

PORADNIK

DLA PACJENTÓW

IPSEN
Innovation for patient care

Z GUZAMI NEUROENDOKRYNNYMI WYWODZĄCYMI SIĘ Z UKŁADU POKARMOWEGO

Poradnik ma charakter informacyjno-edukacyjny i nie może zastępować porady lekarskiej.

Poradnik nie może być wykorzystywany w celach diagnostycznych.

W razie wątpliwości co do stanu zdrowia lub postępowania w przypadku choroby należy skonsultować się z lekarzem.

Opracowała:

Dr n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła, onkolog z Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie we współpracy z firmą Ipsen Poland sp. z o.o.

Na podstawie doświadczeń własnych i danych z: Zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)
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.

styczeń 2022 r.

SPIS TREŚCI

Wstęp **05**

Badania laboratoryjne **12**
1. 5-HIAA w dobowej zbiórce moczu (DZM) 13
2. Chromogranina A 16
3. Swoista enolaza neuronalna (NSE) 18

Badania obrazowe **19**
1. USG 20
2. Badania endoskopowe (gastroskopia, kolonoskopia) 21
3. EUS (endosonografia) 24
4. Tomografia komputerowa (TK, ang. CT) 24
5. Rezonans magnetyczny (RM, ang. MRI) 26

Metody obrazowania czynnościowego **29**
1. Scyntygrafia receptorów somatostatynowych 29
2. FDG-PET 35

Leczenie **37**
1. Leczenie operacyjne 38
2. Leczenie farmakologiczne 39
3. Chemioterapia 44
4. Leczenie celowane w nowotworach neuroendokrynnych dobrze i średnio zróżnicowanych trzustki 45
5. PRRT - leczenie analogami receptora somatostatynowego znakowanymi radioizotopem 46
6. Inne sposoby leczenia guzów neuroendokrynnych 51
   A. Radioterapia 51
   B. Immunoterapia 55
   C. Terapie ukierunkowane na przerzuty w wątrobie 56
   D. Inne techniki leczenia miejscowego 61
7. Inne metody leczenia przerzutów do wątroby 63

Dieta **64**

Rehabilitacja **66**
1. Rola pielęgniarki w procesie terapeutycznym pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi 68
2. Rola psychoonkologa 70
3. Leczenie a życie seksualne 71

Grupy wsparcia **72**

WSTĘP

Nowotwory neuroendokrynne należą do rzadkich i bardzo zróżnicowanych nowotworów o dynamicznym prawie siedmiokrotnym wzroście zachorowań w ostatnim trzydziestoleciu. Obecnie uważa się, że wszystkie nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego zajmują drugie miejsce pod względem częstotliwości występowania, po raku jelita grubego.[1]

Co to są nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego (GEP-NET)?

Nowotwory neuroendokrynne (NEN) tworzą bardzo różnorodną grupę nowotworów wywodzących się z komórek neuroendokrynnych. Komórki te obecne są w całym organizmie jako np. skupiska komórek w trzustce czy system komórek endokrynnych rozproszony w nabłonku układu pokarmowego. Komórki te mają zdolność wytwarzania i wydzielania substancji aktywnych: hormonów peptydowych, amin biogennych, tachykinin, a także zdolność ekspresji markerów neuroendokrynnych: synaptofizyny (SYN), chromograniny A (CgA) i swoistej enolazy neuronalnej (NSE), które są wykorzystywane jako uzupełnienie badań histopatologicznych.

Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego stanowią ok. 70% wszystkich nowotworów neuroendokrynnych.

Zachorowalność na nie wynosi ponad 5 przypadków na 100 000 osób na rok.[2]



Czy wiadomo, skąd biorą się te nowotwory?

Patogeneza nowotworów neuroendokrynnych nie jest dotychczas dokładnie znana.

Wiadomo, że niektóre nowotwory neuroendokrynne trzustki u 10-15% chorych są składową zespołów uwarunkowanych genetycznie: zespołu von Hippla-Lindaua (VHL) lub zespołu mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych 1 (MEN1). W przypadku rodzinnego występowania NEN lub obecności drugiego NEN należy wykonać pełną diagnostykę genetyczną. Diagnostyka genetyczna powinna zaczynać się od zebrania szczegółowej historii zachorowań w rodzinie, a w kolejnym etapie – od pobrania krwi w celu badania DNA. Cechą charakterystyczną NEN związaną z określonym zespołem genetycznym jest to, że ujawniają się one około 15 lat wcześniej niż sporadyczne guzy NEN, czyli na ogół dotyczą ludzi młodych (przed 50 r.ż.), zmiany są zwykle wieloogniskowe, mogą towarzyszyć im inne nowotwory. Częstotliwość współistnienia drugiego/trzeciego nowotworu u chorych na NEN wynosi ok. 12-15%. Coraz lepsza diagnostyka molekularna pozwoliła wyróżnić co najmniej 24 geny odpowiedzialne za zwiększone ryzyko zachorowania na NEN. Chociaż wiedza na temat konkretnych mutacji w NET ma ograniczony wpływ na faktyczne postępowanie z pacjentem, przewiduje się, że w najbliższej przyszłości profilowanie genomowe nowotworów zostanie włączone do arsenału klinicznego w celu diagnostyki, prognozowania i decyzji terapeutycznych.

Nowotwory neuroendokrynne mogą dawać przerzuty, jednak przebieg choroby jest różny – od stosunkowo łagodnego wzrostu lokalnego do agresywnego, szybko tworzącego przerzuty, co powoduje, że istotnie różnią się one rokowaniami, a odsetki 5-letnich przeżyć mieszczą się w szerokim zakresie od 15 do 95%. Zależy to od rodzaju nowotworu i jego złośliwości określonej na podstawie badania histopatologicznego (badanie fragmentu guza) oraz stopnia zaawansowania choroby.

W 2019 roku opublikowano nową klasyfikację histopatologiczną nowotworów neuroendokrynnych oceniającą wygląd komórek nowotworowych pod mikroskopem, stopień zróżnicowania G (G1 - najłagodniejsze nowotwory, G2 - pośrednie, G3 - agresywne) i Ki67 wyrażony w % (marker proliferacji pokazujący, jaki odsetek komórek nowotworowych jest w cyklu komórkowym gotowy do namnażania).[3]

Stopień zróżnicowania morfologicznego	**Stopień histologicznej dojrzałości (Grade) / złośliwości**	**Indeks proliferacyjny Ki67 / % komórek** (liczonych na 2000 komórek)
Dobrze zróżnicowane guzy neuroendokrynne	NET G1 wysoki stopień dojrzałości/ niski stopień złośliwości	< 3 %
	NET G2 średni stopień dojrzałości/ złośliwości	3-20%
Dobrze zróżnicowane guzy neuroendokrynne z wysokim Ki67 > 20%	NET G3 wysoki stopień dojrzałości/ wysoki stopień złośliwości	> 20% najczęściej 21-55%
Nisko zróżnicowane raki neuroendokrynne	NEC niski stopień dojrzałości/ wysoki stopień złośliwości drobnokomórkowe SCNEC lub wielkokomórkowe (LCNEC)	> 20% najczęściej > 55%

U kogo częściej występują te nowotwory?

Nowotwory te podobnie często rozpoznawane są u kobiet i mężczyzn, a szczyt zachorowań przypada po 50 roku życia. Jedynie nowotwory neuroendokrynne wyrostka robaczkowego występują u ludzi młodych, w wieku poniżej 30 lat.[4]

Gdzie najczęściej umiejscowione są nowotwory neuroendokrynne?

Ponad 30% GEP-NET stanowią rakowiaki, czyli guzy jelita cienkiego lub początkowej części jelita grubego, najczęściej wykrywane są przypadkowo podczas operacji jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego lub w chwili rozpoznania przerzutów, głównie do wątroby. Drugim co do częstotliwości umiejscowieniem NET jest odbytnica (30%) i pozostała część jelita grubego (17%), kolejnym zaś trzustka (12-15%).[5]

Jakie mogą być objawy choroby?

Objawy kliniczne są niecharakterystyczne i zwykle towarzyszą innym, dużo częstszym chorobom układu pokarmowego. Niestety jest to także przyczyna późnego rozpoznania tych nowotworów. Objawy mogą być związane z substancjami czynnymi wydzielanymi przez nowotwór, które dają określony zespół chorobowy i/lub są związane z masą nowotworu w przypadku zmian niewydzielających, które dominują wśród rozpoznanych NET (75-85% wszystkich przypadków GEP-NET).

Objawy kliniczne nowotworów nieczynnych hormonalnie, które stanowią większość GEP-NET, związane są z samym guzem, uciskiem, rzadziej naciekaniem struktur sąsiadujących, a także występowaniem przerzutów odległych, zwykle do wątroby. Najczęstszym objawem jest niecharakterystyczny ból w jamie brzusznej, utrzymujący się miesiącami, a nawet latami.

Dolegliwości bólowe są spowodowane:

- miejscowym, zwykle powolnym wzrostem guza,
- podniedrożnością lub niedrożnością jelit.

Często obserwuje się też:

- nudności,
- wymioty,
- brak apetytu,
- niedokrwistość w przebiegu przewlekłego krwawienia,
- biegunki,
- zaparcia.

Co to znaczy, że guz jest czynny hormonalnie?

Oznacza to, że guz może produkować substancje dające różne objawy choroby.

Częstsze występowanie objawów nadczynności hormonalnej, związanej z nadprodukcją pewnych substancji, obserwuje się u chorych z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki oraz pochodzącymi z jelita cienkiego, wyrostka i początkowego odcinka jelita grubego.



Hormonalnie czynne GEP-NET - objawy kliniczne:

Hormonalnie czynny NET	Objawy kliniczne (częstotliwość występowania objawu)
Rakowiak - guzy jelita cienkiego i początkowej części jelita grubego	Zespół rakowiaka: ■ zaczerwienienie twarzy i/lub górnej połowy ciała (flush) bez towarzyszącego pocenia się (70%), teleangiektazje - obecność poszerzonych drobnych naczyń krwionośnych, potocznie określanych jako pajączki naczyniowe głównie na twarzy; ■ sekrecyjna biegunka (50%) po posiłkach, napadowy ból brzucha (40%); ■ objawy astmatyczne: uczucie duszności, świsty; ■ rzadziej: łzawienie oczu, wodnisty katar, kołatanie serca.
Insulinoma	■ bóle, zawroty głowy; ■ podwójne widzenie; ■ zaburzenia zachowania i/lub koncentracji, śpiączka; ■ pocenie się, osłabienie, uczucie głodu, mdłości, drżenie mięśni, niepokój, kołatanie serca.
Gastrinoma	■ bóle brzucha (75-98%); ■ biegunka (30-73%); ■ krwawienie z przewodu pokarmowego (44-75%); zgaga (44-56%); ■ chudnięcie (7-53%); ■ nudności/wymioty (12-30%); ■ refluks przełykowy o ciężkim przebiegu, nawracające owrzodzenia przełyku i żołądka, dwunastnicy o nietypowej lokalizacji.

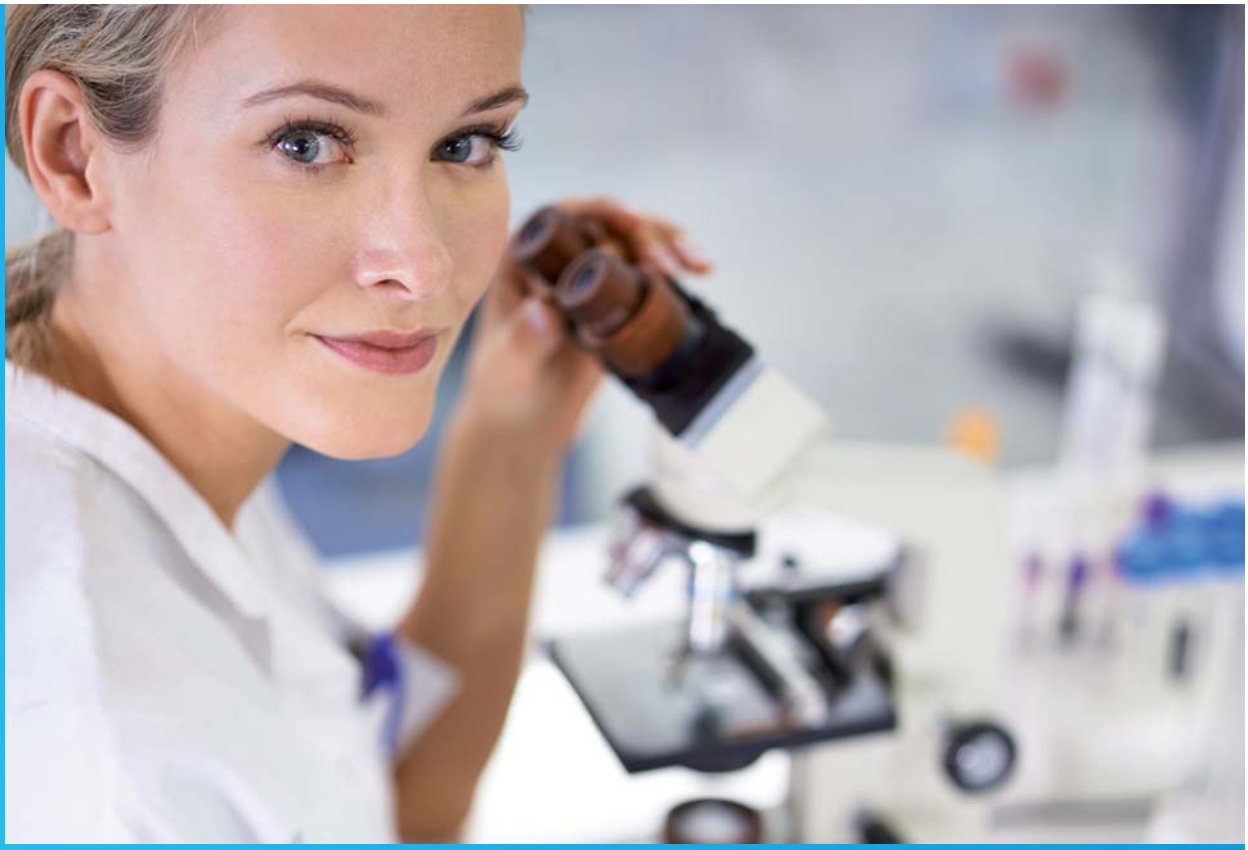
Hormonalnie czynny NET	Objawy kliniczne (częstotliwość występowania objawu)
Glukagonoma	■ nekrolityczny rumień wędrujący, ■ utrata masy ciała, ■ cukrzyca, ■ zapalenie w jamie ustnej, ■ biegunka, ■ epizody zakrzepowo-zatorowe.
VIPoma	Zespół Vernera-Morrisona: ■ obfita wodnista biegunka, ■ hipokaliemia, ■ achlorhydria.
Somatostatinoma	■ kamica żółciowa, ■ utrata masy ciała, ■ biegunka i stolce tłuszczowe, ■ cukrzyca.
Zespoły ektopowego wydzielania hormonów	Zespół Cushinga Akromegalia

Czy konieczne jest wykonanie badań laboratoryjnych i obrazowych?

Badania diagnostyczne są bardzo istotnym elementem w procesie diagnostyczno-terapeutycznym. Dzięki nim możemy dowiedzieć się, jaka jest biologia nowotworu, w jakim stadium zaawansowania on się znajduje i jakie leczenie będzie najlepsze.

BADANIA LABORATORYJNE

W przypadku nowotworów hormonalnie czynnych pacjent zostaje skierowany do wyspecjalizowanego ośrodka endokrynologicznego lub gastroenterologicznego w celu przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki potwierdzającej dany typ hormonalnie czynnego nowotworu. W sytuacji, gdy nie ma możliwości wykonania wszystkich badań, jak np. oznaczenia somatostatyny czy wazoaktywnego peptydu jelitowego, o leczeniu będzie decydował obraz kliniczny choroby.



BADANIA HORMONALNE

Najczęściej spotykane hormonalnie czynne GEP-NET, ich objawy oraz wykonywane badania laboratoryjne:

Hormonalnie czynny NET	Badania laboratoryjne
Rakowiak - guzy jelita cienkiego i początkowej części jelita grubego	■ 5-HIAA (kwas 5-hydroksyindolooctowy) w dobowej zbiórce moczu, ■ Chromogranina A, ■ Serotonina, gdy oznaczenie 5-HIAA nie jest jednoznaczne.
Insulinoma	■ Glikemia na czczo, ■ Insulina, ■ C-peptyd, ■ Chromogranina A.
Gastrinoma	■ Gastryna, ■ Chromogranina A.
Glukagonoma	■ Glukagon, ■ Enteroglukagon, ■ Chromogranina A.
VIPoma	■ VIP (wazoaktywny peptyd jelitowy), ■ Chromogranina A.
Somatostatinoma	■ Somatostatyna, ■ Chromogranina A.

