*carcinoid*; rakowiak) — 1% i guz somatostatynowy (*somatostatinoma*) — 1% oraz guzy trzustki mogące wytwarzać inne substancje: hormon adrenokortykotropowy, somatoliberynę, hormon wzrostu, kalcytoninę, peptyd podobny do parathormonu, żołądkowy peptyd hamujący, polipeptyd trzustkowy i inne.

Guzy hormonalnie nieczynne stanowią 68–80% wszystkich pNEN. Najczęściej są zlokalizowane w głowie trzustki, rzadziej w trzonie i ogonie. Większość NEN trzustki nieczynnych hormonalnie stanowią wysoko zróżnicowane raki neuroendokrynne.

W diagnostyce małych pierwotnych guzów trzustki podstawową rolę odgrywa EUS, której czułość w diagnostyce małych ognisk *insulinoma* sięga 94%. Ograniczeniem badania może być lokalizacja guza w ogonie trzustki lub obecność małych i słabo hipoechogenicznych guzów położonych głęboko w mięszu trzustki, a zaletą jest możliwość wykonania BAC przez ścianę żołądka. Wewnątrzprzewodowa EUS (wprowadzenie sondy o średnicy 2 mm do przewodu Wirsunga przez kanał duodenoskopu) może przewyższać omawianą metodę w wykrywaniu pNEN. Śródoperacyjne badanie USG wykazuje podobną do EUS czułość w detekcji niedużych zmian. Czułość tego badania — w połączeniu z śródoperacyjną oceną palpacyjną — sięga 97%.

Czułość SRS z zastosowaniem <sup>111</sup>In-pentreoptydu jest duża (70–100%). Jedynie w diagnostyce guza insulinowego ma ona mniejsze znaczenie (czułość 50–60%), co wynika prawdopodobnie z małej ekspresji receptora dla SST.

W diagnostyce biochemicznej *insulinoma* „metodą referencyjną” jest wykonanie 72-godzinnej próby głodowej z oceną glikemii, stężenia insuliny, peptydu C i proinsuliny. W ustaleniu rozpoznania przydatne może być wykluczenie obecności sulfonylomocznika i metabolitów we krwi i/lub w moczu. W przypadku guza gastrynowego trzustki najpierw oznacza się stężenie gastryny w osoczu (u prawie wszystkich chorych > 150 pg/ml, a przy stężeniu > 1000 pg/ml i jednoczesnej hipersekcji HCl rozpoznanie bardzo prawdopodobne) oraz pH soku żołądkowego. Jeżeli stężenie gastryny na czczo jest zwiększone mniej niż 10-krotnie, a pH soku żołądkowego nie przekracza 2, warto wykonać test sekretynowy. Przy oznaczaniu stężenia gastryny w kolejnych dniach tylko u mniej niż 0,5% chorych z ZES stwierdza się wartości mieszczące się w granicach normy. Z kolei pH soku żołądkowego powyżej 3 prawdopodobnie wyklucza *gastrinoma*.

Diagnostyka biochemiczna pozostałych hormonalnie czynnych pNEN polega na wykazaniu zwiększonego stężenia w osoczu swoistych markerów, takich jak glukagon (> 1000 pg/ml), VIP (> 170 pg/ml), SST (≥ 50-krotne przekroczenie wartości referencyjnej w lokalizacji trzustkowej).

Większość NEN jelita cienkiego stanowią dobrze zróżnicowane i powoli rosnące guzy. Guzy umiejscowione w końcowym odcinku jelita cienkiego i w wyrostku robaczkowym w przeważającej większości są zbudowane z komórek enterochromafinowych produkujących serotoninę. Uważa się, że guzy końcowego odcinka jelita cienkiego są bardziej agresywne od NEN dwunastnicy i żołądka z komórek enterochromafinopodobnych.

Guzy NEN jelita cienkiego zwykle są pojedyncze (mnogie stanowią 30% przypadków), dobrze zróżnicowane i mają średnicę 0,5–3,0 cm. Charakterystyczną cechą jest ich skłonność do tworzenia przerzutów w krezce, których średnica w momencie rozpoczęcia diagnostyki zwykle jest większa niż średnica guza pierwotnego. Wydzielane przez guz lub przerzuty w węzłach chłonnych czynniki wzrostowe prowadzą do odczynów desmoplastycznych krezki. Endoskopia kapsułkowa, enteroskopia dwubalonowa oraz SRS są najbardziej przydatne w poszukiwaniu ogniska pierwotnego zlokalizowanego w jelicie cienkim. Większość guzów znajduje się w końcowym odcinku jelita krętego. Rokowanie wówczas zwykle jest niekorzystne (częste przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych i wątrobie).

