

ROZMOWA Z PROF. BEATĄ KOS-KUDŁĄ*, ENDOKRYNOLOGIEM

RAK, KTÓRY UDAJE INNE CHOROBY

Nowotwory neuroendokrynne znajdowane są przypadkiem, gdy podejrzewana jest inna dolegliwość. Mało kto - dopóki nie zachoruje - o nich słyshał, choć są częstsze niż rak trzustki czy rak żołądka.

ROZMAWIAŁ
WOJCIECH MOSKAL

WOJCIECH MOSKAL: Każdy słyshał o raku piersi, płuca czy nerki.

A czym są **guzy neuroendokrynne**?

PROF. BEATA KOS-KUDŁA: **Nowotwory neuroendokrynne** - jak sama nazwa wskazuje - pochodzą z układu komórek neuroendokrynnych.

Komórki te są rozproszone w wielu miejscach w naszym organizmie - w przewodzie pokarmowym, w mózgu, w płucach czy w kościach. Guzy, które się z nich rozwijają, wydzielają jakiś hormon, z czego też wynikają ich charakterystyczne objawy. I można powiedzieć, że w porównaniu z tymi „klasycznymi” nowotworami, jak rak płuca czy żołądka, są inne.

Dlaczego?

- Na ogół rozwijają się bardzo wolno. Na przykład rakowiak - typowy dla tej grupy nowotwór. To guz, który rośnie w jelicie cienkim nawet kilkanaście lat i nie daje w tym czasie prawie żadnych objawów. A jeżeli daje, to są one bardzo niecharakterystyczne - jakieś nietypowe dolegliwości brzuszne, zespół jelita drażliwego itp.

Dopiero gdy rakowiak da przerzuty do wątroby, mogą się pojawić alarmujące objawy, które skłaniają do wizyty u lekarza, np. uporczywe biegunki czy uderzenia gorąca. Związane są one z wydzielaną serotoniną.

Dla **guzów neuroendokrynnych** bardzo typowy jest obraz chorego, który wykonuje USG jamy brzusznej czy tomografię komputerową z zupełnie innego powodu, np. w ramach badań okresowych, i okazuje się, że ten człowiek - teoretycznie w pełni zdrowy - ma całą wątrobę usianą przerzutami. To naprawdę częste sytuacje - pacjent, pomimo zaawansowanej choroby, pomimo przerzutów odległych do wątroby czy do kości, jest w bardzo dobrym stanie ogólnym i dowiaduje się o chorobie całkowicie przypadkowo.

I to akurat jest dla nas ważna informacja z punktu widzenia diagnostyki i stawiania rozpoznania. Taki pacjent - w dobrym stanie ogólnym z przerzutami do wątroby - powinien wzbudzić nasze podejrzenia, że to może być **nowotwór neuroendokrynny**. Warto pójść w tym kierunku, warto ustalić jak najszybciej właściwe rozpoznanie, dlatego że te nowotwory leczy się zupełnie inaczej



***PROF. BEATA KOS-KUDŁA**

kierownik Kliniki Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

niż „klasyczne”, o których wspominaliśmy.

Jak częste są guzy neuroendokrynne?

- Jeżeli chodzi o guzy przewodu pokarmowego (tu lokalizuje się ok. 70 proc. **guzów neuroendokrynnych**), to częstość występowania wynosi 3,56 osoby na 100-tys. populację. W przypadku płuc jest to 1,46 na

100 tys. Teoretycznie więc są to nowotwory zaliczane do chorób rzadkich. Jeżeli jednak popatrzymy na nie jako całość i porównamy z innymi nowotworami, to widać, że występują one częściej niż rak trzustki czy rak żołądka.

W naszym ośrodku, który jako jedyny w Polsce i Europie Środkowo-Wschodniej ma tytuł europejskiego Centrum Doskonałości Leczenia **Nowotworów Neuroendokrynnych** (Center of Excellence), mamy w tej chwili pod opieką ponad tysiąc pacjentów z **guzami neuroendokrynnymi**.

W jakim wieku z reguły się pojawiają? I czy częściej u kobiet, czy u mężczyzn?

- Nowotwory te pojawiają się najczęściej w piątej-szóstej dekadzie życia, co nie oznacza, że nie mogą wystąpić u młodszych czy starszych pacjentów. Spotykane są tak samo często u kobiet i mężczyzn.

Wróćmy jeszcze do objawów. Wspomniała pani o kłopotach z przewodem pokarmowym. Co jeszcze może świadczyć o tych nowotworach?

- W zależności od tego, jakie hormony są wydzielane przez guz, takie mamy objawy. Gdy jest to wspo-

mniany zespół rakowiaka, będą to biegunki i uderzenia gorąca, ale może też dojść do spazmu oskrzelowego czy rakowiakowej choroby serca - w zależności od tego, gdzie ten hormon działa.

