

## Nowotwór neuroendokrynnny – tajemnicza choroba

**Bóle brzucha, biegunka, zaczerwienienia, nadmierna potliwość i uderzenia gorąca to objawy, które mogą wskazywać na wiele chorób, takich jak zespół jelita drażliwego, menopauza, nadczynność tarczycy czy choroba wrzodowa. Rzadko kiedy wiąże się je z nowotworami neuroendokrynnymi, których prawidłowe zdiagnozowanie trwa w Polsce od 5 do 7 lat<sup>(1)</sup>. Pandemia koronawirusa i związane z nią ograniczenia w kontaktach z lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej mogą wpłynąć negatywnie na te statystyki. Dlatego tak istotna jest wiedza o istnieniu nowotworów neuroendokrynnych by lepiej rozpoznawać tę chorobę i szybciej wdrażać właściwe leczenie.**

---

### Co to są nowotwory neuroendokrynnne?

Nowotwory neuroendokrynnne, zwane też guzami neuroendokrynnymi NET, to rzadkie i nietypowe nowotwory, które mogą rozwinąć się w różnych narządach i tkankach. Najczęściej występują w obrębie przewodu pokarmowego<sup>(2)</sup> – w żołądku, jelitach czy trzustce, ale mogą pojawić się również w płucach, oskrzelach, grasicy czy tarczycy. Szczyt zachorowalności przypada po 50. roku życia<sup>(3)</sup>, a płeć nie ma tu znaczenia<sup>(3)</sup>. Guzy neuroendokrynnne to grupa nowotworów różniąca się czynnością hormonalną, symptomami, przebiegiem, jak również sposobem leczenia.\*

*Nowotwory neuroendokrynnne są chorobami bardzo rzadkimi. Stanowią tylko 2% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego i układu oddechowego. Guzy neuroendokrynnne rozwijają się głównie u osób dorosłych. Najczęstsza lokalizacja dotyczy jelita cienkiego – tutaj spotykamy około 65-70% przypadków. Warto dodać, że lokalizacja trzustkowa może być związana z uwarunkowaniem genetycznym i wymaga badań w kierunku zespołu MEN-1, zarówno u chorego jak i jego rodziny. Tak samo jak w innych chorobach nowotworowych, takie czynniki jak otyłość, hiperlipidemia, cukrzyca, hiperurykemia mogą predysponować do rozwoju guzów neuroendokrynnnych.” – mówi prof. dr hab. med. Marek Ruchała, Kierownik Katedry i Kliniki Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.*

### Jak rozpoznać chorobę?

Guzy neuroendokrynnne rozwijają się powoli i przez długi czas mogą nie dawać żadnych objawów. Zwykle choroba rozpoznawana jest już w zaawansowanym stadium, z przerzutami do innych organów.<sup>(3)</sup>

*„Objawy jakie prezentują pacjenci z nowotworami neuroendokrynnymi w większości przypadków są nieswoiste co sprawia, że rozpoznanie choroby jest często znacznie opóźnione. Uporczywość i chroniczny charakter takich objawów jak napadowe zaczerwienienia twarzy, biegunka, bóle brzucha oraz niekontrolowany, powolny spadek masy ciała mogą nasuwać podejrzenie nowotworu neuroendokrynnego. Należy zwrócić uwagę, że rzadko udaje się postawić właściwe rozpoznanie na podstawie samych objawów czy rutynowych badań laboratoryjnych. Najczęściej opiera się ono na wyniku badania histopatologicznego materiału tkankowego, uzyskanego najczęściej w następstwie zabiegu operacyjnego.” – mówi prof. dr hab. med. Marek Ruchała.*

Postawienia diagnozy w kierunku guzów NET trwa od 5 do 7 lat <sup>(1)</sup>, od momentu pojawienia się pierwszych symptomów choroby. Dzieje się tak dlatego, że guzy NET nie tylko charakteryzują się

niespecyficznymi objawami, ale też występują bardzo rzadko, średnio u 2,5 do 5 osób na stutysięczną populację<sup>(4)</sup>. Przez to lekarze, nie mając z nimi na co dzień styczności, długo nie podejrzewają tego nowotworu. A właśnie czas ma tu ogromne znaczenie. Wcześniejsze rozpoznanie umożliwia bowiem szybsze wprowadzenie właściwego leczenia, które sprzyja poprawie komfortu fizycznego i psychicznego chorego.

Jak w takim razie wygląda proces diagnostyczny? „Wymaga on zaangażowania zespołu wielu specjalistów. Wynika to ze złożonego procesu diagnostyki lokalizacyjnej oraz z różnorodności stosowanych programów terapeutycznych zależnych od dojrzałości histologicznej nowotworu. W w/w proces włączona jest grupa poniżej wymienionych specjalistów:

- chirurdzy przewodu pokarmowego oraz torakochirurdzy
- patomorfolodzy
- gastroenterolodzy
- pulmonolodzy
- endokrynolodzy
- onkolodzy
- medycy nuklearni
- diagnosty laboratoryjni
- lekarze rodzinni” – mówi prof. dr hab. med. Marek Ruchała.