Guzy NEN jelita grubego występują rzadko, jednak ze względu na powszechność stosowania kolonoskopii liczba rozpoznawanych przypadków się zwiększa. Guzy NEN okrężnicy



charakteryzują się najgorszym rokowaniem spośród wszystkich GEP-NEN. Odsetek chorych przeżywiających 5 lat wynosi 33–60%. U 40% w chwili rozpoznania stwierdza się obecność przerzutów odległych. Większość NEN odbytnicy rozpoznaje się stosunkowo wcześnie. W przeciwieństwie do NEN okrężnicy, w przypadku NEN odbytnicy tylko u 2,2% chorych wykrywa się przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych (przerzuty odległe stanowią 1,7%). Odsetek osób przeżywiających 5 lat wynosi niemal 90%. Guzy NEN okrężnicy najczęściej przypominają makroskopowo raka, ale wcześnie rozpoznane mogą mieć formę polipa lub guza podśluzówkowego. W przypadku odbytnicy większość (80%) NEN stanowią guzy na szerokiej podstawie, o gładkiej powierzchni i pokryte prawidłowo wyglądającą lub lekko zabarwioną na żółto/biało błoną śluzową.

Podstawową metodą diagnostyczną w przypadku NEN jelita grubego jest kolonoskopia z pobraniem materiału do badania histologicznego (uzupełnieniem jest wykonanie EUS w celu odróżnienia polipa od NEN odbytnicy i określenia zaawansowania miejscowego). Czułość i swoistość EUS w określaniu głębokości nacieku wynoszą odpowiednio 87% i 93%. Echoendoskopowymi cechami NEN odbytnicy są: dobre ograniczenie, izo- lub hipoechogeniczność, jednorodność, naciekanie błony podśluzowej oraz głębszych warstw ściany jelita.

## Leczenie

Leczenie NEN zależy od ryzyka złośliwości (stopień zróżnicowania), zaawansowania (możliwe jest wykluczenie zmian przerzutowych przez adekwatne metody diagnostyki lokalizacyjnej), objawów hormonalnych w wyniku hipersekcji oraz ogólnego stanu chorego i współwystępowania innych chorób (tab. 5).

## Leczenie chirurgiczne

Podstawą jest postępowanie chirurgiczne — radykalne leczenie jest możliwe w przypadku choroby zlokalizowanej (I–III stopień zaawansowania). Korzyści z cytoredukcyjnego leczenia chirurgicznego (warunkiem jest możliwość zmniejszenia masy guza o  $\geq 90\%$ ) dotyczą głównie przerzutów w wątrobie i wynikają ze zmniejszenia objawów hipersekcji hormonalnej. Chirurgiczne leczenie paliatywne — w celu poprawy jakości życia — stosuje się na zasadach podobnych do obowiązujących w innych nowotworach przewodu pokarmowego.

Wysoko zróżnicowane nowotwory żołądka ( $< 1$  cm) można obserwować (badanie endoskopowe — rytm 12 miesięcy), guzy wysoko zróżnicowane ( $> 1$  cm) bez naciekania warstwy mięśniowej właściwej (ocena w EUS) powinny być usunięte endoskopowo lub, w przypadku uzasadnionym sytuacją kliniczną, leczone operacyjnie. Guzy naciekające mięśniówkę żołądka należy leczyć chirurgicznie, a w nowotworach o wysokim stopniu złośliwości z cechami inwazji zakres resekcji powinien być podobny do gruczolakoraka żołądka.

W chirurgicznym leczeniu zmian w dwunastnicy powinno się dążyć do usunięcia wszystkich zmian (pod warunkiem nieobecności przerzutów). Guzy  $< 1$  cm, bez cech naciekania warstwy mięśniowej (badanie EUS) i bez przerzutów powinny być w miarę możliwości technicznych usunięte endoskopowo w wyspecjalizowanym ośrodku (alternatywnie stosuje się miejscowe wycięcie chirurgiczne). Nowotwory o średnicy 1–2 cm bez przerzutów w węzłach chłonnych można poddać miejscowemu wycięciu, a zmiany  $> 2$  cm oraz zmiany z przerzutami w węzłach chłonnych — niezależnie od rozmiaru — należy leczyć operacyjnie z intencją radykalną (duodenektomia lub, w przypadku rozległego naciekania miejscowego, wykonać pankreatoduodenektomię oraz limfadenektomię). U chorych z przerzutami w wątrobie w przy-