Kolejny guz to częstości guz to wywołujący się z trzustki insulinoma. Jak sama nazwa wskazuje, guz ten produkuje insulinę [hormon regulujący stężenie cukru we krwi]. Jeżeli w organizmie pacjenta produkowane są za duże jej ilości, to może dochodzić np. do osłabnięcia związanego z hipoglikemią, czyli zmniejszeniem się stężenia glukozy we krwi.

Czasami ci chorzy są traktowani, jakby mieli napady padaczkowe; zdarza się nawet, że trafiają na oddziały psychiatryczne, bo mogą być agresywni. A to wszystko jest skutkiem hipoglikemii wywołanej przez guz produkujący insulinę.

Kolejny guz to gastrinoma, produkujący gastrynę. Nadmiar tego hormonu powoduje uporczywą chorobę wrzodową.

Pamiętajmy, że mamy dziś leki - inhibitory pompy protonowej - które świetnie sobie radzą z tą chorobą. Jej w zasadzie nie powinno już być. A jednak zdarzają się pacjenci, u których mimo stosowania leków choro-

ba nawraca i powoduje uporczywe owrzodzenia żołądka czy dwunastnicy. W takich sytuacjach należy pomyśleć o tym, czy to przypadkiem nie jest gastrinoma.

Glukagonoma, guz, który wydziela glukagon, daje charakterystyczny objaw skórny - nekrolityczny rumień wędrujący. Często ci pacjenci trafiają do dermatologów i dopiero gdy wyczerpane są wszystkie metody leczenia, ktoś wpada na pomysł, że to może być ten rzadki nowotwór. Tutaj podanie leku, analogu somatostatyny, działa dosłownie jak czarodziejska różdżka i objawy są błyskawicznie opanowywane.

Z jednej strony mówimy o charakterystycznych objawach, ale z drugiej strony część z nich jest dość powszechna.

Na biegunki czy wspomniany przez panią zespół jelita drażliwego skarżą się dziś tysiące ludzi.

Czy nie utrudnia to diagnozy?

- Musimy wziąć pod uwagę cały obraz kliniczny. Przyczyn biegunek oczywiście jest bardzo dużo. Z reguły pacjent trafia wtedy do gastrologa. Można mu zlecić testy na obecność markerów nowotworowych, np. chromograniny we krwi czy kwasu 5-hydroksyindoloocetowego w mo-

przerzutów do wątroby. Wtedy wykonujemy biopsję tej zmiany bądź przerzutu do wątroby i potwierdzamy, że mamy do czynienia z **guzem neuroendokrynnym**.

W przypadku podejrzenia **guzów neuroendokrynnych** dodatkowo muszą być wykonane badania funkcjonalne, czyli scyntygrafia albo PET (pozytonowa tomografia emisyjna). Tyle że nie jest to PET standardowo wykonywany u pacjentów onkologicznych - w którym znacznikiem jest glukoza połączona z izotopem fluoru (FDG), lecz PET z izotopami galu pozwalający wykrywać receptory somatostatyny (miejsca wychwytu dla stosowanych w leczeniu hormonów - analogów somatostatyny). To dużo dokładniejsze badanie mogące wykryć zmiany powstające na początku rozsiewu choroby.

Diagnostyka na pewno się dziś poprawiła. Statystyki wskazują, że w ciągu 30 lat częstość występowania tych nowotworów wzrosła pięciokrotnie. Oczywiście nie chodzi tu o to, że pięć razy więcej ludzi choruje, ale o to, że skuteczniej wykrywamy dziś **guzy neuroendokrynnne**.

Gastrologi o wiele częściej wykonują gastroscopię. Wysyłają wycinki z żołądka do badania histopatologicznego i okazuje się, że to jest **guz neuroendokrynnny**. Zdecydowanie więcej wykonuje się dziś też kolonoskopii, podczas których znajdowane są np. polipy w jelicie grubym lub odbytnicy. Usuwamy te zmiany, badamy i okazuje się, że to **guz neuroendokrynnny**.

Czasami zmiany są bardzo małe, nie dają żadnych objawów, a już są usuwane. W wielu przypadkach jednak pacjenci trafiają do nas w stadium, w którym jest już dużo przerzutów do wątroby. Tu jednak trzeba podkreślić, że dziś mamy zdecydowanie lepsze możliwości leczenia i dajemy im zdecydowanie większą szansę przeżycia niż w przypadku innych nowotworów.

Pierwszy krok leczenia?

