

Apie neuroendokrinius navikus

*Informacija
pacientams*

Įsivaikinti
gyventi
su vėžiu
liga

NACIONALINIS VĖŽIO INSTITUTAS

NCI
9 3

NACIONALINIS VĖŽIO INSTITUTAS

Apie
neuroendokrininius
navikus

Informacija pacientams

2016 VILNIUS

UDK 616.4-006
Ap33



Knygelės išleidimą finansavo

Parengė

J. Tamošauskienė

Konsultavo

E. Baltruškevičienė

Redagavo

G. Pruskuvienė

TURINYS

Kas yra neuroendokrininė sistema ir neuroendokrininiai navikai.....	4
Virškinamojo trakto neuroendokrininiai navikai (karcinoidai).....	8
Virškinamojo trakto NEN (karcinoidų) priežastys ir galimi rizikos veiksniai	9
Virškinamojo trakto NEN (karcinoidų) simptomai	11
Simptomai, susiję su virškinamojo trakto NEN (karcinoidų) išsivystymo vieta	12
Virškinamojo trakto NEN sukeliamas karcinoido sindromas	13
Kasos neuroendokrininiai navikai	15
Neuroendokrininių navikų diagnozės nustatymas.....	21
Vaizdinamieji tyrimai.....	21
Endoskopiniai tyrimai.....	27
Biopsija.....	28
Neuroendokrininių navikų žymenų kraujyje ir šlapime tyrimai.....	28
Bendrieji piktybinių navikų stadijavimo principai	31
Virškinamojo trakto ir kasos neuroendokrininių navikų stadijos.....	34
Neuroendokrininių navikų gydymas	43
Chirurginis gydymas	43
Medikamentinis gydymas	48
Radioterapija.....	53
Gydymas, kai liga neišplitusi	54
Gydymas, kai neuroendokrininis navikas vietiškai išplitęs	57
Gydymas, kai yra tolimųjų metastazių	57
Klinikiniai tyrimai.....	59
Sergančiųjų jausmai	61
Mokymasis susigyventi su liga	64
Socialinė pagalba	66

KAS YRA NEUROENDOKRININĖ SISTEMA IR NEUROENDOKRININIAI NAVIKAI

Neuroendokrininiai navikai (NEN) priklauso retų ir nevienalyčių navikų grupei. Pasaulyje jų paplitimas yra 2 atvejai 100 000 gyventojų ir jie sudaro apie 0,5 % visų kasmet nustatomų naujų piktybinių navikų.

Neuroendokrininiai navikai (NEN) vystosi iš neuroendokrininės sistemos ląstelių.

Neuroendokrininę sistemą sudaro neuroendokrinių ląstelių tinklas, pasklidęs visame kūne. Sąvoka „neuroendokrininės“ susijusi su dviem šių ląstelių ypatybėm – jų struktūra panaši į nervinės ląstelės (neuroono) struktūrą ir jos produkuoja hormonus, kaip tai daro endokrinių liaukų ląstelės.

Atsakydamos į cheminius ar nervų sistemos siunčiamus signalus, neuroendokrininės ląstelės išskiria į kraujotaką hormonus, atliekančius tam tikrą jiems skirtą funkciją. Tokiu būdu neuroendokrininės sistemos ląstelės padeda užtikrinti daugelį organizmo funkcijų ir palaikyti organizmo pusiausvyrą.

Neuroendokrininę sistemą sudaro neuroendokrinių ląstelių, esančių vidaus sekrecijos, kitaip *endokrininės sistemos*, liaukose ir ląstelių, sudarančių *difuzinę neuroendokrininę sistemą*, visuma.

Endokrininę sistemą sudaro galvos smegenyse esanti posmegeninė liauka (hipofizė) ir kankorėžinė liauka, skydliaukė, prieskydinės liaukos, antinksčiai, kasos Langerhanso salelės, kiaušidės, sėklidės. Šių liaukų ląstelės gamina hormonus, kuriuos išskiria tiesiog į kraują ar limfą. Šių hormonų poveikis organizmui priklauso nuo konkrečios liaukos gaminamo hormono.

Posmegeninė, kankorėžinė liauka ir prieskydinės liaukos yra grynai neuroendokrininės liaukos. Iš jų ląstelių išsivystę navikai bus neuroendokrininiai navikai, pvz., posmegeninės liaukos adenoma – neuroendokrininis navikas.

Visa skydliaukė nėra neuroendokrininė liauka, bet savo struktūroje turi atskirų neuroendokrinių ląstelių, žinomų kaip C ląstelės. Iš šių ląstelių išsivystęs skydliaukės medulinis vėžys būtų neuroendokrininis navikas.

Visas antinksnis nėra neuroendokrininė liauka. Jo išorinis žievinis sluoksnis nėra sudarytas iš neuroendokrinių ląstelių, o centrinė jo dalis yra neuroendokrininė liauka, iš jos ląstelių galinti išsivystyti feochromocitoma – neuroendokrininis navikas.

Kasoje yra neuroendokrinių ląstelių struktūrų, vadinamų Langerhanso salelių, iš jų išsivystę navikai bus kasos neuroendokrininiai navikai.

Kiaušidės ir sėklidės nėra neuroendokrininės liaukos, bet savyje turi pavienių neuroendokrinių ląstelių.

Difuzinę neuroendokrininę sistemą sudaro organizme pavieniui išsibarsčiusios neuroendokrininės ląstelės. Jų yra virškinamajame trakte, kvėpavimo takuose, odoje, užkrūčio laukoje, prostatoje, išilgai stuburo išsidėsčiusiuose nervinės kilmės mazgeluose – paraganglijuose ir kitur.

Virškinamojo trakto neuroendokrininės ląstelės reguliuoja žarnų peristaltiką, išskiria virškinamuosius fermentus. Iš jų gali išsivystyti virškinamojo trakto neuroendokrininiai navikai (karcinoidai).

Kvėpavimo takų neuroendokrininės ląstelės, manoma, vaidina tam tikrą vaidmenį kvėpavimo organų raidos etapuose, taip pat reguliuoja kvėpavimo funkciją. Iš jų gali išsivystyti kvėpavimo takų neuroendokrininiai navikai (karcinoidai).

Abipus išilgai stuburo yra neuroendokrinių ląstelių sandaupos, mazgeliai, vadinami paraganglijais. Juos sudaro ląstelės,

tokios kaip antinksčių šerdies ląstelės, iš jų gali vystytis toks pats kaip antinksčiuose neuroendokrininis navikas – feochromocitoma.

Išsibarsčiusių neuroendokrininių ląstelių gali būti aptinkama ne neuroendokrininiuose organuose ir liaukose – odoje (iš jų vystytūsi Merkelio ląstelių odos vėžys), užkrūčio liaukoje, prostatoje, kiaušidėse ir kitur.

Visi neuroendokrininiai navikai paprastai auga lėtai, gali būti *funkcionuojantys*, t. y. gaminantys hormonus, kas gali sukelti įvairių simptomų, ir *nefunkcionuojantys*, t. y. negaminantys hormonų.

Šie navikai gali būti gerybiniai, potencialiai piktybiniai ir piktybiniai. Tas nustatoma tiriant naviko medžiagą mikroskopu pagal tai, ar naviko ląstelės tokios, kad gali metastazuoti, kaip greitai jos dalijasi, kiek jų struktūra pakitusi, palyginti su tomis ląstelėmis, iš kurių išsivystė.

Dažniausi yra virškinamojo trakto ir kasos (70%) neuroendokrininiai navikai ir plaučių (25%) neuroendokrininiai navikai.

Praeityje neuroendokrininių ląstelių navikai buvo vadinami *karcinoidais*. 2000 metais Pasaulinė sveikatos organizacija (PSO) šią sąvoką reklasifikavo į sąvokas *neuroendokrininiai navikai* (NEN) ir *neuroendokrininės karcinomos*.

Neuroendokrininiai navikai atrodo kaip gerybiniai, yra aukštos diferenciacijos, tikimybė jiems supiktybėti ir išplisti į kitas sritis nedidelė.

Neuroendokrininės karcinomos yra piktybiniai navikai, gali išplisti į kitas kūno sritis. Jos gali būti aukštos, vidutinės ir žemos diferenciacijos.

Naviko ląstelės diferenciacijos laipsnį nustato patologas, kai mikroskopu tiria naviko medžiagą. Naviko ląstelių diferenciacijos laipsnis parodo, kiek jos pakitusios, palyginti su ląstelėmis, iš kurių išsivystė. Kuo naviko ląstelės struktūra artimesnė sveikosios struktūrai, t. y. kuo ji aukštesnės diferenciacijos, specializa-

cijos, tuo ji mažiau piktybiška, navikas lėčiau auga, lėčiau metastazuoja, ligos eiga mažiau agresyvi. Kuo naviko ląstelės struktūra labiau pakitusi, mažiau panaši į sveikos ląstelės struktūrą, t. y. kuo ji žemesnės diferenciacijos, tuo ligos eiga agresyvesnė. Aukšto laipsnio, t. y. geros diferenciacijos navikas žymimas simboliu G_1 , vidutinės G_2 , žemo laipsnio, t. y. mažos diferenciacijos – G_{3-4} .

Tiriant mikroskopu aukštos diferenciacijos neuroendokrininių karcinomų ląstelių struktūra panaši į sveikų ląstelių, iš kurių išsivystė, struktūrą. Jų dalijimasis, naviko augimas ir išplitimas nėra greitas, ligos eiga lėta.

Žemos diferenciacijos arba nediferencijuotų neuroendokrininių karcinomų ląstelių struktūra labai pakitusi, palyginti su struktūra ląstelių, iš kurių išsivystė navikas. Jos labai greitai dalijasi, navikas greitai didėja ir išplinta.

Vidutinės diferenciacijos neuroendokrininės karcinomos užima tarpinę padėtį – turi ir aukštos diferenciacijos ir žemos diferenciacijos NEN savybių.

Karcinoido sąvoka gali būti taikoma ir dabar, kai kalbama apie skrandžio, plonosios, storosios, tiesiosios žarnos, apendikso ir plaučių neuroendokrininius navikus.

Virškinamojo trakto ir kasos neuroendokrininiai navikai sudaro didžiausią visų neuroendokrininių navikų dalį, čia apie juos ir kalbėsime.

VIRŠKINAMOJO TRAKTO NEUROENDOKRININIAI NAVIKAI (KARCINOIDAI)

Virškinamojo trakto NEN, arba karcinoidai, vystosi iš difuzinės neuroendokrininės sistemos ląstelių, pasklidusių virškinamajame trakte. Šios neuroendokrininės ląstelės nesudaro atskirų organų, kaip, pvz., skydlaukė – jos pavieniui pasklidusios, išsibarsčiusios stemplėje, skrandyje, plonojoje, storiojoje, tiesiojoje žarnoje, apendikse.

Šią sistemą sudarančios ląstelės tuo pačiu metu pagal tam tikrus bruožus yra panašios ir į nervines ląsteles, ir pagal tam tikrus kitus bruožus į vidaus sekrecijos liaukų ląsteles, gaminančias hormonus. Virškinimo sistemos organuose neuroendokrininių ląstelių yra daugiau nei kituose, todėl karcinoidai dažniausiai pasireiškia šios sistemos organuose – daugiausia, apie 28 %, plonojoje žarnoje, 19 % apendikse, 13 % tiesiojoje žarnoje, rečiau stemplėje, skrandyje. Labai retai gali būti aptinkami pirminiai kepenų, tulžies pūslės, tulžies takų, inkstų, kiaušidžių, séklidžių karcinoidai.

Sveikos neuroendokrininės ląstelės virškinamajame trakte turi savo paskirtį – jos padeda kontroliuoti virškinamųjų sulčių išskyrimą, virškinamo maisto judėjimo greitį virškinamuoju traktu, jos gali padėti kontroliuoti kitų virškinamosios sistemos ląstelių augimą.

Kaip ir kitos organizmo ląstelės, taip ir virškinamojo trakto neuroendokrininės ląstelės gali patirti tam tikrų pokyčių ir pradėti nevaldomai daugintis bei formuoti aukštos diferenciacijos neuroendokrininius navikus ar aukštos, vidutinės ir žemos diferenciacijos neuroendokrinines karcinomas. Jei vartojamas terminas

virškinamojo trakto karcinoidai, turimi galvoje ir aukštos diferenciacijos neuroendokrininiai navikai, ir aukštos, vidutinės ir žemos diferenciacijos neuroendokrininės karcinomos.

Virškinamojo trakto karcinoidai dažniausiai auga lėtai, gali būti funkcionuojantys (gaminantys hormonus) ir nefunkcionuojantys (negaminantys hormonų). Gali praeiti nemažai metų, kol pasireiškia simptomai ir nustatoma diagnozė. Vis dėlto kai kurie karcinoidai auga sparčiai ir greitai išplinta į aplinkinius audinius ir kitas kūno sritis.

Virškinamojo trakto NEN (karcinoidų) priežastys ir galimi rizikos veiksniai

Žinoma, kad kai kurie genai kontroliuoja organizmo ląstelių dalijimąsi ir augimą. Tam tikri genai, kurie padeda ląstelėms dalytis, augti, išlikti, vadinami *protoonkogenais*. Genai, kurie slopina ląstelių dalijimąsi ar dalyvauja ląstelių žūties procese, kai to reikia organizmui, vadinami *naviką slopinančiais genais*.

Įvykus šių genų pokyčiams (mutacijoms), „įjungiamas“ arba protoonkogenas, tada ląstelė pradeda greitai dalytis ir augti, arba „išjungiami“ naviką slopinantys genai, tada ląstelės išlieka, kai turėtų žūti, ir dalijasi toliau. Taip formuojasi navikas.

Asmenys, paveldėję MEN1 geno mutaciją ir kartu *dauginės endokrininės neoplazijos sindromą 1* (toliau *MEN 1* sindromas – angl. *Multiple endocrine neoplasia 1*), turi didesnę neuroendokrininių navikų riziką.

Tačiau daugumos virškinamojo trakto karcinoidų išsivystymo priežastis yra atsitiktinė, jau po žmogaus gimimo įvykusios MEN1 geno mutacijos. Tikslios genų mutacijų priežastys nėra žinomos.

Pirmojo tipo neurofibromatozė dažnai pasitaiko kaip šeimos liga, pasireiškia daugybe neurofibromų (gerybinių mazgelio pavidalo nervinės kilmės navikų) odoje ar kitose kūno srityse. Priežastis – *NF1* geno defektas. Šio geno defektas yra neuroendokrininių navikų plonosiose žarnose rizikos veiksnys.

Yra ir kitų labai retų sindromų ir kitų genų mutacijų, kurie yra virškinamojo trakto karcinoidų rizikos veiksniai.

Apskritai NEN dažnesni žmonėms, sulaukusiems 60 ir daugiau metų. Skrandžio, apendikso, aklosios žarnos (storosios žarnos dalis) neuroendokrininių navikų rizika aukštesnė tarp moterų, o dvylikapirštės žarnos, kasos, tuščiosios ir klubinės plonosios žarnos, tiesiosios žarnos neuroendokrininių navikų rizika aukštesnė tarp vyrų.

Apie MEN sindromus

Yra 2 tipų MEN sindromai – MEN 1 ir MEN 2. Jų pavadinimai panašūs, kartais painiojami. Iš tikrųjų jie yra atskiri sindromai, turintys skirtingas genetines priežastis. MEN 1 negali virsti MEN 2 ir priešingai. MEN sindromų priežastis – pakitusio geno perdavimas iš kartos į kartą šeimos nariams, paveldėjimas. Esant MEN sindromui vystosi įvairūs endokrininės sistemos navikai.

