

ONKOLOGIA

Guzy neuroendokrynne – nowotwór,

Jest taki nowotwór, który podszywa się pod inne choroby. Rozwija się powoli, imitując latami symptomy bardzo powszechnych schorzeń. Może też nie wywoływać żadnych objawów. Zanim zostanie postawiona prawidłowa diagnoza, mija średnio 4–5 lat, a chorzy leczą się m.in. na zapalenie żołądka lub chorobę wrzodową, zespół jelita drażliwego, astmę czy nerwicę. Mowa o rzadkich i bardzo trudnych do rozpoznania nowotworach neuroendokrynnych (*neuroendocrine neoplasm* – NEN), często nazywanych guzami neuroendokrynnymi (*neuroendocrine tumours* – NET). Ponad połowa pacjentów ma postawioną inną diagnozę, zanim zostaje rozpoznany NET. Eksperci wyjaśniają, czym charakteryzuje się ta niezwykła choroba oraz w jaki sposób najlepiej ją diagnozować i leczyć, na przykładzie historii dwóch pacjentek.

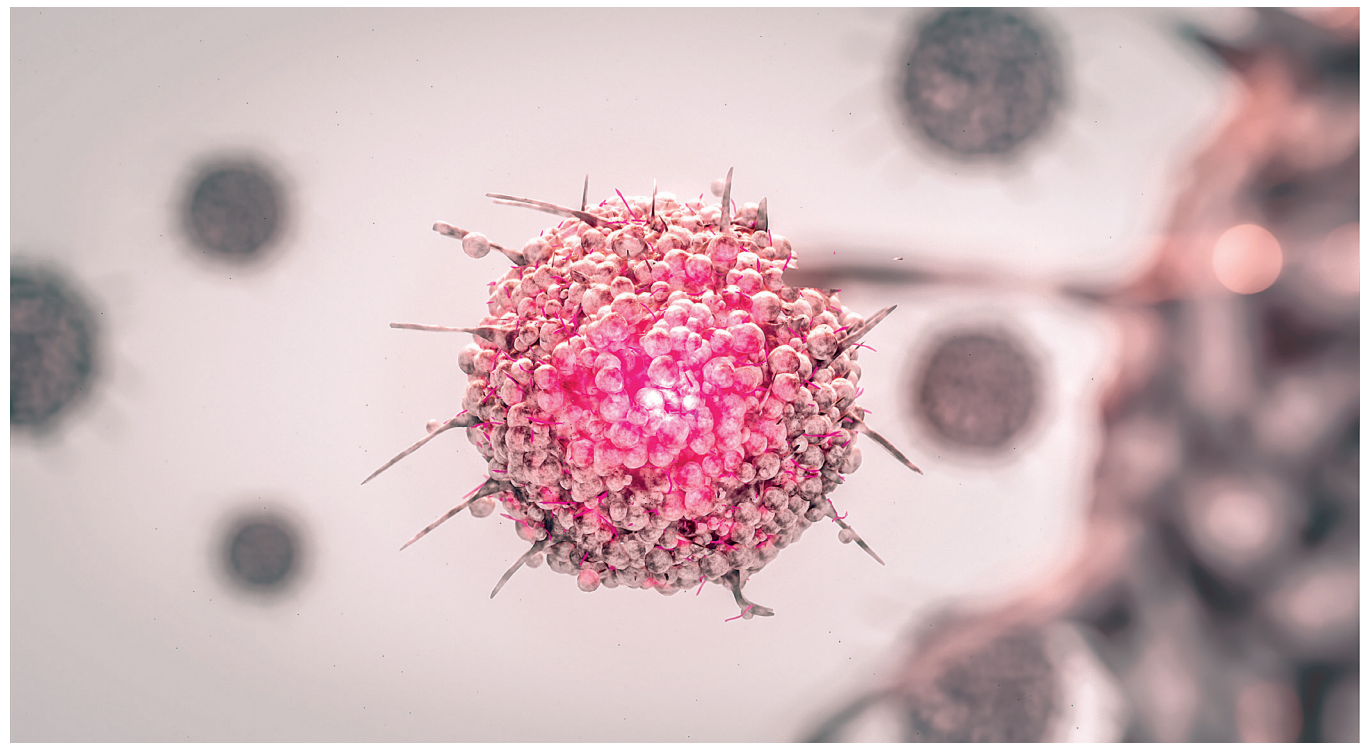
W przypadkach pani Karoliny i pani Marii choroba miała zupełnie inny początek, a leczenie całkiem inny przebieg. Pani Karolina ma 24 lata i studiuje psychologię. O tym, że w jej organizmie rozwinął się NET, dowiedziała się blisko 3 lata temu. Nagle pojawił się u niej kłujący ból w nadbrzuszu, który zaczął regularnie powracać co 2–3 dni. Po upływie 1,5 miesiąca od pierwszych objawów lekarz pierwszego kontaktu skierował ją na USG, które wykazało duży guz trzustki. Diagnoza bardzo ją zaskoczyła, ponieważ nie miała wcześniej żadnych objawów, dopisywał jej apetyt i miała dużo energii. Nie mogła więc uwierzyć, że w jej organizmie rozwinął się nowotwór. Z kolei panią Marię, 65-letnią emerytkę, przez blisko 3 lata męczył uporczywy refluks. Chodziła do różnych lekarzy, którzy zlecali jej co pół roku gastroskopię, a badanie niczego nie wykazywało. Piąty z kolei specjalista skierował ją na USG jamy brzusznej, w którym stwierdzono guz trzustki. Od wykrycia nowotworów życie obu pań bardzo się zmieniło.