**Tabela 5. Uprozczone zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku NEN przewodu pokarmowego**

Diagnostyka		Leczenie	
Biochemiczna	Lokalizacyjna	Operacyjne	Farmakologiczne i izotopowe
<b>Guzy neuroendokryne żołądka</b>			
Chromogranina A Potwierdzenie hipergastrynemii (guzy typu 1 i 2)	Endoskopia, ultrasonografia endoskopowa (ognisko pierwotne), KT, SRS (ocena zaawansowania)	Usunięcie endoskopowe lub wycięcie (w zależności od zaawansowania klinicznego) Raki niskozróżnicowane — operacja jak w przypadku raka gruczołowego	Guz gastrynowy — inhibitory pompy protonowej Analogi somatostatyny wskazane rzadko Rozsiew choroby nowotworowej — CTH/terapia izotopowa/bioterapia
<b>Guzy neuroendokryne dwunastnicy</b>			
Chromogranina A Znaczenie stężeń hormonów w zależności od objawów klinicznych	Endoskopia, ultrasonografia endoskopowa (ognisko pierwotne); KT, SRS (tylko w przypadku raka w celu oceny zaawansowania)	Usunięcie endoskopowe lub wycięcie (w zależności od zaawansowania klinicznego)	Guz gastrynowy — inhibitory pompy protonowej Inne guzy hormonalnie czynne — analogi somatostatyny Rozsiew choroby nowotworowej — terapia izotopowa, CTH/bioterapia
<b>Guzy neuroendokryne trzustki</b>			
Chromogranina A <i>Insulinoma</i> — insulina, proinsulina, peptyd C <i>Gastrinoma</i> — gastryna Oznaczenia pozostałych hormonów w zależności od objawów klinicznych	Ultrasonografia endoskopowa, wewnątrzprzewodowa ultrasonografia endoskopowa (ognisko pierwotne), KT, SRS (ognisko pierwotne, ocena zaawansowania)	Wycięcie guza, częściowa resekcja trzustki lub pankreatoduodenektomia (w zależności od zaawansowania choroby)	Guz gastrynowy — inhibitory pompy protonowej Guz insulinowy — diazoksyd Inne guzy hormonalnie czynne — analogi somatostatyny Rozsiew choroby nowotworowej — CTH/terapia izotopowa/bioterapia
<b>Guzy neuroendokryne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego</b>			
Chromogranina A, kwas 5-hydroksyindolooctowy	Endoskopia kapsułkowa, enteroskopia dwubalonowa oraz scyntygrafia receptorowa (ognisko pierwotne), KT, SRS (ognisko pierwotne, ocena zaawansowania)	Jelito cienkie — odcinkowa/wieloodcinkowa resekcja wraz z regionalnymi węzłami chłonnyymi Wyrostek robaczkowy — appendektomia lub prawostronna hemikolektomia (w zależności od zaawansowania choroby)	Zespół rakowiaka — analogi somatostatyny Rozsiew choroby nowotworowej — terapia izotopowa/bioterapia/(CTH nieskuteczna)

→

**Tabela 5. Uprozczone zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku NEN przewodu pokarmowego (cd.)**

Guzy neuroendokryne jelita grubego i odbytnicy			
Chromogranina A	Kolonoskopia, ultrasonografia endoskopowa (ognisko pierwotne), KT, SRS (ognisko pierwotne, zaawansowanie choroby)	Okreźnica — leczenie jak w przypadku gruczolakoraka jelita grubego Odbytnica — endoskopowa resekcja podśluzówkowa, wycięcie (w zależności od zaawansowania choroby)	Rozsiew choroby nowotworowej — CTH/terapia izotopowa/bioterapia

KT — komputerowa tomografia; CTH — chemioterapia; SRS (*somatostatine-receptor scintigraphy*) — somatostatynowa scyntygrafia receptorowa

padku możliwości usunięcia przerzutów z wątroby za pomocą operacji lub ablacji prądem o częstotliwości radiowej (RFA, *radiofrequency ablation*) należy równolegle wykonać radykalną operację dwunastnicy (duodenektomia).

W operacyjnym leczeniu nowotworów trzustki ze względu na zależność wielkości NEN trzustki i ryzyka złośliwości leczenie zależy od średnicy guza. Zmianę położoną w trzonie trzustki i mniejszą niż 2 cm można leczyć, stosując miejscowe wycięcie lub resekcję, a nowotwór zlokalizowany w ogonie podlega obwodowej resekcji trzustki z wycięciem śledziony lub bez niego. W przypadku guza > 2 cm z reguły należy stosować rozleglejsze niż lokalne wycięcie zmiany zabieg (resekcja części lub całego narządu). W przypadku przewidywanego postępowania cytoredukcyjnego z zastosowaniem embolizacji tętnicy zaopatrującej guz, wskazane jest wykonanie cholecystektomii w celu uniknięcia martwicy pęcherzyka żółciowego (następstwo wystąpienia zespołu poembolizacyjnego). W przypadku guzów umiejscowionych w obrębie głowy trzustki lub przechodzących na dwunastnicę zaleca się wykonanie pankreatoduodenektomii.

Radykalne leczenie chirurgiczne NEN jelita cienkiego (niezależnie od wielkości) obejmuje odcinkową lub wieloodcinkową resekcję jelita wraz z okolicznymi węzłami chłonnyymi. Leczenie chirurgiczne NEN wyrostka robaczkowego obejmuje — w przypadku guzów o średnicy < 1 cm zlokalizowanych w dystalnej części wyrostka — prostą appendektomię. Wskazaniami do prawostronnej hemikolektomii są: średnica > 1 cm, cechy mikroskopowego naciekania naczyń i nerwów, położenie guza u podstawy wyrostka, rozpoznanie rakowiaka śluzowo-komórkowego (*goblet-cell carcinoid*), guz mieszany egzo- i endokryny, guz każdej wielkości naciekający krezkę wyrostka czy obecność utkania guza w marginesie operacyjnym.

W przypadku NEN wyrostka robaczkowego lub jelita cienkiego z przerzutami w wątrobie zalecanym postępowaniem jest prawostronna hemikolektomia z wycięciem przerzutu. W przypadku mnogich przerzutów w wątrobie zaleca się cytoredukcję (wycięcie, ablacja). W razie wykonywania wycięcia wyrostka robaczkowego obowiązuje usunięcie jego krezki.