INNE BADANIA

W przypadku braku objawów sugerujących określony zespół chorobowy lekarz może także zlecić wykonanie badań laboratoryjnych.

1. **5-HIAA w dobowej zbiórce moczu (DZM)** - w przypadku nowotworów z ogniskiem pierwotnym w jelicie cienkim i początkowym odcinku jelita grubego.

Jak wykonać badanie?

Mocz do DZM należy zbierać przez 24 godziny do jednego pojemnika tak, aby móc odczytać dokładnie objętość moczu z całej doby.

- Pierwszą poranną porcję moczu należy oddać do toalety.
- Wszystkie kolejne porcje należy zbierać do pojemnika.
- Badanie na kwas 5-HIAA z DZM wymaga zakwaszenia moczu małą ilością kwasu solnego (HCl). W takich wypadkach otrzymuje się z laboratorium odpowiednią buteleczkę z kwasem, którą należy wlać do naczynia na mocz jeszcze przed jego oddaniem.
- Pierwszą porcję moczu ze zbiórki dobowej dolewać ostrożnie do pojemnika, trzymając go daleko od twarzy (uwaga na opary roztworu kwasu). Po rozcieńczeniu moczem kwas solny nie stwarza już zagrożenia.
- Drugiego dnia należy dolać pierwszy poranny mocz do całej zbiórki. Nie trzeba przynosić całego dużego pojemnika do przychodni. Na drugi dzień po ostatnim oddaniu moczu do dużego pojemnika należy go zamieszać, a następnie pobrać około 50-100 ml do standardowego pojemniczka, owinąć go w celu ochrony przed światłem i dostarczyć do laboratorium.



Zachowaj środki ostrożności!

- **W przypadku skażenia skóry -** w razie rozlania zawartości na skórę należy szybko przemyć ją dużą ilością letniej wody, najlepiej bieżącej. Nie stosować mydła. Założyć na oparzenie jałowy opatrunek.
- **W przypadku skażenia oczu -** przemyć oczy dużą ilością bieżącej wody i jak najszybciej udać się do okulisty.

Co jest ważne przed wykonaniem tego badania?

Należy pamiętać o odpowiedniej diecie, która może wpłynąć na fałszywie wysoki wynik badania!

Na 2 do 4 dni przed badaniem należy wyeliminować produkty zamieszczone w tabelce i w miarę możliwości unikać niektórych leków.[6,7]

Co oznacza wynik powyżej normy dla 5-HIAA?

Oznacza, że nowotwór produkuje serotoninę, której nadmiar jest odpowiedzialny za objawy zespołu rakowiaka (patrz tabela), lecz także za włóknienie otrzewnej czy uszkodzenie serca pod postacią włóknienia zastawek prawej komory, co może spowodować niewydolność serca.



5-HIAA

Na 2 dni przed badaniem unikać:

- kwasu acetylosalicylowego,
- inhibitorów MAO,
- imipraminy,
- α-metyldopa,
- L-dopa.

Na 2 dni przed badaniem nie spożywać:

- soków owocowych,
- śliwek,
- bananów,
- kiwi,
- awokado,
- ananasów,
- pomidorów,
- orzechów,
- wanilii,
- czekolady,
- kawy,
- mocnej herbaty,
- pieczywa cukierniczego,
- ciast,
- owoców cytrusowych,
- dużych ilości warzyw.

2. Chromogranina A

W badaniu oznacza się stężenie chromograniny A (CgA) we krwi.

Jak wykonać badanie?

W celu oznaczenia CgA pobierana jest krew żylna.

Należy być na czczo, co najmniej po 8-9 -godzinnej przerwie w jedzeniu. W dniu poprzedzającym badanie można spożyć lekką kolację.

Co to jest chromogranina i po co ją oznaczać?

Chromogranina A (CgA) jest najczęściej oznaczanym nieswoistym markerem GEP-NET. Nieswoisty oznacza, że nie jest to marker w 100% charakterystyczny jedynie dla tego typu choroby i nie zawsze będzie on nieprawidłowy pomimo choroby. Oznaczenia chromograniny zleca się w pewnych odstępach czasu w celu oceny skuteczności leczenia i monitorowania ewentualnych nawrotów. Podwyższone stężenie CgA u pacjenta z objawami charakterystycznymi dla nowotworu może wskazywać na obecność nowotworu, ale nie pozwala określić jego rodzaju ani lokalizacji. Stężenie krążącej CgA zależy od stopnia zróżnicowania GEP-NET (w nowotworach nisko zróżnicowanych stężenia CgA są mniejsze niż w guzach wysoko zróżnicowanych). Im większa masa guza, tym na ogół wyższe stężenie CgA. Największe stężenia CgA obserwowano w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych jelita cienkiego z przerzutami do wątroby. CgA i jej dynamika zmian może być czynnikiem pozwalającym przewidzieć odpowiedź na leczenie.

Co oznacza wynik?

- Jeżeli podwyższone stężenie CgA spada po podjęciu leczenia, oznacza to, że leczenie jest skuteczne.
- Jeżeli monitorowane stężenie wzrasta, może to oznaczać wznowę lub postęp choroby.
- Należy jednak pamiętać o możliwych wynikach fałszywie dodatnich powodujących nieprawdziwie wysoki wynik badania.

Co jeszcze należy wiedzieć?

Warto zaznaczyć, że stężenie CgA może być zwiększone również w innych chorobach różnych narządów czy też w innych chorobach nowotworowych.

Powody fałszywie dodatnich wyników (nieprawidłowo wysokich pomimo braku nowotworu neuroendokrynnego)	
Choroby układu krążenia	■ nadciśnienie tętnicze, ■ niewydolność krążenia, ■ ostry zespół wieńcowy.
Choroby zapalne układu oddechowego	■ POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc), ■ astma.
Choroby zapalne układu kostnego	■ reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) z podwyższonym czynnikiem reumatoidalnym, ■ inne choroby zapalne stawów.
Choroby nerek	■ niewydolność nerek, ■ choroby prowadzące do nieprawidłowej filtracji nerkowej.
Choroby układu pokarmowego	■ przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka typu A, ■ choroby zapalne jelit, ■ zapalenie trzustki, ■ przewlekłe zapalenie wątroby, ■ marskość wątroby.
Choroby endokrynologiczne	■ guzy przysadki, ■ hiperkortyzolemia, ■ nadczynność przytarczyc, ■ nadczynność tarczycy, ■ rak rdzeniasty tarczycy, ■ pheochromocytoma/paraganglioma.

Choroby neurologiczne	■ choroba Parkinsona.
Inne choroby onkologiczne	■ nowotwory wątroby, ■ nowotwory trzustki, ■ nowotwory okrężnicy, ■ nowotwory piersi, ■ nowotwory nerek, ■ nowotwory gruczołu krokowego lub jajnika, ■ nowotwory płuc.
Inne stany	■ ciąża, ■ okres karmienia.

Nieprawidłowe wyniki fałszywie dodatnie bywają również spowodowane przewlekłym przyjmowaniem niektórych leków stosowanych powszechnie „osłonowo" na żołądek – głównie inhibitorami pompy protonowej (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol i inne tego typu leki), w mniejszym stopniu antagonistami receptora H2 (ranitydyna). Dlatego przed oznaczeniem CgA należy przerwać leczenie inhibitorami pompy protonowej na 7 do 14 dni, zaś antagonistami receptora H2 na 24 godziny.

CgA w niektórych przypadkach guzów NET pomimo choroby może być prawidłowa, szczególnie w przypadku małych i wolno rosnących guzów, takich jak: NET wyrostka, insulinoma, NET odbytnicy.[8,9,10]

3. Swoista enolaza neuronalna (NSE)

Innym markerem jest swoista enolaza neuronalna (NSE), której zwiększone stężenie obserwuje się w rakach neuroendokrynnych (NEC G3), czyli agresywnych formach nowotworów neuroendokrynnych. NSE może też być podwyższona w NET G2. Stężenie NSE jest czynnikiem rokowniczym. Jego spadek w trakcie leczenia rokuje stabilizację choroby.

BADANIA OBRAZOWE

Co to są badania obrazowe i po co się je wykonuje?

Badania obrazowe, takie jak USG, tomografia komputerowa, są to różnego rodzaju badania pomagające uwidocznić chorobę i określić jej zasięg – dlatego ich wykonywanie jest bardzo istotne.

Celem badań obrazowych jest:

- lokalizacja punktu wyjścia nowotworu (ogniska pierwotnego);
- określenie stopnia zaawansowania choroby: czy są zmiany rozsiane, czy nie;
- ustalenie optymalnego leczenia (kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego lub nie);
- monitorowanie skuteczności leczenia w przypadku rozsianej choroby.

Jakie badania mogą być wykonane?

Rodzaj badań oraz miejsce ich wykonania zleci lekarz prowadzący. Należy pamiętać, że na jakość badania ma wpływ nie tylko sprzęt, ale przede wszystkim doświadczenie radiologów i medyków nuklearnych w rozpoznawaniu tych rzadkich nowotworów.

Jakie są rodzaje badań obrazowych?

Badania strukturalne pokazujące strukturę badanego obszaru ciała:

1. USG

Podstawowe i szeroko dostępne badanie nieobciążające. Często wykonywane jako badanie pierwszego wyboru. Opis tego typu badania zależy w dużej mierze od doświadczenia lekarza wykonującego. Ma ono raczej większe znaczenie przy wykrywaniu przerzutów do wątroby niż przy poszukiwaniu ogniska pierwotnego.

Jak się je wykonuje?

Wykonuje się w pozycji leżącej. Lekarz pokrywa skórę specjalnym żelem umożliwiającym uzyskanie obrazu na monitorze. Substancja ta jest obojętna dla skóry i łatwo się zmywa.

Jak należy się przygotować do tego badania?

Do USG jamy brzusznej należy się odpowiednio przygotować.



Na dzień przed badaniem zaleca się:

- dietę lekkostrawną, z wyłączeniem warzyw, owoców, ciemnego pieczywa i produktów z wysoką zawartością błonnika;
- przyjmowanie leku (symetykon), który ma na celu usunięcie powietrza z przewodu pokarmowego.

Na sześć godzin przed badaniem nie należy:

- przyjmować pokarmów;
- przyjmować płynów gazowanych i słodzonych, kawy (można pić wodę niegazowaną w dowolnej ilości);
- palić tytoniu;
- żuć gumy.

2. Badania endoskopowe (gastroskopia, kolonoskopia)

Często są to jedne z pierwszych badań wykonywanych w trakcie różnych dolegliwości sugerujących chorobę w przewodzie pokarmowym. Badanie polega na wprowadzeniu aparatu endoskopowego przez jamę ustną do światła przełyku, żołądka i dwunastnicy (gastroskopia) bądź do światła całego jelita grubego, a nawet do końcowego odcinka jelita cienkiego przez odbytnicę (kolonoskopia), co pozwala w sposób dokładny ocenić te narządy. Badanie to umożliwia również pobranie fragmentów błony śluzowej w celu oceny patologicznej. Pozwala także na endoskopowe usunięcie zmian polipowatych i inne zabiegi diagnostyczne i terapeutyczne.

Jak wygląda przebieg badania?

Przed wprowadzeniem endoskopu lekarz bądź pielęgniarka znieczula gardło poprzez użycie odpowiedniego środka znieczulającego w sprayu. Pozwala to zmniejszyć odruch wymiotny i skupić się na spokojnym, głębokim oddychaniu.

Właściwy rytm oddechu sprawia, że badanie jest łatwiejsze do zniesienia dla pacjenta i pozwala lekarzowi na dokładniejsze zbadanie przewodu pokarmowego.



Jak należy sie przygotować do badania gastroskopowego?

Na 8 godzin przed badaniem należy:

- być na czczo.

Na 4 godziny przed badaniem nie należy:

- pić niczego;
- palić papierosów;
- żuć gumy.

Przed badaniem należy wyjąć protezy zębowe.

Na co warto zwrócić uwagę?

Przez dwie godziny po badaniu nie należy jeść, pić oraz palić. Jeśli zastosowane były środki znieczulające i/lub nasenne, przeciwwskazane jest prowadzenie pojazdów przez kilka godzin po badaniu.

Jak przygotować się do badania kolonoskopowego?

Na 7 dni przed badaniem należy:

- przerwać przyjmowanie preparatów żelaza;
- po wcześniejszej konsultacji z lekarzem przestać przyjmować kwas acetylosalicylowy, klopidogrel, itp.;
- w przypadku przyjmowania leków przeciwzakrzepowych koniecznie skonsultować się z lekarzem prowadzącym leczenie przeciwzakrzepowe, by ewentualnie zmienić leki na heparynę drobnocząsteczkową.

Trzeci i drugi dzień przed badaniem:

- dieta lekkostrawna bez świeżych owoców, warzyw, ciemnego pieczywa i innych produktów z dużą zawartością błonnika;
- nie należy spożywać w żadnej postaci owoców i warzyw pestkowych, takich jak winogrona, pomidory, kiwi, truskawki oraz pestek, siemienia lnianego i maku. Pestki i nasiona mogą przykleić się do powierzchni jelita i utrudniać ocenę w trakcie badania;
- ze względu na to, że przyjmowanie preparatu przeczyszczającego rozpoczyna się w południe w dniu poprzedzającym badanie, należy tak zaplanować czas, aby móc od tego momentu do czasu zgłoszenia się na badanie pozostać w domu.

Dzień przed badaniem:

- do południa dieta bez mleka, płynna, dokładnie zmiksowane zupy (tzw. zupy krem), kisiel, rosół;
- nie należy pić soków owocowych i napojów gazowanych. Inne napoje można pić w dowolnej ilości.

Jeśli badanie jest przed południem:

- w dniu poprzedzającym badanie w godzinach popołudniowych 14.00-15.00 należy rozpocząć picie roztworu z makrogolem zgodnie z zaleceniami lekarza;
- od momentu rozpoczęcia picia roztworu należy pozostać na czczo, czyli bez jedzenia.

- można pić dowolną ilość NIEGAZOWANEJ wody, słabej herbaty, herbat ziołowych;

Reakcją organizmu na przyjmowanie roztworu z makrogolem będą liczne wypróżnienia, na koniec treścią płynną. W przypadku trudności z przygotowaniem się do badania, w szczególności pogorszenia samopoczucia w trakcie przygotowania, konieczny jest kontakt z lekarzem.

W dniu badania:

- Należy być na czczo (bez żadnego jedzenia), można pić wodę niegazowaną (chyba że badanie jest wykonywane w znieczuleniu, wówczas można pić wodę tylko do minimum 4, optymalnie 6 godzin przed badaniem).
- Należy stale przyjmowane leki przyjąć, popijając 1-2 łyżkami wody.

Czy są jakieś zalecenia po kolonoskopii?

Po zakończeniu badania zalecana jest dieta lekkostrawna. Jeśli pojawi się dyskomfort wzdęcia, kurczowe bóle brzucha, należy przyjąć leki rozkurczowe i symetykon.[11,12]

UWAGA!
Istnieje możliwość przeprowadzenia badania w krótkim znieczuleniu ogólnym. Lekarz kierujący na badanie może stwierdzić, czy u pacjenta nie występują przeciwwskazania do badania w znieczuleniu ogólnym. Przygotowanie do badania jest takie samo.

Koniecznie należy zgłosić lekarzowi:

- nasilenie objawów choroby niedokrwiennej serca,
- nadciśnienie tętnicze,
- tętniaka aorty,
- cukrzycę,
- duszność w spoczynku,
- skłonność do krwawień (skaza krwotoczna),
- ciążę,
- krwawienie miesiączkowe występujące w dniu badania,
- uczulenie na leki,
- jaskrę,
- choroby psychiczne,
- wszelkie nagłe dolegliwości w czasie badania.

