

Nowotwory endokryjne

Redakcja:
Maciej Krzakowski

Zespół autorski:
***Maciej Krzakowski, Krzysztof Herman, Barbara Jarzab,
Włodzimierz Olszewski***

Spis treści

Epidemiologia	217
Patomorfologia	217
Rakowiaki	218
Gruczołaki przysadki	218
Wyspiaki trzustki	219
Nowotwory nadnerczy	219
Rak rdzeniasty tarczycy	219
Nowotwory przytarczyc	219
Diagnostyka	220
Leczenie	221
Piśmiennictwo	222

Epidemiologia

W rozdziale omówiono postępowanie w wybranych nowotworach związanych z zespołami nadmiernego wydzielania różnych substancji hormonalnych z wyłączeniem raka tarczycy. Do wymienionej grupy zaliczamy nowotwory wywodzące się z:

- części wewnątrzwydzielniczej trzustki, przysadki i nadnerczy,
- komórek tarczycy wydzielających kalcytoninę (rak rdzeniasty),
- komórek neuroendokrynnych tzw. rozproszonego układu endokrynnego (ang. *diffuse endocrine system*), dawniej określanego jako APUD (ang. *amine precursor uptake and decarboxylation*), w obrębie układu pokarmowego i oddechowego (rakowiaki).

Nowotwory endokrynne (z wyłączeniem raka tarczycy) występują bardzo rzadko. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce nowotwory gruczołów wydzielania wewnętrznego z wyłączeniem nowotworów nadnerczy w 2000 roku były przyczyną 16 zgonów u mężczyzn i 19 u kobiet (standaryzowany współczynnik umieralności w obu przypadkach wynosi 0.1%), podczas gdy wszystkie nowotwory nadnerczy powodują odpowiednio zgony 65 mężczyzn i 42 kobiet. W piśmiennictwie światowym na podstawie wyników badań pośmiertnych, wydzielnicze nowotwory trzustki są rozpoznawane w 5 przypadkach na 1 milion, rakowiaki z częstością 3 na 1 milion, a rdzeniasty rak tarczycy stanowi zaledwie 5-7% wszystkich nowotworów tego narządu.

Nowotwory endokrynne dzielą się na sporadyczne lub dziedziczne tzn. związane z zespołami mnogich nowotworów endokrynnych (ang. *multiple endocrine neoplasia*; MEN). W związku z tym, wyróżnić można następujące kategorie nowotworów endokrynnych: rakowiaki, wyspiaki, guzy chromochłonne, neuroendokrynne nowotwory anaplastyczne i raki drobnokomórkowe inne niż pochodzenia płucnego, nowotwory typu MEN1 (wyspiaki trzustki, gruczolaki przysadki, gruczolaki lub hiperplazja przytarczyc) i nowotwory typu MEN2 (MEN2A – rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny, hiperplazja przytarczyc; MEN2B – rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny, nerwiaki).

Patomorfologia

Badanie mikroskopowe w ocenie nowotworów endokrynnych ma ograniczoną wartość, ponieważ nie ma ścisłej korelacji pomiędzy obrazem morfologicznym i biologią nowotworu. Na podstawie rutynowego badania histopatologicznego nie można zwykle odróżnić zmian łagodnych od złośliwych. Jednoznacznym wskaźnikiem złośliwości jest naciekanie otaczających tkanek, a przede wszystkim obecność przerzutów.

Nieodłącznym elementem badania patomorfologicznego w omawianej grupie nowotworów jest stosowanie technik immunohistochemicznych (IHC). Pozwalają one na potwierdzenie neuroendokrynnego charakteru guza (barwienie z zastosowaniem chromograniny A i synaptofizyny). Stwierdzenie cech neuroendokrynności wymaga użycia tych badań lub oceny ultrastrukturalnej potwierdzającej obecność ziarnistości neuroendokrynnych. Zastosowanie technik IHC na poziomie mikroskopu świetlnego lub elektronowego jest również konieczne dla określenia aktywności wydzielniczej komórek tych nowotworów (reakcje z przeciwciałami przeciwko wydzielanym hormonom).

Badanie cytologiczne materiału uzyskanego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) umożliwia wstępne rozpoznanie, ponieważ nowotwory neuroendokrynne cechuje

dość charakterystyczny obraz cytologiczny jąder komórkowych. Ocena cytologiczna ma również zastosowanie w diagnostyce przerzutów (np. do wątroby).