W leczeniu operacyjnym NEN okreźnicy zaleca się postępowanie zgodnie z ogólnymi zasadami leczenia gruczolakoraka jelita grubego. Zaleca się wykonanie adekwatnej do części jelita doszczętej resekcji wraz z regionalnymi węzłami chłonnyymi.

Zmiany zlokalizowane w odbytnicy leczy się przede wszystkim endoskopowo, co warunkuje nieobecność naciekania warstwy mięśniowej właściwej i przerzutów w węzłach chłonnych oraz owrzodzenia błony śluzowej. Przy leczeniu endoskopowym NEN odbytnicy nie należy stosować standardowej polipektomii lub resekcji śluzówkowej (ryzyko nieradykalności). Skuteczną i bezpieczną metodą jest natomiast endoskopowa resekcja obejmująca warstwę śluzową i podśluzową. Chorych z NEN odbytnicy kieruje się do leczenia chirurgicznego, jeżeli zmiana nie kwalifikuje się do leczenia endoskopowego (naciekanie mięśniówki właściwej, przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych). W przypadku nieobecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych zmianę należy wyciąć przezodbytniczo (ryzyko uogólnienia mniejsze niż po przedniej resekcji). U chorych z guzami zaawansowanymi miejscowo bez przerzutów odległych zaleca się operację (najlepiej z zachowaniem zwieraczy, co oznacza przednie wycięcie odbytnicy lub, z konieczności, amputację brzuszno-kroczoową). W przypadku guzów zaawansowanych miejscowo z przerzutami odległymi nie zaleca się rozległych resekcji ze względu na złe rokowanie.

### Leczenie analogami somatostatyn

Podstawową rolę w farmakoterapii hormonalnie czynnych NEN odgrywają analogi SST, które zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych oraz kontrolują objawy choroby, a także hamują jej progresję.

Analogi SST — oktreotydy i lanreotydy — są zmodyfikowanymi cząsteczkami naturalnej SST i wykazują większą odporność na degradację enzymatyczną oraz dłuższy okres półtrwania. Natywna SST ma duże powinowactwo do wszystkich podtypów receptorów, natomiast analogi wykazują największe powinowactwo do podtypów 2 i 5 (mniejsze — do podtypu 3). Wskazania do leczenia analogami SST obejmują:

- opanowanie objawów NEN czynnych hormonalnie;
- eliminowanie ryzyka wystąpienia przetłomu rakowiaka w okresie okołoperacyjnym u chorych z guzami hormonalnie czynnymi;
- leczenie chorych z progresją choroby (w tym z obecnością przerzutów, nawet bez objawów klinicznych).

Przedmiotem dyskusji pozostają nadal wskazania do leczenia analogami SST chorych bez objawów, z przerzutami stwierdzonymi w chwili rozpoznania oraz po leczeniu chirurgicznym, radioizotopowym lub embolizacji. Poprawa w zakresie opanowania objawów klinicznych po zastosowaniu analogów SST dotyczy 30–85% chorych, zmniejszenie stężeń markerów guza można uzyskać w około 50% przypadków, natomiast regresję guza lub stabilizację zmian jedynie, odpowiednio, u 5% i 40–80% chorych. W badaniu randomizowanym III fazy (badanie PROMID) wykazano aktywność przeciwnowotworową oktreotydu o długim działaniu (oktretyd LAR) w leczeniu zaawansowanych nowotworów wywodzących się ze środkowego odcinka jelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, niezależnie od aktywności hormonalnej (obecnie uaktualniono rejestrację o te wskazanie). Na podstawie wyników tego badania można stwierdzić, że oktretyd LAR jest leczeniem pierwszego rzutu w tej grupie chorych oraz stanowi potencjalną metodę terapii tych pacjentów po przebytych leczeniu operacyjnym lub radioizotopowym.

Skuteczność (najczęściej stosowanych) lanreotydu i oktreotydu jest porównywalna. Leczenie analogami o długim i krótkim działaniu jest podobne w zakresie hamowania objawów i progresji nowotworu (analogi o krótkim działaniu są nadal stosowane w przypadku konieczności szybkiego opanowania objawów klinicznych, np. w przetłomie rakowiaka). Lecze-

nie rozpoczyna się od zastosowania krótkodziałających analogów SST, podając oktreotydy (300 µg/d.), a w kontynuacji stosuje się analogi długodziałające (oktreotydy lub lanreotydy). Analogi SST są na ogół dobrze tolerowane, należy jednak sprawdzić tolerancję u każdego chorego przez rozpoczęcie leczenia od analogu o krótkim działaniu (np. wykonując test z oktreotydem). Postać o długim działaniu można zastosować w przypadku dobrej tolerancji (nieobecność nudności, biegunki, bólu brzucha). W przypadku biegunki można zastosować loperamid.

Początkowe działania niepożądane (np. dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, wzdęcia i tłuszczowe stolce) zwykle ustępują w ciągu kilku tygodni. Poza tym mogą występować upośledzona tolerancja glukozy oraz kamica pęcherzyka żółciowego (20–50% leczonych), która rzadko jest objawowa. W przypadku planowanego leczenia chirurgicznego i stosowania analogów SST o długim działaniu należy rozważyć wykonanie cholecystektomii.

