Nowotwory neuroendokrynne w codziennej praktyce lekarza rodzinnego



Na co zwracać uwagę, aby ich nie przeoczyć?

Jak wygląda opieka nad pacjentami?

IPSEN

Opracował:

Dr n. med. Łukasz Hajac, specjalista onkologii klinicznej,
koordynator Zespołu Nowotworów Neuroendokrynnych Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu,
we współpracy z firmą Ipsen Poland sp. z o.o.

Zespół Nowotworów Neuroendokrynnych
https://www.dco.com.pl/zespol-nowotworow-neuroendokrynnych/

listopad 2023 r.

Spis treści

Słowem wstępu 4

Objawy choroby 5

Diagnostyka 7

Postępowanie i rokowanie 8

Opieka nad pacjentami z NEN 9

Słowem wstępu

Nowotwory neuroendokrynne powstają z komórek endokrynnych rozproszonych w całym organizmie, w związku z czym ich ognisko pierwotne może znajdować się w różnych narządach.

Najczęściej spotykane są zmiany wywodzące się z przewodu pokarmowego (głównie trzustka, żołądek, jelito cienkie i grube) oraz z drzewa oskrzelowego. Rzadziej spotyka się zmiany wywodzące się z innych narządów, np. z prostaty czy narządu rodnego. Nowotwory neuroendokrynne (NENs - *neuroendocrine neoplasms*) dzielimy na zwykle łagodniejsze w przebiegu, znacznie częściej występujące guzy neuroendokrynne (NETs - *neuroendocrine tumors*) oraz znacznie bardziej złośliwe, na szczęście rzadsze, raki neuroendokrynne (NECs - *neuroendocrine carcinomas*). Możemy również spotkać się z nazwą „rakowiak" – dawniej tak nazywano różne zmiany neuroendokrynne, dzisiaj nazwa ta powinna być ograniczona do NET płuc. Osobnym zagadnieniem są rzadsze nowotwory neuroendokrynne innych narządów, jak rak rdzeniasty tarczycy czy nowotwory nadnerczy, czy raki mieszane (MiNENs - *mixed neuroendocrine non neuroendocrine neoplasms*), które nie są przedmiotem tego opracowania.[1]

Etiologia w większości wypadków pozostaje nieznana i w 95% przypadków nie są to zmiany dziedziczne. W niektórych przypadkach stanowią element zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN-1 - *multiple endocrine neoplasia type 1*), bywają związane z zespołem von Hippla-Lindaua (VHL - *Von Hippel-Lindau syndrome*) i nerwiakowłókniakowatością (NF - *neurofibromatosis*). Niegdyś były to choroby uznawane za rzadkie, stąd też ich symbolem jest zebra – w amerykańskim slangu medycznym synonim niespodziewanej, rzadkiej diagnozy: „Gdy słyszysz stukot kopyt, zwykle myślisz, że to konie – a może to zebra?" Jednak w ostatnich kilku dekadach ich rozpoznawalność wzrosła nawet 7-krotnie wraz z rozwojem metod diagnostycznych, obecnie wynosi około 35 osób / 100 000 / rok. Są to wartości porównywalne rzędem wielkości m. in. do raka żołądka czy pęcherza moczowego w naszej populacji.

Co więcej, z uwagi na długość życia tej grupy chorych, która przy dzisiejszym skutecznym leczeniu onkologicznym może wynieść nawet kilkanaście lat, powoduje, że wg niektórych opracowań jest to dziesiąta co do wielkości grupa pacjentów żyjących z nowotworem.[1,2] Może jednak więc nie będą to pacjenci aż tak niespodziewani w Państwa gabinetach?

Objawy choroby

Chorują pacjenci w różnym wieku, nieraz młodsi niż na inne częste nowotwory (jelito grube, płuco, prostata); szczyt zachorowań przypada na 6-tą dekadę życia.

Około 30-40% guzów wydziela substancje hormonalnie czynne. Niekiedy przebieg choroby bywa bogaty w objawy wydzielnicze i szybko prowadzi do postawienia rozpoznania, np. głębokie hipoglikemie w przypadku zmiany wydzielającej insulinę. W takim przypadku z reguły rozpoznanie stawia endokrynolog. Często jednak są to niespecyficzne objawy z przewodu pokarmowego, układu oddechowego lub nerwowego.[3]

Niejasny obraz tych objawów i ich powolny rozwój w czasie, zazwyczaj z początkową dobrą reakcją na leczenie objawowe, z reguły odsuwają rozpoznanie w czasie – w przypadku NET bywają to okresy rzędu 5 lat pomiędzy pierwszym wystąpieniem objawu, a postawieniem rozpoznania. Niepokój lekarza powinno budzić konsekwentne nasilanie się w czasie niektórych z w/w objawów bez innej jasnej przyczyny.