Nowotwory neuroendokrynne – inne niż wszystkie

O to, czym charakteryzują się NEN, zapytaliśmy dr n. med. Agnieszkę Kolasińską-Ćwikłę, onkologa klinicznego i internistę z Kliniki Onkologii i Radioterapii Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.

! Pani doktor, czym są NEN i u kogo najczęściej występują?

Nowotwory neuroendokrynne są mało znane i bardzo trudne do rozpoznania. Wywodzą się z komórek neuroendokrynnych, mogących produkować hormony lub inne aktywne biologicznie związki. Należą do grupy stosunkowo rzadkich, lecz coraz częściej rozpoznawanych i bardzo zróżnicowanych nowotworów, z bardzo dynamicznym, prawie 7-krotnym wzrostem zachorowań w ostatnim 30-leciu. Choroba ta jest równie często rozpoznawana u kobiet i u mężczyzn, a szczyt zachorowań przypada po 50. roku życia.



! Jakie NEN występują najczęściej?

Większość NEN (ok. 70 proc.) jest nieczynna hormonalnie, czyli nie wywołuje żadnych specyficznych objawów klinicznych, dopóki masa guza nie spowoduje dolegliwości związanych z uciskiem na okoliczne tkanki i narządy. W pozostałych przypadkach (ok. 30 proc.) są to guzy produkujące substancje czynne, powodujące tzw. zespół objawów klinicznych związanych z nadprodukcją hormonów.

Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego stanowią 70 proc. wszystkich NEN. Obecnie uważa się, że wszystkie NEN układu pokarmowego stanowią drugi co do częstości występowania nowotwór po raku jelita grubego. Ponad 30 proc. żołądkowo-jelitowo-trzustkowych NEN (*gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms* – GEP NEN) stanowią guzy jelita cienkiego lub początkowej części jelita grubego. Drugim co do częstości umiejscowieniem NEN jest odbytница (30 proc.) i pozostała

część jelita grubego (17 proc.), kolejnym zaś trzustka (12–15 proc.).

! Jak długo trwa diagnostyka NEN?

Niestety, w ok. 80 proc. przypadków choroba diagnozowana jest w stadium rozsiały, zwykle przypadkowo. Dzięki coraz nowocześniejszym metodom diagnostycznym, wyższej świadomości społecznej oraz częściej wykonywanym badaniom radiologicznym wzrasta odsetek rozpoznań NEN ograniczonych do jednego narządu, ewentualnie do węzłów chłonnych w okolicy tego narządu, co umożliwia wyleczenie.

Brak charakterystycznych objawów znacznie wydłuża diagnostykę, trwającą nawet kilka – kilkanaście lat. Tymczasem szybkie rozpoznanie umożliwia wdrożenie odpowiedniego leczenia i daje szansę na wyleczenie.

! Jak wyglądała diagnostyka i początkowe leczenie w przypadku pani Marii?