W praktyce klinicznej, ze względu na częstość występowania, najbardziej istotne są raki i gruczolaki przysadki. Ze względu na swoje pochodzenie morfologiczne, wyróżniana jest również podgrupa nowotworów endokrynych wydzielających różne substancje peptydowe (np. gastryna, somatostatyna, insulina, glukagon, motulina, kalcytonina, neurotensyna). Guzy te zaliczane są do nowotworów endokrynych układu pokarmowego.

Rakowiaki

Pomimo zbliżonych cech cytologicznych i histologicznych, rakowiaki płuca i przewodu pokarmowego charakteryzuje duża odrębność biologiczna (m.in. lokalizacja nowotworu). Rakowiaki płuca (typowe i atypowe) należą do grupy neuroendokrynych nowotworów tego narządu (obok raka drobnokomórkowego i raka wielkokomórkowego z cechami różnicowania neuroendokrynego). Rakowiaki typowe płuca, oprócz możliwości dawania przerzutów, cechuje przede wszystkim miejscowo naciekający wzrost. Rakowiaki atypowe (utkanie z większym polimorfizmem komórek i cechami martwicy) wykazują bardziej agresywny przebieg kliniczny, a przerzuty stwierdza się w 30-50% przypadków.

W przypadku większości rakowiaków zlokalizowanych w jelicie cienkim występują przerzuty (w tym, do wątroby), przy czym nie ma związku pomiędzy wielkością guza i prawdopodobieństwem wystąpienia przerzutu. Towarzyszący zespół rakowiaka (uderzenia gorąca, biegunki i duszność oraz w 1/3 przypadków niedomykalność zastawki trójdzielnej i zwężenie tętnicy płucnej w następstwie zwłóknienia wsierdza) występuje niemal zawsze w przypadku obecności przerzutów do wątroby, co wynika z przemiany enzymatycznej tryptofanu do serotoniny w wątrobie. W rakowiakach wyrostka robaczkowego, które są najczęstszym nowotworem tego narządu (1 na 250 appendektomii), przerzuty występują wyjątkowo rzadko.

Gruczolaki przysadki

Klasyfikacja gruczolaków przysadki według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia z 1999 roku wymaga uwzględnienia pięciu elementów: oceny endokrynologicznej, radiologiczno-chirurgicznej, histologicznej, IHC i ultrastrukturalnej. Ocena histologiczna i IHC materiału pooperacyjnego jest niezbędna dla potwierdzenia rozpoznania kliniczno-radiologicznego, a ocena ultrastrukturalna umożliwia szczegółowe określenie właściwości biologicznych tych nowotworów (w niektórych przypadkach wymagane jest też badanie IHC na poziomie mikroskopu elektronowego). Submikroskopowo gruczolaki przysadki różnią się między sobą morfologicznie, a pewne cechy ultrastrukturalne są związane z rodzajem syntetyzowanych przez nie hormonów. Nowotwory te mogą wydelać każdy hormon przysadki (ACTH, hormon wzrostu, prolaktynę, TSH, FSH i LH) lub być nieczynne hormonalnie. W zależności od rodzaju hipersekcji wywołują różne zespoły kliniczne, między innymi chorobę Cushinga, akromegalię czy objawy nadmiaru prolaktyny. Z uwagi na rzadkość tych nowotworów i konieczność stosowania trudno dostępnych i wysoko specjalistycznych technik do ich pełnego rozpoznania, diagnostyka nowotworów przysadki winna odbywać się w wybranych wyspecjalizowanych ośrodkach. Podobnie, leczenie neurochirurgiczne może być prowadzone wyłącznie w ośrodkach, dysponujących wystarczającym doświadczeniem w operacjach z dostępem przez zatokę klinową.

Wyspiaki trzustki

Wyspiaki trzustki (ang. *pancreatic endocrine tumor*; PET) należą do nowotworów rozproszonego układu endokrynnego. Histologicznie wykazują wzajemne podobieństwo oraz podobieństwo do rakowiaków. Najczęstszymi z nich są: *gastrinoma* i *insulinoma*. Ogólnie, guzy nieczynne hormonalnie są nieco rzadsze od dających objawy kliniczne, aczkolwiek w *insulinoma* stanowią około połowy przypadków. Przebieg złośliwy jest najczęstszy w *insulinoma*, o czym czasami świadczy tylko obecność przerzutów do węzłów chłonnych lub wątroby przy braku cech histologicznej złośliwości.

