

ENDOSCOPIA ȘI TUMORILE NEUROENDOCRINE DIGESTIVE

Tumorile neuroendocrine (TNE) constituie un grup de tumori relativ rare dezvoltate cel mai adesea la nivelul tractului respirator sau digestiv. Ele sunt definite printr-o heterogenitate marcată, evoluție frecvent imprevizibilă și management dificil, constituind o provocare atât din punct de vedere diagnostic, cât și terapeutic. Deși considerate tumori rare, incidența și prevalența lor sunt într-o continuă creștere, în contextul creșterii informării privitor la aceste neoplasme și detecției îmbunătățite prin progresul tehnicilor imagistice și endoscopice. Diagnosticul TNE digestive este diferit de la pacient la pacient, uneori fiind clinic evident, așa cum se întâmplă în condiții de hipersecreție hormonală, altele fiind nespecific sau chiar întâmplător. Această heterogenitate a prezentării clinice, precum și incidența în general scăzută a TNE, conduce la întârzieri diagnostice semnificative.

Din punct de vedere al localizării digestive, TNE pot fi localizate la orice nivel al tractului digestiv, precum și la nivel pancreatic - *Figura 1*. Fiecare localizare are aspectele ei caracteristice legate de diagnostic și tratament, precum și o evoluție specifică. Evaluarea completă a unui pacient cu TNE presupune analiza simptomatologiei, a tumorii primare, gradului de diferențiere, caracterul secretant și stadializarea. Toate acestea implică evaluări și investigații dedicate ce trebuie să fie gestionate într-o echipă multidisciplinară - gastroenterolog, chirurg, patolog, radiolog.

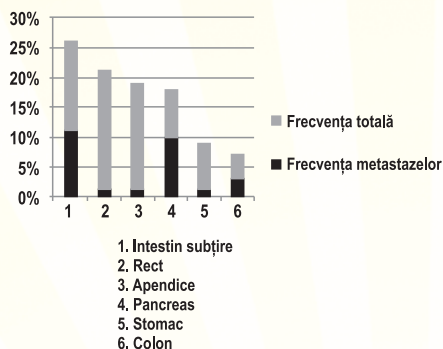


Figura 1 - Frecvența leziunilor TNE la nivelul tubului digestiv

Gold-standardul de diagnostic pentru TNE este reprezentat de examenul histopatologic. Obținerea de material pentru examenul histopatologic trebuie să se facă ori de câte ori există o suspiciune de TNE, atât din leziunea primară, cât și din eventualele metastaze. Pe lângă rolul de a confirma diagnosticul, rezultatul ajută la clasificarea leziunilor în funcție de gradul de diferențiere și indicele de proliferare tumorală, clasificare care va fi folosită ulterior atât la stabilirea tratamentului cât și a prognosticului.

Endoscopia digestivă contribuie la caracterizarea diagnostică a TNE atât prin localizarea și descrierea macroscopică a tumorilor, cât și prin obținerea de material histopatologic pentru diagnosticul pozitiv și stabilirea tratamentului adecvat [1]. Pe lângă valoarea diagnostică, un alt rol al endoscopiei digestive

dezvoltat din ce în ce mai mult în ultimii ani este cel terapeutic; astfel, leziunile superficiale, localizate, de mici dimensiuni, pot fi rezecate endoscopic, dar numai după o evaluare atentă a profunzimii și a invaziei locale.

Vom aborda în cele ce urmează tipurile de TNE digestive în funcție de localizare, precum și rolul endoscopiei digestive în managementul lor.

Esofag

Epidemiologie

TNE esofagiene sunt rare și agresive. Lipsa unei simptomatologii specifice este responsabilă de întârzierea frecventă a diagnosticului, asociată cu un prognostic nefavorabil. Studiile vorbesc despre o predispoziție mai mare în rândul bărbaților de 60-70 de ani, iar factorii de risc cel mai frecvent încredințați sunt fumatul și consumul de alcool.

Clinic

Simptomatologia este reprezentată în principal de disfagie (dificultate la înghițire), scădere ponderală involuntară și scăderea apetitului [1]. Alte simptome pot fi dureri retrosternale, odinofagie (durere la înghițire), hematemeză (vărsătură cu sânge), îngroșarea vocii, sau simptome sistemice cauzate de hipersecreția hormonală.

Rolul endoscopiei

Diagnostic

La endoscopia digestivă superioară (EDS) se prezintă ca tumori submucosale, acoperite de mucoasă de aspect normal, uneori cu ulceratii centrale. Frecvent, pot fi asociate cu neoplasme scuamoase sincrone [2]. Diagnosticul TNE esofagiene este unul histologic, prin biopsie endoscopică sau ecoendoscopică, cu examen histopatologic și imunohistochimic pentru markerii neuroendocrini uzuali, precum enolaza neuron-specifică, sinaptofizina, chromogranina A, citokeratina și CD56 [3][4]. Ecoendoscopic se poate aprecia gradul de extensie la nivelul peretelui esofagian, precum și al invaziei limfoganglionare regionale.