Podczas długotrwałego leczenia analogami SST może dojść do utraty lub zmniejszenia odpowiedzi na stosowanie wymienionych leków, co tłumaczy się występowaniem zjawiska tachyfilaksji i rozwojem oporności. Powodami mogą być zmniejszenie liczby lub utrata wrażliwości receptorów na powierzchni komórek, niejednorodna ekspresja receptorów lub klonalne zwiększenie liczby komórek SSTR-negatywnych.

## Leczenie radioizotopowe

W leczeniu radioizotopowym NEN wykorzystuje się znakowane analogi SST oraz pochodne mIBG.

Doświadczenia w leczeniu znakowanymi radioizotopowo analogami SST obejmują, przede wszystkim, zastosowanie DOTA-Tyr3-oktreotydu i DOTA-Tyr3-oktreotatu, znakowanych izotopami lutetu (<sup>177</sup>Lu) oraz itru (<sup>90</sup>Y). Odpowiedź (całkowitą i częściową oraz stabilizację) można uzyskać u 50–80% chorych. Do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami SST kwalifikują się chorzy z silną ekspresją receptora SST (należy uzyskać potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym — gromadzenie porównywalne do fizjologicznego wychwytu komórek wątroby, a w przypadku zmian zlokalizowanych w wątrobie — wychwyt silniejszy niż w otaczającym miększu). Chorzy, u których obserwuje się intensywne gromadzenie znacznika we wszystkich ogniskach nowotworowych o niewielkich rozmiarach i jednorodnym wychwycie znacznika, są dobrymi kandydatami do intensywnego leczenia w celu zmniejszenia masy guza. Prawdopodobieństwo całkowitej remisji wynosi około 5%, jednak częściowej remisji guza według kryteriów RECIST można się spodziewać u 20–45% leczonych. Jeżeli nie wszystkie ogniska nowotworowe gromadzą radiopeptyd i/lub stwierdza się duże ogniska martwicy, to leczenie ma charakter paliatywny (celem jest wydłużenie czasu bez progresji nowotworu oraz zmniejszenie nasilenia objawów, np. bólu i objawów zespołu rakowiaka).

Chorych z upośledzoną czynnością szpiku lub nerek (ryzyko działań niepożądanych) należy ostrożnie i indywidualnie kwalifikować do leczenia. Leczenie przeprowadza się z reguły w 4–5 cyklach w odstępach 6–12 tygodni. Maksymalna aktywność całkowita przy leczeniu analogami znakowanymi <sup>90</sup>Y wynosi 270–400 mCi, w przypadku <sup>177</sup>Lu zaś — 800 mCi.

U chorych, u których uzyskano ujemny wynik scyntyigrafii receptorowej z analogami SST oraz obserwuje się gromadzenie mIBG w guzie i/lub przerzutach, należy rozważać leczenie za pomocą <sup>131</sup>I-mIBG o charakterze paliatywnym (łagodzenie objawów).

## Chemioterapia i leczenie celowane

Wartość paliatywnej CTH w stadium zaawansowanym zależy od charakterystyki histologicznej (stopień zróżnicowania nowotworu) oraz umiejscowienia GEP-NEN. W GEP-NEN o wysokim lub średnim zróżnicowaniu (G1 lub G2) CTH ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby (niedoszczętna pierwotna resekcja lub nawrót po pierwotnym leczeniu i brak możliwości zastosowania paliatywnego postępowania miejscowego). Uzupełniająca CTH w przypadku NEN o zróżnicowaniu wysokim lub średnim obecnie nie znajduje uzasadnienia. W przypadku GEP-NEN o niskim zróżnicowaniu (G3) zastosowanie uzupełniającej chemioterapii i/lub radioterapii rozważa się indywidualnie.

W każdym przypadku zaawansowanego GEP-NEN przed podjęciem decyzji o zastosowaniu CTH należy rozważyć paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioblacja lub embolizacja), bioterapii (analogi SST) lub leczenia izotopowego.

Szczegółowe wskazania do stosowania CTH obejmują:

- stan po radykalnym leczeniu operacyjnym GEP-NEN G3 (uzupełniająca CTH samodzielna lub w skojarzeniu z radioterapią);
- progresję GEP-NEN G3 lub jego zaawansowanie uniemożliwiające radykalne leczenie operacyjne;
- progresję wysokozróżnicowanego GEP-NEN o wyższym wskaźniku proliferacji po wcześniejszej resekcji;
- progresję wysokozróżnicowanego GEP-NEN o niskim wskaźniku proliferacji po wcześniejszej resekcji i leczeniu biologicznym/radioizotopowym.

Standardowym postępowaniem w przypadku niskozróżnicowanego GEP-NEN jest stosowanie CTH według schematu obejmującego cisplatynę i etopozyd, co powoduje uzyskanie obiektywnych odpowiedzi u 40–70% chorych (w tym 20–25% odpowiedzi całkowitych) z medianą czasu przeżycia w granicach 12–15 miesięcy. Modyfikacja wymienionego schematu (dodanie trzeciego leku — paklitakselu — i zastosowanie karboplatyny zamiast cisplatyny) prowadzi do uzyskania dużego odsetka całkowitych odpowiedzi przy korzystnej wartości mediany czasu przeżycia, ale jednocześnie istotnie zwiększa ryzyko mielotoksyczności.