### **Nowotwory neuroendokrynne a pandemia koronawirusa**

Ogromnym wyzwaniem dla procesu diagnostyki tej rzadkiej choroby jest dziś również pandemia koronawirusa SARS-CoV-2. Leczenie pacjentów chorych przewlekłe na guzy NET powinno przebiegać stacjonarnie, w danym ośrodku, z zachowaniem wszystkich zasad bezpieczeństwa sanitarnego. Takie rozwiązanie pozwala lekarzowi prowadzącemu na właściwe podanie leku, ocenę powodzenia danej terapii i ewentualną interwencję w przypadku, gdy jest ona nieskuteczna.

*Obecna sytuacja związana z pandemią COVID-19 wpłynęła w sposób istotny na diagnostykę i leczenie guzów neuroendokrynnych. Ograniczenia w kontaktach z lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej oraz unikanie przez chorych wizyt w oddziałach szpitalnych, wynikające z lęku przed zarażeniem wirusem, prowadzą do opóźnienia rozpoznania choroby, a u pacjentów już leczonych znacznie utrudniają kontrolowanie stanu klinicznego pacjenta. Pandemia związana z zakażeniami wirusem SARS-Cov-2, zmusza personel medyczny do poszukiwania nowych, alternatywnych dróg diagnostyczno-terapeutycznych i opracowania algorytmu postępowania u chorych z guzami neuroendokrynnymi (NET) w sytuacjach kryzysowych. Pomimo ograniczeń, pacjent z NET powinien mieć dostęp do odpowiedniej diagnostyki i leczenia.* – uważa prof. dr hab. med. Marek Ruchała.

### **Ośrodki leczenia guzów NET**

Z uwagi na to, że guzy neuroendokrynne występują w różnych miejscach naszego organizmu i powodują szereg problemów zdrowotnych, diagnostyka wymaga konsultacji i badań u wielu lekarzy, a sama ścieżka późniejszego leczenia nie zawsze jest oczywista.<sup>(5)</sup> W Polsce funkcjonuje już kilka ośrodków referencyjnych leczących guzy neuroendokrynne. Należą do nich między innymi Oddział Kliniczny Endokrynologii, Przemian Materii i Chorób Wewnętrznych przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu, czy też Centrum Doskonałości Leczenia Nowotworów Neuroendokrynnych (Center of Excellence) działające przy Śląskim Uniwersytecie Medycznym w Katowicach.

## Jak wygląda leczenie?

Guzy neuroendokrynne rozwijają się znacznie wolniej niż inne nowotwory i nawet jeśli zostaną wykryte w późniejszym stadium, nadal można je skutecznie leczyć.<sup>(6)</sup> Podstawą leczenia jest interwencja chirurgiczna, której zakres zależy od stanu ogólnego pacjenta oraz lokalizacji, rodzaju i stopnia zaawansowania guza.<sup>(7)</sup> Złotym standardem leczenia guzów hormonalnie czynnych są analogii somatostatyny, które redukują wydzielanie hormonów oraz substancji biologicznie czynnych kontrolując objawy choroby i znacząco poprawiając jakość życia.<sup>(8)</sup>

## Jak żyć z chorobą?

Nowotwory neuroendokrynne mogą wywoływać wiele objawów obniżających komfort i jakość życia. Przy wsparciu lekarza można nauczyć się jak żyć z chorobą i w dużym stopniu kontrolować jej objawy. Z pomocą przychodzą również stowarzyszenia zrzeszające osoby żyjące z guzami NET, takie jak Stowarzyszenie Pacjentów i Osób Wspierających Chorych na Guzy Neuroendokrynne ([facebook.com/rakowiakpl](https://facebook.com/rakowiakpl)). Pacjenci mogą tam znaleźć wiele przydatnych informacji, ale przede wszystkim porozmawiać z innymi chorymi, zmagającymi się na co dzień z guzami NET. Guzy neuroendokrynne, jak każda choroba przewlekła, wpływają negatywnie także na zdrowie psychiczne chorego.<sup>(9)</sup> Dużą rolę odgrywają w tym przypadku członkowie jego rodziny, którzy mogą zapewnić mu dodatkowe wsparcie emocjonalne, ale też wesprzeć podczas wizyt lekarskich w zapamiętaniu szczegółów związanych z badaniami i leczeniem.