Žmonių, turinčių paveldėtą MEN 1 sindromą, yra labai aukšta 3 endokrininių liaukų NEN rizika – kankorėžinės, prieskydinių liaukų (jos yra 2, prigludusios prie skydliaukės iš abiejų pusių) ir kasos. Šie asmenys turi ir padidėjusią karcinoidų virškinamajame trakte riziką. Tyrimai rodo, kad įgimta geno mutacija MEN 1 sindromo atveju yra atsakinga už 10 % karcinoidų virškinamajame trakte išsivystymą, dažniausiai skrandyje, žarnose, kasoje.

Beveik visiems žmonėms, turintiems MEN 1, kuriuo nors gyvenimo laikotarpiu suintensyvėja prieskydinių liaukų veikla, žinoma kaip hiperparatireoidizmas, kuris pasireiškia padidėjusiu

kalcio lygiu kraujyje, gali atsirasti prieskydinių liaukų navikų, dažniausiai gerybinių. Kiti navikai gali išsivystyti kankorėžinėje liaukoje, antinksčiuose, jie dažniausiai gerybiniai.

Esant MEN 2 sindromui, navikai išsivysto skydliaukėje, antinksčiuose, prieskydinėse liaukose. Tai antinksčių feochromocitoma, medulinis skydliaukės vėžys, nepiktybiniai navikai – lūpų, liežuvio, burnos, žarnų gleivinės neuromos.

Virškinamojo trakto NEN (karcinoidų) simptomai

Dauguma karcinoidų auga lėtai, nefunkcionuoja, todėl tik apie pusę virškinamojo trakto karcinoidų nustatomi anksti, dar prieš atsirandant simptomams – neretai jie aptinkami atsitiktinai, atliekant pacientui tyrimus ar pilvo srities operacijas dėl kitų priežasčių.

Kartais jų sukeliama simptomai gali būti neaiškūs, migloti, neapibrėžti. Kai bandoma išsiaiškinti, kas vyksta, gydytojui pirmiausia gali pradėti tirti, ar nėra kitų priežasčių, sukeliančių paciento nusiskundimus. Tai gali atitolinti tikrosios diagnozės nustatymą.

Karcinoidas pasireiškia simptomais, kai augdamas vis labiau didėja ir/arba kai išskiria hormonus, t. y. funkcionuoja. Daugelis karcinoidų yra nedideli ir nefunkcionuojantys, todėl nepasireiškia jokiais simptomais, yra nebylūs. Tai dažniausiai skrandžio ar apendikso karcinoidai. Kiti karcinoidai (dvylikapirštės žarnos, plonosios, storosios, tiesiosios žarnos) didėdami ar/ir išskirdami hormonus sukelia simptomus, kurie leidžia nustatyti teisingą diagnozę.

Simptomai, susiję su virškinamojo trakto NEN (karcinoidų) išsivystymo vieta

Įvairūs virškinamojo trakto sutrikimai gali sukelti tokius pat simptomus kaip ir karcinoidai, taigi žemiau aprašyti simptomai nebūtinai reiškia, kad tai karcinoido simptomai.

Apendikso NEN (karcinoidas) dažnai nesukelia simptomų. Paprastai šis navikas apendikse aptinkamas, kai apendiksas pašalinamas operacijos, atliekamos dėl kitų pilvo problemų, metu. Kartais navikas užkemša apendikso spindį, išsivysto apendicitas (apendikso uždegimas) ir jam būdingi simptomai.

Skrandžio karcinoidai, dažniausiai augdami lėtai, nesukelia simptomų. Jie gali būti aptikti atliekant endoskopinį skrandžio tyrimą, susijusį su kitomis problemomis.

Dvylikapirštės žarnos karcinoidai patys savaime gali sukelti pilvo skausmą, viduriavimą, vidurių užkietėjimą. Kartais didėdamas karcinoidas užkemša dvylikapirštės žarnos sienelėje esančią angą, į kurią atsiveria tulžies ir kasos latakai – tulžis ir kasos sultys nebegali nutekėti į dvylikapirštę žarną. Tuomet vystosi gelta, pagelsta oda ir akių baltymai, pašviesėja išmatos, vystosi kasos uždegimas, sukeliantis pilvo skausmus, pykinimą, vėmimą.

Plonosios žarnos karcinoidas gali būti užėinančio ir praeinančio pobūdžio žarnos užsisukimo ir nepraeinamumo priežastis, dėl ko atsiranda pilvo spazmai, skausmai, pilvo išsiplūtimas, pykinimas, vėmimas. Šie priepuoliai gali kartotis, kol aptinkamas navikas. Kartais navikas padidėja tiek, kad visiškai blokuoja žarnos spindį, išsivysto visiškas žarnos nepraeinamumas, pasireiškiantis jam būdingais simptomais. Kartais karcinoidas sukelia lėtinį kraujavimą iš virškinamojo trakto, vystosi mažakraujystė, silpnumas, dusulys.

Tiesiosios žarnos karcinoidai didėdami taip pat gali sukelti skausmą, kraujavimą, vidurių užkietėjimą.

Minėti simptomai ir situacijos paskatina gydytojus atlikti pacientui tyrimus ar net operaciją, kurių metu paaiškėja tikroji negalavimų priežastis.

Virškinamojo trakto NEN sukeltas karcinoido sindromas

Maždaug 1 iš 10 virškinamojo trakto karcinoidų, dažniausiai plonosios, storosios žarnos, produkuoja į hormonus panašias medžiagas, kaip *serotoninas*, sukeliančias charakteringų simptomų rinkinį, vadinamą karcinoido sindromu. Karcinoido sindromo simptomai yra piepuolinio pobūdžio:

- stiprus viduriavimas
- veido odos paraudimo, karščio antplūdžiai
- bronchų spazmas, dėl kurio atsiranda dusulys, švokščiantis alsavimas
- stiprus širdies plakimas
- apetito praradimas
- kūno svorio praradimas

Šių simptomų pasireiškimą išprovokuoja stresinės situacijos, sunkus fizinis krūvis, alkoholio vartojimas. Ilgainiui naviko išskiriamos į hormonus panašios medžiagos gali pažeisti širdies vožtuvus, kas gali būti dusulio, silpnumo, širdies ūžesių priežastimi. Nuolat pasikartojantys karcinoido sindromo simptomai leidžia gydytojams įtarti virškinamojo trakto neuroendokrininį naviką ir kryptingai atlikti tyrimus diagnozei nustatyti.

Daugeliu atvejų karcinoido sindromo simptomai pasireiškia tik po to, kai naviko ląstelės jau išplitusios į kitas kūno

sritis. Kraujas iš virškinamojo trakto pirmiausia teka į kepenis. Kepenys, jei jos sveikos, į hormonus panašias medžiagas, produkuojamas virškinamajame trakte išsivysčiusio NEN, suskaido prieš joms patenkant į visą likusią kraujotaką. Tai neleidžia pasireikšti karcinoido sindromo simptomams. Bet jei piktybinis NEN išplito už žarnos ribų į kepenis, jo produkuojamos medžiagos gali patekti į bendrą kraujotaką ir sukelti karcinoido simptomus, nes pažeistos kepenys tų medžiagų nebesuskaido.

KASOS NEUROENDOKRININIAI NAVIKAI

Kasa yra virškinamajai sistemai priklausantis organas, gaminantis virškinamuosius fermentus, kurie kasos latakų patenka į dvylikapirštę žarną ir joje virškina, skaido maisto medžiagas.

Kasa yra ir endokrininės sistemos dalis. Endokrininės sistemos dalį sudaro kasoje esančios endokrininių ląstelių grupių struktūros, vadinamosios Langerhanso salelės. Šios ląstelės išskiria įvairius hormonus:

- *insuliną*, kuris mažina gliukozės kraujyje lygį, skatina gliukozės atsargų sudarymą kepenyse, raumenyse, riebaliniame audinyje
- *gliukagoną*, kuris didina gliukozės kraujyje lygį, skatina kepenis ir kitus audinius atiduoti gliukozės atsargas
- *somatostatina*, kuris lėtina kitų kasos produkuojamų hormonų išskyrimą
- *kasos polipeptidus*, reguliuojančius kasos hormonų išskyrimą

Kasos NEN rizikos veiksniai nėra visiškai aiškūs.

Asmenų, turinčių paveldėtą ar įgytą MEN 1 sindromą, yra didesnė neuroendokrininių navikų rizika, ypač didelė 3 endokrininių liaukų NEN rizika –posmegeninės, prieskydinių liaukų ir kasos Langerhanso salelių.

Pirmojo tipo neurofibromatozė dažnai pasitaiko kaip šeimos liga, pasireiškia daugybe neurofibromų (gerybinių mazgelių pavidalo nervinės kilmės navikų) odoje ar kitose kūno srityse. Priežastis – NF1 geno defektas. Šio geno defektas yra kai kurių neuroendokrininių navikų, tarp jų kasos somatostatinos (žr. žemiau), rizikos veiksnys.

Yra ir kitų labai retų sindromų ir kitų genų mutacijų, kurie yra kasos salelių navikų rizikos veiksniai

Didžioji kasos NEN dalis auga lėtai, simptomus sąlygoja naviko didėjimas ir jo produkuojamas hormonas. Dauguma kasos NEN gali būti nedideli ir nefunkcionuojantys, todėl simptomų gali nesukelti.

Kasos NEN vadinami pagal jų produkuojamą hormoną.

Insulinoma

Insuliną produkuojantys navikai yra dažniausi iš kasos neuroendokrinių navikų, tik 10% insulinomų būna piktybinės. Jos produkuoja per daug insulino, kuris sumažina gliukozės lygį kraujyje. Kai kurios insulinomos produkuoja ir kitus kasos hormonus. Piktybinės insulinomos didesnės už gerybines, dažnai jų skersmuo didesnis nei 6 cm. Daugybinių insulinomos aptinkamos 10% asmenų, kuriems nustatytas šis NEN.

Insulinomos simptomai susiję su žemu gliukozės lygiu kraujyje – hipoglikemija. Tai galvos svaigulys, prakaitavimas, pagreitėjęs širdies plakimas, nervingumas, irzlumas ar apatija, alpimas. Davus sergančiajam suvalgyti cukraus, hipoglikemijos simptomai praeina, gliukozės lygis sugrįžta į normą.

Labai sumažėjus gliukozės lygiui kraujyje, gali ištikti hipoglikeminė koma.

Gastrinoma

Gastriną produkuojantys navikai gastrinomos yra dažniausi kasos neuroendokrinių navikai (dažniausiai aptinkamos dvylikapirštės žarnos gastrinomos, kasos galvutė yra antra pagal dažnumą vieta, kurioje vystosi gastrinomos). Šio tipo navikai gali pasitaikyti ir skrandyje.

Gastrinomos produkuoja per daug hormono gastrino. Per didelis gastrino kiekis sukelia Zolingerio-Elisono sindromą, kai skrandis pradeda gaminti per daug rūgšties.

Gastrinomos simptomai susiję su aukštu skrandžio rūgšties lygiu, jie panašūs į skrandžio opos simptomus: nuolatiniai skrandžio skausmai, stiprus rėmens ėdimas, dėl ko vystosi gleivinės uždegimas, vargina stiprūs viduriavimai, išmatos būna riebios (steatorėja), opa gali kraujuoti, dėl ko vystosi mažakraujystė. Jei kraujavimas intensyvesnis, patamsėja išmatos. Intensyvus kraujavimas iš opos sukelia pavojų gyvybei.

Diagnozės nustatymo metu dauguma gastrinomų jau būna išplitusios, metastazavusios į kitus organus, navikas būna didesnis nei 3 cm diametro, kasoje gali būti kelios gastrinomos tuo pačiu metu.

VIPoma

VIPomos yra treči pagal dažnumą kasos neuroendokrinių navikai. VIPomos produkuoja per daug hormono, aktyvinančio žarnyno veiklą (angl. *vasoactive intestinal peptide* – VIP). Sveikame organizme šį hormoną produkuoja virškinamasis traktas.

Beveik visos VIPomos yra piktybinės, diagnozės nustatymo metu jos jau būna išplitusios. Šio tipo navikai dažnesni moterims.

Simptomai – stiprūs viduriavimai, kurių metu netenkama daug vandens, žemas kalio lygis kraujyje, žemas skrandžio rūgšties lygis. Žemas kalio lygis išsivysto dėl gausaus viduriavimo. Trūkstant kalio vystosi raumenų silpnumas, skausmas, raumenis sutraukia mėšlungis, sutrinka širdies ritmas.

Gliukagonoma

Gliukagoną produkuojantys navikai sudaro mažiau nei 1% kasos neuroendokrinių navikų. Iki 80% šių navikų yra piktybiniai. Gliukagonomos per daug produkuoja hormono gliukagono,

kuris didina gliukozės lygį kraujyje. Jos gali produkuoti ir kitų hormonų.

Šio naviko simptomų visuma vadinama gliukagonomos sindromu, kuris pasireiškia:

- kojų, kirkšnių, sėdmenų sričių odos paraudimu pabrinkimu, pūslelėmis, kurios gali niežėti ir būti skausmingos
- giliųjų kojų venų tromboze
- viduriavimu
- depresija

Kiti gliukagonomos simptomai: skausmingas patinęs liežuvis, burnos bėrimas, diabeto simptomai (neįprastas troškulys, padažnėjęs šlapinimasis, neįprastas svorio sumažėjimas, silpnumas, nuovargis), pilvo skausmai, plaučių arterijos šakų trombembolijos, raumenų silpnumas, regos sutrikimas.

Somatostatinoma

Somatostatinomos produkuoja per daug hormono somatostatino, kuris blokuoja kitų hormonų gamybą (insulino, gastrino, gliukagono). Tai labai retas kasos neuroendokrininis navikas, augantis lėtai, todėl nenustatomas anksti. Beveik visos somatostatatinomos yra piktybinės.

Simptomai:

- diabeto simptomai
- tulžies pūslės akmenys
- viduriavimas ir riebios išmatos
- pilvo skausmai
- pykinimas ir vėmimas
- apetito praradimas
- žemas skrandžio rūgšties lygis

Nefunkcionuojantys kasos NEN

Apie 30% kasos neuroendokrininių navikų yra nefunkcionuojantys – neprodukuoja hormonų ar produkuoja tik labai mažus kiekius, todėl šie navikai nepasireiškia simptomais ar kraujo rodiklių pokyčiais, priklausančiais nuo hormonų.

Beveik visi nefunkcionuojantys kasos NEN yra piktybiniai, jau diagnozės nustatymo metu būna metastazavę. Šie navikai nustatomi 30–40 metų amžiaus žmonėms.

Šių navikų sukeliama simptomai susiję su naviko augimu, didėjimu ir išplitimu į kitus organus: pilvo skausmai, gelta, kai navikas blokuoja tulžies latakus, tulžies pūslę ar metastazuoja į kepenis, kraujavimas iš naviko į žarnyną ir kiti simptomai.

KITI RETI KASOS NEN

GRHoma

GRH – angl. *Growth-hormone releasing hormone* santrumpa, lietuviškai būtų augimo hormono išskyrimo hormonas. Navikas GRHoma didina augimo hormono išskyrimo hormono lygį, stimuliuojančio pagumburio liauką (smegenyse, hipofizėje) išskirti augimo hormoną. Per didelis augimo hormono lygis kraujyje skatina per didelį kaulų ir kremzlių augimą. Šis sutrikimas vadinamas *akromegalija*. GRHomos dažnesnės moterims.