3. EUS (endosonografia)

Badanie to szczególnie przydaje się w diagnostyce guzów trzustki ze względu na ich niewielkie rozmiary i w zmianach podśluzówkowych w odbytnicy. Podobnie jak w przypadku USG, skuteczność diagnostyczna metody zależy od doświadczenia osoby badającej. Badanie to polega na wprowadzeniu do przełyku, żołądka, dwunastnicy lub jelita grubego specjalnego endoskopu wyposażonego na końcu w miniaturową, a jednocześnie bardzo dokładną głowicę USG.
Lekarz badający ma możliwość nie tylko oglądania zmian, jak w klasycznej endoskopii, ale jednocześnie w obrazie USG może sprawdzić ich wewnętrzną strukturę. Badanie to wymaga przygotowania jak do innych badań endoskopowych (gastroskopia, kolonoskopia).

4. Tomografia komputerowa (TK, ang. CT)

Tomografia komputerowa to nieinwazyjne i bezbolesne badanie diagnostyczne wykorzystujące promieniowanie rentgenowskie. Tomografia komputerowa to obecnie podstawowe badanie w diagnostyce onkologicznej zarówno w ocenie guza pierwotnego, jak i stopnia zaawansowania NET.
Ma ono sens w diagnostyce nowotworowej tylko wówczas, kiedy możemy podać kontrast i nie ma przeciwwskazań do tego badania. O zakresie badania decyduje lekarz. Badanie to jest na tyle dokładne, że umożliwia uwidocznienie nawet małych ognisk chorobowych.

Jak wygląda przebieg badania?

Pacjent proszony jest o położenie się na ruchomym stole, który następnie wsuwa się do aparatu.

Chory powinien przyjąć jak najwygodniejszą pozycję, gdyż w trakcie badania należy leżeć nieruchomo.

W aparacie znajdują się głośnik i mikrofon, które umożliwiają komunikację lekarza z pacjentem.

Podczas wykonywania zdjęcia chory widzi świecącą się diodę - powinien on wówczas wstrzymać oddech.

Badanie trwa zwykle około 15 minut.

Jak przygotować się do badania?

Na tomografię komputerową pacjent powinien zgłosić się na czczo lub minimum 6 godzin po posiłku.

Zalecane jest wypicie około 1 litra płynów (woda niegazowana, słaba herbata).

Podczas badania dobrze mieć na sobie luźne, wygodne ubranie pozbawione metalowych elementów, takich jak sprzączki, nity czy guziki, gdyż mogą one zakłócać uzyskany obraz.

Jeśli badanie ma dotyczyć przewodu pokarmowego może być konieczne doustne przyjęcie tzw. kontrastu, czyli środka cieniującego. Czasem lekarz zaleca także zażycie środków hamujących ruchy perystaltyczne jelit.

Należy zażyć stale przyjmowane leki, popijając małą ilością wody niegazowanej.

Należy pamiętać, aby zabrać ze sobą wcześniejsze wyniki badań.

Podanie jodowych środków kontrastowych często stosowanych w tomografii komputerowej może niekiedy wywołać zawroty głowy, swędzenie, uczucie gorąca, metaliczny posmak w ustach, kołatanie serca. Wystąpienie któregokolwiek z wymienionych objawów należy natychmiast zgłosić personelowi medycznemu.[13, 14, 15]

Czy są jakieś zalecenia po tomografii komputerowej?

Po zakończeniu badania w celu łatwiejszego wydalenia środka kontrastowego z organizmu zalecane jest spożywanie dużej ilości płynów (około 2,5 litra wody niegazowanej lub napojów niesłodzonych w ciągu następnych 24 godzin).

Po badaniu nie ma przeciwwskazań do prowadzenia samochodu.

Przeciwwskazania do badania z kontrastem:

- uczulenie na kontrast jodowy,
- ciąża,
- niewydolność nerek,
- nadczynność tarczycy.

Co należy jeszcze wiedzieć?

Jeśli wcześniej tomografia komputerowa była wykonywana w innym ośrodku, należy koniecznie przynieść płytę z nagranym badaniem.

5. Rezonans magnetyczny (RM, ang. MRI)

W przypadku przeciwwskazań do badania tomografem komputerowym istnieje możliwość wykonania badania rezonansem magnetycznym. Dodatkowo można wykorzystać to badanie w celu dokładnej diagnostyki i monitorowania choroby.

Jak wygląda przebieg badania?

Badanie rezonansem magnetycznym jest bezbolesne, chociaż może wywołać uczucie lekkiego dyskomfortu w związku z koniecznością pozostania przez kilkanaście – kilkadziesiąt minut w jednej pozycji w zamkniętej tubie.

W czasie badania pacjent słyszy pukający metaliczny dźwięk. Ten hałas trwa kilka do kilkunastu minut, potem zanika, by po pewnym czasie pojawić się ponownie. Jest związany z prawidłowym działaniem urządzenia i nie powinien wywoływać lęku.

Podczas badania wymagane jest leżenie w bezruchu, ponieważ ma to wpływ na jakość zdjęć. Podczas badania pacjent, pomimo zamknięcia, ma możliwość ciągłego kontaktu z badającymi.



Jak przygotować się do badania?

Wykonanie badania rezonansem magnetycznym nie wymaga specjalnego przygotowania. W celu dobrego nawodnienia organizmu, ze względu na użycie środka kontrastowego, zaleca się wypicie około 1 litra płynów (woda, słaba herbata).
Ważne jest, by do badania przystąpić w luźnym ubraniu pozbawionym w szczególności metalowych elementów, takich jak: guziki, pasek, zegarek, klucze, karty płatnicze i telefon komórkowy (mogą ulec rozmagnesowaniu).

W przypadku badania głowy i oczodołów należy zrezygnować z makijażu i lakieru do włosów. Kosmetyki zawierają drobinki metali, które fałszują wyniki.



Zaraz po wykonaniu badania można prowadzić samochód, a przed badaniem wolno zażywać leki, ponieważ rezonans nie wpływa na ich działanie.

Badanie to można wykonywać w każdym momencie cyklu miesięcznego, także w trakcie miesiączki.

Przeciwwskazaniami są:

- wszczepione urządzenia elektryczne, takie jak: defibrylator lub rozrusznik serca, neurostymulator, implant ślimakowy,
- metalowe (ferromagnetyczne) ciała obce w tkankach miękkich (np. klipsy naczyniowe po operacjach laparoskopowych lub odłamki metaliczne w sąsiedztwie naczyń, narządów miąższowych, gałek ocznych, płytki ortopedyczne ferromagnetyczne, itp.),
- klaustrofobia (patologiczny lęk przed przebywaniem w zamkniętych, niedużych pomieszczeniach),
- ponadto nie zaleca się wykonywania badania u kobiet w I trymestrze ciąży.

Co należy zgłosić wykonującemu badanie:

Przed badaniem:

- posiadanie rozrusznika serca, metalowych klipsów lub innych metalowych części w organizmie;
- rozpoznanie alergii lub wystąpienie w przeszłości jakichkolwiek reakcji uczuleniowych na leki lub środki kontrastowe;
- klaustrofobię;
- skłonności do krwawień (skaza krwotoczna) w przypadku stosowania dożylnych środków kontrastowych.

W czasie badania:

- wszelkie nagłe dolegliwości (np. uczucie lęku w zamknięciu);
- jakiekolwiek objawy po podaniu dożylnego środka cieniującego (duszność, zawroty głowy, nudności).

UWAGA!

Pacjenci ze wstawionymi sztucznymi zastawkami serca, protezami ortopedycznymi czy po wszczepieniu klipsów naczyniowych, po operacjach neurochirurgicznych lub naczyniowych muszą dostarczyć do pracowni MR kompletną dokumentację medyczną dotyczącą zastosowanego leczenia wraz z opisem typu zastosowanego implantu, a w szczególności materiału z jakiego został wykonany.



METODY OBRAZOWANIA CZYNNOŚCIOWEGO

1. Scyntygrafia receptorów somatostatynowych

Ze względu na różne umiejscowienie i możliwość odległych przerzutów ważnym krokiem w diagnostyce NET było wprowadzenie scyntygrafii receptorów somatostatynowych (SRS), czyli badania, które wykorzystuje fakt obecności na komórkach guzów dobrze i średnio zróżnicowanych specjalnego receptora, który można uwidocznić za pomocą tego badania.

Badanie czynnościowe obejmuje techniki scyntygraficzne. Badanie ekspresji receptorów somatostatynowych ma zastosowanie praktycznie w każdym przypadku NET za pomocą scyntygrafii receptorów somatostatynowych, tzw. znaczników SPECT (syntetycznych analogów receptora somatostatynowego) znakowanych technetem ^{99m}Tc – Tektrotyd, Polatom - radioznacznik zarejestrowany do tego typu badania. W przypadku posiadania PET można przeprowadzić badanie z użyciem ^{68}GA-DOTATATE, ^{68}GA-DOTA-TOC. Radioznacznik dotychczas niezarejestrowany do klinicznego rutynowego użycia. Jest wykorzystywany w badaniach klinicznych w niektórych ośrodkach prowadzących tego typu badania.

Badanie PET/CT może być pomocne w przypadku nierozstrzygających wyników badań SRS lub w przypadku detekcji ogniska o nieustalonym pochodzeniu. Znacząca większość guzów o typie GEP-NET charakteryzuje się wysoką ekspresją receptora somatostatynowego, w szczególności podtypu 2 (sst2), z którym wysoce swoiście wiążą się analogi somatostatyny. Metody te są głównie wykorzystywane w ocenie stadium zaawansowania oraz stopnia ekspresji receptorów somatostatynowych (sst).



Jakie są inne wskazania do tego badania?

- lokalizacja guzów pierwotnych i miejsc przerzutów oraz stopnia ich zajęcia;
- chęć oceny progresji choroby;
- potrzeba oceny skuteczności leczenia;
- selekcja chorych do leczenia analogami somatostatyny „zimnymi" lub „gorącymi" – znakowanymi radioizotopowo analogami receptora somatostatynowego itr-90 lub lutet-177 (^{90}Y i ^{177}Lu DOTATOC, lub ^{90}Y i ^{177}Lu DOTATATE;
- przewidywanie odpowiedzi na tego typu leczenie.

Opis badania

Obrazowanie Receptorów Somatostatynowych (SRI) jest jedną z metod czynnościowego obrazowania diagnostycznego i polega na dożylnym wprowadzeniu do organizmu preparatu diagnostycznego znakowanego radioizotopem technetu (^{99m}Tc) – w pracowniach dysponujących gamma kamerą tomograficzną **SPECT** lub **SPECT/CT** lub w pracowniach posiadających urządzenia **PET/CT** – za pomocą analogów znakowanych ^{68}Ga.

Po podaniu radioznacznika następuje rejestracja obrazu przez gamma kamerę SPECT/CT lub urządzenie PET/CT sprzężone z systemem komputerowym.

W badaniu tym chory otrzymuje dożylnie niewielką dawkę preparatu diagnostycznego (syntetycznego analogu receptora somatostatynowego) znakowanego izotopem promieniotwórczym ^{99m}Tc lub ^{68}Ga w celu oceny metabolizmu zmian nowotworowych wykazujących nadekspresję receptorów somatostatynowych.

Pacjentowi podawane są niewielkie dawki pozwalające na rejestrację obrazu przez specjalistyczną aparaturę diagnostyczną.

W związku z tym badania scyntygraficzne czy badania PET są badaniami nieinwazyjnymi i nieznacznie narażają pacjenta na promieniowanie jonizujące. Tego typu ra-

dioznaczniki nie powodują skutków ubocznych o typie reakcji alergicznych, jak w przypadku środków kontrastowych używanych w tomografii komputerowej.

Badania tego typu mogą być powtarzane wielokrotnie. Wykonywane są u chorych w każdym wieku. Należy podkreślić również, że nie ma badań alternatywnych do badania SRS za pomocą SPECT czy PET.

Przeciwwskazane:

- u kobiet w ciąży i w okresie laktacji,
- w przypadku kobiet karmiących piersią wymagany jest kontakt z lekarzem zakładu medycyny nuklearnej,
- u kobiet w II połowie cyklu miesięcznego, u których zaistniała możliwość zapłodnienia (przed badaniem zaleca się wykonanie testu ciążowego).

Jak wygląda przebieg badania?

Lekarz nadzorujący badanie lub technik wykonujący badanie powinien każdorazowo objaśnić choremu, na czym ono polega.

- Przed badaniem, po odpowiednim nawodnieniu chorego, podawany jest dożylnie radiofarmaceutyk.
- Obrazowanie następuje w zależności od ustaleń lekarza prowadzącego badanie - od 1 do 3 godzin od podania radioznacznika.
- W niektórych ośrodkach badanie wykonuje się następnego dnia.
- Każdorazowo zaleca się czasowe odstawienie analogów somatostatyny (lanreotyd lub oktreotyd) na przynajmniej 4 tygodnie przed badaniem. Powrót do przyjmowania analogów długo działających może nastąpić praktycznie bezpośrednio po wykonaniu badania SRS czy PET.
- W przypadku preparatów krótko działających rekomendowany jest odstęp co najmniej 1 dnia.
- W celu uniknięcia artefaktów jelitowych (nieswoistego gromadzenia jelitowego

radioznacznika) przed badaniem do rozważenia jest użycie środków z makrogolem na 12 godzin przed podaniem dożylnym radioznacznika. Wyjątkiem są tu chorzy z insulinomą (decyduje rozpoznanie kliniczne).

- W przypadku chorych z biegunką sekrecyjną w przebiegu czynnego hormonalnie guza jak zespół rakowiaka, VIP-oma, MTC – rak rdzeniasty tarczycy czy gastrinoma oraz innych potencjalnie czynnych hormonalnie guzów przebiegających z biegunką lub u chorych z rozpoznaniem zespołu krótkiego jelita po zabiegu operacyjnym po resekcji guzów jelita nie praktykuje się tego przygotowania z racji obecnej biegunki.

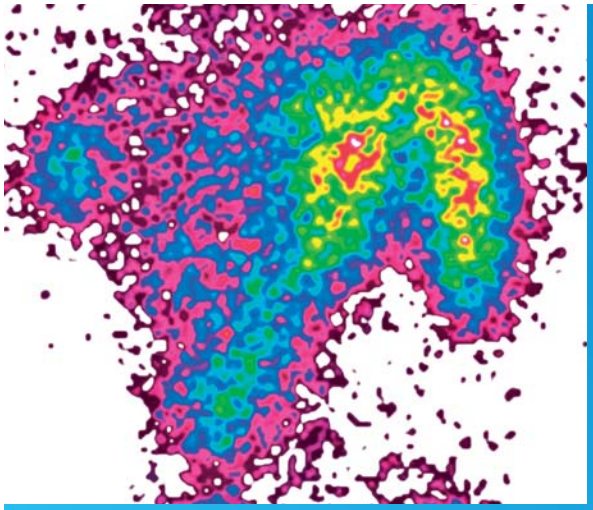
- W przypadku dobrego przygotowania końcowego odcinka jelita grubego można zastosować na 3-4 godz. przed podaniem radioizotopu doodbytnicze podanie preparatu w celu oczyszczenia końcowego odcinka jelita grubego oraz lepszej wizualizacji zmian.

Jak przygotować się do badania?

Chory przed badaniem musi być dobrze nawodniony. Dodatkowo po badaniu w ciągu pierwszych 24 godzin od podania radioizotopu powinien nadal utrzymywać wysoką podaż płynów w celu wypłukania niezwiązanego radiofarmaceutyku.

Ważne jest dostarczenie dokumentacji choroby łącznie z kartami wypisowymi oraz wynikami innych badań.

Bardzo ważne jest dostarczenie dokumentacji innych badań obrazowych w szczególności tomograficznych, takich jak tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny zapisanych na nośnikach elektronicznych w formacie DICOM, optymalnie CD lub DVD.



Jak wygląda przebieg badania?

Badania SPECT lub PET często są połączone z konwencjonalną tomografią komputerową, wówczas pierwsza część badania obejmuje wykonanie badania tomograficznego (TK), prawie zawsze bez podania dożylnego środka kontrastowego.

Badanie SPECT lub PET przypomina standardowe badanie tomograficzne (TK), gdzie pacjent proszony jest o nabranie, wypuszczenie powietrza oraz zatrzymanie oddechu na kilkadziesiąt sekund w celu wykonania wstępnego badania tomografii komputerowej. W drugiej kolejności wykonywane jest badanie radioizotopowe trwające w zależności od typu urządzenia od 30 do 60 minut.

- Podczas samego badania należy spokojnie i dość płytko oddychać w celu minimalizacji ruchów oddechowych. Inne poruszenia w trakcie badania są niewskazane z uwagi na potencjalną degradację obrazów, a co za tym idzie niską jakość zdjęć.