Terapeutic

În ceea ce privește tratamentul endoscopic, el depinde de dimensiunea tumorii și de caracteristicile sale. Experiența în tehnicile de rezecție endoscopică a TNE esofagiene este mică din cauza incidenței scăzute a acestora, precum și a numărului mic de tumori diagnosticate într-un stadiu tratabil endoscopic. Rezecția endoscopică este rezervată cu precădere leziunilor localizate la nivelul esofagului

inferior sau a joncțiunii eso-gastrice. Este important ca rezecția să se facă în bloc, adică masa tumorală să fie îndepărtată în întregime ei, într-o singură piesă. Acest lucru este permis, în centre experte, prin tehnici de disecție submucosală, endoscopic full-thickness resection (EFTR) sau POET (peroral endoscopic tumor resection). Toate aceste tehnici necesită însă un endoscopist expert, cu experiență în endoscopia terapeutică.

Stomac

Epidemiologie

TNE gastrice sunt derivate din celule enterocromafin-like ce se găsesc în mucoasa peretelui gastric. Constituie 8.7% din tumorile neuroendocrine digestive și mai puțin de 1% din tumorile maligne gastrice [5]. Între 0.6% și 3% din polipii gastrici rezecați sunt de natură neuroendocrină [6].

Clinic

Sunt leziuni rare și cu o evoluție frecvent indolentă. Principalele manifestări clinice sunt reprezentate de dureri abdominale, uneori cu caracter de arsură, scădere ponderală involuntară, hemoragie digestivă superioară exteriorizată prin melenă, sindrom carcinoid.

Rolul endoscopiei digestive

Diagnostic

Sunt descrise 4 tipuri de TNE gastrice, în funcție de aspectul endoscopic.

Astfel, tipul 1, corespunzător majorității TNE gastrice, asociat cu gastrita cronică atrofică autoimună și anemie megaloblastică, este caracterizat de prezența a multiple leziuni de mici dimensiuni (de obicei < 1 cm), cu aspect polipoid și suprafața roșiatică, cu precădere la nivelul corpului și fornixului gastric. Mucoasa gastrică este atrofică, palidă, cu vascularizație bine vizibilă. Măsurarea pH-ului gastric indică un pH crescut ($\text{pH} > 7$). [7]

Aproximativ 5-10% din TNE gastrice sunt de tip 2, asociate cu sindrom Zollinger-Ellison, aproape exclusiv în context de sindrom MEN-1. Diagnosticul endoscopic al TNE de tip 2 se face în prezența unei hipergastrinemii și hiperclorhidrii cu pH gastric < 2. Mucoasa gastrică este hipertrofică [8]. Frecvent sunt prezente numeroase ulcere și ulcerații, prin injuria adusă mucoasei în context de hipersecreție gastrică acidă.



În cazul TNE gastrice de tip 3, sunt evidențiate leziuni sporadice, de obicei unice, cu diametrul de peste 1 cm, înconjurate de o mucoasă cu aspect normal și un pH gastric normal. Acest tip de TNE gastrică are potențialul cel mai ridicat de metastaze și mortalitatea cea mai ridicată [7].

Tipul 4 de TNE gastrice, recent descrise, constau dintr-o anomalie structurală a celulelor parietale gastrice, ce nu permite secreția adecvată de acid clorhidric. Examinarea endoscopică relevă multiple leziuni de mici dimensiuni, iar examenul histopatologic descrie o hiperplazie și o hipertrofie a celulelor parietale cu citoplasma vacuolată [9].

Terapeutic

În mod clasic, leziunile de mici dimensiuni, superficiale, pot fi îndepărtate prin rezecție endoscopică mucosală (EMR - endoscopic mucoasal resection) sau disecție submucosală (ESD - endoscopic submucosal dissection). Leziunile mai mari de 2 cm, sunt de obicei referite către tratament chirurgical. Înainte de orice manevră endoscopică în scop terapeutic, este necesară evaluarea profunzimii leziunii, precum și a extensiei locale. TNE gastrice cu dimensiuni între 11-20 mm, vor fi atent evaluate, decizia tratamentului endoscopic sau chirurgical luându-se doar după o analiză aprofundată a leziunilor și a comorbidităților pacientului. [10]

Intestin subțire

Epidemiologie

Deși considerate tumori rare, incidența TNE cu localizare la nivelul intestinului subțire este într-o continuă creștere. Incidența anuală este de aproximativ 1/100.000 de locuitori, ceea ce reprezintă o creștere de aproximativ 460% în ultimii 30 de ani. [11]

Clinica

TNE jejunale și ileale sunt frecvent asociate cu sindrom carcinoid. Deoarece evoluția lor este insidioasă, manifestările clinice pot să apară tardiv, cu prezentări de tip ocluzie intestinală, vărsături, absența tranzitului intestinal pentru materii fecale și gaze, dureri abdominale. Alteori, se pot manifesta prin sângerare de la nivel tumoral, iar clinic prin hematochezie (scaun cu sânge) sau melenă (scaun negru) și sindrom anemic.