PPoma

Šis navikas sukelia kasos polipeptido (PP) lygio padidėjimą, kuris sukelia viduriavimą.

AKTHoma

Šis kasos NEN produkuoja ir didina AKTH (adenokortikotropinio hormono) lygį. Sveikame organizme šis hormoną organizmo poreikiams produkuoja pagumburio liauka smegenyse.

Šis hormonas reguliuoja steroido kortizolio produkciją antinksčiuose. Kai jo per daug, vystosi Kušingo sindromo simptomai:

- padidėja kūno svoris, riebalinis audinys kaupiasi viršutinėje kūno dalyje
- suapvalėja veidas (mėnulio veidas)
- suplonėja kojos
- padidėja veido ir kūno plaukuotumas
- vargina raumenų silpnumas
- laikosi aukštas gliukozės lygis kraujyje (net pasireiškia diabetas)
- laikosi aukštas kraujospūdis
- susiformuoja odos strijos

NEUROENDOKRININIŲ NAVIKŲ DIAGNOZĖS NUSTATYMAS

Į gydytoją pacientas kreipiasi, kai pajunta kokius nors virškinamojo trakto veiklos sutrikimus ar galbūt karcinoido sindromo simptomus.

Gydytojas, kalbėdamas su pacientu, paklausia, kokie nusiskundimai sveikata vargina pacientą, kokiomis ligomis sirgęs jis ir jo šeimos nariai. Gydytojas išsiaiškina, ar paciento jaučiami simptomai susiję su naviku, galinčiu būti skrandyje, plonosiose žarnose, tiesiojoje žarnoje, ar jo nevargina karcinoido sindromo simptomai. Gydytojas atlieka paciento apžiūrą. Jei po pokalbio su pacientu ir jo apžiūros gydytojas įtaria virškinamojo trakto NEN, tiksliai diagnozei nustatyti atliekami tyrimai.

Vaizdinamieji tyrimai (angl. *Imaging tests*)

Tyrimas ultragarsu

Šis tyrimas atliekamas aparatu, vadinamu echoskopu – panaudojant aukšto dažnio garso bangas ir kompiuterinę techniką gaunami tiriamos srities vaizdai, matomi ekrane. Tyrimu siekiama apžiūrėti pilvo srities organus.

Tyrimas neskausmingas, trunka keletą minučių. Jį atlieka gydytojas radiologas. Tyrimo metu pacientas guli ant nugaros, tiriamoji kūno sritis ištepama specialiu geliu, kad kontaktas tarp aparato daviklio ir odos būtų glaudesnis. Aukšto dažnio garso bangų daviklis, prietaisas, panašus į mikrofoną, vedžiojamas tiriamosios kūno dalies paviršiumi. Aukšto dažnio garso bangos, sklisdamos į kūno gilumą, savo kelyje sutinka įvairaus tankio audinių ir, atsimušusios į juos, aidu grįžta į echoskopo kompiuterinę dalį. Tiriamosios kūno dalies skirtingų audinių vaizdai

matomi ekrane, gydytojas juos analizuoja. Šis tyrimas gali būti panaudojamas nustatyti neuroendokrininį naviką, pavyzdžiui, kasos, ar naviko išplitimą pilvo organuose, pavyzdžiui, kepenyse.

Kompiuterinė tomografija (KT)

KT atliekama navikui ar jo išplitimui į kepenis ar kitus organus nustatyti.

Prieš atliekant tyrimą mažiausiai 4 val. negalima valgyti. Kad KT vaizduose galimi pokyčiai būtų aiškiau matomi ir išmatuojami, t. y. būtų didesnis kontrastas tarp įvairių audinių, kas padėtų geriau įvertinti tikrąją situaciją, valandą prieš tyrimą į veną sušvirkščiama kontrastinės medžiagos ar duodama jos išgerti. Atliekama pilvo, o jei reikia – ir kitų sričių KT. Atlikus KT gaunami ir kompiuterinės įrangos ekrane matomi bei į kompiuterio atmintį įrašomi skersiniai tiriamos kūno dalies rentgeno vaizdai, t. y. serija lyg kas 2,5–5,0 mm skersai „supjaustyto“ kūno vaizdų. Tik šiuo atveju „pjūviai“ atlikti KT rentgeno spindulių pluošto. Gydytojas, kompiuterio ekrane apžiūredamas ir įvertindamas visus paeiliui vienas paskui kitą einančių „pjūvių“ vaizdus, tiksliai nustato, kur yra navikas, kiek jis susijęs su aplinkiniais organais, ar yra metastazių kepenyse, pilvo srityje esančiuose limfmazgiuose. Kontroliuojant kompiuterine tomografija gali būti atliekama naviko, kepenų, limfmazgių biopsija.

Branduolinio magnetinio rezonanso tomografija (BMRT)

BMR įrenginys generuoja stiprų magnetinį lauką, kuris sąveikauja su audiniuose esančiais vandenilio branduoliais. Sužadinti vandenilio branduoliai skleidžia atitinkamą signalą, kuris sugaunamas specialiais imtuvais ir apdorojamas kompiuteriu. Kompiuteris suformuoja dvimatį arba trimatį tiriamos kūno dalies vaizdą. Šis tyrimo metodas labai tinka tirti audinius, turinčius daug vandens, vadinasi, ir vandenilio. Tyrimas atliekamas,

kai KT ir tyrimas ultragarsu nesuteikia pakankamai informacijos apie ligos diagnozę ir išplitimą.

Endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija (ERCP)

Tai tyrimas, kuris leidžia įvertinti, ar kasos neuroendokrininis navikas nėra užspaudęs kasos ir tulžies nutekamųjų latakų. Atliekant šį tyrimą, naudojamas ilgas, plonas, lankstus prietaisas ezofagogastrosfibroskopas, kurio viename gale yra šviesos šaltinis, kitame – optinė sistema. Šis instrumentas pro burną ir stemplę įstumiamas į skrandį ir į dvylikapirštę žarną. Instrumento optinė sistema leidžia gydytojui, atliekančiam tyrimą, apžiūrėti stemplės, skrandžio dvylikapirštės žarnos sienelės iš vidaus. Kai gastrofibroskopas pasiekia dvylikapirštę žarną, surandama kasos ir tulžies latakų atsivėrimo į ją anga. Pro šią angą suleidžiama rentgenokontrastinės medžiagos, kuri užpildo kasos ir tulžies ištekamųjų latakų sistemą. Jei kuris nors latakas užkimštas, medžiaga į jį nepakliūna. Visa tai: nepažeisti latakai ir kliūtis vieta matoma rentgeno nuotraukose. Šio tyrimo metu įmanoma atlaisvinti užspausdą lataką vietą įdedant į susiaurėjusią vietą stentą, t. y. standų plastikinį vamzdelį, kad tulžis galėtų nutekėti.

Somatostatino receptorių scintigrafija

Tai vienas jautriausių tyrimų neuroendokrininių navikų diagnostikoje (išskyrus insulinomos metastazių diagnostiką).

Peptidas somatostatinas natūraliai gaminamas organizme. Natūralaus somatostatino gyvavimo trukmė 1–2 minutės. Somatostatinas susiriša su somatostatino receptoriais, esančiais ant neuroendokrininių ląstelių. Taip blokuodamas šiuos receptorių, somatostatinas sutrukdo neuroendokrininėms ląstelėms gaminti hormonus.

Somatostatino receptorių scintigrafijai panaudojamas radionuklidu pažymėtas peptidas oktreotidas, veikiantis kaip natūralus somatostatinas, bet jo gyvavimo trukmė ilga. Šis peptidas yra natūralaus organizmo somatostatino analogas, t.y. audiniuose jungiasi prie tų pačių somatostatino receptorių. Neuroendokrinių navikų ląstelės savo paviršiuje paprastai turi žymiai daugiau somatostatino receptorių, palyginti su sveikais organizmo audiniais. Atliekant tyrimą šios radioaktyvios medžiagos tirpalo sušvirkščiamą į veną, kraujo srovė išnešioja jį po visą organizmą. Pažymėtas radionuklidu oktreotidas susijungia su somatostatino receptoriais, esančiais ant neuroendokrinių navikų ar jų metastazių ląstelių paviršiaus. Paciento kūną skenuojant gama kamera galima įvertinti šio radioaktyvaus oktreotido pasiskirstymą organizme, aptikti neuroendokriniams navikams būdingų pataloginio jo kaupimosi židinių.

Specialaus pasiruošimo tyrimui nėra, t.y. galima būti pavalgus, vartoti kitoms ligoms gydyti paskirtus vaistus. Tyrimas gama kamera atliekamas praėjus 2–4 valandoms nuo preparato sušvirkštimo, t.y. tiek laiko užtrunka, kol preparatas pasiskirsto paciento organizme. Sušvirkštus preparatą pacientas laikinai tampa radioaktyvus, todėl tyrimo gama kamera jis laukia branduolinės medicinos skyriaus laukiamajame, skirtame radioaktyviems pacientams.

Tyrimas gama kamera trunka 30–50 minučių. Tiriamas visas paciento kūnas – nuo viršugalvio iki pėdų. Gautus tyrimo vaizdus įvertina gydytojas radiologas.

Somatostatino receptorių scintigrafija atliekama įtariant neuroendokrinių naviką, tikslinant jau nustatyto naviko išplitimą, vertinant taikomo gydymo efektyvumą.

Jei neuroendokriniu naviku sergančiam pacientui jau yra taikomas gydymas somatostatino analogu (žr. skyriuje „Neuroendokrinių navikų gydymas“), jo vartojimą prieš planuojamą

somatostatino receptorių scintigrafijos tyrimą reikia laikinai nutraukti.

Pozitronų emisijos tomografija (PET)

Atliekama siekiant nustatyti naviko išplitimą. Naviko ląstelėse vyksta aktyvesnė nei sveikose medžiagų, ypač gliukozės, apykaita. Šis reiškinys išnaudojamas navikams ar metastazėms nustatyti. PET skenavimui atlikti dažniausiai naudojamas radionuklidas 18-fluordeoksigliukozė – gliukozės ir radioaktyviojo fluoro (¹⁸F) junginys. Šios medžiagos sušvirkščiamą į kraują. Medžiaga kaupiasi tose organizmo vietose, kuriose suaktyvėjusi medžiagų apykaita, t. y. ten, kur sunaudojama daugiau gliukozės, pavyzdžiui, navike ar jo metastazėse. Čia radionuklidai iš atomų branduolių atpalaiduoja pozitronus, kurių skleidžiamus signalus registruoja gama kamera. Atliekant PET, matomos visos organizmo vietos (atliekamas viso kūno skenavimas), kuriose pagreitėjusi medžiagų apykaita ir kaupiasi gliukozė.

Tačiau neuroendokriniuose navikuose medžiagų apykaita paprastai lėta, išskyrus žemos diferenciacijos, agresyvius navikus. Todėl neuroendokrinių navikų atveju tyrimui naudojamas radioaktyviosios formos 5-hidroksitriptofanas (5-HTP), kurį pritraukia specialūs neuroendokrinių navikų receptoriai. Atliekant PET, matomi visi židiniai (atliekamas viso kūno skenavimas), skleidžiantys jonizuojančiąją spinduliuotę.

Kaulų scintigrafija (kaulų skenavimas)

Piktybinio naviko metastazes kauluose galima aptikti kaulų scintigrafijos (kitais skenavimo) metodu. Šiam tyrimui atlikti naudojami radioaktyviųjų medžiagų izotopai, kurių kaupimosi organizme vieta – kaulinis audinys. Radioaktyviosios medžiagos tirpalo sušvirkščiamą į veną, dažniausiai alkūnės linkyje. Kraujo srovė medžiagą nuneša į kaulus, juose ji kaupiasi ir skleidžia

jonizuojančiąją spinduliuotę, kurią kaulų skenavimo metu registruoja speciali gama kamera. Taip aparatas skenuodamas nuskaito viso kūno kaulų vaizdą. Baigus tyrimą, skenogramose matomas viso skeleto vaizdas. Jei kuriame nors kaule yra piktybinio naviko metastazių, jos matomos kaule kaip intensyvūs taškai – mat kaulinis audinys metastazės vietoje sukaupia daug daugiau radioaktyviosios medžiagos nei sveikosios kaulo dalys. Tyrimas jautresnis už paprastą rentgenografiją, parodo metastazes, kurių dar nematyti retentgeno nuotraukose. Šis tyrimas atliekamas, kai gydytojas įtaria, kad neuroendokrininis navikas gali būti metastazavęs į kaulus.

Rentgeninis tyrimas panaudojant barį

Baris kaip kontrastinė medžiaga panaudojama atliekant rentgeninį tyrimą. Prieš tyrimą tiršto (košelės pavidalo) bario tirpalo išgeriama, kad virškinamojo trakto sienelės apsiveltų juo – rentgeno vaizduose sienelės ir jose esantys pokyčiai matomi ryškiau nei aplinkinės struktūros, nesuteptos bariu. Prieš tyrimą 12 val. negalima valgyti ir gerti, nebent tik vandens.

Jei siekiama atlikti stemplės tyrimą, pacientui išgėrus bario tirpalo rentgeno nuotraukos atliekamos iškart.

Iš skrandžio baris patenka į dvylikapirštę žarną, paskui lėtai slenka žemyn į plonąją žarną, sutepdamas jos sieneles. Daugiau pilvo rentgeno nuotraukų atliekama per kelias valandas bariui slenkant vis žemyn, kol jis sutepa visą plonąją žarną.

Storosios žarnos ištyrimui bario tirpalas sušvirkščiamas per tiesiąją žarną pacientui gulint ant specialaus stalo rentgeno kabinete. Po to atliekamos pilvo rentgeno nuotraukos.

Rentgeno vaizdus įvertina gydytojas radiologas.

Praeityje rentgeniniai žarnų tyrimai panaudojant barį buvo atliekami dažniau nei dabar. Dabar juos pakeičia endoskopiniai stemplės, skrandžio, žarnyno tyrimai.

Endoskopiniai tyrimai

Ezofagogastroduodenoskopija – jos metu apžiūrimos stemplės, skrandžio, dvylikapirštės žarnos sienelės iš vidaus instrumentu ezofagogastroduodenoskopu, trumpiau gastroduodenoskopu.

Kolonoskopija – jos metu apžiūrima storosios (gaubtinės ir tiesiosios) žarnos sienelė iš vidaus instrumentu kolonoskopu.

Kapsulinės endoskopijos tyrimas. Nei gastroduodenoskopu, nei kolonoskopu negalima apžiūrėti plonosios žarnos, kuri yra maždaug 5 m ilgio. Atliekant kapsulinės endoskopijos tyrimą, vietoj ilgo, lankstaus endoskopo panaudojama tabletės dydžio kapsulė, kurią pacientas nuryja. Kapsulėje įmontuotas šviesos šaltinis ir nedidelė vaizdo kamera. Kapsulė iš skrandžio patenka į plonąją žarną. Plonąja žarna kapsulė keliauja žemyn apie 8 val. Per tą laiką ji nufilmuoja daugybę žarnos vidaus vaizdų. Vaizdai įrašomi į nedidelį prietaisą, kabinamą prie paciento diržo. Vėliau gydytojas radiologas juos peržiūri ir įvertina. Kapsulė yra vienkartinio naudojimo, iš žarnyno pasišalina natūraliu būdu.