- W zależności od zastosowanego protokołu badania w trakcie poszczególnych jego części, które trwają od kilkunastu do około 30 minut, żaden dodatkowy ruch chorego nie jest wskazany.

- Drobna korekta ułożenia jest możliwa tylko w trakcie krótkiej przerwy przy wykonywaniu kolejnych sekwencji badania, o których informuje technik wykonujący badanie.

- W trakcie wykonywania badania pozostaje się w urządzeniu o różnym stopniu zamknięcia, w charakterystycznym tunelu, jak w przypadku SPECT/CT czy PET/CT.

- Mniej wyraźne zamknięcie jest w przypadku urządzenia typu SPECT, które pozostaje otwarte z poruszającymi się wokół pacjenta głowicami mogącymi powodować uczucie lęku w zamknięciu.

- Jeżeli pacjenci nie lubią poczucia zamknięcia lub cierpią na klaustrofobię pomocne może być, po konsultacji z lekarzem, przyjęcie łagodnego środka uspokajającego.

- Poza pracą urządzenia oraz obrotem głowic gamma kamery nie ma innych dźwięków, jak w przypadku rezonansu magnetycznego. W zależności od typu badania całkowita procedura może trwać od 30 do 60 minut.

Zalecenia po badaniu

Do badania używane są preparaty promieniotwórcze. Dlatego wymagane jest zachowanie pewnych zasad bezpieczeństwa.

- Pacjenci po badaniu scyntygraficznym przez 24 godziny powinni unikać bliskiego kontaktu z kobietami ciężarnymi, małymi dziećmi, a także ograniczyć przebywanie w dużych skupiskach ludzkich.
- Po podaniu znacznika radioizotopowego choremu nie powinny towarzyszyć dzieci i kobiety w ciąży.

Podsumowanie badania receptorowego SRI

Badania SPECT/CT i PET/CT w technice całego ciała obejmujące głowę, szyję i cały tułów z bliższymi odcinkami ud, zwiększają trafność oceny stopnia zaawansowania nowotworu, niejednokrotnie wykazując dodatkowe ogniska przerzutowe.

Badania te pozwalają na dokładną ocenę stopnia zaawansowania oraz stopnia ekspresji receptorów somatostatynowych, w szczególności podtypu drugiego (sst2), z którym znakowany analog ma najwyższe powinowactwo.

Czułość badań receptorowych zarówno SPECT, jak i PET zależna jest od wielkości zmiany pierwotnej, ale również od stopnia ekspresji receptorów somatostatynowych.

W nowotworach neuroendokrynnych dobrze i średnio zróżnicowanych jest ona bardzo wysoka i sięga ponad 90%. Wyjątkiem mogą być określone podtypy guzów, na przykład guz o typie insulinoma, w którym rzadziej dochodzi do nadekspresji receptora sst2, dlatego czułość metod SPECT/PET jest niższa i wynosi tylko od 50 do 60%.

W przypadkach niejednoznacznych, jak również w poszukiwaniu ogniska o nieustalonym punkcie pochodzenia, niewidocznego w badaniach strukturalnych i SRS, wykorzystuje się PET/CT z ^{68}Ga DOTATATE.

Czułość i swoistość tego badania w diagnostyce GEP-NET wynoszą: 96% i 92%.

Badanie to osiąga szczególnie wysoką czułość w wykrywaniu przerzutów do kości.

2. FDG-PET

Badanie FDG-PET (Pozytonowa Tomografia Emisyjna z fluorodeoksyglukozą) jest innym rodzajem badania czynnościowego wykonywanym w Zakładach Medycyny Nuklearnej. Polega na podaniu niewielkiej ilości związków organicznych (glukoza, aminokwasy) znaczonych atomami radioaktywnymi o bardzo krótkim półokresie rozpadu, czyli radioznacznika. Po podaniu radioznacznika drogą dożylną następuje rejestracja obrazu przez urządzenie PET sprzężone z systemem komputerowym. Przy użyciu detektora pozwalającego określić dokładną dystrybucję radioaktywności w ciele pacjenta, można ocenić różne funkcje organizmu np. metabolizm glukozy, który związany jest z obecnością agresywnych nowotworów neuroendokrynnych o dużej złośliwości - raki neuroendokrynne, nowotwory neuroendokrynne z wysokim indeksem proliferacji Ki67.

Jak wygląda przebieg badania?

- Lekarz nadzorujący badanie lub technik wykonujący badanie powinien każdorazowo objaśnić choremu, na czym polega badanie.
- FDG-PET jest metodą bezbolesną i bezpieczną.
- Przed badaniem pacjent przyjmuje w formie zastrzyku odpowiedni radioznacznik PET. Następnie przez około 60-75 minut przebywa w pozycji leżącej w zaciemnionym pomieszczeniu.
- Przez pierwsze 15 minut po podaniu izotopu nie należy się poruszać, a po ich upływie należy rozpocząć picie czystej, niegazowanej wody bez żadnych dodatków smakowych (około 0,5 litra w ciągu 30 min). W tym czasie można swobodnie korzystać z toalety.
- Tuż przed rozpoczęciem badania technik prosi pacjenta o opróżnienie pęcherza, a następnie zdjęcie wszystkich metalowych przedmiotów.
- Badanie wykonywane jest w pozycji leżącej z rękoma nad głową (zazwyczaj) i trwa od 15 do 40 min. W czasie badania nie można się poruszać, można natomiast swobodnie oddychać i przełykać ślinę.

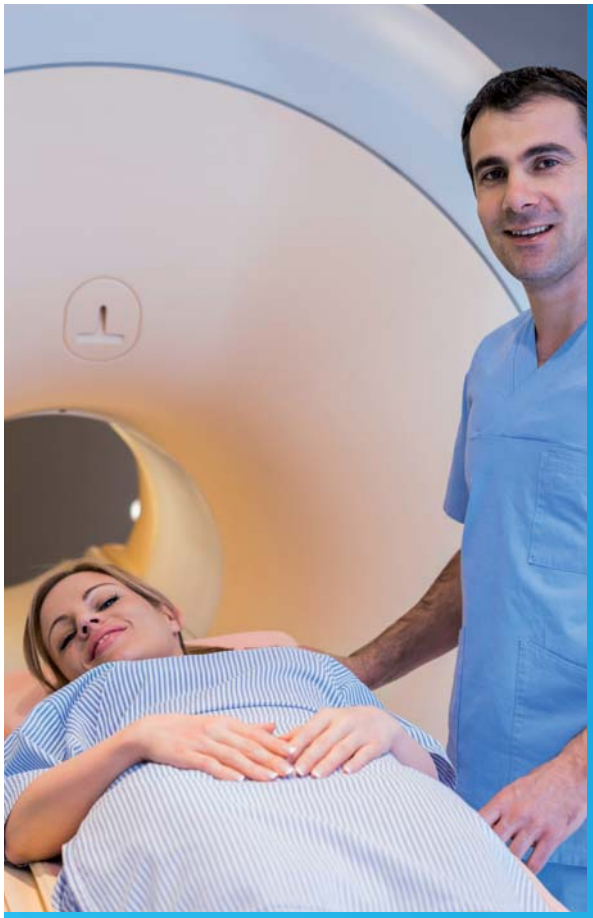
Przygotowanie do badania FDG-PET

- Należy pozostać na czczo przez co najmniej 4 godz. przed badaniem. Można pić wodę lub herbatę bez cukru w dowolnej ilości. Nie należy żuć gumy do żucia lub cukierków.
- W dniu badania można zażyć leki, które pacjent przyjmuje na stałe.
- W dniu planowanego badania należy przynieść ze sobą 1 litr wody mineralnej niegazowanej.
- Pacjentom nie powinny towarzyszyć dzieci i kobiety w ciąży.
- Czas konieczny do wykonania badania wynosi od 3 do 5 godzin.
- Wskazane jest unikanie forsujących fizycznie zajęć na 24 godziny przed badaniem.

Pacjenci chorujący na cukrzycę powinni skontaktować się z personelem medycznym Zakładu Diagnostyki PET w celu uzyskania dodatkowych informacji.

Jak zachować się po badaniu PET-CT?

- Po badaniu PET-CT można jeść i pić bez żadnych ograniczeń.
- Należy pić dużo płynów w celu szybszego wydalenia izotopu.



LECZENIE

Jakie informacje są potrzebne, aby dobrać najlepszą terapię?

Decyzje terapeutyczne podejmuje się indywidualnie dla każdego chorego w oparciu o informacje zarówno dotyczące chorego, jak i samej choroby.

Konieczne informacje dotyczące pacjenta:

- stan ogólny,
- ocena możliwości usunięcia nowotworu przez chirurga – w przypadku podjęcia decyzji o operacji konieczna będzie konsultacja z anestezjologiem, który oceni, czy można bezpiecznie zastosować narkozę;
- choroby współistniejące,
- przyjmowane leki,
- badanie przedmiotowe przeprowadzone przez lekarza - badanie palpacyjne, wywiad.

Istotne informacje dotyczące guza:

- stopień zaawansowania choroby i lokalizacja guza:
  miejscowo, lokalnie (czyli zajęty narząd i miejscowe węzły chłonne), rozsiany (czyli są obecne przerzuty w innych częściach organizmu),
- rodzaj nowotworu neuroendokrynnego w oparciu o wynik badania histopatologicznego określający:
  z jakim nowotworem neuroendokrynnym mamy do czynienia (wysoko, średnio czy nisko zróżnicowanym), indeks proliferacji nowotworu Ki67 podany w %, czyli mówiąc kolokwialnie, jak szybko może namnażać się nowotwór i jaki ma potencjał złośliwości. Im wyższy procent Ki67, tym bardziej złośliwy guz.

Jakie są możliwości leczenia?

1. Leczenie operacyjne

Jego celem jest całkowite usunięcie zmiany/zmian z intencją wyleczenia chorego, przy czym najlepszy jest taki zabieg operacyjny, który pozwoli uzyskać w badaniu histopatologicznym margines tkanki wolny od komórek nowotworowych.

Resekcja niecałkowita guza jest także brana pod uwagę w celu poprawy stanu klinicznego oraz złagodzenia objawów choroby. W przypadkach zaawansowanych wykonuje się również zabiegi paliatywne - najczęściej zespolenia omijające, które umożliwiają prawidłowy odpływ żółci oraz zapewniające prawidłowy pasaż treści pokarmowej. Powinny one uwzględniać jakość życia chorych i przewidywany okres przeżycia, optymalne jest jego znaczące wydłużenie. U każdego chorego z NET poddanego leczeniu operacyjnemu powinno się usunąć pęcherzyk żółciowy, aby uniknąć powikłań przy dalszym leczeniu farmakologicznym.



Jeśli wycięto mi cały guz i nie mam przerzutów, czy powinienem zostać skierowany na leczenie onkologiczne?

Brak jest dowodów na korzyść leczenia uzupełniającego (leczenia zmniejszającego ryzyko nawrotu i rozsiewu choroby) w przypadku zmiany zaawansowanej lokalnie po całkowitym chirurgicznym usunięciu guza, jeśli dotyczy to nowotworów wysoko i średnio zróżnicowanych G1 i G2 wg WHO 2019 r. Leczenie uzupełniające, chemioterapia, może być rozpatrywane przez onkologa w przypadku nowotworów/raków neuroendokrynnych G3. Rodzaj chemioterpii będzie uzależniony od umiejscowienia raka i jego indeksu proliferacyjnego Ki67%, choć brak jest jednoznacznych badań potwierdzających skuteczność takiego postępowania.

Rodzaj leczenia dobierze onkolog specjalizujący się w nowotworach neuroendokrynnych w oparciu o wiele kryteriów dotyczących chorego i raka.

2. Leczenie farmakologiczne

Analogi receptora somatostatyny - lanreotyd i oktreotyd

Analogi receptora somatostatyny są stosowane w przypadkach nieoperacyjnych i/bądź rozsianych nowotworów neuroendokrynnych hormonalnie czynnych jako leczenie łagodzące objawy kliniczne.

Stosowane też są w celu zahamowania dalszego postępu choroby, lecz dane te dotyczą tylko NET G1 i NET G2 z indeksem proliferacyjnym Ki67<10%.

Poprawę objawów klinicznych dzięki stosowaniu analogów somatostatyny, w tym biegunek, obserwowano u 60-70%, a flush u 70-80% pacjentów z GEP NET, obniżenie stężeń markerów guza w około 50% przypadków.

Analogi receptora somatostatyny bardzo rzadko powodują zmniejszenie się wymiarów guza i jego przerzutów, regresja występuje u około 5% przypadków. Natomiast zahamowanie wzrostu guza występuje u 40-80% chorych.

Obecnie dostępne są dwa analogi somatostatyny stosowane w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych – oktreotyd i lanreotyd.

Leczenie tymi preparatami jest obecnie standardem w terapii GEP-NET.

W oparciu o ostatnie badania naukowe PROMID i CLARINET, które udowadniają działanie antyproliferacyjne analogów, ich zastosowanie rozszerzono na grupę niewydzielających wysoko i średnio zróżnicowanych guzów neuroendokrynnych z Ki67 <10%.

W badaniu PROMID u pacjentów z przerzutami NET ze środkowego odcinka prajelita (midgut) G1 (Ki67 do 2%) otrzymujących oktreotyd 30 mg mediana czasu do progresji wynosiła 14,3 miesięcy w porównaniu ze średnią 6 miesięcy w grupie placebo. W badaniu tym najlepsze wyniki obserwowano u pacjentów z zajęciem wątroby poniżej 10% i resekcji nowotworu pierwotnego. Natomiast **badanie CLARINET** dostarcza danych wykazujących działanie antyproliferacyjne lanreotydu autogel w dawce 120 mg. Zmniejsza on ryzyko progresji choroby o 53% u pacjentów z GEP NET i wpływa na przedłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z: GEP NET G1 i G2 (Ki67<10%) midgut oraz trzustki niezależnie od stopnia zajęcia wątroby przez guzy.

Sposoby podawania i przygotowywania analogów do podania:

- Opakowanie **lanreotydu autogel** zawiera gotową do użycia ampułkostrzykawkę z igłą i automatycznym systemem zabezpieczającym przed zakłuciem po podaniu leku. Igła wycofa się automatycznie po wstrzyknięciu całej zawartości, aby zapobiec skaleczeniu pacjenta.

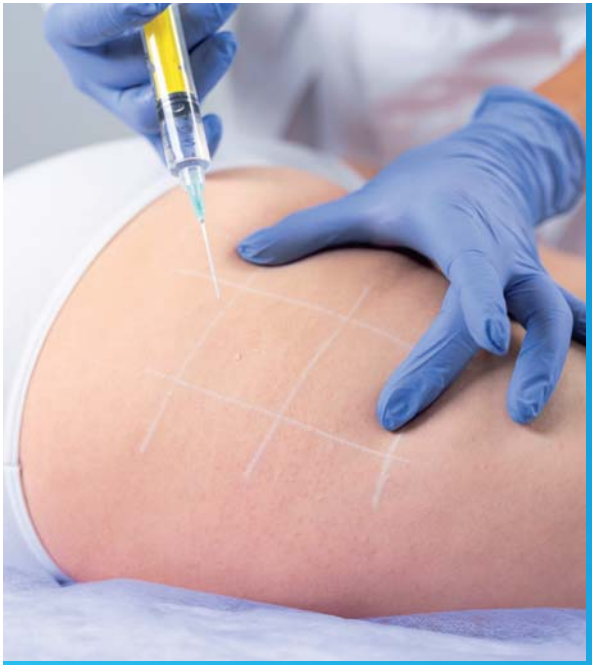
- Produkt leczniczy należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C w oryginalnym opakowaniu. Po wyjęciu z lodówki produkt pozostawiony w zamkniętej torebce może zostać ponownie umieszczony w lodówce w celu dalszego przechowywania i późniejszego użycia pod warunkiem, że jest przechowywany nie dłużej niż 24 godziny, w temperaturze poniżej 40°C, a liczba takich wahań temperatur nie przekracza trzech.

- Wstrzyknięcie powinno być wykonane przez pracownika służby zdrowia, osobę przeszkoloną (członka rodziny lub przyjaciela) albo samodzielnie przez pacjenta po odpowiednim przeszkoleniu przez pracownika służby zdrowia.

- Decyzję dotyczącą samodzielnego podawania lub podawania przez inną przeszkoloną osobę podejmuje lekarz.