Rolul endoscopiei digestive

Diagnostic

Tehnicile convenționale de endoscopie digestivă sunt limitate în ceea ce privește explorarea intestinului subțire. Prin intermediul endoscopiei digestive

superioare se poate evalua doar prima parte a intestinului subțire (bulbul duodenal, duodenul și jejunul proximal de unghiul Treitz), iar prin intermediul endoscopiei digestive inferioare, ultima parte a intestinului subțire, prin intubarea ileonului distal. Astfel, cea mai mare parte a intestinului subțire rămâne inaccesibilă vizualizării endoscopice clasice. Enteroscopia, o tehnică de endoscopie a intestinului subțire, a cunoscut progrese importante în ultimele decenii, atât în detecția cât și în tratamentul endoscopic al TNE de intestin subțire. O altă tehnică de vizualizare a acestor tumori este videocapsula de intestin subțire, rolul său fiind exclusiv diagnostic, nu și terapeutic. Riscul asociat videocapsulei este reprezentat de posibilitatea ca ea să rămână blocată la nivelul unei stenoze intestinale, de exemplu la nivelul formațiunii tumorale. În acest sens, la pacienții ce prezintă acest risc se poate folosi videocapsula de patență, ce are capacitate de a se autodizolva, sau se poate efectua anterior o examinare dedicată pentru evaluarea permeabilității lumenului intestinal (enteroCT/RM).

Terapeutic

De tratament endoscopic pot beneficia tumorile duodenale < 1 cm, limitate la nivelul mucoasei și submucoasei duodenului. Se consideră ca TNE duodenale < 2 cm au potențial metastatic extrem de scăzut, cu toate acestea au fost raportate cazuri de TNE duodenale metastatice ce aveau dimensiuni < 5 mm [12]. Deși tehnicile endoscopice au cunoscut o evoluție importantă în ultimii ani, cu dezvoltarea enteroscopiei cu dublu balon sau cea spiralată, cu perfecționarea tehnicilor de rezecție, inclusiv rezecție full-thickness la nivelul intestinului subțire și închiderea peretelui cu clipuri over-the-scope, tratamentul de elecție al TNE ale intestinului subțire rămâne cel chirurgical. Printre limitele endoscopiei digestive, precum dificultatea tehnică, reacțiile adverse posibile, precum și riscul de a omite leziuni de dimensiuni mici, se mai adaugă și faptul ca aproximativ 71% din TNE jejunale și ileale sunt asociate cu metastaze regionale sau la distanță [13].

Endoscopia digestivă are însă un rol major în tratamentul hemoragiilor din TNE, a obținerii de material pentru examenul histopatologic, precum și pentru tatuarea leziunii, ce facilitează identificarea ei în timpul intervenției chirurgicale.

Colorectale

Epidemiologie

TNE colo-rectale sunt cele mai frecvente TNE digestive, incidența lor crescând de aproximativ 6 ori din 1973 până în 2012 [14]. Ele reprezintă sub 1% din totalitatea cancerelor de colon și rect, și sunt frecvent metastatice la momentul diagnosticului.

Clinic

Au o tendință semnificativă pentru malignizare rapidă. Frecvent sunt asimptomatice și sunt descoperite întâmplător în cadrul unor investigații de rutină.

Când devin simptomatice, se manifestă cel mai frecvent cu durere, scădere în greutate, anemie, mase palpabile abdominale. Tumorile localizate la nivelul colonului drept au o evoluție îndelungată, indoloreă. Ele devin simptomatice tardiv, când determină ocluzia colonului prin dimensiunile lor.

Rolul endoscopiei digestive

Diagnostic

În cazul TNE colonice, de cele mai multe ori tumora depășește 2 cm la diagnostic, iar aproximativ 2/3 din pacienți prezintă metastaze ganglionare sau la distanță. Majoritatea TNE rectale sunt de mici dimensiuni, frecvent sub 1 cm. În cazul localizării rectale, tumorile pot fi caracterizate folosindu-se ecoendoscopia rectală, care facilitează în același timp și prelevarea de biopsii profunde. În cazul leziunilor rectale cu aspect endoscopic și ecoendoscopic caracteristic pentru TNE, dacă este tehnic posibil, se poate efectua rezecția endoscopică și diagnostic pe piesa de rezecție.

Terapeutic

Tumorile mai mici de 1 cm pot fi rezecate endoscopic prin EMR (rezecție endoscopică mucosală) [15]. Pentru tumorile cu dimensiuni între 1 și 2 cm se prefera tehnici mai avansate de rezecție endoscopică, precum disecția submucosală [16], EMR cu incizie circumferențială [17] sau alte proceduri similare [18]. Având în vedere expertiza necesară pentru realizarea acestor tehnici de endoscopie intervențională, precum și riscul de perforație și rezecție incompletă, există adesea o tendință de referire către chirurgie a acestor pacienți. Pentru tumorile de peste 2 cm se preferă rezecția chirurgicală cu chiuraj ganglionar. Decizia de rezecție pentru TNE rectale se stabilește după examinarea atentă a profunzimii și invaziei locale tumorale, cu ajutorul ecoendoscopiei rectale.

Pancreas

Epidemiologie

Tumorile neuroendocrine de pancreas (pNET) reprezintă aproximativ 7% din TNE digestive [19]. Ele se împart în tumori secretante și nesecretante, în funcție de prezența simptomelor clinice date de hipersecreția unui anumit hormon. Ele apar cu următoarea frecvență: insulinom (45%), gastrinom (20%), glucagonom (13%), VIPom (10%), somatostatinom (< 5%) [20].