Pozostałe zmiany które nie wydzielają hormonów, szczególnie mniej agresywne (NET), długo nie wywołują objawów, często znalezione są przypadkiem, np. w USG wykonywanym z innego powodu. Zaawansowane zmiany lub te o wysokiej złośliwości (NEC) wywołują objawy jak inne nowotwory, tj.: niezamierzona utrata masy ciała, postępujące wyniszczenie, bóle brzucha, bóle kości, kłopoty z drożnością przewodu pokarmowego, duszność itp.



OBJAWY WYDZIELNICZE



1. Vinik A, Moattari AR. Dig Dis Sci. 1989;34(3)(suppl):14S-27S.
2. Toth-Fejel S, Pommier RF. Am J Surg. 2004;187(5):575-579.

Diagnostyka

W przypadku tej grupy nowotworów trudno wskazać typowe badanie przesiewowe. Podstawowym atutem lekarza jest tu świadomość ryzyka wystąpienia takiej choroby i ogólna czujność onkologiczna, w tym zwracanie uwagi na zmiany w badaniu podmiotowym (np. narastające długofalowo bez innego powodu biegunki) jak i przedmiotowym (np. wyczuwalnie powiększona wątroba). W wynikach typowych badań laboratoryjnych z praktyki Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) pacjenci mogą długo nie wykazywać istotnych odchyleń. Potencjalnie przydatnym badaniem w przypadku podejrzenia może być Chromogranina A, jednak do jej wyników należy podchodzić z dystansem. Z jednej strony, wynik w normie nie wyklucza NEN. Z drugiej, bywa ona podwyższona z różnych przyczyn: specyficznej diety, przyjmowania leków z grupy inhibitorów pompy protonowej czy niektórych leków psychotropowych. W przypadku znacznego, wielokrotnego przekroczenia normy, można rozważyć dalszą diagnostykę w kierunku NEN.[4] Diagnostykę warto rozpocząć od badań dostępnych w koszyku lekarza POZ: gastroskopia, kolonoskopia, niekiedy przesiewowe USG.[1,2]

Zwykle jednak wymagana jest specjalistyczna diagnostyka obrazowa, przede wszystkim TK, niekiedy MR, często badania funkcjonalne – scyntygrafia, PET. W tym celu w przypadku podejrzenia NEN lub w celu diagnostyki niepewnych objawów warto skierować pacjenta do pogłębienia diagnostyki, zwykle do gastroenterologa, pulmonologa czy też lekarza innej specjalizacji. W przypadku wyraźnego podejrzenia nowotworu warto to zrobić w ramach systemu karty Diagnostyki i Leczenia Onkologicznego (DiLO) – np. z kodami D37, D38 czy D44 i skierowaniem do specjalisty adekwatnego do objawów. Na jednoznaczne postawienie diagnozy pozwala wyłącznie wynik histopatologiczny z biopsji tkanek lub operacji.[1,2]



Postępowanie i rokowanie



NEN to bardzo zróżnicowana biologicznie grupa chorób. U pacjentów z NET G1-2 średnia przeżycia nawet w chorobie rozsianej przy obecnych metodach leczenia dochodzi do 15 lat. W najbardziej agresywnych rakach neuroendokrynnych czasy przeżycia wciąż liczone są raczej w miesiącach niż w latach. Chorzy z wczesnymi zmianami mogą być poddani zabiegowi operacyjnemu, który zwykle prowadzi do wyleczenia, często nawet bez konieczności innego leczenia onkologicznego jak chemioterapia czy radioterapia. Niestety, większość pacjentów dociera do onkologa z chorobą zaawansowaną, przerzutową, zwykle poza zasięgiem radykalnego leczenia. Leczenie dostosowuje się indywidualnie, zależnie od biologii i niekiedy też lokalizacji choroby. Za pomocą kojarzenia nowoczesnych metod leczenia nawet u chorych z przerzutami można osiągnąć wieloletnie przeżycia. Nawet kiedy wyleczenie nie jest możliwe, terapia pomaga opanować lub zlikwidować objawy oraz znacznie poprawić jakość życia. Dzięki temu wielu naszych Pacjentów na co dzień nikt nie podejrzewa o życie z zaawansowanym nowotworem.

Opieka nad pacjentami z NEN

W rzadkich przypadkach wczesnych zmian, szczególnie u starszych osób z licznymi obciążeniami, można rozważyć strategię samego nadzoru. Ogromna większość chorych wymaga jednak aktywnej terapii. Pacjenci z NEN poza leczeniem chirurgicznym czy radioterapią, podobnie jak w innych nowotworach, przede wszystkim są leczeni systemowowo.