Gastrinoma ma dość często charakter pojedynczej zmiany o niewielkich rozmiarach (do 1cm). Złośliwy charakter ma 60-90% przypadków. Najczęściej występuje w głowie i ogonie, rzadziej w trzonie trzustki, czasem nawet w ścianie dwunastnicy. W 20-30% może być związany z zespołem MEN1. Może dawać przerzuty do węzłów okołotrzustkowych i wątroby, rzadziej do kości. Jego cechą charakterystyczną jest wydzielanie gastryny, która daje zespół objawów nazwanych chorobą Zollingera-Ellisona (biegunki, bóle brzucha, objawy choroby wrzodowej wraz z powikłaniami tzn. perforacjami i krwotokami).

Insulinoma ma zwykle średnicę do 2 cm (90%), prawie zawsze występując w trzustce. Rzadko ma złośliwy (10-15%) i mnogi charakter (10%). Z powodu wydzielania insuliny daje objawy hipoglikemiczne (triada Whippla) głównie typu mózgowego oraz objawy adrenergiczne związane z nadmiarem katecholamin. Pozostałe wyspiaki są znacznie rzadsze i biorą nazwę od wydzielanych hormonów (np. *glucagonoma*, *VIP-oma*, *somatostatinoma*).

Nowotwory nadnerczy

Guz chromochłonny (*pheochromocytoma*) jest najczęstszym hormonalnie czynnym nowotworem nadnerczy (w 25% jest bezobjawowy), który daje nadciśnienie oraz osłabienie, niejasne gorączki i objawy kwasicy mleczanowej. Około 5% tych guzów wykazuje złośliwość, 10% ma lokalizację pozanadnercową i 10% może występować obustronnie. Oprócz lokalizacji w nadnerczu guz chromochłonny może występować w innych okolicach (serce, wzdłuż aorty, kłębek szyjny, pęcherz moczowy oraz najczęściej w ciałku Zuckerkandla przy tętnicy krezkowej dolnej, na lewo od rozwidlenia aorty). *Pheochromocytoma* może występować w ramach zespołów wielonarządowych (MEN 2a i b), w chorobie von Hippel-Lindau oraz rodzinie (obustronnie). Objawy związane są z nadmiernym wydzielaniem katecholamin, ale guz ten może również wydzielać inne hormony (ACTH, somatostatyna, kalcytonina, wazopresyna). Ze względu na wysokie ryzyko predyspozycji genetycznej (15-20%), w każdym przypadku rozpoznania guza chromochłonnego należy przeprowadzić badanie germinalnego DNA w kierunku mutacji *SDHA/B*, *VHL*, *RET*.

Rak rdzeniasty tarczycy

Rak rdzeniasty tarczycy, pochodzący z neuroendokrynnych komórek C tarczycy wydzielających kalcytoninę, został omówiony w rozdziale poświęconym nowotworom tarczycy.

Nowotwory przytarczyc

Gruczolaki (najczęściej pojedyncze) lub hiperplazja przytarczyc stanowią przyczynę pierwotnej nadczynności związanej z hipersekrecją parathormonu. Nasilenie procesów resorpcji kostnej i wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym oraz zmniejszenia jego reabsorpcji w nerkach powoduje hiperkalcemię. Rak przytarczyc występuje bardzo rzadko, a rozpoznanie jest zwykle ustalane jedynie w przypadku wystąpienia przerzutów.

Diagnostyka

W przypadku podejrzenia nowotworu endokrynnego, poza typowym badaniem podmiotowym i przedmiotowym, konieczne są:

- dokładny wywiad w kierunku objawów charakterystycznych dla zespołów hipersekcji hormonalnej i chorób przebytych (z uwzględnieniem składowych zespołów MEN),
- wywiad rodzinny (z uwzględnieniem składowych zespołów MEN),
- badania laboratoryjne poziomu hormonów, których hipersekcja jest podejrzewana na podstawie informacji pochodzących z wywiadu i badania przedmiotowego (Tabela I),
- badania obrazowe w celu identyfikacji nowotworu na podstawie wymienionych wyżej danych z wywiadu, badania przedmiotowego i badań laboratoryjnych – rentgenografia (RTG) lub tomografia komputerowa (KT), ultrasonografia (USG), endosonografia (EUS), ultrasonografia śródoperacyjna (IUS), selektywna angiografia, magnetyczny rezonans (MR), scyntygrafia kości i badanie izotopowe z użyciem oktreotydu (Tabela I),
- BAC lub biopsja wycinająca (w przypadku możliwości jej wykonania).