- W przypadku wstrzykiwania preparatu przez pracownika służby zdrowia lub osobę przeszkoloną (członka rodziny lub przyjaciela) zastrzyk powinien być podawany w górny, zewnętrzny kwadrant pośladka lub w górną, zewnętrzną część uda.

- W przypadku samodzielnego wykonywania iniekcji zastrzyk należy podawać w górną, zewnętrzną część uda.



- Przed podaniem leku należy wyjąć produkt leczniczy z lodówki na 30 minut przed wykonaniem wstrzyknięcia. Wstrzyknięcie zimnej zawartości może być bolesne.

- Zawartość ampułkostrzykawki to półstała substancja przypominająca wyglądem lepki żel o barwie od białej do jasnożółtej. Przesycony roztwór może również zawierać mikropęcherzyki, które mogą znikać podczas wstrzykiwania. Różnice te są normalne i nie wpływają, na jakość produktu.
- Po otwarciu laminowanej torebki ochronnej produkt należy podać natychmiast.

- Miejsce wstrzyknięcia leku należy zmieniać przy każdym podaniu, wstrzykując raz z jednej, raz z drugiej strony. Należy unikać miejsc, gdzie znajdują się pieprzyki, blizny, zaczerwienienia lub nierówności skóry.

- Zawsze przed podaniem leku trzeba zdezynfekować miejsce wstrzyknięcia.

- Opakowanie **oktreotydu** zawiera zestaw z łącznikiem fiolki i bezpieczną igłą oraz z instrukcją przygotowania produktu leczniczego.

- Jest to lek wyłącznie do głębokiego wstrzyknięcia w mięśnie pośladka.

- Dla prawidłowego podania produktu leczniczego krytyczne znaczenie ma prawidłowe przygotowanie leku do podania.

- Zestaw do wstrzyknięć musi osiągnąć temperaturę pokojową, dlatego trzeba wyjąć go z lodówki i przed podaniem pozostawić na minimum 30 minut w temperaturze pokojowej, jednak nie dłużej niż na 24 godziny.

- Po dodaniu rozpuszczalnika należy odstawić fiolkę na minimum 2 minuty (maksymalnie 5 minut), aby zapewnić pełne nasycenie proszku roztworem, a następnie wstrząsać fiolką z umiarkowaną siłą w kierunku poziomym przez minimum 30 sekund do utworzenia jednolitej zawiesiny i podać domięśniowo w pośladek.

- Zawsze przed podaniem leku trzeba zdezynfekować miejsce wstrzyknięcia.

- Produkt leczniczy może być podawany wyłącznie przez wyszkolony personel medyczny i wymaga określonego kilkuetapowego postępowania przygotowawczego.

Czy są jakieś skutki uboczne tego leczenia?

Pomimo że leczenie analogami somatostatyny jest najłagodniejszym leczeniem w onkologii, to jego długotrwałe stosowanie może wiązać się z różnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak:

- reakcje miejscowe w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, guzek),
- skurcze brzucha,
- nudności,
- wzdęcia,
- biegunka i stolce tłuszczowe.

Istnieje również ryzyko kamicy (10-50%) pęcherzyka żółciowego, dlatego profilaktyczna cholecystostomia podczas operacji brzusznej zalecana jest u pacjentów, którzy już otrzymują lub mają rozpocząć długotrwałe leczenie analogami somatostatyny.

Bardzo rzadkie działania niepożądane obejmują: bradykardię, zaburzenia metabolizmu glukozy, zaburzenia wchłaniania witamin A, B_{12} i D oraz łysienie.



Zalecane postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

O każdym działaniu niepożądanym lub reakcji na lek należy poinformować niezwłocznie personel medyczny – lekarza, pielęgniarkę.

Działania niepożądane	Zalecenia
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia: przejściowy ból, zaczerwienienie	■ Ciepłe okłady. ■ Rozcieranie miejsca wstrzyknięcia.
Skutki uboczne ze strony przewodu pokarmowego	■ Loperamid do 8 tabletek na dobę. ■ Modyfikacja diety.
Biegunka, luźne stolce, gazy, stolce tłuszczowe	■ Pankreatyna 3 x 10 000-25 000 do posiłków.
Nietolerancja laktozy	■ Laktaza.
Ból brzucha	■ Leki rozkurczowe (3x1 tabl.).
Nudności, wymioty	■ Leki przeciwwymiotne.
Kamica pęcherzyka żółciowego	■ Zgłosić się do lekarza - na ogół chirurg podczas operacji wykonuje cholecystektomię.
Zaburzenia glikemii	■ Monitorowanie glikemii, test OGTT, dieta cukrzycowa.
Deficyt wit. B_{12}	■ Monitorowanie, suplementacja.
Niedoczynność tarczycy	■ Monitorowanie objawów pod kątem niedoczynności tarczycy, okresowa kontrola TSH.

3. Chemioterapia

Chemioterapia jest leczeniem pierwszego wyboru w nisko zróżnicowanych rakach neuroendokrynnych (NEC). Raki neuroendokrynne z wysokim indeksem proliferacyjnym mają agresywny przebieg i stanowią ponad 10% wszystkich nowotworów neuroendokrynnych. Ich szybki wzrost sprawia, że są one bardziej wrażliwe na leczenie chemioterapią niż nowotwory dobrze zróżnicowane, niemniej mają one dużo gorsze rokowanie.

Chemioterapia z użyciem standardowego schematu z zastosowaniem cisplatyny lub karboplatyny i etopozydu (PE) pozostaje leczeniem z wyboru w przypadku zaawansowanych postaci nisko zróżnicowanych raków neuroendokrynnych (NEC G3 wg klasyfikacji WHO z 2010 r.), szczególnie z Ki67%>55%. W przypadkach o niższym indeksie proliferacyjnym onkolog może rozważyć inne schematy.

W przypadku nowotworów neuroendokrynnych dobrze i średnio zróżnicowanych chemioterapia ma dużo mniejsze znaczenie.

Chemioterapia, w zależności od stopnia zróżnicowania komórek nowotworowych, może być opcją terapeutyczną u chorych z objawami klinicznymi, dużą masą guza czy postępującą chorobą, szczególnie w przypadku nowotworów wywodzących się z dwunastnicy, żołądka, trzustki czy jelita grubego.

Standardem europejskim są schematy oparte o streptozotocynę, która jest lekiem niedostępnym w Polsce i bardzo toksycznym.

W Polsce onkolodzy stosują schematy: oparte o DTIC (dakarbazyna) oraz 5-FU (5-fluorouracyl) lub doustny CAPTEM (kapecytabina + temozolomid). Ten ostatni jest szczególnie skuteczny w przypadku nowotworów neuroendokrynnych trzustki z Ki67 powyżej kilkunastu %.

W przypadkach nowotworów neuroendokrynnych dobrze zróżnicowanych jelita cienkiego i początkowego odcinka jelita grubego chemioterapia ma niewielką skuteczność i nie jest zalecana przez Europejskie i Polskie Towarzystwo Nowotworów Neuroendokrynnych. Czasami jednak nowotwory neuroendokrynne wywodzące się z jelita cienkiego i początkowego odcinka jelita grubego mogą zmienić swoją biologię i stać się bardziej złośliwe, wówczas onkolog po wykorzystaniu wszystkich innych metod leczenia może zaproponować chemioterapię.

Czy leczenie to ma jakieś skutki uboczne?

Leczenie to niestety związane jest z licznymi działaniami niepożądanymi i skutkami ubocznymi, o których szczegółowo poinformuje onkolog.

Jego tolerancja jest bardzo indywidualna.

W trakcie leczenia i po jego zakończeniu lekarz zleci leki mające na celu zminimalizowanie skutków ubocznych.



4. Leczenie celowane w nowotworach neuroendokrynnych dobrze i średnio zróżnicowanych trzustki

Osiągnięcia w naukach podstawowych, a szczególnie wiedzy w zakresie biologii na poziomie komórki, pozwoliły na odkrycie nowych możliwości leczenia chorych na zaawansowane guzy neuroendokrynne trzustki. Ma to odzwierciedlenie w nowych rejestracjach leków, takich jak: sunitynib czy ewerolimus, które obecnie dostępne są do leczenia w ramach Programu Terapeutycznego Leczenia Nieoperacyjnych Nowotworów Neuroendokrynnych Dobrze i Średniozróżnicowanych Trzustki, czyli programu ściśle określającego wszystkie kryteria, jakie musi spełnić chory, aby otrzymać takie leczenie, i monitorowanego przez NFZ.

Sunitynib - lek do podawania doustnego w formie tabletek. Jego skuteczność została potwierdzona u chorych na nieoperacyjne, zaawansowane i/lub rozsiane wysoko zróżnicowane nowotwory neuroendokrynne trzustki z udokumentowaną progresją w ciągu 12 miesięcy.
Stwierdzono różnicę czasu wolnego od progresji (PFS), która wyniosła wśród chorych leczonych sunitynibem 11,4 miesiąca w porównaniu do 5,5 miesiąca w grupie nieleczonej.

Czy leczenie to ma jakieś działania niepożądane?

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są:

- biegunki,
- nudności,
- wymioty,
- astenia występująca u ok. 30% chorych,
- neutropenia (spadek białych ciałek krwi) u 12% chorych,
- nadciśnienie tętnicze obserwowane u 10% chorych,
- zespół ręka-stopa u ok. 6% chorych.

Prawdopodobnie takiego leczenia nie wybierze onkolog chorym z ciężkimi zaburzeniami układu krążenia czy zaburzeniami funkcjonowania nerek.

Ewerolimus - lek w formie doustnej, skuteczny w nowotworach neuroendokrynnych trzustki. W badaniu RADIANT-3 wykazano poprawę w czasie wolnym od progresji wynoszącym 11 m-cy w grupie otrzymującej ewerolimus vs 4,6 miesiąca w grupie nieleczonej.

Czy leczenie to ma jakieś działania niepożądane?

Nasilona toksyczność w grupie chorych otrzymujących ewerolimus związana była z następującymi działaniami niepożądanymi: niedokrwistość u 6% i hiperglikemia u 5% pacjentów, rzadko też dochodziło do aseptycznych zapaleń płuc.

Prawdopodobnie takiego leczenia nie wybierze onkolog u chorych z ciężką, źle kontrolowaną cukrzycą i przewlekłymi chorobami płuc.

5. PRRT - leczenie analogami receptora somatostatynowego znakowanymi radioizotopem

Leczenie znakowanymi analogami receptora somatostatynowego (PRRT) jest stosowane u chorych na nieresekcyjne postępujące nowotwory neuroendokrynne, a także w celu złagodzenia objawów klinicznych wywoływanych przez te nowotwory u chorych, u których dotychczasowe metody (głównie leczenie tzw. zimnymi analogami somatostatyny) okazały się nieskuteczne.

Kto kwalifikuje się do tego leczenia?

Najczęściej są to chorzy na zaawansowane dobrze lub średnio zróżnicowane NEN (NEN G1 lub NEN G2 z Ki67<20%).

Leczenie to stosuje się również u wybranych chorych na słabo zróżnicowane NEN (NEC G3), zazwyczaj z wartością Ki67 przekraczającą 20%, ale mniejszą niż 50% oraz bardzo wysoką ekspresją receptora somatostatynowego, u których wyczerpano możliwości terapeutyczne (standardowo podlegają oni chemioterapii systemowej).

Rozpoznanie NEN musi być potwierdzone wynikiem badania histopatologicznego. Należy też udokumentować brak możliwości leczenia operacyjnego guza, nieskuteczność dotychczasowego leczenia (lub jego nietolerancję) i progresję nowotworu (spodziewane przeżycie bez zastosowania dalszej terapii krótsze niż 6 miesięcy).

Co należy jeszcze wiedzieć?

Terapia PRRT jest wysoce skuteczna u większości chorych, zarówno w wydłużeniu czasu wolnego od progresji (PFS), wskazując zmniejszenie o 82% ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie otrzymującej PRRT. Wykazano również tendencję całkowitego czasu przeżycia (OS), ale na ostateczne wyniki jeszcze czekamy. Potwierdzono też skuteczność kliniczną, która wiązała się z poprawą sprawności fizycznej i redukcją objawów klinicznych związanych z nadprodukcją hormonalną. Na podstawie randomizowanego badania III fazy (NETTER - 1) udokumentowano skuteczność PRRT z użyciem ^{177}Lu DOTATATE w guzach pochodzących ze środkowego odcinka prajelita.

Obecna rejestracja EMA oraz FDA rozszerzyła możliwość stosowania PRRT na inne NEN układu pokarmowego z zachowaną wysoką ekspresją receptora somatostatynowego na podstawie badań receptorowych.

Oprócz opisanych wyżej cech patomorfologicznych nowotworu, jego progresji i nieskuteczności dotychczasowego postępowania w kryteriach kwalifikujących chorych do uczestnictwa w badaniu klinicznym ważną rolę odgrywają:

- parametry guza, którego można obiektywnie zmierzyć w badaniach TK lub MR (np. wielkość) oraz możliwość śledzenia odpowiedzi na leczenie za pomocą badań kontrolnych i oceny tej odpowiedzi na podstawie kryteriów odpowiedzi radiologicznej (RECIST),

- możliwość oceny markerów nowotworu oznaczanych we krwi lub w moczu standardowymi metodami laboratoryjnymi oraz cyklicznego porównywania uzyskiwanych wyników.

Na podstawie danych dozymetrycznych terapia może być prowadzona ambulatoryjnie. Jedynie wyselekcjonowani chorzy z objawami klinicznymi zagrażającymi życiu wymagają leczenia w warunkach szpitalnych.

Jak wygląda terapia?

Leczenie polega na dożylnym podawaniu za pomocą pompy infuzyjnej przez około 20-30 minut mieszanki radioizotopowej znakowanej ^{90}Y i ^{177}Lu DOTATATE lub ^{177}Lu DOTATATE ^{177}Lu DOTATOC. Lek ten w sposób swoisty zwiąże się trwale z receptorem somatostatynowym zlokalizowanym na komórce guza. Niszczenie komórek guza następuje poprzez ich bezpośrednie napromieniowanie strumieniami elektronów, które emituje radioizotop itru i lutetu.

Poziom koncentracji receptora somatostatynowego, do którego wiąże się lek, jest wielokrotnie większy w guzie niż w normalnej tkance.

Przed terapią i w trakcie jej trwania oraz po podaniu radioizotopu (w celu osłony nerek) jest dokonywana infuzja aminokwasów. Preparaty te w swej głównej części posiadają aminokwasy - argininę i lizynę - skutecznie zabezpieczające tzw. reabsorpcję zwrotną w kanalikach pierwszorzędowych nerek. Ma to na celu zabezpieczenie nerek, ponieważ część radioizotopu wydala się z moczem i nie wiąże się z komórkami guza. Z uwagi na wlew aminokwasów mogą wystąpić objawy nudności, które są niwelowane przez podanie leków przeciwwymiotnych.

Czy powinienem być izolowany od innych?

- Nie ma takiej konieczności, należy jednak przyjmować dużą ilość płynów w celu zapewnienia odpowiedniego „wypłukania” radioizotopu przez nerki w ciągu pierwszej doby po podaniu radioznacznika.

- W pierwszych 2-3 dobach po podaniu radioizotopu należy dwukrotnie spuszczać wodę po skorzystaniu z toalety oraz dokładnie myć ręce z zachowaniem ostrożności z uwagi na obecną małą dawkę radioizotopu w moczu. Poza tym nie są wymagane inne środki zapobiegawcze.

- W przypadku hospitalizacji w trakcie terapii radioizotopowej z wykorzystaniem znakowanych analogów receptora somatostatynowego („gorące analogi") można przemieszczać się po terenie pracowni czy oddziału szpitalnego.

Co mogę odczuwać po podaniu izotopu?

Po podaniu radioizotopu może pojawić się dyskomfort związany z jego obecnością w organizmie, a co za tym idzie napromieniowaniem guzów poddanych leczeniu.

Objawy są grypopodobne lub przypominają przeziębienie z ogólnym osłabieniem. Są one przejściowe i przebiegają z uczuciem zmęczenia, znużenia, osłabienia czy rozbicia. Tego typu dolegliwości mogą utrzymywać się od kilku dni do ok. tygodnia bezpośrednio po leczeniu. Standardowe użycie środków przeciwbólowych oraz przeciwzapalnych, jak np. paracetamol 500 mg 3 x po 1 tabl. lub ibuprofen 3 x 1 tabl. albo inne tego typu leki przeciwzapalne i przeciwbólowe, powinno znacząco złagodzić objawy.