Clinic

Diagnosticul este clinic, biologic și imagistic. În funcție de hipersecreția unui anumit hormon, prezentarea clinică poate ghida și poate accelera diagnosticul (Tabel 1).

TNE	Hormon/peptid secretat	Semne si simptome	Forme secretante
Insulinom	Insulină	Episoade de hipoglicemie	35-40%
Gastrinom	Gastrină	Ulcere gastrice și duodenale refractare, diaree	16-30%
Glucagonom	Glucagon	Dermatită cu eritem necrotic migrator, diaree, tromboză venoasă profundă	<10%
VIPom	VIP	Diaree apoasă, hipopotasemie	<10%
Somatostatinom	Somatostatină	Simptomatologie nespecifica, diabet zaharat, calculi biliari, steatoree, scădere ponderală	<5%

Tabel 1. Manifestarile clinice ale TNE pancreatice

Rolul endoscopiei

Diagnostic

Metodele imagistice, cu precădere CT și IRM rămân esențiale în diagnosticul pozitiv al pNET. Totuși, un rol deosebit îl are și ecoendoscopia de pancreas - Figura 2a. Ecoendoscopia prezintă o sensibilitate mai mare decât CT/IRM în detecția leziunilor de dimensiuni mici, și permite o mai bună descriere a tumorilor, dimensiunilor, caracteristicilor, a raportului cu vasele sangvine și parenchimul adiacent și a invaziei limfoganglionare locale. În consensul ENETS din 2016, ecoendoscopia este recomandată drept investigația imagistică de elecție în caz de rezultat negativ la alte teste imagistice [21]. Într-un studiu de screening realizat în rândul pacienților asimptomatici dar la risc înalt pentru cancer de pancreas, au fost găsite ecoendoscopice 1.3% TNE pancreatice [22].

Din punct de vedere al structurii, leziunile neuroendocrine pancreatice pot fi solide, chistice sau mixte. TNE solide pancreatice sunt de obicei leziuni hipoecogene, rotunde, bine delimitate. Atunci când au dimensiuni crescute, margini neregulate și sunt izo-hiperecogene, pot sugera caracterul malign. TNE chistice reprezintă o proporție mică din totalul TNE de pancreas.

Ele sunt frecvent simptomatice, sunt dimensional mai mari și frecvent asociate cu sindromul MEN-1.

Un ajutor important pentru orientarea către diagnosticul de TNE în ecoendoendoscopie este utilizarea substanței de contrast. Cel mai frecvent utilizată este SonoVue (Bracco, Milan, Italy). Injectarea substanței de contrast permite evaluarea în timp real a microvascularizației leziunilor focale și astfel permite realizarea diagnosticului diferențial între TNE (leziuni hipervascularare) și adenocarcinomul de pancreas (leziune hipovasculară) [23][24].

Totuși, cel mai mare atu al ecoendoscopiei este posibilitatea de a obține material pentru examenul histopatologic prin tehnici de puncție fin-aspirativă ecoendoscopică (EUS-FNA, endoscopic ultrasound fine needle aspiration) sau biopsie ecoendoscopică (EUS-FNB, endoscopic ultrasound fine needle biopsy). EUS-FNA are o sensibilitate diagnostică de 87% pentru TNE pancreatice [25][26] – Figura 2b.

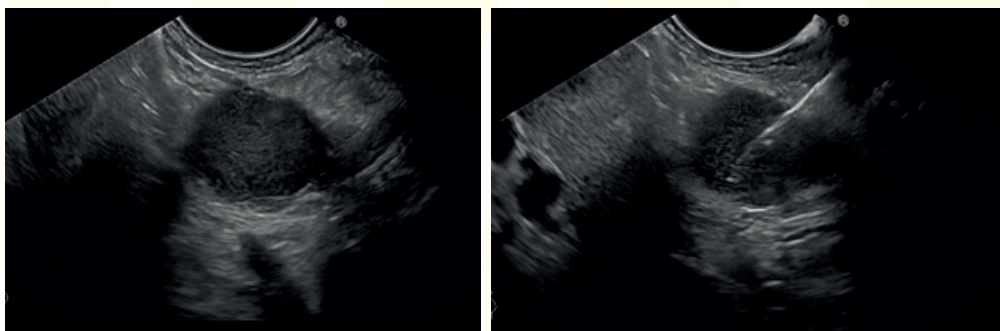


Figura 2a - Ecoendoscopie de pancreas care evidențiază formațiune nodulară hipocogenă la nivelul corpului pancreatic, 2b - Puncție fin aspirativă (FNA) ghidată ecoendoscopic la nivelul leziunii

Terapeutic

Din punct de vedere terapeutic, cu ajutorul ecoendoscopiei se poate realiza tatuarea TNE pancreatice, ce va permite ulterior o mai bună vizualizare intraoperatorie a tumorii și implicit va duce la evitarea rezecțiilor majore. De asemenea, ecoendoscopic se pot realiza și proceduri ablativ locale, cu injectare de alcool sau cu aplicare de radiofrecvență, la pacienții care nu sunt candidați chirurgicali. [27][28][29].