Tabela I. Zalecane badania dodatkowe w diagnostyce zespołów hipersekcji hormonalnej w przebiegu najczęstszych nowotworów endokrynnych

Nowotwór / Zespół hipersekcji	Zalecane badania
Guz przysadki / Choroba Cushinga – ACTH	Badanie dobowego poziomu kortyzolu Badanie wydalania wolnego kortyzolu w moczu (24 godziny) Test blokowania deksametazonem Test z kortykoliberyną Wybiórcze cewnikowanie zatok skalistych MR czaszki z kontrastem (ocena okolicy siodełka tureckiego)
Guz przysadki (<i>somatotropinoma</i>) / Akromegalia / GH	Test hamowania GH po podaniu glukozy lub po posiłku Badanie poziomu GH i IGF1 MR czaszki z kontrastem (ocena okolicy siodełka tureckiego)
Guz przysadki (<i>prolactinoma</i>) / Zespół hiperprolaktynemii / PRL	Badanie poziomu PRL MR czaszki (ocena okolicy siodełka tureckiego)
Guz przytarczyc / Hiperkalcemia / PTH	Badanie poziomu wapnia w surowicy krwi Badanie dobowego wydalania wapnia w moczu Badanie PTH immunoradiometrycznie Scyntygrafia ze znacznikiem onkofilnym (Tc-MIBI) USG lub KT szyi
Guz chromochłonny / Zespół hipersekcji katecholamin / VMA, metanefriny, katecholaminy)	Badanie stężenia katecholamin i metoksykatecholamin lub VMA w moczu Badanie stężenia chromograminy w surowicy krwi Scyntografia z oktreotydem Scyntygrafia MIBG KT lub MR

Nowotwór / Zespół hipersekrecji	Zalecane badania
Rak kory nadnercza / Zespół nadmiaru glikokortykosteroidów / ACTH	Badanie wydalania wolnego kortyzolu w moczu (24 godziny) Badanie poziomu ACTH i kortyzolu Test blokowania deksametazonem Badanie stężenia androgenów KT lub MR
<i>Gastrinoma</i> / Zespół hipersekrecji gastryny / gastryna	Badanie wydzielania gastryny KT lub MR Scyntygrafia z oktreotydem
Insulinoma / Hipoglikemia / insulina	Badanie profilu glikemii i wskaźnika insulina/glukoza (72 godziny) KT lub MR Scyntygrafia z oktreotydem
Rakowiak (<i>carcinoid</i>) / Zespół rakowiaka / serotonina, ACTH, somatostatyna, HCG, prostaglandyny, histamina, kininy – grasica – oskrzele – żołądek – jelita	Badanie poziomu serotoniny w surowicy krwi i jej metabolitów (5-HIAA) w moczu oraz chromograniny Bronchoskopia / KT / Scyntygrafia z oktreotydem Bronchoskopia / KT Gastroskopia / USG przeprzełykowa / Badanie poziomu gastryny / KT Endoskopia / USG lub KT / Scyntygrafia z oktreotydem

Skróty: ACTH – hormon adrenokortykotropowy; GH – hormon wzrostu; PRL – prolaktyna; PTH – parathormon; VMA – kwas wanilinomigdałowy.

Leczenie

Leczenie zależy ściśle od stopnia zaawansowania (nowotwór zlokalizowany, zaawansowany miejscowo lub uogólniony). Podstawową metodą jest leczenie chirurgiczne, które może być stosowane pierwotnie i w przypadku nawrotów choroby (Tabela II). Metody leczenia systemowego oraz radioterapia mają ograniczone zastosowanie w postępowaniu paliatywnym. Istotne znaczenie mają natomiast farmakologiczne metody zapobiegania lub łagodzenia objawów hipersekrecji. Najważniejszymi lekami wspomagającymi w leczeniu nowotworów endokrynnych są:

- analogi somatostatyny w zespole rakowiaka (samodzielnie lub w skojarzeniu z lekami z grupy antagonistów receptorów H1 i H2) oraz gruczolakach przebiegających z hipersekrecją somatotropiny,
- leki z grupy blokerów α i β -adrenergicznych w przygotowaniu do operacji i leczeniu objawów guza chromochłonnego,
- leki z grupy antagonistów dopaminergicznych w gruczolakach z hiperprolaktynemią,
- leki blokujące wytwarzanie kortykosteroidów (np. mitotan, metopiron, aminoglutetymid, ketokonazol) w nowotworach z nadprodukcją ACTH,
- mitotan w raku nadnercza (leczenie uzupełniające po operacji w stadium III i IV oraz w leczeniu chorych z przerzutami),
- ^{131}J -MIBG w guzie chromochłonnym oraz rozsianych lub nieoperacyjnych rakowiakach.