Endoskopija panaudojant ultragarso bangas. Šiam tyrimui reikalingas įprastinis endoskopas (gastroduodenoskopas ar kolonoskopas) su ultragarso davikliu endoskopo viršūnėje. Atliekant gastroduodenoskopiją ar kolonoskopiją ultragarso bangos, kurias skleidžia daviklis, sutikusios savo kelyje įvairius audinius, aidu sugrįžta atgal į kompiuterinę įrangą, kuri suformuoja tiriamos srities vaizdą, matomą ekrane. Virškinamojo trakto endoskopijos metu daviklį galima labai priartinti prie stemplės, skrandžio, dvylikapirštės žarnos ar storosios žarnos sienelėje aptikto naviko, todėl suformuojamas detalus jo vaizdas. Galima matyti, kiek gili naviko invazija į skrandžio ar žarnos sienelę, ar padidėję, pažeisti gretimi organai limfmazgiai, kontroliuojant ultragarsu galima atlikti limfmazgio ar naviko biopsiją.

Biopsija

Kai navikas aptinkamas viršutinėje (stemplėje, skrandyje, dvylikapirštėje žarnoje) ar apatinėje virškinamojo trakto dalyje (storojoje, tiesiojoje žarnoje), biopsiją atliekama endoskopijos metu – gastrofibroskopas ar kolonoskopas turi įmontuotas specialias žnyples, kuriomis paimama naviko medžiagos, ji siunčiama ištirti į patologijos laboratoriją.

Kai siekiama atlikti išplitusio į kitus organus, tokius kaip kepenis ar į kūno viduje esančius limfmazgius, naviko židinių biopsiją, ši procedūra gali būti atliekama kontroliuojant kompiuterine tomografija. Gydytojas, kontroliuodamas kompiuterine tomografija, židinio projekcijos odoje vietoje specialia adata praduria odą ir, nukreipdamas ją židinio link, ją pasiekia. Procesu eigos vaizdai matomi ekrane. Kai adatos viršūnė pasiekia židinį ir naviko audinių patenka į adatos spindį, adata ištraukiama, gauta naviko medžiaga siunčiama į laboratoriją ištirti.

Kartais šiais būdais negalima gauti pakankamai medžiagos tyrimui. Tai susiję dažniausiai su plonosios žarnos navikais. Tais atvejais medžiagos gali būti gaunama chirurginiu būdu.

Tirdamas biopsijos medžiagą patologas įvertina, ar tai neuroendokrininis navikas, ar produkuoja chromograniną (žr. žemiau), ar produkuoja hormonus ir kokių, nustato, ar yra požymių, nusakančių naviko piktybiškumą ir agresyvumą.

Neuroendokrininių navikų žymenų kraujyje ir šlapime tyrimai

Chromogranino A (CgA) nustatymas kraujyje. Šią medžiagą išskiria neuroendokrininiuose navikuose esančios chromofi-

linės ląstelės, todėl CgA žymens tyrimas naudojamas diagnozuojant neuroendokrininius navikus ir stebint ligonius po gydymo. CgA lygis būna padidėjęs 60–80% funkcionuojančių ir nefunkcionuojančių virškinamojo trakto ir kasos neuroendokrininių navikų atvejų. CgA tyrimas jautriausias esant neuroendokrininiam navikui – gastrinomai. Klaidingai teigiami šio tyrimo rezultatai (kai tyrimas rodo CgA lygio padidėjimą, o iš tiesų jo nėra) gali pasitaikyti dėl blogos inkstų funkcijos, lėtinio atrofino skrandžio gleivinės uždegimo, vaistų, vadinamų protonų pompos inhibitoriais, skirtų skrandžio rūgštingumui mažinti, vartojimo.

Kai kurie neuroendokrininiai navikai, ypač virškinamojo trakto karcinoidai, išskiria serotoniną, dar vadinamą 5-HT, kuris laikomas mažiausiai kelių karcinoido sindromo simptomų priežastimi. Organizme 5-HT skyla į 5-hidroksiindolilacetinę rūgštį (5-HIAA), kuri iš organizmo išsiskiria su šlapimu.

5-HIAA lygio tyrimas paros šlapime. Kai karcinoidas išskiria didelius kiekius serotonino, šios rūgšties lygis paros šlapime būna didelis.

Kai kurie vaisiai ir daržovės, tokie, kaip bananai, kiviai, kai kurie riešutai, avokadai, pomidorai, baklažanai turi daug serotonino, todėl, pavalgius šių vaisių, šlapime gali padidėti 5-HIAA lygis. Tai bus klaidingai teigiamas rezultatas, nes iš tiesų naviko, produkuojančio serotoniną, nėra. Kai kurie vaistai, įskaitant sirupą nuo kosulio, acetaminofeną (paracetamolį), acetilsalicilo rūgštį (aspiriną), kofeiną taip pat gali klaidingai teigiamai paveikti tyrimų rezultatus.

Vaistų gliukokortikoidų, heparino vartojimas gali klaidingai neigiamai paveikti tyrimo rezultatus – iš tiesų 5-HIAA lygis padidėjęs, bet tyrimas rodo, kad ne.

Serotonino lygio kraujyje tyrimas. Serotonino lygio kraujyje padidėjimas padeda patvirtinti karcinoidų, išskiriančių daug

serotonino, diagnozę. Kai navikas mažas ir neiškiria serotonino, jo lygis kraujyje nepadidėjęs.

Kai kurie karcinoidai neiškiria daug serotonino, bet išskiria jo pirmtaką – 5-HTP, kuris gali būti konvertuojamas šlapime į serotoniną. Tokiais atvejais pacientų kraujyje serotonino lygis gali būti normalus, bet šlapime serotonino ir 5-HTP lygiai aukšti.

Siekiant nustatyti ir patikslinti diagnozę atliekami specifinių hormonų, produkuojamų funkcionuojančių neuroendokrinių navikų, tyrimai. Pavyzdžiui, insulino lygis tiriamas galvojant apie insulinomą, gastrino lygis tiriamas galvojant apie gastrinomą.

BENDRIEJI PIKTYBINIŲ NAVIKŲ STADIJAVIMO PRINCIPAI

Piktybiniai navikai išplinta į kitus, net ir į toli nuo pirminio židinio esančius kūno organus, taip sutrikdydami jų veiklą, sukeldami labai rimtų sveikatos problemų.

Piktybinis navikas iš vietos, kurioje prasidėjo, gali plisti 3 keliais:

- per artimiausią kontaktą su greta esančiais audiniais – įauga į juos; toliau plisdamas gali apimti ir aplinkinius organus
- per limfinę sistemą – nuo pirminio židinio atitrūkusios piktybinio naviko ląstelės limfagyslėmis patenka į artimiausius sritinius limfmazgius, kuriuose sulaikomos, pradeda daugintis, limfmazgiuose vystosi piktybinio naviko metastazės, jie didėja, laikui bėgant gali suaugti į vieną konglomeratą. Per limfinę sistemą metastazių ląstelės gali būti nunešamos ir į toli nuo pirminio židinio esančius kūno organus, kuriuose taip pat formuojasi metastazės.
- per kraują – nuo pirminio židinio atitrūkusios vėžio ląstelės kraujagyslėmis kraujo srove nunešamos į kitus tolimus organus, ten prigija, dauginasi, formuojasi metastazės.

Metastazių ląstelės yra to paties tipo kaip ir pirminio naviko židinio. Pavyzdžiui, jei neuroendokrininis navikas išplito į plaučius ir juose susiformavo metastazės, tai metastazių ląstelės bus tokios pat kaip ir pirminio neuroendokrininio naviko. Tai bus neuroendokrininio naviko metastazės plaučiuose, bet ne plaučių vėžys.

Neuroendokrininiai navikai dažniausiai metastazuoja į sritinius limfmazgius, kepenis, plaučius, kaulus ir smegenis.

Nustatyti piktybinio naviko išplitimą, t. y. nustatyti jo stadiją, yra labai svarbu, nes tai padeda parinkti patį tinkamiausią paciento gydymą, numatyti ligos eigą, prognozę, galimybę pasveikti.

Ligos išplitimui, t. y. stadijai, apibūdinti naudojama priemonė – simbolių TNM sistema. T – angliško žodžio *tumor* (navikas) santrumpa, N – žodžio *node (limfmazgis)* santrumpa, M – žodžio *metastasis* (metastazė) santrumpa.

Piktybinius navikus pirmasis pagal TNM sistemą suklasifikavo ir šią klasifikaciją toliau plėtojo prancūzas Pierre Denoix 1943–1952 metais. Nuo 1950 m. iki dabar Tarptautinė kovos prieš vėžį organizacija (angl. *International Union Against Cancer – UICC*), bendradarbiaudama su Pasaulio sveikatos organizacija, su Amerikos jungtiniu vėžio komitetu (angl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*), kitomis institucijomis, vadovaudamasi onkologijos mokslo pasiekimais, rengia, plėtoja, papildo, tikslina piktybinių navikų pagal TNM sistemą klasifikaciją. 2010 m. UICC išleido jau septintąją piktybinių navikų klasifikacijos pagal TNM sistemą redakciją. Tikslus, pagal visiems vienodas taisykles piktybinių navikų anatomicinio išplitimo apibūdinimas ir klasifikavimas labai svarbus dėl to, kad padeda įvairių šalių gydytojams bendradarbiauti gydant vėžį, vertinant gydymo rezultatus, rengiant gydymo standartus, mokslinėje veikloje.

Piktybinių navikų stadijavimą pagal TNM sistemą savo praktikoje naudoja ir Lietuvos gydytojai.

Paprastai skiriamos 4 piktybinių navikų stadijos. Maži ar neišplitę už organo ribų navikai – pirma arba antra stadija, išplitę į gretimas struktūras, t. y. į gretimus audinius ar į sritinius limfmazgius – trečia, išplitę į kitus, toli nuo pirminio židinio esančius organus navikai – ketvirta stadija. Nulinei stadijai priklauso navikai, vadinami *carcinoma in situ* (vėžys vietoje), t. y. čia piktybinis procesas yra tik pačiose ląstelėse, nepereina jų ribų, todėl negali būti išplitęs į sritinius limfmazgius bei metastazavęs į kitus organus.

Piktybinių navikų išplitimo (stadijos) nustatymo principas pagal TNM sistemą pagrįstas simbolių T, N ir M reikšmių įverti-

nimu atliekant atitinkamą kiekvieno paciento ištyrimą. Atliekant tyrimus nustatoma:

- kokios apimties (dydžio) yra pirminis navikas (vėžys) – T
- ar yra pirminio naviko metastazių sritiniuose limfmazgiuose – N
- ar yra šio naviko metastazių kitose kūno srityse, kituose organuose – M

Simbolio T galimos reikšmės, priklausomai nuo naviko apimties, gali būti žymimos T_{is} (is – *in situ* – liet. „piktybinis navikas vietoje“ trumpinys), T₁, T₂, T₃, T₄ (kuo skaičius didesnis, tuo navikas didesnis), metastazių sritiniuose limfmazgiuose buvimas bei apimtis gali būti žymima N₀, N₁, N₂, N₃, metastazių kituose organuose, esančiuose toli nuo pirminio naviko, reikšmės gali būti M₀ ir M₁.

Priklausomai nuo tyrimų duomenų, kiekvieno šių simbolių reikšmė pažymima pridedant prie simbolio atitinkamus skaičius.

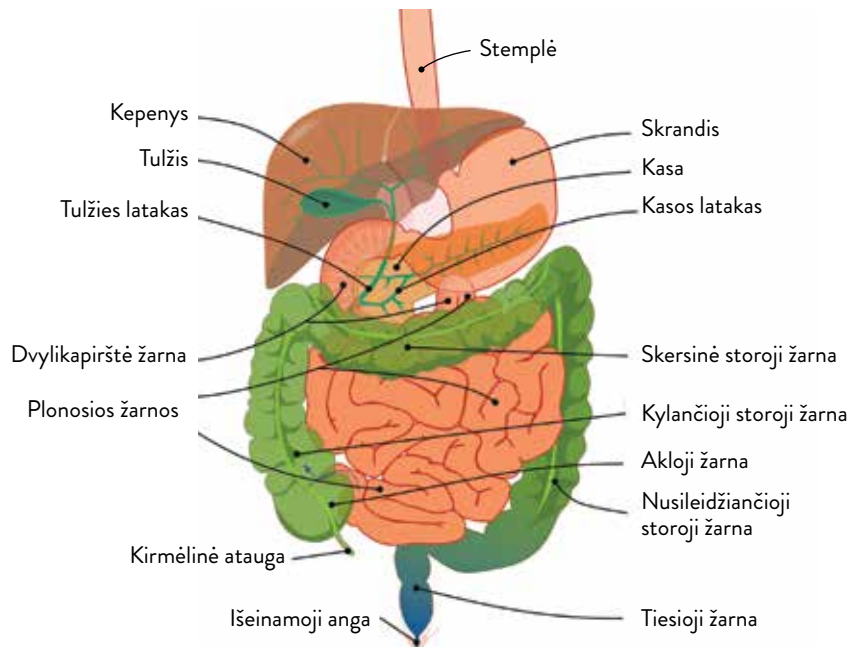
Tokiu būdu, atlikus visus reikiamus paciento tyrimus, kiekvienu konkrečiu piktybinio naviko atveju gaunama T, N ir M reikšmių kombinacija, trumpa jo išplitimo schema, t. y. ligos stadija.

Panašiu principu suskirstomi į stadijas ir neuroendokrininiai navikai.

VIRŠKINAMOJO TRAKTO IR KASOS NEUROENDOKRININIŲ NAVIKŲ STADIJOS

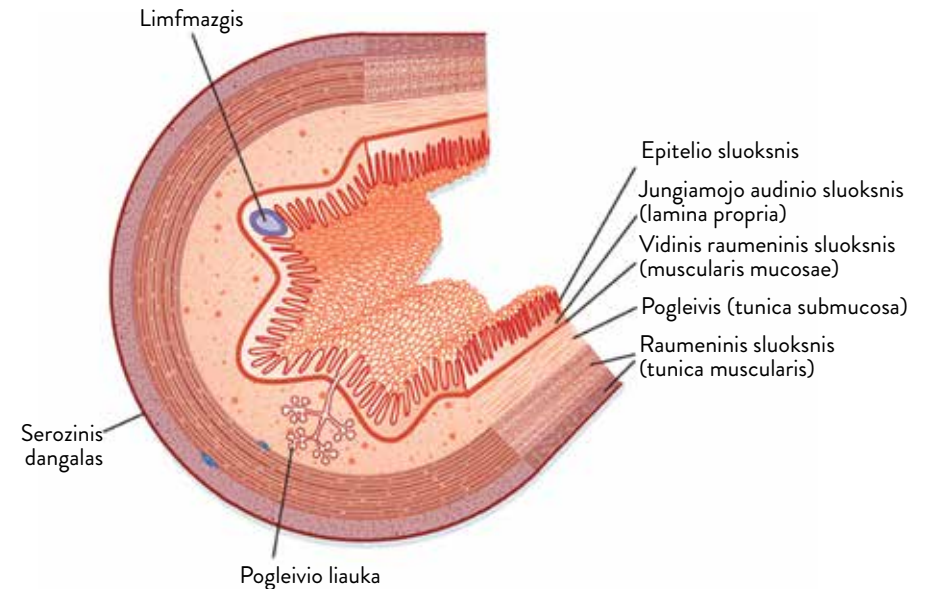
Virškinamojo trakto neuroendokrininiai navikai gali vystytis įvairiose jo dalyse – skrandyje, plonojoje žarnoje, kirmėlinėje ataugoje (apendikse), storioje žarnoje (ją sudaro gaubtinė ir tiesioji žarna). Naviko apimties T vertinimas, priklausomai nuo to, kurioje virškinamojo trakto dalyje yra navikas, gali skirtis, bet N ir M kategorijų vertinimas nuo to nepriklauso.