Concluzie

TNE reprezintă o patologie complexă la granița între mai multe specialități - oncologie, endocrinologie, gastroenterologie, pneumologie, iar o atitudine multidisciplinară este indispensabilă pentru managementul lor corect.

Prof. Univ. Dr. Jinga Mariana, Medic Primar Gastroenterologie
Spitalul Universitar de Urgență Militar Central "Dr. Carol Davila" București
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

Dr. Balaban Daniel Vasile, Medic Primar Gastroenterologie
Spitalul Universitar de Urgență Militar Central "Dr. Carol Davila" București
Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București

Dr. Ciochina Marina, Medic Rezident Gastroenterologie
Spitalul Universitar de Urgență Militar Central "Dr. Carol Davila" București

Referințe Bibliografice

Figura 1 - Modificat după: de Mestier L, Deguelte-Lardièrè S, Brixì H, Kianmanesh R, Cadiot G. Tumeurs neuroendocrines digestives [Digestive neuroendocrine tumors]. Rev Med Interne. 2016 Aug;37(8):551-60. French. doi: 10.1016/j.revmed.2016.01.012.

Tabel 1 - Modificat după: Lee DW, Kim MK, Kim HG. Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Clin Endosc. 2017;50(6):537-545. doi:10.5946/ce.2017.131

1.Giannetta E, Guarnotta V, Rota F, de Cicco F, Grillo F, Colao A, Faggiano A; NIKE. A rarity: Neuroendocrine tumor of the esophagus. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 May;137:92-107. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.02.012. Epub 2019 Mar 2. PMID: 31014519.

2. Huang Q, Wu H, Nie L, Shi J, Lebenthal A, Chen J, et al. Primary high-grade neuroendocrine carcinoma of the esophagus: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 42 resection cases. Am J Surg Pathol. 2013;37(4):467-83. Epub 2013/02/22. 10.1097/PAS.0b013e31826d2639

3.Hudson, E., Powell, J., Mukherjee, S., Crosby, T.D., Brewster, A.E., Maughan, T.S., et al., 2007. Small cell oesophageal carcinoma: an institutional experience and review of the literature. Br. J. Cancer 96, 708-711.

4. Lu XJ, Luo JD, Ling Y, et al. Management of small cell carcinoma of esophagus in China. J Gastrointest Surg. 2013;17(7):1181-1187. doi:10.1007/s11605-013-2204-7

5. Massironi S, Sciola V, Spampatti MP, Peracchi M, Conte D. Gastric carcinoids: between underestimation and overtreatment. World J Gastroenterol 2009; 15: 2177-83.

6.Borch K, Skarsgard J, Franzen L, Mardh S, Rehfeld JF. Benign gastric polyps: morphological and functional origin. Dig Dis Sci 2003; 48: 1292-7.



7. Dias AR, Azevedo BC, Alban LBV, et al. GASTRIC NEUROENDOCRINE TUMOR: REVIEW AND UPDATE. *Arq Bras Cir Dig.* 2017;30(2):150-154. doi:10.1590/0102-6720201700020016
8. Pritchard DM. Zollinger-Ellison syndrome still a diagnostic challenge in the 21st century? *Gastroenterology.* 2011;140(5):1380–1383
9. Nock B, Maina T. Tetraamine-coupled peptides and resulting (99m)Tc-radioligands an effective route for receptor-targeted diagnostic imaging of human tumors. *Curr Top Med Chem.* 2012;12(23):2655–2667
10. Yazici C, Boulay BR. Evolving role of the endoscopist in management of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol.* 2017 Jul 21;23(27):4847-4855. doi:10.3748/wjg.v23.i27.4847.
11. Modlin IM, Champaneria MC, Chan AK, Kidd M. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. *Am J Gastroenterol.* 2007 Jul;102(7):1464-73. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01185.
12. Fukami Y, Kurumiya Y, Mizuno K, Sekoguchi E, Kobayashi S, Ito A, Tomida A, Onishi S, Shiotsuki R, Okubo K, Narita M. A 12-mm carcinoid tumor of the minor duodenal papilla with lymph node metastases. *Jpn J Clin Oncol.* 2013 Jan; 43(1):74-7.
13. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, Woltering EA, Jensen RT, Goldsmith SJ, Nutting C, Bushnell DL, Caplin ME, Yao JC, North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas.* 2010 Aug; 39(6):753-66.
14. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao JC. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017 Oct 1;3(10):1335-1342. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589. PMID: 28448665; PMCID: PMC5824320.
15. Choi HH, Kim JS, Cheung DY, Cho YS. Which endoscopic treatment is the best for small rectal carcinoid tumors? *World J Gastrointest Endosc.* 2013 Oct 16; 5(10):487-94.
16. Lee DS, Jeon SW, Park SY, Jung MK, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK. The feasibility of endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumors: comparison with endoscopic mucosal resection. *Endoscopy.* 2010 Aug; 42(8):647-51.
17. Huang J, Lu ZS, Yang YS, Yuan J, Wang XD, Meng JY, Du H, Wang HB. Endoscopic mucosal resection with circumferential incision for treatment of rectal carcinoid tumours. *World J Surg Oncol.* 2014 Jan 28; 12(0):23.
18. Shida T, Aminaka M, Shirai Y, Okimoto K, Tsuruta S, Kita E, Tsuchiya S, Kato K, Takahashi M. Endoscopic submucosal dissection with a ligation device for the treatment of rectal carcinoid tumor. *Endoscopy.* 2012; 44 Suppl 2 UCTN():E4-5.



19. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011 Mar; 40(1):1-18, vii.
20. He L, Deng T, Luo H. Efficacy and safety of endoscopic resection therapies for rectal carcinoid tumors: a meta-analysis. *Yonsei Med J.* 2015 Jan; 56(1):72-81.
21. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G., et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 153–171
22. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology* 2012; 142(4): 796-804.
23. Yamashita Y, Kato J, Ueda K, et al. Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography for pancreatic tumors. *Biomed Res Int* 2015, 491782.
24. Fusaroli P, Spada A, Mancino MG, Caletti G. Contrast harmonic echo-endoscopic ultrasound improves accuracy in diagnosis of solid pancreatic masses. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:629–34.e1-2.
25. Pais SA, Al-Haddad M, Mohamadnejad M et al EUS for pancreatic neuroendocrine tumors: a single-center, 11-year experience. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1185-1193
26. Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta analysis. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 3678–3684
27. Leelasinjaroen P, Manatsathit W, Berri R, Barawi M, Gress FG. Role of preoperative endoscopic ultrasound-guided fine-needle tattooing of a pancreatic head insulinoma. *World J Gastrointest Endosc.* 2014;6:506–509
28. Pai M, Habib N, Senturk H, et al. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation, for pancreatic cystic neoplasms and neuroendocrine tumors. *World J Gastrointest Surg.* 2015;7:52–59.
29. Barthet M, Giovannini M, Lesavre N, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter study. *Endoscopy* 2019; [Epub ahead of print]



TEHNICI DE MEDICINA NUCLEARĂ ÎN MANAGEMENTUL TUMORILOR NEUROENDOCRINE

Tumorile neuroendocrine reprezintă un grup heterogen de neoplazii care derivă din celulele sistemului endocrin. Ele pot avea în corp diferite localizări - tiroidiană, pulmonară sau la nivelul sistemului digestiv.

De obicei medicul specialist îți va indica pentru diagnostic examene complete de laborator și imagistice. Explorările de tip ecografie, tomografie computerizată sau RMN sunt foarte utile pentru identificarea modificărilor anatomice care se produc în corpul nostru. Mai puțin cunoscute dar deosebit de utile sunt însă tehnicile funcționale, de medicină nucleară, care în cazul tumorilor neuroendocrine ajută la stabilirea diagnosticului și a extensiei, dar ne oferă și o informație extrem de prețioasă pentru stabilirea unui plan terapeutic - anume existența receptorilor de somatostatina la nivelul celulelor tumorale.

Majoritatea celulelor neuroendocrine au în comun această expresie celulară de receptori somatostatini. Din acest motiv este posibilă administrarea unor substanțe care mimează structura somatostatinei și atașarea acestor substanțe pe celulele tumorale. Acești analogi de somatostatina pot fi marcați radioactiv cu niște substanțe slab radioactive (care emit cantități mici de radiații).

Radiațiile emise pot fi observate cu ajutorul unor detectori care ne permit practic să "vedem" unde anume se acumulează analogul de somatostatina, deci unde anume se află tumora sau tumorile, dacă sunt mai multe.

Substanțele radioactive utilizate în medicina nucleară diagnostică pot emite radiație gamma sau pozitroni. În funcție de tipul de radiația emisă vom folosi unul sau altul din echipamentele de medicina nucleară - gamma camera SPECT sau instalația PET. Radiațiile gamma sunt detectate cu ajutorul gamma-camerei (SPECT), iar cele care emit pozitroni sunt detectate cu ajutorul sistemelor PET. Echipamentele moderne au încorporat în structură și un tomograf (CT) pentru a permite optimizarea imaginii și localizarea precisă a acumularii radioactive - deci a tumorii. Aceste echipamente sofisticate sunt instalate în laboratoarele de medicina nucleară și poartă numele de SPECT-CT (pentru investigațiile care folosesc radiații gamma) sau PET-CT (pentru substanțele care emit pozitroni).

SPECT-CT pentru detecția receptorilor somatostatini

Pentru tumorile neuroendocrine se pot utiliza două tipuri de substanțe radiofarmaceutice care emit radiații gamma și sunt cuplate cu un analog de receptor somatostatinic:

1. ^{99m}Technețiu-EDDA-HYNIC-TOC - denumire comercială Tektrotyd
2. ¹¹¹Indium-PENTETREOTIDE - denumire comercială OctreoScan

(Da, „octreoscan” este denumirea comercială a substanței marcate cu 111-Indium, nu este denumirea procedurii)

Pe piața din România singurul analog de somatostatină marcat radioactiv este 99m-Technețiu-EDDA-HYNIC-TOC (Tektrotyd)

PET-CT cu 68-Ga-DOTATOC (pentru detecția receptorilor somatostatinici)

Detecția receptorilor somatostatinici se poate face cu analogi de somatostatină marcați cu substanțe radioactive care emit pozitroni. Datorită modului în care este detectată radiația emisă de acești radiotrasori - rezoluția imaginii este superioară, dar și costurile sunt mult mai mari, atât ale echipamentului utilizat cât și ale radiofarmaceuticului.