Pani Maria jest energiczną, pozytywnie nastawioną do życia emerytką. Kiedy za-

częła ją męczyć uporczywa zgaga, podjęła 3-letnią walkę o ustalenie przyczyny swojego złego samopoczucia. Przeprowadzone w 2009 r. USG potwierdziło ostatecznie obecność ponad 8-centymetrowego guza ogona trzustki, który został zoperowany. Przez kolejne 3 lata pacjentka pozostawała pod obserwacją. W maju 2012 r. tomografia komputerowa jamy brzusznej uwidoczniła zmiany w wątrobie oraz węzłach chłonnych. Pani Maria dostała skierowanie do Centrum Medycyny Nuklearnej, gdzie zdiagnozowano u niej guzy neuroendokrynne i skierowano na dalsze leczenie. Od tamtej pory jest aktywnie leczona.

Pani Maria na początku przyjmowała lek w formie comiesięcznych zastrzyków. Po tej terapii choroba ustabilizowała się do maja 2017 r. Potem niestety nastąpiła dalsza progresja. Kolejnym etapem leczenia była zmiana terapii – pacjentka została zakwalifikowana do leczenia celowanego. W lutym 2019 r. rozpoczęła się terapia

który udaje inne choroby

z podaniem leku radioizotopowego i dostną chemioterapią.

Co wyróżnia NEN na tle innych nowotworów?

O to, dlaczego NEN są tak nietypową chorobą, zapytaliśmy prof. dr. hab. n. med. Tomasza Bednarczuka, kierownika Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

| Panie profesorze, co sprawia, że NEN są tak wyjątkowe?

Istnieje wiele rzadkich nowotworów, ale NEN są nietypowe pod wieloma względami. Po pierwsze mogą się rozwinąć w bardzo różnych narządach – najczęściej w przewodzie pokarmowym, rzadziej w płucach, bardzo rzadko w układzie moczowo-płciowym i grasicy. Po drugie przebieg kliniczny jest bardzo zróżnicowany. Z jednej strony NEN mogą być nowotworami niezłośliwymi, a z drugiej mogą być bardzo złośliwymi rakami o niepomyślnym rokowaniu. Po trzecie mają zdolność produkowania i wydzielania różnych hormonów i/lub amin biogennych, które mogą być odpowiedzialne za niektóre (niestety mało specyficzne) objawy kliniczne. Na tej podstawie wyróżnia się guzy czynne i nieczynne hormonalnie. Po czwarte wreszcie – część NET (zwłaszcza NET trzustki) mogą należeć do dziedzicznych form nowotworów.

| Jakie są najczęstsze objawy NET?

Guzy neuroendokrynne są często bezobjawowe przez długi okres i wówczas mogą być rozpoznawane przypadkowo w badaniach obrazowych i endoskopowych wykonywanych z innych przyczyn. Pierwsze objawy kliniczne NET mogą wynikać z ekspansji guza (w przypadku NET jelit: ból, niedrożność jelit, krwawienie z przewodu pokarmowego) lub wydzielanych hormonów i amin biogennych.

| Co to znaczy, że guz jest hormonalnie czynny?

Guzy neuroendokrynne mają zdolność do produkcji i wydzielania bardzo dużej ilości różnych cząsteczek bioaktywnych. Najczęściej występuje zespół rakowiaka spowodowany nadmiernym wydzielaniem serotoniny i amin biogennych przez NET jelita cienkiego. Charakterystyczny w tym zespole jest napadowy charakter objawów (zaczernienie skóry twarzy i szyi, które może trwać od kilku minut do kilku godzin, bóle brzucha i biegunka) najczęściej pod wpływem określonych bodźców, takich jak stres, alkohol, ostre potrawy, niektóre leki. W razie wystąpienia powyższych objawów, zwłaszcza jeśli



”

dr Agnieszka Kolasińska-Ćwikła: Dzięki coraz nowocześniejszym metodom diagnostycznym, wyższej świadomości społecznej oraz częściej wykonywanym badaniom radiologicznym wzrasta odsetek rozpoznania NEN ograniczonych do jednego narządu

powtarzają się w określonych sytuacjach, należy zgłosić się do lekarza POZ, który po zebraniu wywiadu, badaniu przedmiotowym i wykonaniu podstawowych badań (w tym USG jamy brzusznej) może skierować pacjenta na dalszą diagnostykę specjalistyczną do endokrynologa. Aby potwierdzić diagnozę zespołu rakowiaka, wskazane jest oznaczenie dobowego wydalania z moczem kwasu 5-hydroksyindoloocetowego, będącego produktem metabolizmu serotoniny. W leczeniu farmakologicznym zespołu rakowiaka stosuje się leki hamujące wydzielanie substancji biologicznie czynnych.