Virškinamosios sistemos organų schema:



T įvertinimas parodo, kaip giliai navikas įsiskverbė ir pažeidė virškinamojo trakto organo sienelę. Virškinamojo trakto organų (skrandžio, plonosios ir storosios žarnos) sienelės sudarytos iš 5, vienas po kitu išsidėsčiusių sluoksnių:

Žarnyno sienelės sluoksnių schema:



Gleivinė (lot. *tunica mucosa*) – vidinis sienelių sluoksnis. Gleivinė sudaryta dar iš 3 vienas po kitu esančių sluoksnių – epitelinių ląstelių sluoksnio, po juo yra jungiamojo audinio sluoksnis (lot. *lamina propria*), po juo plonas vidinis gleivinės raumeninis sluoksnis (lot. *muscularis mucosa*).

Pogleivis (lot. *tunica submucosa*) – tai po gleivine esantis atraminis jungiamojo audinio sluoksnis.

Raumeninis sluoksnis (lot. *tunica muscularis*) – šio sluoksnio raumenys atlieka virškinamojo trakto sienelių judesius, padedančius susmulkinti suvalgytą maistą skrandyje, jį išstumti į plonąsias žarnas, stumti žarnų turinį žemyn.

Subserozinis-serozinis dangalas (lot. *tunica subserosa et serosa*) – tai po raumeniniu sluoksniu esantis, organą apgaubiantis, nuo kitų gretimų struktūrų atskiriantis dangalas, sudarytas iš 2 sluoksnių – subserozos ir serozos. Subseroza yra iškart po raumeniniu sluoksniu, seroza yra pats paskutinis, išorinis organo sienelės sluoksnis. Seroza yra pilvaplėvė, apgaubianti, dengianti daugelį pilvo organų (vadinama vidurių pilvaplėve) ir iš vidaus išklojanti visas pilvo ertmės sienas (vadinama pasienine pilvaplėve). Vidurių pilvaplėvė (seroza) iš visų pusių dengia dalį pilvo organų – skrandį, tuščiąją ir klubinę žarną, gaubtinės žarnos skersinę ir riestinę dalis. Kai kurių organų viena pusė lieka nepadengta vidurių pilvaplėvės (serozos) – tai kylančioji ir nusileidžiančioji gaubtinės žarnos dalys, vidurinė tiesiosios žarnos dalis ir kai kurių kitų. Kai kurie organai padengti vidurių pilvaplėve tik iš vienos pusės – kasa, didžioji dvylikapirštės žarnos dalis. Nepadengtas seroza organų sienelių sritis dengia tik subseroza.

Tai svarbu norint suprasti apie neuroendokrininių navikų apimties T reikšmes.

1 lentelė. Skrandžio, plonosios žarnos ir storosios žarnos (gaubtinės ir tiesiosios) NEN stadijos pagal TNM sistemą

Stadija	T reikšmė	Neuroendokrininio naviko lokalizacija	T reikšmių apibūdinimas	N reikšmė	M reikšmė
0	Tis	Skrandis	Navikas <i>in situ</i> , vietoje; tai reiškia, kad navikas yra tik pačiose skrandžio gleivinės epitelinių ląstelių sluoksnyje esančiose neuroendokrininėse ląstelėse, procesas nepažeidęs išorinės ląstelių membranos, neišplitęs už jos ribų, metastazių būti negali. Navikas mažesnio nei 5 mm diametro. Tis susijęs tik su skrandžio neuroendokrininiais navikais	N0 Metastazių sritiniuose limfmazgiuose nėra	M0 Tolimųjų metastazių nėra
			Navikas iš gleivinės paviršiaus įsikverbes gilyn į gleivinės <i>lamina propria</i> sluoksnį ar pogleivį. Navikas yra 1 cm ar mažesnio diametro		
I	T1	Skrandis, dvylikapirštė, tuščioji, klubinės žarna	Navikas iš gleivinės paviršiaus įsikverbes gilyn į gleivinės <i>lamina propria</i> sluoksnį ar pogleivį. Navikas yra 1 cm ar mažesnio diametro	N0 Metastazių sritiniuose limfmazgiuose nėra	M0 Tolimųjų metastazių nėra
			Navikas iš gleivinės paviršiaus įsikverbes gilyn į gleivinės <i>lamina propria</i> sluoksnį ar pogleivį. Navikas yra 2 cm ar mažesnio diametro		
			Naviko diametras mažesnis nei 1 cm		
			Naviko diametras tarp 1 ir 2 cm		
			Naviko diametras tarp 1 ir 2 cm		

Stadija	T reikšmė	Neuroendokrininio naviko lokalizacija	T reikšmių apibūdinimas	N reikšmė	M reikšmė
IIA	T2	Skrandis, dvilykapišė, tuščioji, klubinė žarna	Navikas įsiskverbęs į sienelės raumeninį sluoksnį arba jo diametras didesnis nei 1 cm		
		Storoji žarna (gaubtinė ir tiesioji)	Navikas apėmęs sienelės raumeninį sluoksnį arba yra didesnis nei 2 cm diametro ir apėmęs <i>lamina propria</i> ar ir pogleivį		
IIB	T3	Skrandis	Navikas per gleivinės sluoksnius, pogleivį bei skrandžio sienelės raumeninį sluoksnį prasiškerbęs į subserozinį sluoksnį		
		Dvilykapišė žarna, tuščioji ir klubinė žarna	Dvilykapištės žarnos navikas per sienelės sluoksnius pasiekęs subserozą, įaugęs į kasą (dvilykapištė žarna ir kasa nepadengtos seroza, t. y. vidurių pilvaplėve) ar į užpildyto audinius; tuščiosios ar klubinės žarnos navikas per sienelės sluoksnius pasiekęs subserozą, bet neapėmęs serozos		
		Storoji žarna (gaubtinė ir tiesioji)	Navikas per sienelės sluoksnius įsiskverbęs į subserozą arba tose storosios žarnos srityse, kurios nepadengtos vidurių pilvaplėve (seroza), per subserozą įsiskverbęs į aplink žarnas esančius audinius		

Stadija	T reikšmė	Neuroendokrininio naviko lokalizacija	T reikšmių apibūdinimas	N reikšmė	M reikšmė
III A	T4	Skrandis	Navikas apėmęs žarnos sienelės serozą ar ir kitus gretimus organus		
		Dvilykapišė, tuščioji, klubinė žarna	Navikas įsiskverbęs į žarnos sienelės serozą ar ir į kitus gretimus organus ir struktūras		
		Storoji žarna (gaubtinė ir tiesioji)	Navikas apėmęs žarnos sienelės serozą ar ir kitus gretimus organus		
III B	Bet kokios apimties virškinamojo trakto naviko T			N1 Metastazės sritiniuose limfmazgiuose	
IV	Bet kokios apimties virškinamojo trakto naviko T			N Bet kokios reikšmės	M1 Yra metastazių tolimuose organuose

Lentelė rodo, kad I, II A, II B, III A stadijų navikų išplitimas skiriasi tik pagal T apimtį; esant šioms stadijoms sritiniuose limfmazgiuose metastazių nėra, tolimųjų metastazių nėra.

III B stadijai priskiriamas naviko išplitimas, kai, nepriklausomai nuo paties naviko dydžio, yra metastazių sritiniuose limfmazgiuose.

IV stadijai priskiriamas naviko išplitimas, kai, nepriklausomai nuo naviko dydžio ir metastazių buvimo ar nebuvimo sritiniuose limfmazgiuose, yra tolimųjų metastazių.

2 lentelė. Kasos NEN stadijos pagal TNM sistemą

Stadija	T reikšmė	N reikšmė	M reikšmė
0	Tis Navikas <i>in situ</i> , t. y. vietoje, tik ląstelės viduje, nepažeidęs išorinės ląstelių membranos, neišplitęs už jos ribų, metastazių būti negali	N0 Metastazių sritiniuose limfmazgiuose nėra	M0 Tolimųjų metastazių nėra
IA	T1 Navikas tik pačioje kasoje, neišplitęs už jos ribų, diametras 2 cm arba mažesnis		
IB	T2 Navikas tik pačioje kasoje, neišplitęs už jos ribų, diametras didesnis nei 2 cm		
IIA	T3 Navikas išplitęs už kasos ribų, bet nepasiekęs pilvo ar viršutinės pasaito arterijos (jos atsišakoja nuo aortos)		

Stadija	T reikšmė	N reikšmė	M reikšmė
IIB	T1, T2, arba T3	N1 Yra metastazių sritiniuose limfmazgiuose	
III	T4 Navikas apima ir pilvo arba viršutinę pasaito arteriją (neoperabilus navikas)	Bet koks N (metastazių sritiniuose limfmazgiuose gali būti arba nebūti)	
IV	Bet kokios reikšmės T		M1 Yra tolimųjų metastazių

Lentelė rodo, kad iki IIB stadijos navikų išplitimas skiriasi tik pagal T apimtį, metastazių sritiniuose limfmazgiuose nėra.

IIB stadijai priklauso T1, T2 arba T3 apimties navikai, išplitę į sritinius limfmazgius.

III stadijai priskiriami T4 apimties navikai (neoperabilūs), metastazių sritiniuose limfmazgiuose gali ir nebūti.

IV stadijos navikų išplitimas visada susijęs su tolimosiomis metastazėmis.

3 lentelė. Apendikso (kirmėlinės ataugos) NEN stadijos pagal TNM sistemą

Stadija	T reikšmė	N reikšmė	M reikšmė
I	T1 Naviko diametras 2 cm ar mažesnis	N0 Sritiniuose limfmazgiuose metastazių nėra	M0 Tolimųjų metastazių nėra
	T2 Naviko diametras didesnis nei 2 cm, bet ne didesnis nei 4 cm arba navikas įsiskverbęs į akląją žarną		
T3 Naviko diametras didesnis nei 4 cm arba navikas įsiskverbęs į klubinę žarną			
T4 Navikas apėmęs gretimas struktūras, pavyzdžiui, pilvo sieną			
III	T Bet kurios reikšmės	N1 Sritiniuose limfmazgiuose yra metastazių	
IV	T Bet kurios reikšmės	N Bet kurios reikšmės	M1 Yra tolimųjų metastazių

NEUROENDOKRININIŲ NAVIKŲ GYDYMAS

Pagrindiniai virškinamojo trakto neuroendokrininių navikų gydymo būdai yra:

- chirurginis
- medikamentinis
- radioterapinis

Gydymo tikslas yra pašalinti naviką arba sumažinti jo apimtį, kontroliuoti naviko išskiriamų hormonų sekreciją ir jų sukeliamus organizmą varginančius efektus (karcinoido sindromą), suvaldyti naviko ar jo hormonų sukeltą komplikaciją, pavyzdžiui, pernelyg didelio išskiriamo serotonino lygio sukeliamą širdies pažeidimą ir jos veiklos sutrikimą.

Kartais taikomas ne vienas, bet keli gydymo būdai. Gydymo taktikos parinkimas priklauso nuo to:

- kokia naviko apimtis ir sritis, kurioje išsivystė
- ar navikas funkcionuojantis, t. y., ar išskiria hormonų, sukeliančių simptomus, ar nefunkcionuojantis
- ar yra metastazių sritiniuose limfmazgiuose, kepenyse, kauluose, kituose organuose
- ar pacientas serga kitomis lėtinėmis ligomis ir kokiomis

Chirurginis gydymas

Chirurginis sergančiųjų neuroendokrininiais navikais gydymas yra pirmaeilis, svarbiausias. Didelė neuroendokrininių navikų dalis gali būti gydoma tik chirurginiu būdu. Visiškas, radikalus neišplitusių navikų ir sritinių limfmazgių pašalinimas paprastai yra sėkmingas gydymas.

Gydymo parinkimas esant vietiškai išplitusiems ar išplitusiems į kitus organus navikams yra sudėtingesnis.

Kai negalima radikaliai pašalinti naviko, siekiama atlikti naviko masę sumažinančias operacijas ir taip susilpninti išskiriamų hormonų poveikį organizmui, pagerinti paciento gyvenimo kokybę, prailginti gyvenimo trukmę – pavyzdžiui, gali būti, jei įmanoma, radikaliai pašalinamos metastazės kepenyse, neradikaliai pašalinamas pirminis navikas ar metastazės (cito-redukcinė „debulking“) operacija), atliekama neradikali naviko rezekcija dėl ūmių naviko sukeltų simptomų, nesiekiant esmingai sumažinti naviko masės.

Kai navikų pašalinti neįmanoma ar jie pašalinami tik iš dalies, t. y. nerezektabilių, metastazavusių, progresavusių navikų atvejais gali būti taikomas konservatyvus gydymas, kurio parinkimas priklauso nuo naviko vietos, rūšies, piktybiškumo laipsnio, somatostatino receptorių raiškos. Gali būti taikoma:

- gydymas somatostatino analogais
- imunoterapija interferonu alfa
- chemoterapija
- taikinių terapija,
- kepenų arterijos šakų chemoembolizacija
- radioterapija radionuklidais 131-MIBG, 90 Y-oktreotidu ir 90 Y-lanreotidu (Y – itris)
- kepenų metastazių aukšto dažnio termoabliacija
- išorinė radioterapija

Chirurginės virškinamojo trakto operacijos

Operacijos pobūdis priklauso nuo kelių veiksnių, įskaitant naviko dydį, vietą virškinamajame trakte, karcinoido sindromo pasireiškimą ar nepasireiškimą, kitas ligas, kuriomis serga pacientas.

Atliekamos kelių tipų operacijos. Vienomis jų siekiama visiškai pašalinti pirminį naviką, kitomis bent sumažinti naviko apimtį, suardyti ar pašalinti naviko metastazes kituose organuose.

Endoskopinė naviko rezekcija

Šios procedūros metu navikas pašalinamas panaudojant endoskopą. Šiuo metodu šalinami maži skrandžio ir dvylikapirštės žarnos navikai bei tiesiosios žarnos navikai.

Lokali naviko ekscizija

Šios operacijos metu pašalinamas pirminis navikas su sveikų audinių kraštu aplink jį. Susidariusio sienelės defekto kraštai susiuvami. Taip gali būti šalinami ne didesnio nei 2 cm diametro navikai.

Virškinamojo trakto navikai kartais pašalinami, kai operacija atliekama dėl kitų priežasčių. Taip dažniau nutinka kirmėlinės ataugos karcinoidų atveju. Sakysim, apendiksas, pašalintas dėl kitų priežasčių, ištiriamas, o jame netikėtai randamas neuroendokrininis navikas. Jei navikas ne didesnio nei 2 cm diametro, didesnės apimties operacijos negu kirmėlinės ataugos pašalinimas nereikia. Jei navikas didesnio nei 2 cm diametro, reikia didesnės apimties operacijos.