Se utilizează peptide analogi de somatostatină de tipul DOTA-octreotid, marcate cu 68-Gallium. La momentul publicării acestui ghid în România acest tip de investigație nu se poate efectua, din cauza că nu există pe piața din țara noastră acest tip de radiofarmaceutic

Cum se procedează?

Indiferent de tipul radiofarmaceuticului folosit, pentru orice tip de investigație de medicina nucleară ai nevoie de recomandare de la medicul curant și o programare prealabilă, cu respectarea unor indicații de pregătire care se vor comunica la momentul programării.

După formalitățile de înregistrare vei fi examinat de medicul de medicina nucleară care va dori să știe cât mai multe despre tipul tău de patologie. Acesta e un pas important, deoarece imaginile care se obțin sunt folosite în contextul precis al patologiei tale. Din acest motiv ar fi bine să prezinți medicului principalele detalii legate de boala ta și documente de la internări sau investigații precedente.

Ulterior consultației, o asistentă specializată în Medicina Nucleară îți va administra intravenos substanța radiofarmaceutică. După administrare este necesar să așteptăm un interval de timp până când putem înregistra primele imagini. Achiziția imaginilor are loc la 4 și 24 de ore pentru 111-Indiu, la 2-4 ore pentru 99mTc-Tektrotyd, sau la 1 ora în cazul PET. În funcție de situația ta particulară, medicul specialist de medicina nucleară poate indica efectuarea de achiziții de imagini la alte intervale de timp.

Trebuie întotdeauna să avem în vedere că sensibilitatea investigației radionuclidice depinde de tipul histologic, de dimensiune, de densitatea receptorilor somatostatinici și de localizarea tumorii. Adică pot exista rezultate negative în situația în care tumora nu prezintă un număr suficient de receptori, sau - mai rar - are o localizare particulară, într-o zonă care prezintă în mod normal acumularea acestui farmaceutic.

Efecte adverse?

Nu s-au înregistrat efecte adverse la substanțele folosite pentru detecția receptorilor somatostatini.

Procedura este însă destul de laborioasă și de durată, cu intervale de așteptare destul de mari, dar cred că nu te va deranja prea tare dacă acest lucru îți este cunoscut din timp.

Precauții și contraindicații

Sarcina reprezintă contraindicație absolută pentru efectuarea oricărei investigații de medicină nucleară. Pentru femeile care alăptează se va discuta dacă potențialul beneficiu al examinării depășește riscul pe care aceasta l-ar putea implica.

PET-CT cu 18-F-Fluorodeoxiglucoză (FDG)

În unele cazuri de tumori neuroendocrine se poate indica și efectuarea de PET-CT cu 18F-FDG. Această investigație se bazează tot pe detecția de pozitroni, dar radiofarmaceuticul administrat este o glucoză radiomarcată. Ca atare acesta se va acumula în cantități mai mari acolo unde există un consum mai mare de glucoză (indiferent de numărul de receptori de somatostatină). Adică o tumoră care prezintă fixare crescută a 68-Ga-DOTATOC (deci receptori de somatostatină), poate prezenta o fixare redusă a glucozei, sau chiar absentă. Nu înseamnă că FDG este o investigație „mai proastă”, pentru că n-a „vazut” tumora. Tumora se vede de obicei la investigațiile care ne arată anatomia (CT, IRM). Radiofarmaceuticele le administrăm ca să vedem dacă tumora are sau nu receptori sau dacă are sau nu consum de glucoză. Aceasta înseamnă în fapt că și o examinare negativă ar putea aduce informații valoroase despre metabolismul celulelor tumorale și poate ghida medicul curant în terapia administrată.

TRATAMENTUL RADIONUCLIDIC AL TUMORILOR NEUROENDOCRINE

În anumite situații analogii de somatostatină pot fi marcați cu substanțe radioactive cu energie mai puternică. Acestea se fixează - ca și cele de diagnostic - la locul unde există celule tumorale de tip neuroendocrin, cu receptori somatostatini de suprafață. După fixare, energia mare permite distrugerea țesutului tumoral. O proprietate foarte importantă a radiației emisă de aceste substanțe este faptul că au un parcurs mic, de câțiva milimetri. Din acest motiv efectul se va produce doar în celulele tumorale cu influențarea minimă a țesuturilor înconjuratoare.

Se folosesc tot analogi de tip DOTA, dar marcați cu substanțe radioactive emițătoare de radiație beta, cum ar fi 177-Lutetium.



Administrarea acestui tratament este condiționată de un examen pozitiv la explorarea de diagnostic - adică evidențierea de zone hiperfixante corespunzătoare exprimării receptorilor somatostatini. Dacă acești receptori există pe suprafața celulelor, atunci se va putea administra același analog de receptor somatostatinic, marcat însă cu un izotop cu proprietăți terapeutice - ^{177}Lu -DOTA. Procedura se numește „Theragnostic” - terapie și diagnostic cu același agent (analogul de somatostatină) dar marcat diferit, cu izotop de diagnostic sau terapeutic.