Pacjenci leczeni onkologicznie nie muszą rezygnować z aktywności fizycznej. Jest ona wręcz wskazana aby poprawić ogólną sprawność, zmniejszyć ryzyko zakrzepów, zwiększyć siłę mięśni czy poprawić krążenie krwi.<sup>(10)</sup> Przed jej podjęciem należy jednak zawsze skonsultować się z lekarzem prowadzącym. Ćwiczenia oprócz wymiaru fizycznego, mają również wymiar psychologiczny i wpływają na ogólną poprawę jakości życia. Utrzymanie ciała w dobrej kondycji działa na poprawę nastroju i motywuje do codziennej aktywności. Taka postawa ma bezpośrednie przełożenie na wymiar społeczny pomagając pacjentowi w utrzymaniu kontaktów z bliskimi i otoczeniem.

### \*Najczęstsze rodzaje guzów neuroendokrynnych

**Rakowiak**, to najczęstsza postać nowotworu neuroendokrynego. Występuje w przewodzie pokarmowym. Stanowi połowę wszystkich guzów NET i w 90 proc. przypadków jest złośliwy. Rozpoznanie rakowiaka jest trudne, gdyż ma tendencję do powolnego i bezobjawowego wzrostu. Wykrywany jest najczęściej przypadkowo – na przykład podczas badań obrazowych związanych z innymi wskazaniami, podczas zabiegu wycięcia wyrostka robaczkowego lub w momencie rozpoznania przerzutów do innych części ciała – przede wszystkim wątroby. Typowe ogniska pierwotne rakowiaka to miejsca wzdłuż jelita cienkiego lub grubego, żołądka, płuc, wątroby czy trzustki. Do symptomów rakowiaka możemy zaliczyć – zaczerwienienie twarzy i/lub górnej połowy ciała (flushing), uporczywą biegunkę, skurczowy ból brzucha, nudności i wymioty, napadowe skurcze oskrzeli, kaszel, objawy podobne do astmy, gwałtowne wzrosty ciśnienia krwi, zasłabnięcia czy objawy niewydolności serca<sup>(11)</sup>.

**Insulinoma**, to drugi co do częstotliwości występowania guz neuroendokrynny (ok. 15-17 proc. przypadków<sup>(12)</sup>). Charakteryzuje się niekontrolowaną produkcją insuliny, która może prowadzić do niebezpiecznego obniżenia poziomu glukozy we krwi (hipoglikemii). Do symptomów insulinomy zalicza się: niepokój i drażliwość, wzmożona potliwość (zimne poty), silne uczucie głodu, błądzenie, kołatanie serca, nudności, zaburzenia orientacji i kontaktu, zaburzenia osobowości, bóle i zawroty głowy, zaburzenia widzenia i mowy, drętwienie kończyn, krótkotrwałe utraty świadomości, senność, drgawki czy śpiączka. Objawy są niespecyficzne i występują nieraz okresowo, stąd insulinoma jest często wykrywana dopiero po kilku, a nawet kilkunastu latach.<sup>(11)</sup>

**Gastrinoma**, to guz neuroendokrynnny, wywołujący objawy choroby wrzodowej. Stanowi ok. 5 proc. przypadków NET<sup>(12)</sup>. Najczęściej występuje w postaci wielu guzków w ścianie dwunastnicy lub jako pojedynczy guz w trzustce. W większości przypadków jest to nowotwór złośliwy. Charakteryzuje się wydzielaniem gastryny. Może też objawiać się uporczywą biegunką wodnistą lub biegunką tłuszczową. Mogą też wystąpić owrzodzenia w nietypowych lokalizacjach – w przełyku, jelicie co może prowadzić do groźnych powikłań takich jak perforacja wrzodu, krwawienie czy niedrożność. <sup>(11)</sup>

**Glukagonoma**, to guz występujący przede wszystkim w trzustce. Charakteryzuje się nadmiernym wydzielaniem glukagonu. Pierwszym objawem choroby może być hiperglikemia. Do innych objawów możemy zaliczyć: zmiany skórne w postaci pełzającego rumienia martwiczego, bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunkę, szybką utratę masy ciała, anemię, nawracające infekcje jamy ustnej, zwiększoną częstość występowania zakrzepowego zapalenia żył głębokich i zatorów tętnicy płucnej, zaburzenia psychiczne pod postacią zwiększonej drażliwości, upośledzenia funkcji poznawczych, pamięci świeżej i myślenia abstrakcyjnego czy zaburzenia koncentracji; osłabienie mięśniowe. Glukagonoma stanowi ok. 2 proc. wszystkich guzów NET i zdarza się, że ulega zezłośliwieniu. <sup>(11)</sup>