Tiesiosios žarnos lokali naviko ekscizija gali būti atliekama per išeinamąją angą, t. y. neatvėrus pilvo sienos. Kartais tiesiosios žarnos karcinoido ekscizija gali būti atliekama panaudojant endoskopą, kartais atveriant pilvo sieną.

Išplėstinės operacijos:

Didesnės apimties operacijos taikomos pašalinti didesnių apimčių navikams. Jų metu chirurgas gali apžiūrėti, kiek navikas išplitęs į aplinkinius audinius ar organus ir atitinkamai išplėsti operacijos apimtį.

Dalinė gastrektomija (arba subtotali gastrektomija) – pašalinama dalis skrandžio, priklausomai nuo to, kurioje jo dalyje yra navikas. Jei navikas viršutinėje skrandžio dalyje, kartais su skrandžio dalimi pašalinama ir apatinė stemplės dalis. Jei navikas yra apatinėje skrandžio dalyje, kartais pašalinama ne tik apatinė skrandžio dalis, bet ir viršutinė dvylikapirštės žarnos dalis. Drauge su skrandžio dalimi šalinami sritiniai limfmazgiai.

Plonosios žarnos rezekcija – kai neuroendokrininis navikas plonojoje žarnoje, operacijos metu šalinama atkarpa žarnos, kurioje yra navikas. Drauge šalinami sritiniai limfmazgiai. Kartais, kai navikas yra plonosios žarnos galinėje dalyje ties jos perėjimu į storąją žarną, drauge su plonosios žarnos dalimi šalinama ir storosios žarnos dalis.

Pankreatoduodenektomija – ši operacija dažniausiai atliekama kasos vėžio atvejais, bet taip pat ir esant dvylikapirštės žarnos neuroendokrininiams navikams. Jos metu pašalinama dvylikapirštė žarna, kasos dalis (kasos galva), gretimi limfmazgiai, dalis skrandžio, tulžies pūslė, dalis bendrojo tulžies latako. Tai sudėtinga, daug gydytojų patirties reikalaujanti operacija.

Gaubtinės žarnos rezekcija (hemikolektomija) – šios operacijos metu pašalinama dalis gaubtinės žarnos drauge su jos pasaitu, kuriame yra limfmazgiai.

Tiesiosios žarnos rezekcija – operacija atliekama, kai tiesiosios žarnos navikas yra viršutinėje jos dalyje. Pašalinama dalis tiesiosios žarnos, likę žarnos galai susiuvami.

Kai išplitęs navikas yra apatinėje tiesiosios žarnos dalyje, šalinama visa tiesioji žarna ir apatinė gaubtinės žarnos dalis, sritiniai limfmazgiai. Gaubtinės žarnos galas išvedamas į pilvo paviršių, suformuojama dirbtinė išangė.

Kasos operacijos

Kasos naviko enukleacija (išglaudymas) – operaciją atlikti įmanoma, kai kasos navikas mažas, gali būti atliekama laparoskopijos būdu, neatveriant pilvo sienos. Šios operacijos gali pakakti, pavyzdžiui, nedidelei insulinomai gydyti, nes insulinomos dažnai būna gerybinės.

Didesnės apimties kasos neuroendokrininių navikų atvejais priklausomai nuo naviko lokalizacijos kasoje gali tekti atlikti *pankreatoduodenektomiją*, kai pašalinama kasos galva, dvylikapirštė žarna ir kitos gretimos struktūros, arba atlikti kasos galinės dalies, t. y. uodegos, pašalinimą.

Metastazių kepenyse chirurginis gydymas

Kepenys yra mėgstama virškinamojo trakto neuroendokrininių navikų metastazių vieta.

Kepenų rezekcija – operacijos metu pašalinami kepenų segmentai, kuriuose yra metastazių. Jei visų metastazių pašalinti neįmanoma, jų šalinama kuo daugiau, nes tai sumažina karcinoido sindromo simptomus.

Kepenų metastazių aukšto dažnio termoabliacija – metodas pagrįstas šiluminiu efektu, kurį audiniuose sukelia aukšto dažnio elektros srovė. Adatos pavidalo elektrodas per odą į naviką įduriamas kontroliuojant ultragarsu (kontrolė gali būti atliekama ir kompiuterine tomografija, magnetinio rezonanso tomografija). Įjungiamo aukšto dažnio elektros srovė, kuri kelių centimetrų spinduliu aplink elektrodą sukelia audinių molekulių virpesius. Dėl to audiniai įkaista iki 80–100°C ir žūva. Vėliau šioje vietoje išsivysto randinis audinys. Šiuo metodu gali būti gydomi navikiniai dariniai bei jų metastazės. Geriausia, jei naviko ar metastazės skersmuo ne didesnis nei 3 cm.

Embolizacija – tai procedūra, kai blokuojama arterija, tiekianti kraują į naviko ar metastazės sritį. Per nedidelį odos

pjūvį ties šlaunies arterija į arteriją įstumiamas ilgas, plonas, lankstus kateteris ir nustumiamas ja tolyn į arteriją arti norimos sunaikinti metastazės. Tuomet sušvirkščinama specialios klampios medžiagos, kuri blokuoja kraujo tiekimą į metastazės sritį. Nebemaitinamas darinys žūva. Procedūra atliekama kontroliuojant rentgenu.

Kepenų transplantacija – tai nesveikų kepenų pakeitimas sveikomis donoro kepenimis. Šis metodas gali būti taikomas išsivysčius metastazėms kepenyse po pirminio židinio pašalinimo. Šis metodas kartais gali būti vienintelis pasirinkimas gydant į kepenis išplitusį naviką jauniems ir visais kitais atžvilgiais sveikiems žmonėms. Nors tai labai sudėtingas gydymas, bet jis gali padėti išgyti.

Medikamentinis gydymas

Chemoterapija

Chemoterapija – tai sergančiųjų piktybiniais navikais gydymas citotoksiniu poveikio vaistais. Šie vaistai, patekę į kraują, jo srovės nunešami į organizmo audinius ir tiesiogiai veikia ląsteles. Šių vaistų poveikiui jautriausios greitai besidauginančios ląstelės. Kadangi piktybinės ląstelės dauginasi ir auga daug greičiau nei sveikos organizmo ląstelės, jas vaistai nuo vėžio paveikia pirmiausia ir labiausiai. Tačiau ir sveikos organizmo ląstelės neišvengiamai pažeidžiamos, tik daug silpniau, todėl jos sugeba atsigausti. Jų pažeidimai pasireiškia įvairiais, priklausomai nuo vaisto, šalutiniais poveikiais, kurie dažniausiai yra laikini ir praeina, kai užbaigus chemoterapiją, ląstelių veikla normalizuojasi.

Gaila, bet virškinamojo trakto neuroendokriniškai navikai nėra labai jautrūs chemoterapijai, todėl ji nėra pirmojo pasirinkimo terapija. Chemoterapija taikoma tik išplitusiems į kitus organus, agresyviems, stiprius simptomus sukeliantiems,

į kitus vaistus nereaguojantiems neuroendokriniškai navikams gydyti. Neuroendokrinių navikų chemoterapijai gali būti naudojamas kapecitabinas, 5-fluorouracilas, doksorubicinas, etopozidas, temozolomidas, cisplatina, ciklofosfamidai ir kai kurie kiti. Gali būti naudojamas vienas kuris vaistas ar kelių derinys. Vaistai švirkščiami į veną, geriamos jų tabletės.

Kai karcinoidas išplinta į kepenis, vaistai gali būti sušvirkščiami tiesiai į kepenų arteriją, kuri kepenis aprūpina krauju – metastazės kepenyse paveikiamos didele vaistų doze, likusios kūno sritys paveikiamos daug mažiau. Šis metodas vadinamas *intraarterine chemoterapija*. Ji leidžia išvengti kai kurių šalutinių chemoterapijos poveikių.

Dažniausi šalutiniai poveikiai, susiję su neuroendokrinių navikų chemoterapija, yra pykinimas ir vėmimas, apetito praradimas, plaukų nuslinkimas, burnos gleivinės išbėrimas, kraujo forminių elementų sumažėjimas ir dėl to sumažėjęs atsparumas infekcijoms, kraujavimas iš gleivinių, odos ir paodžio mėlynių susidarymas, silpnumas, dusulys. Daugiau apie chemoterapiją galima sužinoti mūsų parengtoje knygelėje pacientams „Apie chemoterapiją ir taikinių terapiją“.

Gydymas somatostatino analogais

Somatostatino analogai tai pramoniniu būdu pagaminti vaistai, chemiškai atitinkantys natūralų žmogaus organizme sintetiną hormoną somatostatina.

Somatostatinas natūraliai sintetinamas organizme. Jis slopina augimo hormono, skydliaukę stimuliuojančio hormono ir virškinamojo trakto organų hormonų išskyrimą. Somatostatinas susiriša su somatostatino receptoriais, esančiais ant neuroendokrinių ląstelių. Taip blokuodamas šiuos receptorius, somatostatinas reguliuoja hormonų išskyrimą. Natūralaus somatostatino gyvavimo pusperiodžio trukmė 1–2 minutės.

Dirbtinai susintetintų vaistų somatostatino analogų veikimas toks pats, tik jų gyvavimo pusperiodis daug ilgesnis. Šie vaistai susiriša su ant neuroendokrinių navikų ląstelių esančiais somatostatino receptoriais ir taip blokuoja neuroendokrinių navikų produkuojamų hormonų išskyrimą daug ilgiau nei natūralus somatostatinas. Tokiu būdu šie vaistai padeda kontroliuoti simptomus, kurių priežastis yra neuroendokrinių navikų išskiriami hormonai, įskaitant ir karcinoido sindromo simptomus. Jie naudojami funkcionuojančių virškinamojo trakto ir kasos neuroendokrinių navikų atvejais, nes slopina šių navikų hormonų išskyrimą.

Taip pat somatostatino analogai lėtina ir stabdo naviko augimą ligai metastazavus, todėl taikomi išplitusių, tarp jų ir nefunkcionuojančių neuroendokrinių navikų atvejais.

Gdyti naudojami somatostatino analogai yra *oktreotidas* ir *lanreotidas*. Šie vaistai padeda slopinti karcinoido sindromo simptomus – odos paraudimą, karščio antplūdžius, viduriavimą, švokščiantį kvėpavimą. Vartojant šiuos vaistus lėtėja išplitusių metastazių augimas, pailgėja gyvenimo trukmė.

Šalutinis šių vaistų poveikis yra skausmingumas vaisto injekcijos vietoje. Reti šalutiniai poveikiai – skrandžio spazmai, pykinimas, vėmimas, galvos skausmas, svaigimas, nuovargis.

Kai vaistai taikomi pacientams, neturintiems karcinoido sindromo, jie gali sukelti viduriavimą. Veikiant šiems vaistams gali susidaryti tulžies pūslės akmenų, pakilti gliukozės lygis kraujyje, sunkiau kontroliuojamas tampa diabetas.

Gali būti išleidžiamas trumpo veikimo oktreotidas, jis vartojamas 2–4 kartus per parą. Vaistai taikomi ir prieš operaciją, siekiant išvengti galimos operacijos išprovokuotos karcinoido sindromo krizės.

Gaminamas ir ilgo veikimo oktreotidas, jo injekcijos atliekamos 1 kartą per mėnesį. Šie vaistai ilgą laiką taikomi esant

karcinoido sindromui ar progresuojant nefunkcionuojančiam neuroendokriniam navikui.

Lanreotidas išleidžiamas tik injekcijoms, atliekamoms 1 kartą per mėnesį.

Tiek oktreotidas, tiek lanreotidas registruoti Lietuvoje, pacientų gydymą jais kompensuoja Valstybinė ligonių kasa.

Taikinių terapija

Navikų taikinių terapija – tai piktybinių navikų ląstelių specifinių molekulinų baltyminių darinių, būtinų piktybinėms ląstelėms sparčiai daugintis, augti, plisti, blokavimas panaudojant vaistus, sukurtus specialiai paveikti šiuos darinius. Mokslininkai šiuos specifinius piktybinių ląstelių baltyminius darinius, kuriuos siekia paveikti, vadina taikiniais, todėl šis gydymas vadinamas taikinių terapija. Taikinių terapija nuo įprastinės chemoterapijos ir skiriasi tuo, kad veikia konkrečius molekulinis piktybinės ląstelės taikinius (baltymus), o standartinė chemoterapija veikia visas greitai besidalijančias piktybines ir normalias ląsteles. Taikinių terapijos poveikis *citostatinis*, t. y. blokuojamas naviko ląstelių dalijimasis ir augimas, o standartinės chemoterapijos poveikis yra *citotoksinis*, t. y. piktybinės ląstelės sunaikinamos.

Dabar jau yra sukurtų taikinių terapijos vaistų, kurie naudojami gydyti ir kai kuriuos neuroendokrinius navikus.

mTOR (žinduolių rapamicino taikinio, angl. mammalian target of rapamycin) slopikliai

mTOR yra svarbiausia serino-treonino kinazė (fermentas), reguliuojanti sintezę ląstelės baltymų, kurie sveikame organizme inicijuoja ir reguliuoja ląstelių augimą, kai organizmui to reikia. Žmonių piktybinių navikų atvejais mTOR aktyvumas padidėja – skatinamas piktybinių ląstelių dauginimasis, augimas, kraujagyslių, maitinančių naviką, atsiradimas. Vaistas *everolimuzas* yra

mTOR (taikinio) slopiklis (inhibitorius), blokuojantis jo aktyvumą ir taip sustabdantis naviko augimą.

Vaistas išleidžiamas tablečių pavidalu po 2,5 mg, 5 mg ir 10 mg tabletėje. Everolimuzas taikomas gydyti suaugusiuosius, kuriems nustatyti nerezektabilūs (neoperabilūs) arba metastazavę geros arba vidutinės diferenciacijos kasos neuroendokriniškai navikai, kai liga progresuoja.

Everolimuzas gali būti taikomas vienas ar kartu su somatostatino analogais. Lietuvoje vaistas registruotas, gydymą juo kompensuoja Valstybinė ligonių kasa.

Galimi šalutiniai everolimuzo poveikiai – neinfekcinis pneumonitas (plaučių uždegimas), stomatitas (opelės burnos gleivinėje), gliukozės kiekio kraujyje padidėjimas, trombocitų, neutrofilų (leukocitų rūšis) kraujyje sumažėjimas ir kiti. Apie vaistų dozę, galimus šalutinius poveikius ir kovą su jais pacientui paaiškina gydytojas.

Tirozinkinazių receptorių slopikliai (inhibitoriai)

Tirozinkinazės (ląstelės fermentai) sveikos ląstelės viduje inicijuoja ir paleidžia signalų kaskadą į ląstelės branduolį ląstelei dalytis ir augti, kai organizmui to reikia. Piktybinėse ląstelėse tirozinkinazės dalyvauja nuolat perduodant signalus ląstelėms dalytis, dėl ko auga ir toliau plinta navikas. Vaistas *sunitinibas* blokuoja tirozinkinazių receptorių ir taip slopina naviko metastazavimą bei progresavimą. 2010 m. Europos Komisija patvirtino sunitinibą suaugusiųjų nerezektabilių ar metastazavusių geros diferenciacijos kasos neuroendokrinių navikų, kai liga progresuoja, gydymui. Lietuvoje kasos neuroendokrinių navikų gydymas šiuo vaistu kol kas nekompensuojamas.