Jak przebiega diagnostyka obrazowa w przypadku guzów neuroendokrynnych?

O specyfikę badań obrazowych NET z punktu widzenia medyka nuklearnego zapytaliśmy dr. hab. n. med. Jarosława B. Ćwikłę, prof. UWM.

| Panie profesorze, czym jest diagnostyka obrazowa?

Diagnostyka obrazowa NEN to złożone badania obejmujące metody strukturalne oraz czynnościowe obrazowania. Rolą diagnostyki obrazowej jest potwierdzenie lub wykluczenie obecności NEN, ustalenie stadium zaawansowania procesu chorobowego i jego potencjalnego punktu wyjścia oraz określenie, czy cho-



”

prof. Tomasz Bednarczuk: Nowotwory neuroendokrynne mogą się rozwinąć w bardzo różnych narządach – najczęściej w przewodzie pokarmowym, rzadziej w płucach, bardzo rzadko w układzie moczowo-płciowym i grasicy

roba jest lokalna, regionalna czy uogólniona. W tym celu wykorzystuje się obrazowanie strukturalne oparte na takich metodach, jak tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny czy USG. Drugim równie ważnym kierunkiem obrazowania w NEN jest wykorzystanie metod czynnościowych, które są rodzajem obrazowania molekularnego opartego na pewnych specyficznych właściwościach tego typu nowotworów. Badania czynnościowe wykorzystują metody scyntygraficzne oraz PET.

| W jaki sposób wykorzystuje się medycynę nuklearną do leczenia NET i jak przebiegał proces leczenia pani Marii?

Leczenie NET na podstawie wyniku obrazowania receptorów somatostatynowych jest rutynowym postępowaniem terapeutycznym.

Pani Maria otrzymała 4 dawki leczenia skojarzonego, czyli połączenia chemioterapii i leczenia radioizotopowego, podawane co 8 tygodni. Jednocześnie stosowano u niej odpowiednio przygotowane leczenie dostną chemioterapią, która była bardzo dobrze tolerowana. Pani Maria zniosła leczenie doskonale. Obecnie mija 26 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Obserwujemy znaczną poprawę stanu ogólnego pani Marii, a na podstawie badań kontrolnych



”

dr hab. Jarosław B. Ćwikła: Rolą diagnostyki obrazowej jest potwierdzenie lub wykluczenie obecności NEN, ustalenie stadium zaawansowania procesu chorobowego i jego potencjalnego punktu wyjścia

tomografii komputerowej stwierdzono regresję choroby.

Diagnostyka NEN z punktu widzenia chirurga

O specyfikę i metody leczenia chirurgicznego NEN zapytaliśmy dr. n. med. Andrzeja Cichockiego, kierownika Oddziału Chirurgii Onkologicznej Kliniki Chirurgii Onkologicznej i Guzów Neuroendokrynnych z Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.

| Panie doktorze, czy w przypadku NET stosuje się tradycyjne metody chirurgiczne?

Nowotwory neuroendokrynne cechują się specyficzną biologią, odmienną od większości przypadków, z którymi na co dzień ma do czynienia chirurg onkolog. Odmienność jest ich symptomatologia, a także przebieg kliniczny, co wymaga zróżnicowanego podejścia i modyfikacji taktyki leczenia chirurgicznego, często wymuszającej odstępstwo od generalnych zasad obowiązujących w onkologii. Większość tych nowotworów ma zdecydowanie łagodniejszy przebieg, lepsze rokowanie i charakteryzuje się dłuższym przeżyciem pacjentów nawet w znacznym stopniu zaawansowania, przy licznych przerzutach odległych, niż większość zmian złośliwych spotyka-

ONKOLOGIA

nych np. w trzustce. Dysponujemy także skutecznym leczeniem zachowawczym, pozwalającym kontrolować niekiedy przez wiele lat chorobę w stadium uogólnienia. Dlatego wskazania do leczenia chirurgicznego, mimo że nadal jest to metoda dająca największe szanse na całkowite wyleczenie choroby, są nieco inne niż w przypadku np. raka jelita. Z jednej strony możemy sobie pozwolić na odstępianie od rozległego, często ryzykownego zabiegu chirurgicznego, jeśli guz jest zlokalizowany i ma małe rozmiary – możemy wtedy poddać go obserwacji i zdecydować się na operację, dopiero gdy zaczyna rosnąć i stwarza ryzyko pojawienia się przerzutów. Z drugiej strony uzasadniona jest często interwencja chirurgiczna także w przypadkach, w których choroba jest uogólniona, tzn. mamy np. liczne przerzuty do wątroby – operacja nie jest wprawdzie radykalna, ale są dowody, że nawet wówczas pacjent ma szansę na wydłużenie życia, mimo że usuwamy tylko ognisko pierwotne, pozostawiając przerzuty do innych narządów. Takie postępowanie z reguły nie ma uzasadnienia w większości innych nowotworów. Usunięcie ogniska pierwotnego w NEN jest uzasadnione również dlatego, że może zwiększyć skuteczność leczenia.