**VIPoma**, to inaczej Zespół Venera-Morrisona. Występuje bardzo rzadko (1% wszystkich nowotworów neuroendokrynnnych) i pojawia się w trzustce. Charakteryzuje się wydzielaniem przede wszystkim VIP – wazoaktywnego peptydu jelitowego, który powoduje zespół objawów nazywany cholerą trzustkową. Symptodem mogą być bardzo obfite i wodniste biegunki, ze znaczną utratą dwuwęglanów i potasu, hipokalemią w surowicy krwi i brakiem wydzielania kwasu solnego (achlorydią) oraz nierzadko ciężką kwasicą metaboliczną. 80 proc. guzów VIPoma okazuje się złośliwa, z przerzutami najczęściej do wątroby. <sup>(11)</sup>

**Somatostatinoma** – to również bardzo rzadki przypadek guzów neuroendokrynnnych. Charakteryzuje się nadmiernym wydzielaniem somatostatyny, hamującym wydzielanie enzymów trawiennych co może prowadzić do kamicy żółciowej czy cukrzycy. Może objawiać się biegunkami czy tzw. stolcami tłuszczowymi. <sup>(11)</sup>

## Referencje:

(1) Marc Díez, Alexandre Teulé, Ramon Salazar, „Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: diagnosis and treatment”, Ann Gastroenterol. 2013; 26(1): 29–36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959515/>

(2) Dr hab. n. med. Mariola Pęczkowska, „Podłoże genetyczne guzów neuroendokrynnnych”, Głos Pacjenta Onkologicznego nr 1/2018 (29), Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych [https://www.pkopo.pl/files/glos\\_1\\_2018\\_light.pdf](https://www.pkopo.pl/files/glos_1_2018_light.pdf)

(3) Dr hab. n. med. Jarosław B. Ćwikła, „Guzy neuroendokrynnne – dlaczego tak trudno je zdiagnozować?”, Głos Pacjenta Onkologicznego nr 1/2018 (29), Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych, [https://www.pkopo.pl/files/glos\\_1\\_2018\\_light.pdf](https://www.pkopo.pl/files/glos_1_2018_light.pdf)

(4) Kos-Kudła B., Blicharz-Dorniak J., Strzelczyk J. i wsp. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). Endokrynol Pol 2017; 68 (2): 79–110.

(5) naukawpolsce.pap.pl, informacja z dn. 7.10.2020 <https://naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news,84178,prof-kos-kudla-diagnostyka-guzow-neuroendokrynnnych-wciaz-nastrecza-trudnosci> [Dostęp: 11.12.2020]

(6) naukawpolsce.pap.pl, informacja z dn. 11.11.2013, <https://naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news%2C397933%2Ceksperci-guzy-neuroendokrynnne-zwykle-wykrywa-sie-w-poznym-stadium.html>, [Dostęp: 11.12.2020]

(7) Beata Kos-Kudła, Anna Zemczak, „Współczesne metody rozpoznawania i leczenia guzów neuroendokrynnnych układu pokarmowego” Endokrynologia Polska, Tom 57, numer 2/2006, str.174-186, [https://journals.viamedica.pl/endokrynologia\\_polska/article/viewFile/25763/20585](https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/viewFile/25763/20585)

(8) Beata Kos-Kudła, „Analogi somatostatyny w leczeniu nowotworów neuroendokrynnnych”, Onkologia w praktyce klinicznej 2015, tom 11, supl. G [https://journals.viamedica.pl/oncology\\_in\\_clinical\\_practice/article/view/44223/30520](https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/44223/30520)

(9) Artur Ostryżek, „Jakość życia w chorobach przewlekłych”, Probl Hig Epidemiol 2008, 89(4)-470 <http://www.phie.pl/pdf/phe-2008/phe-2008-4-467.pdf>

(10) lek. med. Justyna Szpunar, Prof. dr hab. n. med. Bożenna Karczmarek-Borowska, „Aktywność fizyczna w chorobie nowotworowej”, Problemy Nauk Stosowanych, 2018, Tom 8, s. 185 – 192, [https://yadda.icm.edu.pl/baztech/element/bwmeta1.element.baztech-6463fa5c-45ac-43df-b8dc-cec02eafdca2/c/Szpunar\\_J\\_Aktywnosc\\_PNS\\_T8\\_2018.pdf](https://yadda.icm.edu.pl/baztech/element/bwmeta1.element.baztech-6463fa5c-45ac-43df-b8dc-cec02eafdca2/c/Szpunar_J_Aktywnosc_PNS_T8_2018.pdf)

(11) Marta Kunkel, „Guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego – charakterystyka, diagnostyka, leczenie”, Przewodnik Lekarski 3/2005, str. 107-113, <https://www.termedia.pl/Guzy-neuroendokryne-przewodu-pokarmowego-8211-charakterystyka-diagnostyka-i-leczenie,8,3247,0,0.html>

(12) dr n. med. Violetta Rosiek, prof. dr hab. med. Beata Kos-Kudła, „Nowotwory neuroendokryne – wczesne rozpoznanie w POZ”, Medycyna po Dyplomie, luty 2013