Imunoterapija interferonu

Intrferonas yra paties organizmo nedideliais kiekiais pagaminamas baltymas, natūraliai skatinantis imuninę sistemą.

Gydymui plačiausiai taikomas dirbtiniu būdu pagamintas *interferonas alfa*. Veikiant šiam vaistui lėtėja naviko augimas. Jis taikomas metastazavusiems neuroendokriniškai navikams gydyti – sumažėja metastazių apimtys, sulėtėja jų augimas, sumažėja karcinoido sindromo reiškiniai. Vaistas suleidžiamas injekcijomis. Šalutiniai šio vaisto poveikiai panašūs į gripo simptomus – pakyla kūno temperatūra, krečia drebulys, skauda galvą, vargina silpnumas, mieguistumas, sumažėja kraujo forminių elementų.

Radioterapija

Radioterapija – vėžio gydymas panaudojant didelės energijos jonizuojančiąją spinduliuotę, siekiant sunaikinti piktybines ląsteles.

Išorinė radioterapija – toks spindulinio gydymo būdas, kai jonizuojančiųjų spindulių pluoštas sklinda iš švitinimo aparato galvutės, nutolusios nuo švitinamos kūno srities paviršiaus tam tikru atstumu. Švitinimo seansai atliekami kasdien penkias dienas per savaitę nuo pirmadienio iki penktadienio. Šeštadienį ir sekmadienį – pertrauka. Šis gydymo metodas plačiai taikomas įvairiems piktybiniam navikams gydyti, tačiau neuroendokriniškai navikai nėra labai jautrūs jonizuojančiajai spinduliuotei. Šis metodas gali būti panaudotas apšvitinti neuroendokrinių navikų metastazes kauluose ar kitur, siekiant sumažinti skausmą. Chirurgija yra pirmiausia pasirinktinasis neuroendokrinių navikų gydymo būdas, tačiau kai dėl kokių nors priežasčių negalimas, gali būti pasirenkama radioterapija.

Gydymas radionuklidais – tai radioterapijos metodas, kai gydymui panaudojama medžiaga, prie kurios prijungtas radioaktyvus izotopas. Tai beta spindulius skleidžiantys radionu-

klidai – 131I MIBG (metajodobenzilguanidinas, I – jodas), 90 Y-oktreotidas ir 90Y-lanreotidas (Y – itris). Gydytas radionuklidais taikomas paliatyviu tikslu pacientams, kuriems yra neoperabilus ar metastazavęs navikas. Radionuklidai sušvirkščiami į veną, kraujo srove pasiekia naviką, prisitvirtina prie jo ir švitina piktybines ląsteles.

Gydytas, kai liga neišplitusi

Liga neišplitusi – kai navikas yra tik tame organe, kuriame prasidėjo, t. y. virškinamojo trakto organų sienelėje (skrandžio, žarnų).

Skrandžio neuroendokrininiai navikai

Skrandžio neuroendokrininiai navikai grupuojami pagal jų išskiriamo hormono gastrino lygį ir rūgšties skrandyje lygį.

1 tipo navikai. Šiuo atveju pacientų gastrino lygis kraujyje aukštas, bet rūgšties lygis skrandyje žemas. Tokie skrandžio neuroendokrininiai navikai maži, bet jų gali būti ne vienas. Navikai nelinkę jaugti į gilesnius skrandžio sienelės sluoksnius ar išplisti į kitus audinius ar organus. Dažniausias gydymas – visiškas jų pašalinimas panaudojant fibrogastroskopiją. Kitas pasirinkimas – reguliari navikų stebėseną atliekant gastrofibroskopiją. Navikai pašalinami, jei pastebima, kad jie didėja.

2 tipo navikai. Šių pacientų gastrino kraujyje ir rūgšties skrandyje lygiai aukšti. Kaip ir pirmojo tipo, šie navikai maži, jų skrandyje gali būti ne vienas. Navikai nelinkę jaugti į gilesnius skrandžio sienelės sluoksnius ar išplisti į kitus organus. Tokie navikai gali būti reguliariai stebimi ir negydomi, šalinami panaudojant endoskopą arba gydomi vaistais, tokiais kaip somatostatino analogai, kurie sumažina tiek gastrino, tiek rūgšties skrandyje lygį.

Didesnio nei 2 cm diametro navikus rekomenduojama pašalinti panaudojant endoskopą ar atlikti chirurginę skrandžio operaciją ir pašalinti naviką su aplinkiniais sveikais sienelės audiniais.

3 tipo navikai. Šių pacientų gastrino lygis kraujyje nėra aukštas, rūgšties skrandyje lygis normalus. Dažniausiai skrandyje yra vienas toks navikas, linkęs skverbtis į gilesnius sienelės sluoksnius ar net išplisti į sritinius limfmazgius bei kitus organus, kaip kepenis. Jei navikas nedidelis, dar gali būti pašalintas, panaudojant endoskopą. Bet dažniau reikia didesnės apimties chirurginės operacijos – dalies skrandžio drauge su sritiniais limfmazgiais pašalinimo.

Tiems pacientams, kuriems nustatomas Zollingerio-Elisono sindromas, taikomas gydymas oktreotidu.

Plonosios žarnos neuroendokrininiai navikai

Kai kurie nedideli dvylikapirštės žarnos (pradinė plonosios žarnos dalis) neuroendokrininiai navikai gali būti pašalinami panaudojant endoskopą. Priklausomai nuo naviko dydžio, nuo to, ar jis įsiskverbęs į gilesnius žarnos sienelės sluoksnius, pasirenkamos didesnės apimties chirurginės operacijos, tokios kaip lokali naviko ekscizija, visos ar dalies dvylikapirštės žarnos pašalinimas kartu su sritiniais limfmazgiais ar dvylikapirštės žarnos drauge su kasos dalimi pašalinimas (pankreatoduodenektomija).

Kitose plonosios žarnos dalyse (tuščiojoje, klubinėje) esantys navikai šalinami atliekant arba lokalią eksciziją, kai navikas nedidelis, arba atliekant plonosios žarnos rezekciją (pašalinama plonosios žarnos atkarpa, kurioje yra navikas), kai navikas yra didesnės apimties.

Gaubtinės storosios žarnos neuroendokrininiai navikai

Įprastas gydymas – vadinamoji hemikolektomija (pašalinama storosios žarnos atkarpa, kurioje yra navikas, drauge su

sritiniais limfmazgiais). Kai navikas nedidelis, jis gali būti pašalinamas panaudojant kolonoskopą.

Kirmėlinės ataugos (apendikso) neuroendokrininiai navikai

Dažniausiai pakanka apendektomijos, t. y. kirmėlinės ataugos pašalinimo, kai kirmėlinės ataugos karcinoidas yra 2 cm ar mažesnio diametro.

Didesni nei 2 cm diametro kirmėlinės atsugos navikai dažniausiai jau būna išplitę į gretimus audinius ir limfmazgius, todėl tuomet reikia didesnės apimties chirurginės intervencijos. Tai reiškia, kad reikia pašalinti apie trečdalį šalia apendikso esančios storosios žarnos drauge su sritiniais limfmazgiais, t. y. atlikti hemikolektomiją.

Tiesiosios žarnos neuroendokrininiai navikai

Chirurginės intervencijos apimtis priklauso nuo naviko įsiskverbimo į žarnos sienelės sluoksnius gylio.

Tiesiosios žarnos neuroendokrininiai navikai, mažesni nei 2 cm diametro ir nepasiekę žarnos sienelės raumeninio sluoksnio, gali būti pašalinti panaudojant kolonoskopą arba atliekant lokalią naviko eksciziją per išeinamąją angą (neatvėrus pilvo sienos).

Didesni nei 2 cm diametro, įsiskverbę giliai į sienelę ir sudarantys aukštą išplitimo riziką neuroendokrininiai navikai yra šalinami atliekant tokias pat operacijas kaip ir tiesiosios žarnos vėžio atvejais, t. y. pašalinama dalis tiesiosios žarnos.

Kasos neuroendokrininiai navikai

Neišplitę kasos neuroendokrininiai navikai šalinami chirurginiu būdu.

Gydymas, kai neuroendokrininis navikas vietiškai išplitęs

Navikas yra vietiškai išplitęs, kai esama metastazių sritiniuose limfmazgiuose arba navikas infiltravęs organo, kuriame prasidėjo, sienelę, išplitęs į gretimus audinius, kaip riebalinį audinį, jungiamojo audinio raiščius, raumenis. Jei įmanoma, atliekamos išplėstinės operacijos – chirurginiu būdu šalinamas navikas, audiniai, į kuriuos jis išplitęs, sritiniai limfmazgiai. Jei viso to pašalinti neįmanoma, siekiama pašalinti kuo didesnę navikinių audinių apimtį. Po operacijos gali būti taikomas gydymas somatostatino analogais.

Gydymas, kai yra tolimųjų metastazių

Esant šios stadijos neuroendokrininių navikų išplitimui, ligos išgydyti paprastai nėra įmanoma. Šioje situacijoje chirurginio gydymo tikslas yra palengvinti simptomus ir sulėtinti ligos eigą – pavyzdžiui, pašalinti navikines mases ar sudaryti aplinkinį kelią tose virškinamojo trakto vietose, kurias blokuoja šios navikinės masės. Jei tolimosios metastazės nesukelia simptomų, gydymo gali ir nereikėti, nors chemoterapija ar interferonas alfa kai kuriems pacientams gali sulaikyti simptomų pasireiškimą. Jei navikas išplito į kepenis, net jei ir nesukelia simptomų, kartais rekomenduojamas gydymas somatostatino analogais (oktreotidas, lanreotidas), nes šie vaistai gali sulėtinti metastazių augimą.

Jei yra karcinoido sindromo simptomų, pasirenkama chemoterapija, imunoterapija, gydymas somatostatino analogais arba chirurginis gydymas pašalinant metastazes. Jei metastazių kepe-

nyse negalima pašalinti chirurginiu būdu, galimas jų sunaikinimas taikant aukšto dažnio termoabliaciją ar embolizaciją.

Aukšto dažnio termoabliacijos metodas pagrįstas šiluminiu efektu, kurį audiniuose sukelia aukšto dažnio elektros srovė. Adatos pavidalo elektrodas per odą į naviką įduriamas kontroliuojant ultragarsu (kontrolė gali būti atliekama ir kontroliuojant kompiuterine tomografija, magnetinio rezonanso tomografija). Įjungiamą aukšto dažnio elektros srovė, kuri kelių centimetrų spinduliu aplink elektrodą sukelia audinių molekulių virpesius. Dėl to audiniai įkaista iki 80–100° laipsnių ir žūva. Vėliau šioje vietoje išsivysto randinis audinys. Šiuo metodu gali būti gydomi navikiniai dariniai bei jų metastazės. Geriausia, jei naviko ar metastazės skersmuo ne didesnis nei 3 cm.

Embolizacija – tai procedūra, kai blokuojama arterija, tiekianti kraują į naviko ar metastazės sritį. Per nedidelį odos pjūvį ties arterija šlaunyje į arteriją įstumiamas ilgas, plonas, lankstus kateteris ir nustumiamas ja į arteriją arti norimos sunaikinti metastazės. Tuomet sušvirksčiama specialios klampios medžiagos, kuri blokuoja kraujo tiekimą į metastazės sritį. Nebemaitinamas darinys žūva. Procedūra atliekama kontroliuojant rentgenu.

Kai nustatyti nerezektabilūs (neoperabilūs) arba metastazavę geros arba vidutinės diferenciacijos kasos neuroendokrininiai navikai, kai liga progresuoja, gali būti taikoma taikinių terapija panaudojant vaistą everolimuzą ir sunitinibą.

Ilgalaikė stebėsena

Onkologijoje siekiant kuo anksčiau aptikti pirmuosius ligos atkryčio požymius, pacientai, kad ir kokia būtų buvusi jų ligos stadija, turi būti gydytojų priežiūrimi ir po to, kai gydymas visiškai užbaigiamas. Ar reikia tikrinti sveikatą po karcinoido pašalinimo ir koku ritmu, jei reikia, tikrintis, kiekvienam paci-

entui paaiškina gydytojas. Kiekvieno kontrolinio apsilankymo pas gydytoją metu pacientui nurodoma, kokius tyrimus atlikti. Įvertinęs paciento apžiūros, apklausos, tyrimų rezultatus, gydytojas nustato, ar liga neprogresuoja, jei progresuoja, sprendžia tolesnio paciento gydymo klausimą. Jei viskas ramu, gydytojas paskiria kito kontrolinio vizito datą.

Bendras principas toks – daugeliui pacientų po virškinamojo trakto NE navikų visiško chirurginio pašalinimo praėjus 3 mėnesiams rekomenduojama atlikti radiologinius vaizdinančius tyrimus (KT ar MRT). Paciento apžiūra, specifiniai laboratoriniai tyrimai (pvz., žymenų, t.y. CgA plazmoje ir 5-HIAR paros šlapime, tyrimas) atliekami praėjus 3 mėn. po operacijos, pirmuosius trejus metus kas pusę metų, o vėliau – kasmet. Radiologiniai tyrimai atliekami įtarus ligos atsinaujinimą, tačiau kai kurie autoriai rekomenduoja juos kartoti kas 6 mėn. Atsiradus naujų simptomų rekomenduojama atlikti somatostatino receptorių scintigrafiją.

Mažai tikėtinas ligos atsinaujinimas visiškai pašalintų mažų tiesiosios žarnos ar apendikso neuroendokrininių navikų atveju, todėl tokiais atvejais aktyvios stebėsenos gali neprireikti.

Atlikti skrandžio endoskopinį tyrimą kartą ar du per metus paprastai rekomenduojama, pavyzdžiui, pacientams, kurių skrandžio karcinoidas sukelia aukštą gastrino lygį.

Kiekvienu konkrečiu atveju gydytojas paaiškina pacientui, kaip dažnai reikia lankytis pas gydytoją, kokius tyrimus ir kada atlikti.

Klinikiniai tyrimai

Nuolat ieškoma naujų NEN gydymo būdų klinikinių tyrimų būdu. Jei parengtiniai klinikiniai tyrimai rodo, kad naujas gydymo

būdas (sakysim, naujas vaistas) gali būti efektyvesnis negu standartinis, toliau atliekami tyrimai naujam gydymui palyginti su esamu. Tai vadinama kontroliniu klinikiu tyrimu ir tai yra vienintelis būdas moksliskai išbandyti naują gydymą.

Kad naujas ir senas gydymo metodai būtų palyginti tiksliau, tai, kuriuo metodu bus gydomas pacientas, lemia atsitiktinė atranka, atliekama kompiuterio, bet ne pacientą gydančio gydytojo. Įrodyta, jog jei gydymą parinks gydytojas ar pats pacientas, tai bus daroma nesąmoninga įtaka tyrimo rezultatams. Atsitiktinės atrankos kontroliniuose klinikiuose tyrimuose pusė pacientų gaus geriausią standartinį gydymą, kita pusė – naują gydymą, kuris gali arba ne pasirodyti geresnis už standartinį. Gydymas laikomas efektyvesniu, jei efektyviau veikia prieš naviką, o jei abiejų metodų poveikis vienodas, tai pranašesnis tas, kuris sukelia mažiau šalutinių efektų.