Ważne jest również utrzymanie odpowiedniej podaży płynów. W przypadku innych dolegliwości czy utrzymujących się wyżej wymienionych objawów przez ponad tydzień należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym leczenie lub lekarzem z nim współpracującym.

Czy są jeszcze jakieś zalecenia?

Dalsze zalecenia co do badań obrazowych oraz biochemicznych z analizą krwi będą każdorazowo ustalane w ramach prowadzonej terapii.

Prowadzenie leczenia PRRT

W leczeniu wykorzystuje się podawane dożylnie lub dotętniczo analogi receptora somatostatynowego znakowane radioizotopem (emiter beta ^{90}Y lub ^{177}Lu).

Powszechnie stosuje się następujące radiofarmaceutyki lub ich mieszaninę radioizotopów oraz w różnych sekwencjach czasowych ^{90}Y DOTATATE lub ^{177}Lu DOTATATE/DOTATOC.

Przed rozpoczęciem PRRT konieczne jest potwierdzenie ekspresji receptora somatostatynowego w diagnostycznych badaniach czynnościowych SRS z użyciem ^{99m}Tc HYNICTOC (SPECT/CT) lub ^{68}Ga DOTATATE (PET/CT).

Leczenie przeprowadza się z reguły w kilku cyklach, zwykle w odstępach co 8-12 ty-

godni analogami somatostatyny znakowanymi ^{177}Lu lub mie-szaniną obu ^{90}Y i ^{177}Lu.

177Lu jako radioznacznik jest uznawany za bardziej bezpiecznego niż mieszanina 90Y i 177Lu.

W trakcie PRRT można kontynuować podawanie analogów somatostatyny o długotrwałym działaniu, trzeba jednak zwrócić uwagę, by odstęp między ich kolejnymi dawkami był odpowiednio długi.

Czy leczenie to ma jakieś działania niepożądane?

Do najczęstszych działań niepożądanych należą nudności i wymioty związane z podawaniem aminokwasów (które ochraniają nerki przed uszkodzeniem) a także izotopów; możliwe uszkodzenie nerek i rozwój przewlekłej niewydolności nerek, spadek białych ciałek krwi i ich frakcji – limfocytów.

Działania te zdarzają się u około 5% chorych, głównie u tych, którzy wcześniej poddani byli chemioterapii z użyciem streptozotocyny, która obecnie w Polsce jest niedostępna.[10,11,12]



6. Inne sposoby leczenia guzów neuroendokrynnych

W leczeniu guzów neuroendokrynnych są także wykorzystywane różne techniki miejscowego leczenia, czyli nakierowane na pojedynczą zmianę lub dany organ, np. wątrobę. Do tego typu leczenia są kwalifikowani chorzy na podstawie decyzji zespołów wielodyscyplinarnych i po konsultacji z lekarzem wykonującym daną procedurę. Do najczęściej wykorzystywanych technik należą:

A. Radioterapia

Radioterapia wykorzystuje promieniowanie wysokoenergetyczne do leczenia raka. Promienie uszkadzają DNA.

DNA to łańcuch substancji chemicznych w komórkach, który zawiera geny. Promieniowanie albo zabija komórki rakowe, albo powstrzymuje wytwarzanie nowych komórek rakowych.

Istnieją różne sposoby napromieniowania. Wybór metody zależy od rodzaju guza i celu radioterapii.

Radioterapia wiązką zewnętrzną

- Promieniowanie jest często podawane za pomocą maszyny będącej na zewnątrz ciała. Ta metoda nazywa się EBRT (radioterapia wiązką zewnętrzną).

- Radioterapię stosuje się głównie w leczeniu nisko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych o dużej agresywności zlokalizowanych w przełyku i odbytnicy.

- Takie techniki wykorzystuje się także do leczenia przerzutów do kości jako leczenie paliatywne.

Jak przebiega leczenie?

Ta metoda leczenia wymaga specjalnego przygotowania - wykonania skanów symulacyjnych w celu zobrazowania choroby i zaplanowania najlepszego leczenia w odpowiednich dawkach i cyklach. Dodatkowo, aby zapewnić bezpieczeństwo i precyzję tego leczenia w trakcie przygotowania nanosi się tatuaż na skórę.

Rodzajem radioterapii EBRT w przypadku nowotworów neuroendokrynnych jest IMRT (modulacja intensywności wiązki).

Podczas leczenia pacjent leży na stole w tej samej pozycji, co podczas symulacji. W celu ograniczenia ruchomości odde-

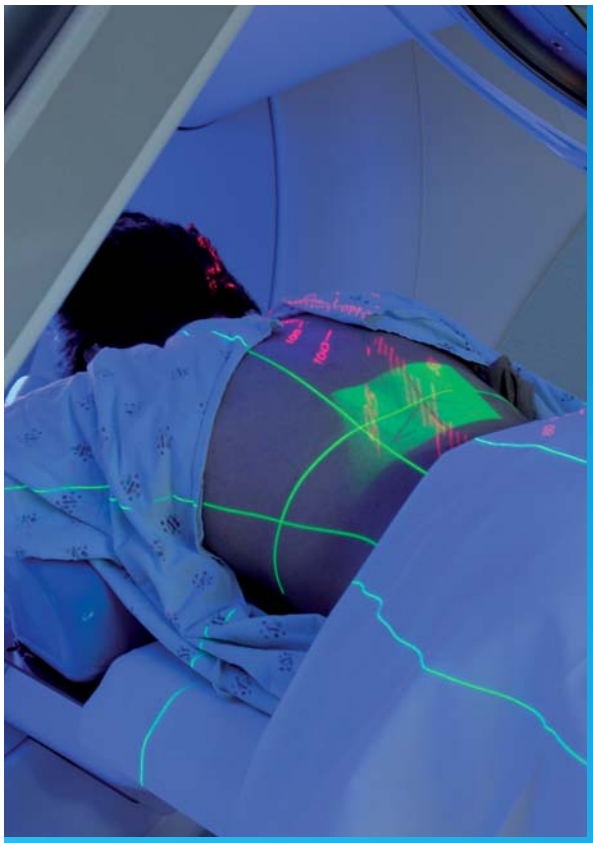
chowej mogą być używane dodatkowe urządzenia, dzięki czemu promieniowanie jest kierowane na guz w tym samym miejscu każdego dnia leczenia.

Pacjent leży sam w bunkrze, jest natomiast cały czas monitorowany (widziany, słyszany i informowany o poszczególnych etapach) przez personel medyczny wykonujący procedury radioterapii. Podczas leczenia można słyszeć pewne dźwięki.

Inne rodzaje radioterapii:

Brachyterapia HDR podczas tomografii komputerowej

- Forma zabiegowa radioterapii, która polega na czasowym śródtkankowym umieszczeniu źródeł promieniotwórczych w obrębie guza nowotworowego.
- Podczas tomografii komputerowej przezskórnie po nakłuciu wprowadza się do guza za pomocą specjalnych aplikatorów ładunek radioizotopu irydu ^{192}Ir zatopionego w cyrkonie.
- Dzięki wprowadzeniu do wnętrza guza specyficznego ładunku radioizotopowego pacjent otrzymuje precyzyjnie w miejsce lokalizacji guza bardzo wysoką dawkę promieniowania z zaoszczędzeniem tkanek zdrowych otaczających guz/guzy.
- Liczba wprowadzonych aplikatorów oraz wielkość dawki uzależniona jest od wielkości leczonych guzów.
- Przewagą brachyterapii jest brak limitu wielkości zmiany poddanej leczeniu, ich liczby oraz lokalizacji anatomicznej, np. przy naczyniach, drogach żółciowych i innych strukturach krytycznych.



Jak wygląda leczenie brachyterapią?

Przygotowanie pacjenta oraz planu leczenia składa się z szeregu etapów:

- Badania diagnostyczne - obrazowe (TK lub RM).
- Implantacja aplikatorów z wykorzystaniem ciągłego monitorowania w trakcie wykonywania nakłucia, tzw. fluoroskopia TK – lekarz wykonujący ma pełną kontrolę nad dokładnym umieszczeniem igieł, po którym następuje wprowadzenie do guza prowadników.
- Weryfikacja umiejscowienia aplikatorów – na podstawie obrazów tomografii komputerowej.
- Przesłanie obrazów do systemów obliczeniowych planowania radioterapii.
- Rekonstrukcja obszaru leczonego z aplikatorami za pomocą systemu obliczeniowego.
- Planowanie leczenia przez lekarza radioterapeutę we współpracy z fizykiem medycznym.
- Akceptacja planu leczenia.
- Przesłanie planu leczenia do aparatu do brachyterapii.
- Leczenie.

Jak przebiega leczenie?

Brachyterapia wykonywana jest w znieczuleniu miejscowym, więc pacjent może odczuwać pewien dyskomfort w trakcie zabiegu, związany głównie z nakłuciem skóry i instrumentacją wykonywaną przy pełnej współpracy chorego.

Pacjent znieczulony jest tylko miejscowo i nie wymaga znieczulenia ogólnego.

W przypadku braku tolerancji na tego typu zabieg przez chorego możliwe jest krótkotrwałe znieczulenie ogólne.

Po zabiegu pacjent zwykle jest monitorowany klinicznie i dostaje leki przeciwbólowe.

Ból w miejscu wkłucia jest zwykle niewielki i mija po kilku dniach.

Zabieg trwa około 1-2 godzin.

Przykłady możliwych, ale rzadkich powikłań:

- krwotoki wewnętrzne do jamy otrzewnej,
- krwiaki w obrębie narządów, najczęściej wątroby,
- krwiak w miejscu wkłucia,
- przetoka,
- uszkodzenie sąsiednich tkanek lub narządów.

W napromieniowanych okolicach może pojawić się obrzęk, zaczerwienienie skóry czy też miejscowy stan zapalny.

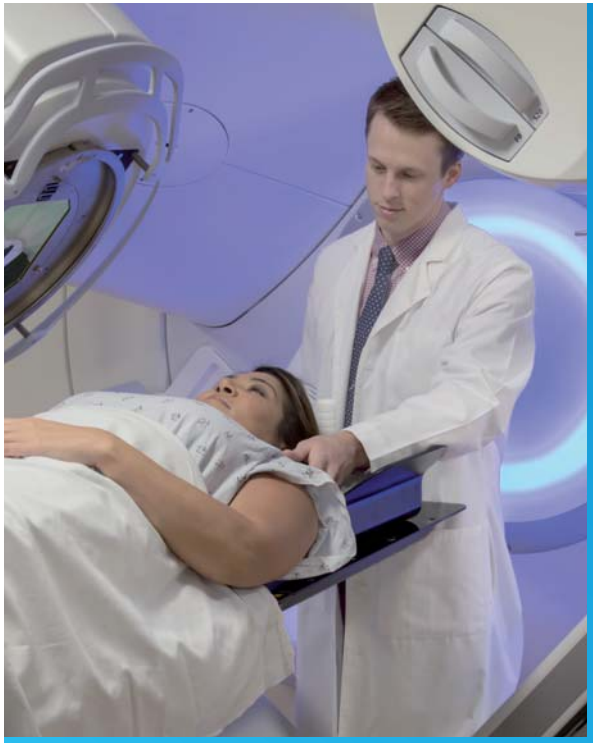
Po zabiegu

Zabieg brachyterapii nie trwa długo i zazwyczaj nie są konieczne wielodniowe pobyty w szpitalu, jak w przypadku innych metod terapeutycznych.

Pobyt w szpitalu często ogranicza się do jednego lub dwóch dni, chociaż wiele zależy od sytuacji klinicznej, stanu pacjenta oraz stopnia zaawansowania nowotworu i dalszych planów związanych z terapią.

Zazwyczaj po przebytym zabiegu nie jest konieczna długotrwała rekonwalescencja, a chory może szybko powrócić do codziennego funkcjonowania.

Konieczne są jednak kontrole u lekarza prowadzącego.



B. Immunoterapia

Immunoterapia, która odnosi triumf w walce z wieloma nowotworami, niestety nie sprawdziła się w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych.

Istnieją pewne doniesienia o potencjale immunoterapii w grupie NEN o wysokiej złośliwości, czyli raków neuroendokrynnych, lecz nadal nie mamy przekonujących danych, które umożliwiłyby szersze stosowanie tych leków. Obecnie trwają badania, które miałyby potwierdzić skuteczność tego rodzaju leczenia u pacjentów z rakami neuroendokrynnymi i zdefiniować grupę, która mogłaby odnieść największą korzyść z takiego leczenia.

Obecnie jednak immunoterapia nie ma zastosowania w nowotworach neuroendokrynnych.



C. Terapie ukierunkowane na przerzuty w wątrobie

Terapie ukierunkowane na wątrobę mają na celu leczenie przerzutów nowotworów neuroendokrynnych, które mają tendencję do rozprzestrzeniania się w wątrobie.

Embolizacja może być opcją leczenia u niektórych osób z guzami neuroendokrynnymi. Można ją wykonać, gdy operacja nie jest możliwa lub w celu złagodzenia objawów spowodowanych guzem rozwijającym się w tym obszarze.

W ramach tej procedury przedmiot lub substancję wprowadza się przez cewnik do głównej tętnicy, która przenosi krew do wątroby (tętnica wątrobowa).

Celem tego leczenia jest zatrzymanie dopływu krwi do guza.

Wykorzystano w tym leczeniu fakt, że w trakcie rozwoju tkanki nowotworowej w wątrobie uruchomione są mechanizmy stymulujące powstawanie nowych naczyń tętniczych które odżywiają komórki nowotworowe.

Krew dostarczana do guza doprowadzana jest przez tętnice. Dlatego przy selektywnym zamknięciu drobnych naczyń tętniczych guza nie dochodzi do uszkodzenia miąższu wątroby.
Spodziewanym efektem zabiegu jest częściowe zniszczenie guza oraz spowolnienie jego wzrostu.

Przed procedurami embolizacyjnymi muszą zostać przeprowadzone badania obrazujące nie tylko zmiany przerzutowe w wątrobie, ale także układ naczyń w wątrobie (tzw. angiografia).

Embolizacja - polega na blokowaniu dopływu krwi do guza poprzez wstrzykiwanie drobnych cząstek do naczyń krwionośnych zasilających guz/guzy.

Zatrzymanie przepływu krwi odcina dopływ tlenu do guza i powoduje śmierć komórek rakowych.

Chemoembolizacja - polega na dostarczeniu leku cytostatycznego, potocznie zwanego chemią, bezpośrednio do naczyń tętniczych zaopatrujących guz oraz zamknięciu naczyń guza.

Celem tego zabiegu jest wybiórcze działanie leku na tkankę nowotworową przy zminimalizowanym działaniu na cały organizm.

Ograniczenia co do kierowania chorych na ten zabieg są związane z oszacowaniem korzyści oraz ryzyka dla pacjenta.

Do głównych przeciwwskazań, oprócz zbyt zaawansowanego stanu niewydolności wątroby, należą:

- zajęcie przez guz 70% lub więcej zdrowej wątroby,
- naciek (niedrożność) żyły wrotnej wątroby,
- choroby towarzyszące (np. ciężkie choroby nerek, serca),
- rozległe przerzuty guza do innych organów,
- zaburzenia krzepnięcia krwi,
- znaczne uczulenie chorego na kontrast.

Po przyjęciu chorego do szpitala wykonane zostają badania krwi i ewentualnie badania obrazowe, jeśli istnieje taka potrzeba.

Pacjent powinien pozostać w dniu zabiegu minimum 6 godzin na czczo. Jeden dzień przed zabiegiem, w jego dniu oraz po zabiegu chory jest nawadniany kroplówką z solą fizjologiczną i/lub 5% roztworem glukozy, a także podaje się mu profilaktycznie dawkę antybiotyku oraz glikokortykosteroidu.

Zabiegi embolizacji czy chemoembolizacji, których przeprowadzenie jest możliwe przez kilkumilimetrowe nakłucie tętnicy udowej wspólnej, wykonywane są w sali zabiegowej wyposażonej w aparat emitujący promienie rentgenowskie (RTG).

- Przed rozpoczęciem zabiegu pacjentowi zakładane jest wkłucie dożylne (jeśli nie zostało założone wcześniej).

- Nakłucie tętnicy udowej w pachwinie odbywa się w znieczuleniu miejscowym, z podskórnym wstrzyknięciem lidokainy – środka znieczulającego.