- Jeśli popatrzymy na algorytm postępowania w tych nowotworach, to pierwszą opcją terapeutyczną jest leczenie chirurgiczne. Tu musimy jednak rozróżnić dwie sytuacje.

W jednej mamy do czynienia z nowotworami niskozróżnicowanymi. Szybko się rozwijają, są agresywne jak typowe raki, o których wspominaliśmy. Na szczęście to zaledwie kilka, najwyżej kilkanaście procent **guzów neuroendokrynnych**. Zdecydowana większość to nowotwory wysokozróżnicowane, które mają o wiele lepsze rokowanie. W ich przypadku chirurgia powinna mieć miejsce nawet przy rozsianej chorobie nowotworowej. To odróżnia te guzy.

W przypadku np. raka trzustki z mnogimi przerzutami, czyli choroby w stadium rozsianym, raczej rezygnuje się z decyzji o operacji. Na-

OBJAWY GUZÓW NEUROENDOKRYNNYCH

RAKOWIAK

- » **zaczerwienienie skóry,**
- » **biegunki,**
- » **trudności w oddychaniu, astma lub świszczący oddech,**
- » **kołatanie serca,**
- » **bóle brzucha,**
- » **obrzęki.**

INSULINOMA

- » **bóle i zawroty głowy,**
- » **zaburzenia koncentracji, widzenia, mowy,**
- » **senność,**
- » **silne uczucie głodu,**
- » **wzmoczona potliwość, niepokój i drażliwość.**
- » **u ok. 30 proc. chorych występuje znaczny przyrost masy ciała.**

GASTRINOMA

- » **objawy uporczywej choroby wrzodowej (głównie ból w nadbrzuszu),**
- » **obecność licznych wrzodów o nietypowej lokalizacji (np. w dalszej części dwunastnicy lub w jelicie czczym) opornych na leczenie, często nawracających po leczeniu,**
- » **biegunka,**
- » **zgaga, refluks żołądkowo-przełykowy.**

GLUKAGONOMA

- » **pełzający rumień martwiczny na skórze,**
- » **cukrzyca,**
- » **bóle brzucha, nudności,**
- » **biegunka,**
- » **szybka utrata masy ciała,**
- » **anemia,**
- » **zakrzepowe zapalenia żył głębokich i zatory tętnicy płucnej.**

VIP-oma

- » **obfite, wodniste biegunki ze znaczną utratą potasu i dwuwęglanów.**

tomiast w przypadku **guzów neuroendokrynnych**, nawet jeżeli są przerzuty do wątroby, operujemy pacjenta - usuwamy mu zmianę pierwotną i znaczną część przerzutów do wątroby. Czyli to zupełnie inny schemat niż w pozostałych nowotworach.

Potem rozpoczyna się...?

- Hormonoterapia, czyli leczenie hormonami - analogami somatostatyny.

Przy rozsianej chorobie nie jesteśmy z reguły w stanie wszystkiego wyciąć - jakaś część komórek nowo-

tworowych zostaje. Musimy więc zastosować leki.

Jaki jest mechanizm ich działania?

- Jak już wspominałam, to analogi somatostatyny. A somatostatyna to hormon podwzgórza, który działa w ten sposób, że hamuje wydzielanie innych hormonów, w tym hormonów przewodu pokarmowego. Podając te leki, likwidujemy dokuczliwe objawy kliniczne u pacjenta związane właśnie z wydzielaniem hormonów przez pozostałe komórki nowotworowe. Ale to nie wszystko.

Analogi somatostatyny mają również działanie antyproliferacyjne, czyli przeciwnowotworowe; innymi słowy - zmniejszają wydzielanie czynników wzrostowych, które pobudzają rozwój nowotworu. Hamują również angiogenezę, czyli tworzenie się nieprawidłowych naczyń, które odżywiają guz.

Jak widać, leki te działają na wiele różnych mechanizmów.

A w jakim celu dajemy izotopy radioaktywne?

- Jeżeli mamy zaawansowaną chorobę nowotworową, to w którymś momencie jednak dojdzie do jej progresji. Musimy włączyć następną metodę leczenia. Do analogu somatostatyny dołączamy więc izotop.

Komórki nowotworowe mają specjalne receptory, do których przylgają się cząsteczki leku hormonalnego. Teraz razem z hormonem trafia też tam izotop radioaktywny, dzięki czemu komórka jest niszczone promieniowaniem.

To bardzo dobra nowoczesna metoda zaliczana do terapii celowanych, gdyż zwalczamy wyłącznie komórki guza, a nie inne komórki organizmu. **Czy leczenie hormonalne trwa do końca życia?**

- W przypadku choroby zaawansowanej staramy się te leki zostawić. Są one bardzo dobrze tolerowane, nie mają istotnych działań ubocznych, które by nas martwiły, oprócz może bezobjawowej kamicy pęcherzyka żółciowego, która się zdarza. Dlatego podczas zabiegu wycięcia guza często profilaktycznie usuwamy pęcherzyk, żeby później nie było problemów. Praktycznie nic poważnego po tych lekach się nie dzieje.