Prieš įtraukdamas pacientą į klinikinį tyrimą gydytojas turi turėti jo sutikimą. Tai reiškia, kad pacientui paaiškinta, kas tirama, kodėl atliekamas tyrimas ir kodėl jis pakviestas jame dalyvauti. Net ir sutikęs dalyvauti tyrime, pacientas visada gali atšaukti savo sprendimą bet kuriuo metu, jei jo nuomonė pasikeitė. Nusprendęs nedalyvauti tyrime ar atšaukęs savo sprendimą dalyvauti tyrime, jis gaus geriausią standartinį gydymą. Jei pacientas pasirinko dalyvauti tyrime ir jei bus pakliuvęs į pacientų grupę, gaunančią gydymą naujuoju vaistu, jam turi būti paaiškinta, kad naujasis vaistas yra rūpestingai ištirtas parengtiniuose tyrimuose prieš galutinai ištiriant jį kontroliniuose klinikiuose tyrimuose. Galbūt pasirodys, kad klinikinis tyrimas leido pacientui gauti gydymą, kuris efektyvesnis už įprastinį.

Dalyvauti klinikiuose tyrimuose pacientams ne tik naudinga, bet jie taip padeda žengti į priekį medicinos mokslui, tai pagerina kitų pacientų gydymo galimybes ateityje.

Sergančiųjų jausmai

Dauguma žmonių, kai jiems pranešama apie nustatytą piktybinį naviką, jaučiasi sugniuždyti. Galbūt dalis pacientų nepatiria visų jausmų tokia tvarka, kaip aprašyta šioje knygelėje, o gal patiria juos būtent taip. Vieno žmogaus reakcijos skiriasi nuo kito – nėra teisingos ar neteisingos jausmų sekos. Emocijos, kurios apibūdinamos toliau, yra dalis proceso, kurį patiria daugelis žmonių, mėgindami „susitarti“ su savo liga. Partneriai, šeimos nariai ir draugai, sužinoję apie artimojo ligą, dažnai patiria panašius jausmus. Jiems, kaip ir pačiam pacientui, reikia paramos tai įveikti.

Sukrėtimas (šokas) ir nepasitikėjimas. „*Aš negaliu tuo patikėti, tai netiesa.*“

Tai dažna pirmoji reakcija, kai sužinoma apie piktybinį naviką. Žmogus jaučiasi suakmenėjęs, nesuvokia, kas atsitiko.

Vieni pacientai, ištikti šoko, supranta, kad turi labai mažai informacijos apie juos užklupusią bėdą, jiems kyla vis naujų klausimų, jie nori pasikalbėti pakartotinai, jaučia nenugalimą poreikį apie susidariusią situaciją kalbėtis su visais, esančiais aplink. Toks poreikis yra gana įprasta reakcija į šoką. Dalis pacientų jaučia nepasitikėjimą, abejoja išgirsta žinia. Tai apsunkena jų pokalbius apie ligą su artimaisiais.

Baimė ir netikrumas. „*Aš einu į mirtį. Ar man skaudės?*“

Žodžiai „vėžys“, „piktybinis navikas“ gąsdina, jie apipinti baimėmis ir mitais. Beveik visų naujai susirgusių onkologine liga pacientų viena didžiausių baimių yra : „Aš einu į mirtį.“

Iš tikrųjų dabar dauguma onkologinių pacientų pagydomi, jei liga aptinkama ankstyvosios stadijos. Šis faktas susijęs ir su neuroendokrininiais navikais.

Net jei liga ir nėra visiškai pagydoma, šiuolaikinis gydymas leidžia ją kontroliuoti keletą ar daug metų ir tokie pacientai gali gyventi beveik normalų gyvenimą.

„Ar man skaudės?“ ir „Ar skausmas bus nepakeliamas?“ – kita dažna baimė. Iš tikrųjų dauguma sergančiųjų visai nepatiria skausmo. Be to, šiuolaikiniai skausmo malšinimo metodai sėkmingai numalšina skausmą arba palengvina jį.

Daugelis pacientų susirūpinę dėl savo gydymo: koks jis bus ir kaip susidoroti su galimais šalutiniais poveikiais. Geriausiai apie gydymą pasikalbėti su savo gydytoju. Naudinga pasidaryti sąrašą klausimų, į kuriuos norima gauti atsakymą. Nereikia bijoti paprašyti gydytojo pakartoti kai kuriuos atsakymus ar paaiškinti, kurie liko nesuprasti. Pokalbyje su gydytoju gali dalyvauti ir pacientui artimi žmonės. Jie primins pamirštas detales ar paklaus gydytojo apie tai, ko pacientas paklausti nesiryžta. Netikrumas dėl ateities gali sukelti daug įtampos, bet baimės ir fantazijos dažnai yra perdėtos, baisesnės negu reali tikrovė. Siaubą gali kelti nežinomybė, taigi įgytos žinios apie savo ligą padeda nusiraminti.

Neigimas. „Iš tikrųjų man nieko blogo neatsitiko. Aš nesergu vėžiu.“

Kai kurie žmonės nieko nenori žinoti apie savo ligą, stengiasi kuo mažiau apie ją kalbėti. Jiems tai geriausias būdas susidoroti su situacija. Jei pacientas jaučia, kad šis būdas jam geriausias, tada aplinkiniams jis turi tvirtai pasakyti, kad nenori šnekėtis apie savo ligą, bent jau dabartiniu metu.

Kartais būna kitaip. Pacientas mato, kad jo šeima ir draugai nepripažįsta jo ligos. Jie ignoruoja faktą, kad jam nustatytas vėžys, vengia kalbėti apie ligą ar tolesnę ateitį. Jei pacientą tai liūdina ir žeidžia, nes nori, kad šeima paremtų jį, jis turi pasakyti, ką jaučia. Jis turi patikinti artimuosius, kad žino, kas atsi-

tiko, ir kad jam būtų lengviau, jei galėtų su jais kalbėtis apie šią problemą.

Pyktis. „Kodėl iš visų žmonių būtent aš? Kur teisybė?“

Pyktis gali slėpti kitus jausmus, tokius kaip baimė ar liūdesys. Pacientas kartais lieja savo pyktį ant artimiausių žmonių ar ant medicinos personalo, kuris juo rūpinasi. Jei pacientas tikintis, gali pykti net ant Dievo.

Suprantama, jis yra giliai prislėgtas ir nesijaučia kaltas dėliktų minčių ar irzlumo. Tačiau artimieji gali nesuprasti, kad iš tikrųjų jo pyktis nukreiptas į ligą, o ne į juos. Būtų geriau, kad ligonis, kai nėra piktas, pasakytų artimiesiems apie tai, tačiau jei to padaryti nepajėgia, turėtų duoti artimiesiems paskaityti šią knygėlę. Po to jie patys viską suprastų. Jei su šeima pasikalbėti per sunku, gal apie susidariusią situaciją verta pasikonsultuoti su patyrusiu konsultantu psichologu.

Kaltė ir atsakomybė. „Jei aš nebūčiau..., to niekada nebūtų atsitikę.“

Kai kurie žmonės susirgę kaltina save ar kitus, stengdamiesi rasti priežastį, kodėl jie susirgo. Taip yra todėl, kad mes jaučiamės geriau, kai žinom priežastį to, kas atsitiko. Nekaltinkime nei savęs, nei kitų, geriausiai apie ligą ir galimas jos priežastis pasikalbėti su gydytoju.

Pagieža. „Tau gerai, tau nereikia šito kęsti.“

Nieko nuostabaus, jei sergantysis jaučia pagiežą ir yra nelaimingas, kad serga onkologine liga, o kiti yra sveiki. Panašūs jausmai retkarčiais gali pasireikšti ir gydymo metu. Šeimos narius taip pat gali erzinti, kad artimojo liga sukelia jiems problemų. Naudinga apie tai pasikalbėti tarpusavyje atvirai, pagiežos jausmas gali priversti kiekvieną jaustis piktą ir kaltą.

Nusišalinimas ir izoliavimasis. „*Prašau palikti mane vieną.*“

Ligos metu gali būti momentų, kai ligonis nori pabūti vienas, susivokti savo jausmuose ir mintyse. Tai gali slėgti artimuosius, kurie norėtų šiuo sunkiu laikotarpiu pasidalyti su juo užklupusiais sunkumais. Ligonis turi nuraminti artimuosius, kad kai tik bus pasirengęs, apie viską pasikalbės su jais.

Kartais nenoras kalbėtis gali būti dėl depresijos, tuomet reikėtų kreiptis į gydytoją, kuris paskirs antidepresantų kursą ar pasiųs pas specialistą.

Mokymasis susigyventi su liga

Kartais susitvarkyti su apnikusiais jausmais sunku net ir praėjus nemažai laiko nuo ligos pradžios ar pabaigus jos gydymą. Reikia įveikti neigiamas emocijas, kurias sukelia žinojimas apie savo ligą.

NEN gydymas gali sukelti nemalonių šalutinių poveikių, bet kai kurie pacientai vis dėlto įstengia gyventi beveik normalų gyvenimą. Aišku, pacientas turi skirti laiko gydymui ir jėgų atsigausti po jo. Pacientas turi stengtis daryti viską, kad jaustųsi kuo geriau, ir būtinai daugiau ilsėtis. Jei kai kurių problemų negalima įveikti vienam, neverta žiūrėti į tai kaip į nesėkmę. Dažnai kiti žmonės supranta, kaip ligonis jaučiasi, jie juos palaiko.

Kam ir ką sakyti

Kai kuriose šeimose sunku kalbėtis apie onkologinę ligą ir dalytis jausmais. Tokiose šeimose manoma, kad ligoniui nereikia pasakyti, jog jam nustatytas ši liga. Bijoma, kad jis neįstengs susidoroti su šia žinia. Vis dėlto daugelis žmonių įtaria, kuo susirgo, nors jiems apie tai ir nesakoma. Kai šeima nusprendžia susirgu-

siajam nesakyti apie jo ligą, tenka informaciją laikyti paslapyje. Tai šeimoje sukelia įtampą.

Nesvarbu, ar ligoniui, ar šeimos nariui – visiems naudingiau bendrauti su pozityviai nusiteikusiais draugais ar artimaisiais, nes tai daug geriau nei nusiminimas ir pesimizmas.

Artimieji ir draugai gali padėti atidžiai išklausdami tai, ką ligonis nori pasakyti. Nereikia įsiterpti, kai ligonis pasakoja apie savo ligą. Dažnai pakanka klausytis ir leisti ligoniui kalbėti, kai jis to nori.

Pokalbiai su vaikais

Nuspręsti, ką pasakyti apie savo ligą vaikams, yra sunku. Kiek informacijos atskleisti, priklauso nuo vaikų amžiaus. Maži vaikai labai domisi neeiliniais įvykiais. Jie nesupranta ligos ir reikalauja tiktai paprasto paaiškinimo, kad artimas žmogus yra nesveikas ar kodėl jis turi gultis į ligoninę. Kiek vyresni vaikai gali suprasti paaiškinimą apie „geras, blogas ląsteles“. Svarbiausia visus vaikus nuraminti, kad jie nėra kalti dėl artimojo ligos. Dauguma vyresnių kaip 10 metų vaikų pajėgia teisingai suprasti ir sudėtingą paaiškinimą. Paaugliams įveikti situaciją ypač sunku, nes dėl artimojo ligos jie priversti daugiau būti šeimoje, o tai apriboja jų laisvę.

Atvirumas yra pats geriausias kelias bendraujant su vaikais. Verta išklausti jų baimes, pasistengti suprasti jų elgesio pakitimus. Galbūt iš pradžių reikėtų atskleisti tik dalį visos informacijos. Net maži vaikai jaučia, kad kažkas yra blogai, todėl nereikia laikyti jų nežinioje, nes jų išgyvenimai gali būti jiems per sunkūs.

Ligos pažinimas

Jei sergančiojo šeima ir pats ligonis pakankamai žino apie ištikusią ligą ir jos gydymą, užklupusias negandas įveikti bus lengviau.

Informacija bus vertinga ir nesukels bereikalingų baimių, jei ateis iš patikimo šaltinio. Informaciją apie ligą ir gydymą sergančias ar jo artimasis turėtų gauti iš asmeninio gydytojo, kuris susipažinęs su sergančiojo medicinine situacija. Kaip minėta, prieš vizitą pas gydytoją reikėtų susidaryti klausimų sąrašą, taip pat naudinga pas gydytoją eiti kartu su artimuoju, kuris primins, ko paklausti pamiršta.

Praktiški ir pozityvūs uždaviniai

Kartais pacientas gali būti nepajėgus atlikti tuos darbus, kuriuos anksčiau darė be vargo. Bet, kai sveikata pagerėja, jis turėtų kelti sau įveikiamas užduotis ir taip pamažu susigrąžinti pasitikėjimą jėgomis. Užduotys turėtų būti atliekamos ramiai, žingsnis po žingsnio.

Girdima kalbant apie „kovą su liga“. Tai yra sveikas požiūris. Reikėtų pabandyti suplanuoti sveiką ir subalansuotą dietą, išmokti atsipalaidavimo technikas, kurias galima praktikuoti namuose.

Daugeliui žmonių padeda nuolat atliekami pratimai. Kokius pratimus ir koku tempu atlikti, priklauso nuo to, kaip pacientas jaučiasi. Tikslinga kelti sau realiai pasiekiamus tikslus ir ramiai jų siekti.

Socialinė pagalba

Kai susirgęs asmuo turi tam tikrą laiką gydytis ir negali eiti į darbą, jam išduodamas nedarbingumo pažymėjimas. Dokumentas pateikiamas darbdaviui ir pagal Lietuvoje galiojančius įstatymus pacientui bus apmokama už laikotarpį, kai negalėjo dirbti.

Jei pacientas nedarbingas ilgiau, negu galima išduoti nedarbingumo pažymėjimą vadovaujantis įstatymais, tuomet Neįgalumo ir darbingumo nustatymo tarnyba prie Socialinės apsaugos ir darbo ministerijos (NDNT) nustato paciento darbingumo lygį (tai atitiktų anksčiau nustatomas invalidumo grupes).

Remiantis NDNT nustatytu darbingumo lygiu apskaičiuojamos išmokos ir mokamos pacientui. Platesnę informaciją apie tai gali suteikti socialinis darbuotojas, dirbantis onkologinę pagalbą teikiančiose įstaigose.

Vadovaujantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2008 metų sausio 17 dienos įsakymu Nr.V-50 „Dėl medicininės reabilitacijos ir sanatorinio (antirecidyvinių) gydymo organizavimo“ onkologiniams pacientams suteikiama galimybė gauti reabilitacinį ar sveikatą grąžinantį gydymą kurioje nors Lietuvos medicininės reabilitacijos sveikatos priežiūros įstaigoje (sanatorijoje).

* * * * *

Mieli skaitytojai,

tikimės, kad susipažinę su šia knygele, įgijote daugiau žinių apie neuroendokrininius navikus, nei turėjote anksčiau. Tikimės, kad būsite atidūs savo sveikatai, kreipsite dėmesį į pasireiškiančius neįprastus sveikatos pokyčius, nedelsdami apsilankysite pas gydytoją, jei manysite, kad tam yra priežasčių, pernelyg nenusiminsite, jei Jums bus nustatytas NEN diagnozė, nes žinosite, kad sumanūs gydytojai, panaudodami šiuolaikinį gydymą, gali reikšmingai padėti išsaugoti sveikatą.

Apie neuroendokrininius navikus
Informacija pacientams

Tiražas 300 egz.
Išleido ir spausdino UAB „Petro ofsetas“
Naujoji Riovonių 25C, Lt-03153 Vilnius
www.petroofsetas.lt