W obydwu prezentowanych przypadkach należy uznać, że decyzja o leczeniu operacyjnym była właściwa, chociaż choroba była zaawansowana, ale w większości tych nowotworów wobec często wieloletniego przebiegu bez objawów klinicznych diagnoza jest stawiana już w stadium dużego zaawansowania.

Leczenie onkologiczne NEN

O metody leczenia onkologicznego NEN zapytaliśmy prof. dr. hab. n. med. Andrzeja Deptałę, kierownika Kliniki Onkologii i Hematologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie.

| Pani profesorze, jak przebiega leczenie onkologiczne w przypadku NEN?

Termin NEN obejmuje zarówno raki neuroendokrynne (*neuroendocrine carcinoma* – NEC), jak i guzy neuroendokrynne (NET). Inaczej leczy się chorego na NEC, a inaczej na NET. Jak w każdej chorobie nowotworowej, tak i w leczeniu NET strategia terapeutyczna obejmuje postępowanie radykalne – z intencją wyleczenia i poprawy jakości życia – oraz podejście paliatywne, które skutkuje przedłużeniem życia i nie pogorszeniem jego jakości.

Wybór pomiędzy strategią radykalną a paliatywną zależy od stadium zaawansowania NET. Jeśli w momencie rozpoznania NET jest ograniczony do narządu, z którego się wywodzi, i nie dał przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych ani do narządów wewnętrznych, to możliwe jest wyleczenie chorego za pomocą operacji.

Na drugim biegunie mamy sytuację kliniczną, w której w przebiegu NET występują liczne przerzuty odległe (np. do wą-



”

dr Andrzej Cichocki:

Często interwencja chirurgiczna jest uzasadniona także w przypadkach, w których choroba jest uogólniona – operacja nie jest wprawdzie radykalna, ale są dowody, że nawet wówczas pacjent ma szansę na wydłużenie życia

troby). Wtedy nie jest możliwe wyleczenie, jednakże z reguły udaje się przedłużyć życie choremu, stosując odpowiednią terapię. Chory na NET żyje więc z nowotworem, często długie lata, i jest leczony od progresji do progresji.

| Czy NEN można pokonać?

Leczenie nowotworu to nie walka, tylko ciężka praca, zarówno ze strony chorego, jak i całego zespołu leczącego, bo w opiekę nad chorym na NEN zaangażowanych bywa nawet kilkunastu specjalistów z różnych dziedzin (chirurg, onkolog kliniczny, onkolog radioterapeuta, specjalista medycyny nuklearnej, endokrynolog, gastroenterolog, radiolog interwencyjny, transplantolog, anestezjolog, immunolog, psycholog, dietetyk, pielęgniarka itd.).

Bardzo nie lubię terminologii wojennej i zalecam, aby dziennikarze odchodzili od takiego ujęcia tematu, bo jest niewłaściwe. Nowotwór jest taką chorobą jak inne. Czy można pokonać cukrzycę lub nadciśnienie tętnicze (pierwotne) albo reumatoidalne zapalenie stawów? Jest oczywiste, że nie, ale można kontrolować te choroby przez wiele lat. Lecząc chorego na NEN, również trzeba dłożyć wszelkich starań, aby pacjent żył jak najdłużej, mając dobrą jakość życia.

| Jaki przebieg miało leczenie onkologiczne pani Karoliny?

Panią Karolinę poznałem na przełomie lat 2018/2019, kiedy rozpoznano u niej NET wywodzący się pierwotnie z trzustki i nie-



”

prof. Andrzej Deptała:

Nowotwór jest taką chorobą jak inne. Lecząc chorego na NEN, trzeba dłożyć wszelkich starań, aby żył jak najdłużej, mając dobrą jakość życia

czynny hormonalnie. Od początku rozpoznania występowały u niej liczne przerzuty. Zastosowaliśmy długo działający analog somatostatyny. Mimo zaawansowania miejscowego guza i obecności przerzutów odległych w lutym 2019 r. wykonano radykalny miejscowo zabieg wycięcia NET trzustki, pobrano też wycinki z wątroby, ze zmian przerzutowych.