Wszystko to brzmi optymistycznie.

- Zawsze trzeba być ostrożnym. Zdarzają się sytuacje, że znajdujemy polipy w jelicie czy guz w płucach. Chirurg usuwa, wysyła na badania i potem mówi: - „O, to był **guz neuroendokrynnny**. To był rakowiak, ma pan czy pani spokój do końca życia”.

Nie do końca tak jest. Zawsze musimy pamiętać, że mamy do czynienia z nowotworami złośliwymi. Nie jesteśmy też w stanie usunąć wszystkich komórek neuroendokrynnych. I często się zdarza, że nawet po kilkunastu latach dochodzi do wznowy guza. Nie obowiązuje tu zasada pil-

nych kontroli do pięciu lat jak przy innych nowotworach. Zawsze musi być stosowana długoterminowa obserwacja chorych.

Trzeba też podkreślić, że wyniki leczenia są obecnie naprawdę bardzo dobre. Nawet jeżeli nie mamy pełnego wyleczenia, gdyż np. są mnogie przerzuty do wątroby i wszędzie nie jesteśmy w stanie usunąć, to dzięki lekom hormonalnym możemy trzymać chorobę w ryzach przez wiele lat.

W Polsce leczymy chorych z **nowotworami neuroendokrynnymi** analogami somatostatyny od 2005 roku. Mamy wielu pacjentów z rozsianą chorobą, którzy wtedy do nas trafili i nadal są naszymi pacjentami. **Jak wygląda sytuacja polskich pacjentów z guzami neuroendokrynnymi?**

- Jest naprawdę dobra. Jest wielu lekarzy specjalistów zrzeszonych w Polskiej Sieci **Guzów Neuroendokrynnych**, którzy chcą tym pacjentom pomóc. Dzięki przygotowywanym przez nich zaleceniom leczenie jest prowadzone według wszystkich standardów światowych. I tak było od początku. Terapia izotopowa z analogami somatostatyny dopiero teraz upowszechnia się w Stanach Zjednoczonych; my, w Polsce, leczymy w ten sposób pacjentów od prawie 14 lat.

Jaka rolę w leczeniu guzów neuroendokrynnych odgrywiają „centra doskonałości”?

- Mamy 45 takich ośrodków, głównie w Europie Zachodniej. W Polsce nasza klinika jest jedynym takim certyfikowanym ośrodkiem. Z badań wiemy, że jeśli pacjent jest leczony w takim wyspecjalizowanym ośrodku, to wskaźniki przeżycia i efekty leczenia są zdecydowanie lepsze.

Organizujemy także unikalną na skalę europejską platformę wykorzystującą telemedycynę. Dwa razy w miesiącu zwołujemy w klinice ogólnopolskie konsylia interdyscyplinarne dla **nowotworów neuroendokrynnych** (nazwaliśmy je TELE NEN), w których uczestniczą lekarze z całego kraju zajmujący się tymi chorobami. Spotykają się wtedy eksperci z dziedziny onkologii, endokrynologii i medycyny nuklearnej, chirurdzy onkologiczni, patomorfologicy i radiolodzy.

Wszyscy ci specjaliści są dostępni w tym samym czasie i każdy lekarz z Polski może połączyć się z nami drogą internetową, przedstawić i przedyskutować przypadek swojego pacjenta.

Na ekranach komputerów uczestników konsylium pokazywane są wyniki badań, specjaliści się wypowiadają, proponują postępowanie diagnostyczne i leczenie. Na jednym takim spotkaniu mamy więc wszystkie potrzebne konsultacje i propozycje, jak postępować z tym konkretnym pacjentem. ●

W ciągu 30 lat częstość występowania nowotworów neuroendokrynnych wzrosła pięciokrotnie. Bo bardzo poprawiła się diagnostyka i są skuteczniej wykrywane

czu. Stężenie tych wskaźników we krwi znacznie podwyższa się w **guzach neuroendokrynnych**.

Z drugiej strony, jeżeli ktoś ma nieznacznie podwyższone stężenie tych markerów, to też nie można od razu rozpoznawać u niego **guza neuroendokrynnego**.

Żeby postawić diagnozę, musimy tego guza znaleźć, czyli wykonać badania obrazowe (tomografię komputerową, rezonans magnetyczny, badania endoskopowe), które nam pokażą lokalizację takiej zmiany pierwotnej albo też wykażą obecność