Tabela II. Schemat pierwotnego leczenia najczęstszych nowotworów endokrynych (ogólne zasady)

Nowotwór	Leczenie
Choroba Cushinga (guz przysadki)	Przezklinowa operacja neurochirurgiczna → RTH / Blokery steroidogenezy (resekcja niecałkowita)
Somatotropinoma	Przezklinowa operacja neurochirurgiczna → Oktreotyd ± (resekcja niecałkowita)
Prolactinoma	Agonista dopaminy → Obserwacja (objawy /-/) → Chirurgia (objawy +/-) → RTH / Agonista dopaminy
Hiperparatyreoidyzm (guz przytarczyc)	Chirurgia
Guz chromochłonny	Chirurgia doszczętna (zmiana operacyjna) z przygotowaniem przedoperacyjnym (α - i β - blokery); w małych guzach optymalnie subtotalna adrenalectomia endoskopowa Chirurgia cytoredukcyjna (miejscowe zaawansowanie) ± Blokery α - adrenergiczne Leczenie ^{131}I -MIBG lub CTH (CTX + VCR + DTIC)
Rak kory nadnercza	Chirurgia – resekcja nadnercza (w guzach hormonalnie czynnych po przygotowaniu blokerami steroidogenezy) + leczenie uzupełniające mitotanem
<i>Gastrinoma</i>	Chirurgia – zakres resekcji zależny od lokalizacji (zmiany zlokalizowane)
<i>Insulinoma</i>	Chirurgia – wycięcie guza lub resekcja częściowa trzustki
Rakowiak – grasicy	Chirurgia (resekcja grasicy) → Obserwacja (resekcja całkowita) → RTH (resekcja niecałkowita)
– oskrzela	Chirurgia – resekcja zależna od lokalizacji
– żołądka	Chirurgia – szerokie wycięcie lub częściowa resekcja żołądka
– jelita	Chirurgia – zawsze szerokie wycięcie
– wyrostka robaczkowego	Chirurgia – apendektomia (guz do 2 cm) hemikolektomia (guz powyżej 2 cm)
– odbytnicy	Chirurgia – wycięcie miejscowe (guz do 2 cm) resekcja odbytnicy (guz powyżej 2 cm)
– przerzuty do wątroby	Chirurgia – resekcja miększu, cytoredukcja, embolizacja tętnicy wątrobowej
– rozsiew rakowiaka	Oktreotyd, interferon, ^{131}I -MIBG

Skróty: RTH – radioterapia; CTH – chemioterapia; CTX – cyklofosfamid; VCR – winkrystyna; DTIC – dakarbazyna;

Piśmiennictwo

– Brentjens R i Saltz L. Islet cell tumors of the pancreas: the medical oncologist's perspective. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 527-542.

– Gilligan CJ, Phil M, Lawton GP i wsp. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 338-352.

- Grant CS. Pheochromocytoma. W: Clark OH i Duh QY (red.). *Textbook of endocrine Surgery*. WB Saunders, Philadelphia 1997.
- Jarząb B. Nowotwory gruczołów dokrewnych. W: Krzakowski M (red.): *Onkologia kliniczna* (wyd. 1). Borgis – Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001; tom II: 716-753.
- Kebebew E i Clark OH. Parathyroid adenoma, hyperplasia and carcinoma. *Surg Oncol Clin North Am* 1998; 7: 765-789.
- Kovacs K, Scheihauer BW, Horwath E, Lloyd RV. The adenohypophysis. W: Solcia E, Sobin LH (red.). *The World Health Organization Classification of Endocrine Tumors* (wyd. 2). Springer-Verlag, Berlin 2000.
- Krzakowski M. W: Nowotwory złośliwe nadnerczy. W: Krzakowski M (red.): *Onkologia kliniczna* (wyd. 1). Borgis – Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001; tom II: 284-289.
- Kulke MH. Neuroendocrine tumors: clinical presentation and management of localized disease. *ASCO Educational Book* 2002: 393-400.
- Lucon AM, Pereira MA, Mendonca BB i wsp. Pheochromocytoma: study of 50 cases. *J Urol* 1997; 157: 1208-1212.
- Moertel CG, Johnson CM, McKusick MA i wsp. The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinomas. *Ann Intern Med* 1994; 120: 302-309.
- Sato T, Konishi K, Kimura H i wsp. Strategy for pancreatic endocrine tumors. *Hepatogastroenterol* 2000; 47: 537-5399.
- Solcia E, Rinaldi G, Paolotti D i wsp. Clinicopathological profile as a basis for classification of the endocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *Ann Oncol* 1999; 10 (supl. 2): 9-15.
- Soreide JA, van Heerden JA, Thompson GB i wsp. Gastrointestinal carcinoid tumors: long-term prognosis for surgically treated patients. *World J Surg* 2000; 24: 1431-1436.