- Po nakłuciu tętnicy za pomocą cienkiego cewnika i jodowego środka cieniującego (kontrastu), który jest podawany przez cewnik do naczyń, wykonana zostaje seria zdjęć – angiografia naczyń wątroby. Pozwala ona na uwidocznienie i ocenę lokalizacji i liczby naczyń tętniczych zaopatrujących guz koniecznych do zamknięcia.

- Embolizacja, czyli zamknięcie naczyń guza odbywa się za pomocą środka embolizacyjnego, jak np. mikrocząstki lub lipiodolu lub połączonych dodatkowo z cytostatykiem (lekiem chemicznym - doksorubicyną lub irino tekanem).

- Z wyjątkiem nakłucia tętnicy chory nie

powinien odczuwać bólu podczas wykonywania zabiegu, jednak pod koniec, może rozpocząć się tzw. zespół poembolizacyjny w postaci bólu w okolicy wątroby, nudności i wymiotów. Aby temu zapobiec, dożylnie podawane są silne środki przeciwbólowe oraz przeciwwymiotne.

- Po zakończeniu zabiegu cewnik jest usuwany, a miejsce nakłucia tętnicy zostaje uciśnięte przez lekarza w celu zatrzymania krwawienia.
- Zabieg zwykle trwa 1,5-2,5 godziny.
- Po powrocie na oddział wskazana jest pozycja leżąca, bez zginania nakłutej nogi przez 6 godzin.
- Mimo że apetyt i pragnienie mogą być obniżone przez około 1-2 tygodnie po zabiegu, należy starać się pić 2 litry wody dziennie i spożywać lekkostrawne, regularne posiłki.

Zespół poembolizacyjny i powikłania

Do skutków ubocznych embolizacji, które występują u większości pacjentów, należy **zespół poembolizacyjny.** Może się on rozpocząć już pod koniec zabiegu lub też po powrocie chorego na oddział. Do jego objawów należą: ból w okolicy wątroby, nudności, wymioty oraz gorączka. Symptomy te trwają zwykle od 24 godzin do 3 dni, stopniowo zmniejszając nasilenie.

W tym czasie chory zwykle monitorowany jest w szpitalu, podawane są mu leki przeciwbólowe, przeciwwymiotne, przeciwgorączkowe, a dodatkowo chory jest odpowiednio nawadniany.

Powikłania, które występują bardzo rzadko, można podzielić na dwie grupy:

a) związane z badaniem angiograficznym, jak:
- krwiak po nakłuciu tętnicy,
- rozwarstwienie tętnicy,
- infekcja,
- niewydolność nerek,
- alergia na kontrast.

b) specyficzne dla embolizacji i chemoembolizacji, jak:
- martwica pęcherzyka żółciowego,
- ropień wątroby,
- zawał wątroby,
- krwawienie z guza,
- niewydolność wątroby.

Radioembolizacja z wykorzystaniem sfer znakowanych itrem (^{90}Y).

To metoda stosowana w leczeniu przerzutów do wątroby, która polega na wprowadzeniu do tętnicy wątrobowej cząsteczek z izotopem promieniotwórczym (mikrosfer znakowanych itrem -90 (^{90}Y).

Przed zabiegiem:

- Zespół terapeutyczny musi się najpierw zapoznać z dotychczasowym przebiegiem choroby nowotworowej oraz aktualnym stanem zdrowia pacjenta.
- Następnie przeprowadza się szereg badań wstępnych w celu potwierdzenia, że u chorego można bezpiecznie zastosować to leczenie.
- Pacjent jest zwykle poddawany dwóm zabiegom w stanie płytkiej sedacji (uspokojenia farmakologicznego z zachowaniem świadomości).
- Oba zabiegi obejmują obrazowanie radiologiczne zwane angiografią.
- Celem pierwszej angiografii jest zapoznanie się z anatomią tętnic wątroby oraz przygotowanie tego narządu do procedury radioembolizacji.
- W trakcie obrazowania radiolog interwencyjny dokonuje embolizacji (zamknięcia) wybranych naczyń, którymi mikrogranulki mogłyby się przedostać poza wątrobę (np. do żołądka, jelit).
- Po embolizacji choremu podawane są w niewielkiej ilości znaczniki radioaktywne w celu oceny ewentualnych przepływów krwi z wątroby do płuc. Jeżeli wyniki tych badań wstępnych są zadowalające, wylicza się dawkę mikrogranulek potrzebnych do zabiegu.
- Następnie w trakcie drugiego zabiegu, który zwykle przeprowadza się tydzień do dwóch po zakończeniu badań wstępnych, wykonuje się właściwą procedurę leczniczą.

W czasie zabiegu:

- Do wybranej lokalizacji wprowadza się miliony radioaktywnych mikrosfer, które ulegają zablokowaniu w małych naczyniach tętniczych zaopatrujących guz, emitując wysoce energetyczne, a zarazem słabo penetrujące promieniowanie beta.

Zaletą radioembolizacji w porównaniu do radioterapii zewnętrznej jest fakt, że obejmuje ona jedynie tkanki zmienione chorobowo i daje efekt terapeutyczny w obrębie zmian chorobowych, oszczędzając zdrowe tkanki.

Zabieg radioembolizacji może być przeprowadzany jedynie w ośrodkach dysponujących odpowiednim zapleczem technicznym.

Zabieg bywa jedyną możliwością terapii w przypadku braku skuteczności lub wykluczeniu innych metod leczenia.

Warunkiem niezbędnym do zastosowania radioembolizacji jest prawidłowa funkcja pozostałego miąższu wątroby. Należy wykluczyć również obecność wewnątrzpłucnych przetok naczyniowych.

Zabieg wykonywany jest jednorazowo, w sytuacji, kiedy choroba obejmuje jeden płat wątroby, a w przypadku zajęcia dwóch płatów jest powtarzany w odstępie kilku tygodni.

Bezpośrednio po zabiegu radioembolizacji u pacjenta może być wykonane obrazowanie w celu potwierdzenia, że mikrogranulki trafiły do wątroby. Ponadto przez kilka godzin po zabiegu zespół terapeutyczny monitoruje stan chorego pod kątem wystąpienia działań niepożądanych lub powikłań wymagających podania dodatkowych leków.

Czas pobytu pacjenta w szpitalu to zwykle 2 dni, a sam zabieg trwa około 45 minut i jest wykonywany w znieczuleniu miejscowym.

Radioembolizacja jest zazwyczaj dobrze tolerowana przez pacjentów.

Po zabiegu mogą wystąpić dolegliwości bólowe jamy brzusznej, gorączka lub umiarkowanie nasilone nudności oraz zmęczenie utrzymujące się do kilku tygodni. Lekarz może profilaktycznie przepisać dodatkowe leki, w tym środki przeciwbólowe, przeciwzapalne, przeciwwymiotne i przeciwowrzodzeniowe w celu ograniczenia powyższych działań niepożądanych.

W ciągu pierwszych 24 godzin po zabiegu chory powinien stosować ogólne środki ostrożności, takie jak dokładne mycie rąk po korzystaniu z toalety, zmywanie wszelkich śladów płynów ustrojowych i wydalin (krew, mocz, kał, itp.) oraz usuwanie ich do toalety. Szczegółowych informacji na ten temat udziela zespół terapeutyczny. Ponadto w ustalonych odstępach czasu pacjentowi wykonuje się badania krwi oraz obrazowanie radiologiczne, kontrolując jego powrót do normalnej aktywności.

D. Inne techniki leczenia miejscowego

Metody termiczne:

- **termoablacja RF (radiofrequency)**
  - polega na przezskórnym lub operacyjnym dotarciu do guza w trakcie USG lub TK za pomocą specjalnej elektrody, która wytwarzając prądy wysokiej częstotliwości, powoduje wzrost temperatury do ok. 60-70°C, gdzie w ściśle określonym obszarze na zasadzie przegrzania następuje niszczenie tkanki guza. Termoablacja wykonywana jest głównie w przypadku przerzutów do narządów miąższowych – najczęściej w guzach litych wątroby (nieprzekraczających 5 cm).

- **ablacja mikrofalowa (microwave)**
  - zabieg polega na wprowadzeniu igły (anteny) do guza i zniszczeniu go za pomocą wytworzenia energii mikrofalowej powodującej tarcie molekuł i osiągnięcie wysokiej temperatury, często wyższej niż przy termoablacji RF. Zabieg zwykle wykonywany jest przezskórnie, bez konieczności otwierania pacjenta, w znieczuleniu ogólnym. Szczegółowe informacje na ten temat pacjent otrzymuje od lekarza anestezjologa. Najlepsze wyniki uzyskuje się w leczeniu guzów przerzutowych do 4 cm i liczbie nieprzekraczającej 4 zmian.

Powikłania po termoablacji RF i ablacji mikrofalowej są stosunkowo rzadkie. Są to procedury ogólnie bezpieczne ze względu na ich mało inwazyjny charakter i brak konieczności wykonywania operacji.

Należy jednak mieć świadomość, że każdy zabieg i ingerencja w ciało pacjenta niesie za sobą pewne ryzyko.

Przykłady możliwych, ale rzadkich powikłań:

- krwawienie wewnętrzne i krwiaki narządowe oraz w obrębie miejsca wkłucia;
- objawy podobne do grypy, które mijają w ciągu kilku dni;
- infekcja miejsca wkłucia oraz ogólne zakażenia wewnętrzne narządów poddanych ablacji;
- uszkodzenie dróg żółciowych z tworzeniem zbiorników żółci czy przetok żółciowych;
- uszkodzenie sąsiednich narządów.

Czy zabieg jest bolesny?

Termoablacja i ablacja mikrofalowa wykonywane są w znieczuleniu ogólnym, więc pacjent niczego nie czuje w trakcie zabiegu.

Po zabiegu pacjent dostaje leki przeciwbólowe. Ból w miejscu wkłucia jest zwykle niewielki i mija po kilku dniach.

Zabiegi trwają około 2-3 godzin.

Po zabiegu:

- Pacjent przewożony jest na oddział pooperacyjny, a stamtąd na swój oddział.
- Zazwyczaj pacjent może wrócić do domu w ciągu 1-2 dni po zabiegu.



7. Inne metody leczenia przerzutów do wątroby

W wyselekcjonowanych przypadkach można rozważyć przeszczep wątroby (jeśli choroba jest zlokalizowana tylko w wątrobie). Jednak każdy przypadek jest indywidualnie rozpatrywany zarówno przez zespół transplantacyjny, jak i zespół lekarzy zajmujących się nowotworami neuroendokrynnymi.

Badania kontrolne u pacjentów po leczeniu radykalnym, czyli kiedy choroba została usunięta całkowicie.

O częstotliwości wizyt oraz rodzaju zlecanych badań decyduje lekarz prowadzący po uwzględnieniu różnego rodzaju czynników ryzyka nawrotu, takich jak:

- umiejscowienia ogniska pierwotnego (narząd, w którym zlokalizowany był guz),
- wielkości guza,
- zajęcia węzłów chłonnych lokoregionalnych oraz dodatkowych czynników ryzyka nawrotu choroby, takich jak: przekraczanie torebki węzła, zatory w naczyniach limfatycznych i krwionośnych,
- stopnia złośliwości nowotworu.

Na ogół pierwsze wizyty kontrolne wyznaczane są po 2-3 miesiącach od operacji i zleca się na nich badania krwi i markerów. W niektórych przypadkach wyznaczany jest także termin badania obrazowego (tomografia komputerowa). Kolejne kontrole zależą od wyżej wymienionych czynników i odbywają się w przypadku NEN G1 i G2 co 6-12 miesięcy z zaleceniem wykonania badań krwi, markerów oraz badań obrazowych tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego bądź USG.

Badania czynnościowe scyntygrafii receptorowej (SRS lub PET-Gal) wykonuje się co 12-24 miesięcy.

W przypadku agresywnych NET G3 lub NEC badania kontrolne wykonywane są co 2-3 miesiące, zarówno badania krwi, markerów, jak i badania obrazowe (TK lub MR).

W uzasadnionych przypadkach zleca się także scyntygrafię receptorową.



DIETA

Jaką dietę powinienem stosować, jeśli mam nowotwór neuroendokrynny?

Suplementy nie są zwykle potrzebne, jeśli stosujesz bogatą, zróżnicowaną dietę. Należy je stosować wyłącznie w wyraźnych wskazaniach, gdyż mogą być one zarówno przydatne dla zdrowia, jak i szkodliwe.

Preparaty typu multiwitaminy mogą mieć zastosowanie tylko u pacjentów z objawami zespołu rakowiaka, takim jak: uderzenia gorąca, biegunka, utrata masy ciała, złe przyswajanie pokarmów.

U chorych z zespołem rakowiaka obserwuje się czasem niedobór niacyny (wit. B_3), która może zaostrzać problemy trawienne, zaczerwienienie skóry, depresję oraz pelagrę.

Lekarz może zalecić dawkę niacyny (wit. B_3) przy podwyższonnym poziomie serotoniny, uderzeniach gorąca, utracie masy ciała i braku apetytu. Pamiętaj, nie przekraczaj zaleconej dawki, gdyż może to spowodować nasilenie objawów!

Suplementy z niacyną, typu kompleks witamin B, można przyjmować ½-1 tabletka 2 razy dziennie.

Żywność zawierająca aminy:

- solone lub marynowane ryby lub mięsa,
- napoje kofeinowe,
- czekolada,
- sery pleśniowe,
- sos sojowy,
- drożdże,
- tłuste pokarmy,
- alkohol,
- surowe warzywa i owoce,
- ostre potrawy z pieprzem cayenne, musztardą (cynamon i gałka muszkatołowa są akceptowane),
- duże, treściwe posiłki.

Przy nasilonych objawach zespołu rakowiaka niektóre produkty bogate w aminy biogenne mogą nasilać te objawy. Aminy biogenne występują w wielu artykułach żywnościowych, przede wszystkim wytwarzanych i dojrzewających przy udziale procesów fermentacyjnych.

Co należy jeszcze wiedzieć o jedzeniu?

Żywność bogata w serotoninę wpływa na fałszywie dodatni wynik testu 5-HIAA dobowej zbiórki moczu.

Wiele leków, na przykład na kaszel i przeziębienie może zmienić poziom 5-HIAA. Są to między innymi:

- paracetamol,
- efedryna.

W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Zaleca się, aby unikać spożywania następujących produktów na 24 godz. przed wykonaniem badania:

- banany, ananasy, kiwi, śliwki,
- orzechy włoskie i laskowe,
- figi,
- migdały,
- awokado,
- pomidory,
- bakłażany,
- brązowy ryż,
- soja,
- sery.



REHABILITACJA

Rehabilitacja onkologiczna to całokształt procesów przywracających sprawność psychofizyczną oraz społeczną i zawodową osób leczonych z powodu nowotworów. Powinna ona obejmować wszystkich ludzi leczonych z powodu nowotworów neuroendokrynnych, niezależnie od stopnia ich złośliwości i zaawansowania, w każdej fazie choroby, a także na każdym etapie jej leczenia, niezależnie od stosowanej metody. O rodzaju rehabilitacji i doborze ćwiczeń decyduje specjalista rehabilitacji z doświadczeniem w rehabilitacji chorych onkologicznych.

Przebieg i leczenie NET przyczyniają się do zaburzeń czynności organizmu człowieka oraz zmian w jego psychice.

Dominującym objawem występującym u osób leczonych z powodu wszystkich nowotworów złośliwych, nie tylko NET, jest zmęczenie, które dotyczy 40-100% pacjentów. Jego przyczyną jest zmniejszenie aktywności ruchowej, nawet o 50%, pro-wadzące do „roztrenowania" organizmu człowieka, co z kolei ogranicza możliwości podejmowania wysiłku fizycznego i powoduje upośledzenie sprawności fizycznej niezbędnej do wykonywania codziennych czynności. Prowadzi to do unikania aktywności fizycznej, co po pewnym czasie nasila objawy zmęczenia.

Oprócz tych ogólnych następstw leczenie chorób nowotworowych może być przyczyną zaburzeń czynności poszczególnych układów organizmu. Trening fizyczny powoduje zwiększenie możliwości wysiłkowych, przez co ustępuje zmęczenie i możliwe jest wykonywanie wszystkich codziennych czynności, a nawet uprawianie sportu. Pod wpływem systematycznych ćwiczeń fizycznych zwiększa się również liczba komórek odpornościowych i ich aktywność, co zmniejsza ryzyko infekcji.