Istotnym kryterium kwalifikacji do leczenia systemowego chorych na GEP-NEN G1 i G2 jest dynamika progresji. Zasadne jest kwalifikowanie chorych, u których progresja według kryteriów RECIST nastąpiła w ciągu najdłuższej roku od badania wyjściowego (mniejsza dynamika najczęściej przemawia za innymi metodami leczenia paliatywnego). Leczenie systemowe można rozważać także u chorych (zwłaszcza zróżnicowanie G2) w momencie rozpoznania rozsiewu, jeśli zaawansowanie nowotworu zagraża wydolności narządowej.

Skuteczność CTH w przypadku średnio- i wysokozróżnicowanego GEP-NEN jest znacznie większa w odniesieniu do nowotworów wywodzących się z trzustki niż w przypadku innych GEP-NEN. W przypadku NEN trzustki istnieją doniesienia o skuteczności schematów zawierających streptozocynę (lek w Polsce niezarejestrowany) w skojarzeniu najczęściej z fluorouracylem i doksorubicyną, a w innych wyżej zróżnicowanych nowotworach podejmowano próby stosowania schematów głównie opartych na fluorouracylu i doksorubicynie.

W leczeniu systemowym NEN dostępne są dwa leki celowane: inhibitor kinazy serynowo-treoninowej mTOR ewerolimus oraz antyangiogeny inhibitor kinaz tyrozynowych sunitynib (oba leki zarejestrowane w wyżej zróżnicowanych NEN trzustki — G1 oraz G2). Skuteczność obu leków została oceniona w badaniach z losowym doбором, w których w większości uczestniczyli chorzy z rozpoznaniem NEN dobrze zróżnicowanych (G1). Oba leki wydłużyły

czas przeżycia wolnego od progresji choroby o około 6 miesięcy wobec placebo (sunitynib — 1,4 i 5,5 miesiąca, ewerolimus — 11 miesięcy wobec 4,6 miesiąca). Stosowanie obu leków należy rozważyć u chorych na zaawansowane NEN trzustki o dobrym zróżnicowaniu. Nie przeprowadzono bezpośredniego porównania obu leków, a wybór powinien uwzględniać — przede wszystkim — profil działań niepożądanych w kontekście chorób współwystępujących.

W porównaniu z analogami SST zastosowanie interferonu- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) w leczeniu GEP-NEN jest ograniczone ze względu na większe ryzyko działań niepożądanych (lek drugiego wyboru w kontroli objawów klinicznych u chorych z guzami hormonalnie czynnymi — jego działanie w opanowaniu objawów jest opóźnione).

## Zalecane piśmiennictwo

- Bolanowski M., Jarzab B., Handkiewicz-Junak D. i wsp. Guzy neuroendokryjne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego. *Endokryinol. Pol.* 2008; 59: 87–96.
- Bosman F., Carneiro F., Hruban R., Theise N. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, Francja, IARC Press 2010.
- Kos-Kudła B., Bolanowski M., Handkiewicz-Junak D. i wsp. Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego. *Endokryinol. Pol.* 2008; 59: 41–56.
- Kos-Kudła B., Bolanowski M., Hubalewska-Dydejczyk A. i wsp. Guzy endokryjne trzustki. *Endokryinol. Pol.* 2008; 59: 68–86
- Oberg K., Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2008; 19 (supl. 2): 104–105.
- Rydzewska G., Cichoński A., Cwikła J. i wsp. Guzy endokryjne żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem *gastrioma*. *Endokryinol. Pol.* 2008; 59: 57–67.
- Starzyńska T., Szawłowski A., Kos-Kudła B. i wsp. Guzy neuroendokryjne jelita grubego. *Endokryinol. Pol.* 2008; 59: 97–104.
- Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon, Francja, IARC Press 2004.

## Inne nowotwory układu wydzielania wewnętrznego

### Nowotwory neuroendokrynne płuc

Rakowiaki płuca (typowe i atypowe) należą do grupy NEN (oprócz raka drobnokomórkowego i raka wielkokomórkowego z cechami różnicowania neuroendokrynnego). Rakowiaki typowe płuca cechują się przede wszystkim miejscowo naciekającym wzrostem i niewielkim ryzykiem przerzutowania. Rakowiaki atypowe (utkanie z większym polimorfizmem komórek i cechami martwicy) wykazują bardziej agresywny przebieg kliniczny, a przerzuty stwierdza się w 30–50% przypadków.

### Nowotwory nadnerczy

Gruczolaki kory nadnerczy występują względnie często (ok. 140–150 zachorowań rocznie) i mogą się wywodzić ze wszystkich warstw kory nadnerczy. W około 75% są nieme klinicznie, chociaż w szczegółowych badaniach laboratoryjnych można stwierdzić dyskretne cechy produkcji hormonalnej. Guzy nieczynne noszą nazwę guzów incydentalnych i są rozpoznawane, jeżeli guz ma średnicę  $> 1$  cm oraz nie wykazuje cech złośliwości i wykluczono czynność hormonalną. Guzy czynne hormonalnie mogą produkować glikokortykosteroidy (ACTH-niezależny zespół Cushinga — zwykle z warstwy pasmowatej kory nadnerczy), mineralokortykoidy (zespół Conna — zwykle z warstwy kłębkowatej) lub androgeny (guzy wirylizujące — zwykle z warstwy siatkowatej).