Następnie w Klinice Onkologii i Hematologii CSK MSWiA kontynuowano leczenie analogiem somatostatyny, ale wobec dużej masy nowotworu zastosowano dodatkowo chemioterapię. Choroba jednak postępowała. Ponieważ w naszym szpitalu rozpoczęliśmy badanie kliniczne we współpracy z ośrodkami z Niemiec, pacjentka została do niego zakwalifikowana. W kwietniu 2021 r. wykazano regresję zmian nowotworowych w wątrobie i węzłach chłonnych jamy brzusznej. Równolegle pacjentka otrzymuje co miesiąc długo działający analog somatostatyny. Objawy niepożądane w trakcie całego procesu terapeutycznego nie były na tyle uciążliwe dla chorej, żeby nie mogła prowadzić normalnego życia. Jest aktywną osobą, która z sukcesem realizuje swoje cele.

Życie z NEN

O to, jak żyje się z tą chorobą, zapytaliśmy bezpośrednio panią Karolinę i panią Marię.

| Pani Mario, jak się pani teraz czuje? Jak wygląda pani życie?

PANI MARIA: Czuję się naprawdę znakomicie mimo cukrzycy, która pojawiła się

u mnie po operacji trzustki. Jest to cukrzyca insulinowa, ale nie przeraża mnie. Po prostu przyjmuję leki. Nie czuję się chora, mam dużo energii. Wstaję wcześniej rano, karmię od kilku lat półdzikie koty, daję psu jeść, gotuję obiad i codziennie się gimnastykuję.

Wciąż przyjmuję zastrzyki i co miesiąc jeżdżę na kontrole, gdzie mam pobieraną krew. Co 3 miesiące mam robioną tomografię komputerową, a co pół roku scyntyografię. Czuję, że jestem pod dobrą opieką. W całej tej chorobie nic tak naprawdę nigdy mnie nie bolało, nie brałam nawet leków przeciwbólowych. Wiem, że bardzo dużo zawdzięczam lekarzom, i wierzę, że mają na uwadze moje dobro. A ja wciąż mam apetyt na życie i myślę, że przede mną jeszcze dużo dobrego.

| Pani Karolino, w jaki sposób choroba zmieniła pani codzienność?

PANI KAROLINA: Na pewno ważnym elementem mojej codzienności jest zmiana sposobu odżywiania. Po dwóch operacjach, po których mam wyciętą dużą część układu pokarmowego, musiałam zmienić nawyki żywieniowe. Współpracuję z dietetykiem i muszę rygorystycznie trzymać się diety, aby nie zachorować na cukrzycę.

Mam też zdecydowanie gorszą kondycję fizyczną, nie mogę już jeździć konno, co kiedyś bardzo lubiłam. Kiedy jednak myślę o moim życiu, to wiem, że nie jest źle. Wróciłam na studia, zmieniłam kierunek, teraz chcę się przeprowadzić do Warszawy i zamieszkać sama. Chcę spróbować normalnego życia, iść do pracy. Wiem, że kiedy dbam o siebie – wyspiam się, jem regularnie, to tak naprawdę nie czuję, że jestem chora. Oczywiście o chorobie przypomina mi szpitalne leczenie, po którym mam wyraźny spadek formy, ale między poszczególnymi dawkami leku staram się żyć normalnie.

| Co chciałby panie powiedzieć innym chorującym na NEN?

PANI MARIA: Najważniejsze to zaakceptować swoją chorobę, choć bywa to trudne. Trzeba pozytywnie i z nadzieją patrzeć w przyszłość i cieszyć się z każdego dnia, który możemy spędzić ze swoimi bliskimi.

PANI KAROLINA: W tej trudnej chorobie trzeba się na nowo odnaleźć, a ponieważ samemu bywa trudno, to z całego serca polecam każdemu pacjentowi terapię psychologiczną. Co ciekawe, naprawdę uważam, że jestem teraz bardziej szczęśliwa niż przed chorobą. Doceniam to, co jest teraz.

ALL-PL-000206

Artykuł powstał we współpracy z Ipsen Poland sp. z o.o.