Leczenie systemowe ma dwa cele: powstrzymanie objawów wydzielniczych guza oraz proliferacji komórek notoworowych – a tym samym postępu choroby. Najczęściej stosowane jest leczenie biologiczne w postaci analogów somatostatyny. Jest to terapia długotrwale skuteczna, pozwala opanować objawy całkowicie lub częściowo u 70-80% chorych. Część chorych może podawać sobie te leki samodzielnie, w formie podskórnej, wymagają oni jednak okresowego nadzoru specjalisty onkologa i/lub endokrynologa. Działania uboczne tego leczenia niekiedy obejmują wzdęcia, pobolewania brzucha i biegunki, nieco zwiększają ryzyko kamicy żółciowej. W tym przypadku pomóc mogą modyfikacja diety, leczenie objawowe - np. symetykon, preparaty zawierające enzymy trzustkowe, loperamid. Zwykle jest to jednak generalnie leczenie dobrze tolerowane. Chorzy często podejmują w jego przebiegu pracę zawodową i funkcjonują bez większych ograniczeń, nie ma też przeciwskazań do innych procedur medycznych dotyczących chorób towarzyszących.[5]

Kolejną metodą leczenia systemowego jest leczenie radioizotopowe, zwykle prowadzone przez wyspecjalizowane ośrodki i w jego czasie pacjenci pozostają pod ich nadzorem. Z reguły podaje się izotopy o krótkim czasie połowicznego rozpadu (głównie Lu177), nie stanowiące istotnego zagrożenia dla otoczenia i podlegające szybkiej eliminacji. Po podaniu radioizotopu może następować, zazwyczaj przejściowe, pogorszenie funkcji nerek, wątroby czy szpiku. Można te parametry w razie niepokojących objawów skontrolować (np. morfologia krwi, kreatynina, bilirubina) i w razie znacznych odchyleń zalecić konsultację z ośrodkiem prowadzącym leczenie.[1,2,6]

Stosowane bywa także leczenie celowane w postaci tabletek doustnych – inhibitory mTOR i inhibitory kinaz tyrozynowych TKI. W tym przypadku możemy spotkać bardziej specyficzne działania uboczne jak zapalenie błon śluzowych czy płuc po zastosowaniu

in-hibitorów mTOR lub zespół ręka - stopa (łuszczenie się i pękanie skóry) i rzut nadciśnienia tętniczego po zastosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych TKI. Zwykle leczymy na bieżąco objawowo (np. modyfikujemy leczenie nadciśnienia, zalecamy emolienty na skórę) – jednak w przypadku znacznego nasilenia objawów, należy zalecić odstawienie tego leczenia i kontakt z ośrodkiem prowadzącym leczenie.[1,2,7]

Chemioterapia w tej grupie nowotworów jest prowadzona podobnie jak w przypadku innych nowotworów. W przypadku działań ubocznych należy wdrażać adekwatne leczenie objawowe, w przypadku cech gorączki lub infekcji warto skontrolować morfologię krwi. Jak uprzednio, w przypadku znacznych odchyleń lub pogarszającego się stanu chorego należy zalecić kontakt z ośrodkiem prowadzącym leczenie.[1,2]

Chorzy poza możliwościami leczenia przyczynowego i/lub z nasilonymi objawami zaawansowanej choroby nowotworowej powinni być kierowani pod opiekę medycyny paliatywnej w celu optymalnego leczenia objawowego i możliwie pomocy w funkcjonowaniu.[1,2]



PRZYPISY

1. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020; 31(7): 844–860, doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304

2. Kos-Kudła B, Foltyn W, Malczewska A, Bednarczuk T, Bolanowski M, Borowska M, Chmielik E, Ćwikła JB, Gisterek I, Handkiewicz-Junak D, Hubalewska-Dydejczyk A, Jarząb B, Jarząb M, Junik R, Kajdaniuk D, Kamiński G, Kolasińska-Ćwikła A, Kowalska A, Królicki L, Krzakowski M, Kunikowska J, Kuśnierz K, Lewiński A, Liszka Ł, Londzin-Olesik M, Marek B, Nasierowska-Guttmejer A, Nowakowska-Duława E, Pavel ME, Pilch-Kowalczyk J, Reguła J, Rosiek V, Ruchała M, Rydzewska G, Siemińska L, Sowa-Staszczak A, Starzyńska T, Stojčev Z, Strzelczyk J, Studniarek M, Syrenicz A, Szczepkowski M, Wachuła E, Zajęcki W, Zemczak A, Zgliczyński W, Zieniewicz K. Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [Aktualizacja zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]. Endokrynol Pol. 2022;73(3):387-454. doi: 10.5603/EP.a2022.0049. PMID: 36059171.

3. Vinik A, Moattari AR. Dig Dis Sci. 1989;34(3)(suppl):14S-27S. 2. Toth-Fejel S, Pommier RF. Am J Surg. 2004;187(5):575-579.

4. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, et al. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. Br J Cancer. 1998;78(8):1102–1107. doi:10.1038/bjc.1998.635

5. Aparicio T Ducreaux M Baudin E Sabourin J CDe Baere T Mitry E Schlumberger M Rougier P 2001 Antitumor activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumors. European Journal of Cancer 37 1014–1019.

6. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al. Phase 3 trial of 177Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2017; 376(2): 125–135; 2. Strosberg J, Caplin M, Kunz P et al. Final overall survival in the phase 3 NETTER-1 study of 177Lu-DOTATATE in patients with midgut neuroendocrine tumors. Poster 4112. ASCO; June 4–8, 2021

7. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2016 Mar 5; 387(10022): 968–977.



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

listopad 2023 r.

DRSC-PL-000128