Rak nadnerczy jest rzadkim nowotworem, ale ze względu na jego agresywność należy go uwzględniać w rozpoznaniu różnicowym. Czynniki hormonalnie daje objawy ciężkiego zespołu Cushinga (u kobiet często z cechami wirylizacji wynikającymi z wytwarzania androgenów, u mężczyzn — niemy klinicznie nadmiar androgenów, ale spotyka się cechy nadmiaru estrogenów z ginekomastią i zmianą rozkładu tkanki tłuszczowej). Podejrzanie raka nadnercza może wynikać z wystąpienia wymienionych objawów hormonalnych, ale najczęściej jest oparte na wynikach badań obrazowych (średnica  $> 4$  cm lub duża gęstość w KT:  $> 10$ – $20$  jednostek Hounsfielda w pierwszej fazie). Dodatkowo, w około 60% w chwili rozpoznania są już obecne przerzuty w węzłach chłonnych i/lub odległych narządach (najczęściej w wątrobie i płucach). Podstawą leczenia jest wycięcie, które powinno być podejmowane nawet w sytuacji znacznego zaawansowania (w ośrodkach specjalistycznych). Rozważa się rolę uzupełniającej RTH, która może mieć znaczenie u chorych po resekcjach niedoszczętnych lub w razie braku możliwości postępowania chirurgicznego. Operacje cytoredukcyjne należy wykonywać tylko w przypadku trudnej do opanowania hipersekcji hormonalnej. W raku nadnercza istotną rolę odgrywa monoterapia inhibitorami steroidogenezy (zwłaszcza mitotan). Stosowanie mitotanu może być rozważane w leczeniu uzupełniającym i stanowi podstawę postępowania u chorych z rozsiewem. Ze względu na wąski indeks terapeutyczny leku konieczne jest monitorowanie stężenia mitotanu w surowicy (zakres terapeutyczny 14–20 mg/l). Jatrogenna niedoczynność kory nadnerczy zawsze wymaga substytucji glukokortykoidami (czasami mineralokortykoidami). W leczeniu zaawansowanych postaci choroby stosuje się także CTH wielolekową, samodzielnie lub w skojarzeniu z mitotanem; obecnie podstawowym schematem jest skojarzenie etopozydu, doksorubicyny i cisplatyny (EDP).

Guz chromochłonny (*pheochromocytoma*) jest nowotworem rdzenia nadnerczy, najczęściej hormonalnie czynnym (w 25% przypadków jest bezobjawowy, co nie zawsze oznacza brak czynności hormonalnej — katecholaminy mogą być dezaktywowane wewnątrz guza).



Następstwa obejmują: nadciśnienie tętnicze, tachykardię oraz osłabienie, gorączkę z niejasnych przyczyn i objawy kwasicy mleczanowej. Objawy wiążą się z nadmiernym wydzielaniem katecholamin, ale guz może również wydzielać inne hormony (somatostatyna, kalcytonina, wazopresyna). Histologicznie guzy wydzielające katecholaminy nie różnią się od nieczynnych hormonalnie przyzwojaków (natomiast czynnikiem różnicującym te nowotwory jest chromochłonność). Do niedawna uważano, że umiejscowienie poza nadnerczami dotyczy około 10% chorych na guza chromochłonnego i w około 10% przypadków nowotwór występuje obustronnie. Odkrycie zespołów dziedzicznych leżących u podłoża guzów mnogich i pozanadnerczowych zmienia ocenę. Oprócz umiejscowienia w nadnerczu guz chromochłonny może występować w innych okolicach, w których znajduje się tkanka przyzwojowa układu współczulnego (tzw. narząd Zuckerkandla — najczęściej przy głównym pniu tętnicy krezkowej dolnej). Guz chromochłonny może występować w ramach zespołów wielogruczołowych (MEN2A i MEN2B), w zespole VHL oraz rodzinnie w zespole dziedzicznych przyzwojaków i guzów chromochłonnych, spowodowanych mutacjami genów *SDHB-D*. Guzy w zespole MEN2 i VHL są najczęściej łagodne, a w zespołach wynikających z mutacji *SDHB* prawdopodobieństwo złośliwości jest największe. Rozpoznanie złośliwego guza chromochłonnego (5–30% wszystkich przypadków) jest bardzo trudne, a podstawowym kryterium jest obecność przerzutów (konieczne jest różnicowanie z mnogimi guzami łagodnymi). Wydzielanie dopaminy zwiększa ryzyko złośliwości. Przerzuty są często nieczynne hormonalnie i wykrywane w badaniach obrazowych. Szczególnie przydatna jest scyntygrafia receptorowa i <sup>123</sup>I-MIBG. Terapię izotopową opartą na <sup>131</sup>I-MIBG można stosować w nieoperacyjnych i rozsianych złośliwych guzach chromochłonnych. Ze względu na wysokie ryzyko predyspozycji genetycznej (15–20%) w każdym przypadku rozpoznania guza chromochłonnego należy przeprowadzić badanie germinalnego DNA w kierunku mutacji *VHL*, *SDHB-D*, *RET*. Jeżeli guz jest złośliwy, rozpoczyna się badanie DNA od analizy genu *SDHB*.