Ćwiczenia fizyczne, nawet te o małej intensywności, powodują obniżenie poziomu depresji i lęku. Wywołują również wzrost poczucia szczęścia. Dzięki nim poprawia się samoocena i kontrola uczuć oraz zachowań, a ostatecznie także jakość życia.

Ćwiczenia ruchowe mają nie tylko istotne znaczenie w trakcie leczenia nowotworów złośliwych i przywracaniu sprawności

psychofizycznej, są także czynnikiem zmniejszającym ryzyko zachorowania na inne nowotwory.

Podstawą rehabilitacji onkologicznej są ćwiczenia ruchowe. Najbardziej wskazane są naturalne formy ruchu angażujące duże grupy mięśniowe, np. wszystkie rodzaje chodu, począwszy od spokojnego spaceru aż do szybkiego marszu, najlepiej na świeżym powietrzu.

Intensywność ćwiczeń powinna być umiarkowana. Należy pamiętać o tym, że ćwiczenia odniosą skutek tylko wtedy, gdy będą wykonywane systematycznie, z odpowiednią częstotliwością i przez określony czas. Wskazane jest ćwiczenie 3-5 razy w tygodniu po 20-30 minut.

Właściwie nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do wykonywania ćwiczeń ruchowych przez osoby leczone z powodu nowotworów złośliwych. Nawet takie objawy choroby i jej leczenia, jak niedokrwistość, mała liczba płytek krwi czy komórek odpornościowych, stanowią tylko względne przeciwwskazanie do określonych form ruchu. W przypadku niedokrwistości nie należy stosować zbyt intensywnego treningu, przy małopłytkowości - form ruchu związanych z ryzykiem urazu (tzw. sporty kontaktowe, np. gry zespołowe), a przy obniżonej odporności ćwiczenia należy wykonywać w warunkach zmniejszających ryzyko infekcji, np. w małych grupach czy łagodnych warunkach klimatycznych. Kompleksowe postępowanie obejmuje również rehabilitację psychospołeczną, która odgrywa bardzo ważną rolę w przypadku osób leczonych z powodu nowotworów złośliwych.

Do najczęściej stosowanych metod rehabilitacji psychologicznej należą:

- psychoedukacja,
- psychoterapia,
- relaksacja,
- trening oddechowy,
- muzykoterapia.



1. Rola pielęgniarki w procesie terapeutycznym pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi

Pielęgniarki są bardzo ważnym ogniwem w procesie diagnostyczno-terapeutycznym pacjentów z podejrzeniem/rozpoznaniem NEN. Ściśle współpracują z lekarzem, ale jednocześnie są blisko pacjenta, często wiedzą więcej niż lekarz o sytuacji rodzinnej czy socjoekonomicznej. Chętnie i szczegółowo odpowiadają na pytania dotyczące przygotowania do badań diagnostycznych, a także dotyczących przechowywania materiału, transportu itp. w przypadku badań wymagających dobowej zbiórki moczu.

To pielęgniarki podają lub wydają różne formy leczenia, które zlecił lekarz.

Pielęgniarka, wydając pacjentowi lek, ocenia jego wiedzę na temat planu leczenia, sprawdza, czy pacjent na pewno dobrze zrozumiał dawkowanie i sposób przyjmowania, zwraca uwagę na sposób przechowywania leku, przekazuje wskazówki pielęgniarskie dotyczące zapobiegania i radzenia sobie ze skutkami ubocznymi terapii, uwrażliwia na sytuacje niebezpieczne, wymagające kontaktu z ośrodkiem, uczy samopielęgnacji. W przypadku leku w ampułkostrzykawce szkoli pacjenta lub członka rodziny w temacie miejsca i sposobu bezpiecznego podawania leku i radzi np., co zrobić z opakowaniem. Wysłuchując wątpliwości i odpowiadając na pytania, zapewnia wsparcie i poczucie bezpieczeństwa.

Często to właśnie pielęgniarki wspomagają chorych i ich rodziny wiedzą dotyczącą diety, stosowania różnych suplementów. Niejednokrotnie polecają osoby, które mogą pomóc chorym i ich rodzinom poprawić opiekę i poczucie bezpieczeństwa pacjenta z nowotworem neuroendokrynnym.

Pielęgniarki alarmują lekarza o pewnych sytuacjach, które mogą wpływać na bezpieczeństwo terapii pacjenta, np. stosowaniu pewnych suplementów, które mogą wchodzić w interakcje z leczeniem a o których pacjent nie wspomniał lekarzowi. Pielęgniarka może zasugerować zmianę systemu podawania analogów somatostatyny ze względu, np. na problemy z dojazdem do szpitala.

Współpraca lekarz – pacjent – pielęgniarka świadczy o kompleksowym podejściu do pacjenta i jego choroby.



2. Rola psychoonkologa

Diagnoza choroby nowotworowej wywołuje kryzys w życiu każdego człowieka. Choroba bliskiej osoby sprawia, że zmienia się funkcjonowanie całej rodziny. Informacja o chorobie nowotworowej jest stanem zagrożenia w bezpiecznym do tego momentu świecie. Narusza dotychczasowy porządek życia. W znaczący sposób zaburza poczucie bezpieczeństwa i wyzwala trudne emocje. W obliczu silnego poczucia zagrożenia pojawia się wiele intensywnych emocji i zachowań, które mogą być trudne do zrozumienia i zaakceptowania. Im więcej cierpienia fizycznego i psychicznego, smutku, przygnębienia, poczucia braku nadziei i lęku, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia depresji. Depresja jest chorobą, która dotyczy umysłu i emocji, a nasilona może dotyczyć również ciała.



Rodzina, przyjaciele stanowią główne źródło wsparcia w tym trudnym dla chorego czasie, ale też sami doświadczają różnych trudności w związku z chorobą. Dlatego ważne jest, żeby pamiętać o dostępności profesjonalnej pomocy dla chorego i jego bliskich.

Psychoonkolog (psycholog zajmujący się pacjentami z rozpoznaniem choroby nowotworowej) to osoba, która wspiera i towarzyszy choremu i jego bliskim w procesie leczenia. Pomaga zrozumieć towarzyszące temu emocje i zachowania. Wspiera w utrzymaniu motywacji do leczenia i efektywnym komunikowaniu się. Daje bezpieczną przestrzeń do wyrażania wątpliwości czy utraty nadziei.

Korzystanie ze wsparcia psychoonkologa nie jest oznaką słabości. Jest wyrazem dbałości o siebie.

3. Leczenie a życie seksualne



Rozpoznanie choroby nowotworowej wpływa na wiele sfer życia człowieka, także na jego seksualność. Objawy związane z chorobą nowotworową, leczenie mogą budzić obawy przed życiem seksualnym, bliskością z partnerem/partnerką. Objawy zespołu rakowiaka pod postacią biegunki czy inne dolegliwości związane z nadprodukcją hormonalną nowotworów neuroendokrynnych czy też gorsze samopoczucie związane ze stopniem zaawansowania NEN mogą powodować problemy z seksem. Dodatkowo terapia stosowana z powodu choroby nowotworowej może powodować utratę zainteresowania pożyciem intymnym lub budzić lęk przed wpływem tego leczenia na bliską osobę.

Pamiętaj, że brak odczuwania pożądania nie oznacza utraty potrzeby bliskości, czułości i intymności.

Bliskość pomiędzy partnerami wpływa pozytywnie na różne sfery naszego życia.

Leczenie nowotworów neuroendokrynnych niezależnie od rodzaju terapii (poza terapią radioizotopową) nie ogranicza twoich intymnych kontaktów z partnerem/partnerką, nie jest dla niego/niej absolutnie szkodliwe. Jedynie leczenie radioiztopową terapią celowaną (PRRT), potocznie zwaną gorącymi analogami, wymaga ograniczenia pożycia intymnego, bliskości przynajmniej przez 2-4 tygodnie.

W trakcie leczenia nowotworów neuroendokrynnych nie powinno planować się potomstwa, gdyż stosowane terapie mogą negatywnie wpływać na rozwój płodu lub brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa przebiegu ciąży i zdrowia potomstwa.

Jeśli masz wątpliwości, zawsze warto porozmawiać na ten temat z lekarzem, pielęgniarką czy psychoonkologiem.

GRUPY WSPARCIA

Stowarzyszenie Pacjentów i Osób Wspierających Chorych Na Guzy Neuroendokrynne z siedzibą w Warszawie.

02-348 Warszawa, ul. Kabacki Dukt 3/107, 02-798 Warszawa

www.rakowiak.pl

Stowarzyszenie uzyskało wpis do Rejestru Stowarzyszeń, Innych Organizacji Społecznych i Zawodowych, Fundacji Oraz Publicznych Zakładów Opieki Zdrowotnej prowadzonego w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy dnia 06/10/2005 r. i zostało zarejestrowane w Krajowym Rejestrze Sądowym pod numerem KRS 0000241505. Stowarzyszenie od 12 stycznia 2009 r. jest organizacją pożytku publicznego, nieprowadzącą działalności gospodarczej.

Celem Stowarzyszenia jest zapewnianie osobom chorym na nowotwory neuroendokrynne (NEN) pełnego, niczym nieograniczonego dostępu do nowoczesnych metod diagnostycznych oraz leczniczych, propagowanie wiedzy i dzielenie się doświadczeniem na temat chorych na NEN.

Dodatkowo wpływa na ośrodki decyzyjne w celu zwrócenia uwagi na problem medyczny, zdrowotny, psychologiczny i socjologiczny chorych na guzy/nowotwory neuroendokrynne z uwagi na narastającą zapadalność na tego typu schorzenia w całej populacji polskiej, europejskiej oraz światowej. Problem ten nie jest tylko związany z poprawą wykrywania tego typu nowotworów, ale również z ekspotencjalnym wzrostem ich występowania w porównaniu do innych nowotworów, jak pokazują ostatnie badania.

Stowarzyszenie ma na celu propagowanie wiedzy z poziomu ostatnich doniesień naukowych oraz opracowań ekspertów krajowych i międzynarodowych, między innymi Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych oraz organizacji europejskich – ENETS (European Neuroendocrine Tumour Society), EANM – (European Association of Nuclear Medicine), ESMO (European Society of Medical Oncology) oraz szeregu organizacji pacjentów w Europie i na całym świecie.

Gdzie można jeszcze znaleźć informacje o nowotworach neuroendokrynnych:

www.iniekcjawdomu.pl **www.livingwithnets.com**

Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych
ul. Miedziana 3A/3, 00-814 Warszawa
www.pkopo.pl **www.facebook.com/KoalicjaPacjentow/**

Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych to wspólny głos ponad 100 tysięcy pacjentów onkologicznych w Polsce zrzeszonych w 44 organizacjach na terenie całego kraju.

Od ponad dekady niesiemy wiedzę, nadzieję i wsparcie chorym na nowotwory w Polsce, dążąc do zmian w polskiej onkologii, aby każdy pacjent był leczony kompleksowo, według europejskich standardów. Działania Koalicji prowadzone są dla wszystkich chorych onkologicznie – dorosłych i dzieci. Dążymy do poprawy jakości i wydłużenia życia chorych z chorobami nowotworowymi w Polsce dzięki wdrożeniu najwyższych standardów profilaktyki, diagnostyki, terapii i rehabilitacji onkologicznej.

Głównymi celami Koalicji są:

- wszechstronne wspieranie i współpraca z organizacjami pacjentów onkologicznych,
- kreowanie wspólnej polityki zdrowotnej, reprezentacja organizacji członkowskich w kontaktach z instytucjami publicznymi,
- wymiana doświadczeń i przykładów dobrych praktyk w celu wzmocnienia organizacji pacjentów onkologicznych na poziomie krajowym i europejskim.

Gdzie można jeszcze znaleźć informacje o nowotworach neuroendokrynnych:
www.iniekcjawdomu.pl **www.livingwithnets.com**

PRZYPISY

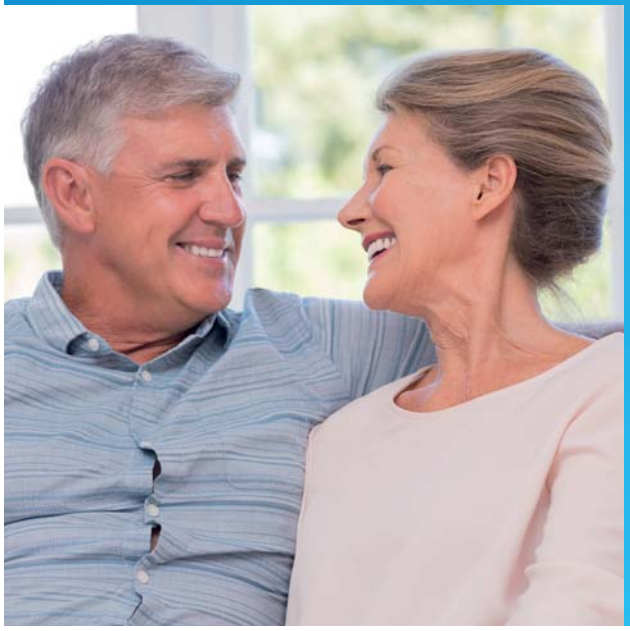
1. Yao JC, et al. J Clin Oncol. 2008;26(18):3063-3072
2. Andrea Frilling et al. Endocr Relat Cancer 2012;19:R163-R185 , Yao JC, et al. J Clin Oncol. 2008;26(18):30633072, Arvind Dasari et al. JAMA Oncol., 2017
3. Digestive System WHO Classification of Tumours 5th Edition, Volume 1 Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board Publication 2019
4. Andrea Frilling et al. Endocr Relat Cancer 2012;19:R163-R185 , Yao JC, et al. J Clin Oncol. 2008;26(18):30633072, Arvind Dasari et al. JAMA Oncol., 2017
5. Andrea Frilling et al. Endocr Relat Cancer 2012;19:R163-R185 , Yao JC, et al. J Clin Oncol. 2008;26(18):30633072, Arvind Dasari et al. JAMA Oncol., 2017
6. Chernecky CC, Berger BJ. H. In: Chernecky CC, Berger BJ, eds. Laboratory Tests and Diagnostic Procedures. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013:660-661. Hande KR. Neuroendocrine tumors and the carcinoid syndrome. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman-Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016:chap 232.
7. C M Korse et al. Discontinuation of proton pump inhibitors during assessment of chromogranin A levels in patients with neuroendocrine tumours; Br J Cancer. 2011 Oct 11; 105(8): 1173–1175. Pregun I et al. Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin a level. Digestion. 2011;84(1):22-8. doi: 10.1159/000321535. Epub 2011 Feb 8.
8. Yeh JH et al. The benefit of adding oral simethicone in bowel preparation regimen for the detection of colon adenoma: A systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2019 May;34(5):830-836. doi: 10.1111/jgh.14508. Epub 2018 Nov 4. Cisarò F et al. Bowel Preparation for Gastrointestinal Endoscopic Procedures With Sodium Picosulphate-Magnesium Citrate Is an Effective, Safe, and Well-Tolerated Option in Pediatric Patients: A Single-Center Experience. Gastroenterol Nurs. 2018 Jul/Aug;41(4):312-315. doi: 10.1097/SGA.0000000000000340.
9. Sage MR, A randomized double-blind trial of ioversol and iopamidol in contrast-enhanced computed body tomography. Invest Radiol. 1989 Jun;24 Suppl 1:S39-41 Lackner K, [Adverse reactions following high-dose intravenous injection of urographic contrast media]. Rofo. 1984 Oct;141(4):447-52. German.
10. Strosberg J1 Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017 Jan 12;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427
11. NETTER-1 Phase III in Patients With Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With 177Lu-DOTATATE: Efficacy and Safety Results. Clin Adv Hematol Oncol. 2016 May;14(5 Suppl 7):8-9
12. Brabander T1 Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. Clin Cancer Res. 2017 Aug 15;23(16):4617-4624. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2743. Epub 2017 Apr 20.
13. Badanie PROMID - Rinke A et al; Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors; JCO 2009; 27: 4656–4663.
14. Badanie CLARINET - Caplin M. et al.; Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. New Engl J Med 2014;371(3):224–33

UWAGA

Poradnik ma charakter informacyjno-edukacyjny
i nie może zastępować porady lekarskiej.

Poradnik nie może być wykorzystywany w celach diagnostycznych.

W razie wątpliwości co do stanu zdrowia lub postępowania w przypadku choroby
należy skonsultować się z lekarzem.



IPSEN
Innovation for patient care

Ipsen Poland sp. z o.o.
ul. Chmielna 73
00-801 Warszawa
www.ipsen.com

SOM-PL-001056