## Nowotwory przytarczyc

Gruczolaki (najczęściej pojedyncze, czasem mnogie) lub hiperplazja przytarczyc stanowią główną przyczynę pierwotnej nadczynności przejawiającej się hipersekrecją PTH. Nasilenie procesów resorpcji kostnej i absorpcji wapnia w przewodzie pokarmowym oraz zmniejszenie zwrotnego wchłaniania w nerkach powoduje hiperkalcemię, a hamowanie resorpcji fosforu w nerkach jest przyczyną hipofosfatemii. Rak przytarczyc występuje bardzo rzadko, a rozpoznanie ustala się zwykle jedynie w przypadku pojawienia się przerzutów. W przypadku raka główne zagrożenie wiąże się z nasileniem hiperkalcemii, rzadziej z ekspansją nowotworu. Leczenie guzów przytarczyc wymaga operacji o rozległości zależnej od rodzaju patologii — w przypadku gruczolaka konieczne jest wycięcie przytarczycy, a w przypadku hiperplazji należy usunąć 3 przytarczycy z pozostawieniem czwartej (najmniej makroskopowo zmienionej — *parathyroidectomy subtotalis*) lub usunąć wszystkie przytarczycy i przeszczepić fragment najmniej makroskopowo zmienionej do mięśnia mostkowo-obojęczkowo-sutkowego lub ramiennie-promieniowego (*parathyroidectomy totalis*), w przypadku zaś raka konieczne jest usunięcie w jednym bloku z przytarczycą co najmniej płuca tarczycy po stronie guza. Rak przytarczyc, choroba niezwykle rzadka (opisano dotychczas 400–600 zachorowań), wymaga najczęściej wyłącznie leczenia łagodzącego skutki nadmiaru PTH i powinien być leczony wyłącznie w ośrodkach wyspospecjalistycznych.

## Gruczolaki przysadki

Gruczolaki przysadki stanowią około 15% wszystkich nowotworów wewnątrzczaszkowych i znajdują się na trzecim miejscu pod względem częstości występowania, po oponiakach oraz gwiaździakach. Ze względu na wielkość dzieli się je na mikro- ( $\leq 10$  mm średnicy) i makrogruczolaki ( $> 10$  mm średnicy). W części przypadków mają charakter guzów incydentalnych, nieczynnych hormonalnie i niewymagających interwencji leczniczej, a wykrywane są przypadkowo podczas badania MR nawet u 10–20% badanych. Klasyfikacja gruczolaków przysadki uwzględnia ocenę endokrynologiczną, radiologiczno-chirurgiczną, histologiczną (w tym immunohistochemiczną) i ultrastrukturalną. Ocena patomorfologiczna materiału pooperacyjnego jest niezbędna do potwierdzenia rozpoznania kliniczno-radiologicznego, a ocena ultrastrukturalna umożliwia szczegółowe określenie podtypu gruczolaka i związanych z tym właściwości biologicznych (niekiedy wymagane jest badanie immunohistochemiczne na poziomie mikroskopii elektronowej). Submikroskopowo gruczolaki przysadki różnią się między sobą morfologicznie, a pewne cechy ultrastrukturalne wiążą się z rodzajem syntetyzowanych przez nie hormonów. Mogą wydzielać każdy hormon przysadki (somatotropina, prolaktyna, kortykotropina, tyreotropina, folitropina, lutropina) lub nie wykazują czynności hormonalnej. W zależności od rodzaju hipersekrecji wywołują różne zespoły kliniczne (np. akromegalia, objawy nadmiaru prolaktyny, choroba Cushinga). W niektórych dużych guzach objawy nie wynikają z nadmiaru hormonów, ale są następstwem niewydolności układu podwzgórzowo-przysadkowego w wyniku ucisku guza na lejek przysadki. Naciekanie okolicznych struktur (np. zatoka klinowa, skrzyżowanie nerwów wzrokowych) jest częste. Ze względu na rzadkość występowania tych nowotworów i konieczność stosowania trudno dostępnych i wysoko specjalistycznych metod pełnego rozpoznania diagnostyka nowotworów przysadki powinna się odbywać w wybranych ośrodkach specjalistycznych. Leczenie chirurgiczne może być prowadzone wyłącznie w ośrodkach dysponujących wystarczającym doświadczeniem w operacjach z dostępu przez zatokę klinową, które stanowią metodę z wyboru. Alternatywnie można stosować wycięcie z dostępu przezczaszkowego oraz RTH. W przypadku gruczolaka wydzielającego prolaktynę leczenie w niektórych przypadkach polega na stosowaniu agonistów dopaminy (bromokryptyna, pergolid), a pozostałe metody są zarezerwowane dla przypadków opornych.