Administrarea acestui tratament se face în laboratorul de medicină nucleară. La ora actuală acești agenți terapeutici nu sunt disponibili în România.

Dr. Raluca Mititelu

Medic Primar Medicină Nucleară, Doctor în Medicină
Spitalul Universitar de Urgență Militar Central București
Președinte, Societatea Română de Medicină Nucleară și Imagistică
Moleculară
Membru al comitetului de conducere al Asociației Mondiale de terapie
radionuclidică (WARMTH)



ANATOMIA PATOLOGICĂ A NEOPLASMELOR NEUROENDOCRINE

Diagnosticul anatomopatologic al NEN implică studiul etiopatogeniei bolii prin analiza modificărilor **morfologice și moleculare** ale celulelor tumorale și utilizarea datelor obținute pentru a transforma un diagnostic **în informații prognostice și terapeutice**.

NEN reprezintă proliferări de celule tumorale capabile să sintetizeze neuropeptide. Din punct de vedere clinic pot fi tumori *funcționale/secretante* sau *nonfuncționale/nonsecretante (mute clinic)* și au localizare variată.

Clasificare NEN- în clasificarea WHO 2019 este importantă diferențierea între tumorile neuroendocrine bine diferențiate (NET G1, G2 și G3) și carcinoamele neuroendocrine slab diferențiate (NEC). NET și NEC, din punct de vedere imunohistochimic, exprimă markeri neuroendocrini, însă sunt diferite din punct de vedere genetic și molecular.

NET sunt gradate G1, G2 și G3 în funcție de activitatea proliferativă a celulelor tumorale, cuantificată prin numărul de mitoze și indexul de proliferare ki67. NET sunt tumori bine diferențiate clasificate în: G1 low-grade (cu grad scăzut de malignitate), G2 intermediate-grade (cu grad intermediar de malignitate) și G3 high-grade (cu grad înalt de malignitate). NET prezintă frecvent aspecte de progresie tumorală de la G1 la G2 sau G3, fie în cadrul aceleasi tumori fie în metastaze tumorale. NET asociază frecvent mutații MEN1, DAXX și ATRX.

NEC sunt considerate prin definiție tumori cu grad înalt de malignitate (high-grade) și se împart în NEC cu celulă mică (SCNEC) și NEC cu celulă mare (LCNEC). NEC nu se dezvoltă în asociere cu NET, în schimb au ca și leziuni precursoare (ex. displazia scuamoasă) modificări care pot să ducă la apariția de carcinoame non-neuroendocrine. NEC asociază frecvent mutații TP53, RB1.

NEC se pot asocia cu carcinoame non-neuroendocrine și formează neoplasme mixte neuroendocrine și non-neuroendocrine (MiNEN), fiecare din cele 2 componente fiind prezente în quantum de cel puțin 30%. Foarte rar se pot asocia NET cu carcinoame non-neuroendocrine.

Panel de anticorpi folosiți pentru imunohistochimie (IHC):

- **Chromogranina A** - granule secretorii
- **Synaptofizina** - vezicule sinaptice
- Enolaza neuron specifică (NSE) - citosol
- **CD56**, Leu7 - molecule de adeziune
- **Ki67-marker de proliferare**

- **Receptorii de somatostatina (SSTR):** SSTR2 și SSTR5
- Alți anticorpi folosiți: Insulina, Gastrina, Glucagon, Calcitonina, TTF1, CDX2, MIC2, VIP, EGFR, VEGFR

NET G1-histopatologic și IHC

- Celule tumorale cu minime/moderate atipii
- Necroză absentă
- Dimensiuni variabile
- Pattern tubulo-glandular, trabecular, alveolar, insular
- Metastaze limfoganglionare prezente/absente
- Mitoze izolate: < 2 mitoze/ 2mm^2
- Ki67 $< 3\%$
- IHC: Chromogranin A, Synapto, NSE

NET G2-histopatologic și IHC

- Celule tumorale cu moderate atipii
- Necroză prezentă
- Dimensiuni variabile
- Pattern insular, trabecular, alveolar
- Metastaze limfoganglionare prezente
- Mitoze: 2-20 mitoze/ 2mm^2
- Ki67 3-20%
- IHC: Chromogranin A, Synapto, NSE

NET G3-histopatologic și IHC

- Celule tumorale cu moderate/marcate atipii
- Necroză prezentă
- Dimensiuni variabile
- Pattern insular, trabecular, solid
- Metastaze limfoganglionare prezente
- Mitoze: > 20 mitoze/ 2mm^2
- Ki67 $> 20\%$
- IHC: Chromogranin A, Synapto, NSE

NEC-histopatologic și IHC

- Celulele tumorale cu dimensiuni variabile: talie **mică, mare** sau **intermediară**
- Moderat sau marcat pleomorfism
- Necroză prezentă
- Dimensiuni crescute, aspect infiltrativ sau exofitic
- Pattern difuz, solid
- Metastaze frecvente limfoganglionare, parenchimotoase, osoase
- Mitoze numeroase: > 20 mitoze/ 2mm^2

- Ki67 > 20%
- IHC: Chromogranin A, Synapto, NSE, TTF1, **CD56**

MiNEN - Neoplasm mixt neuroendocrin și non-neuroendocrin - histopatologic și IHC

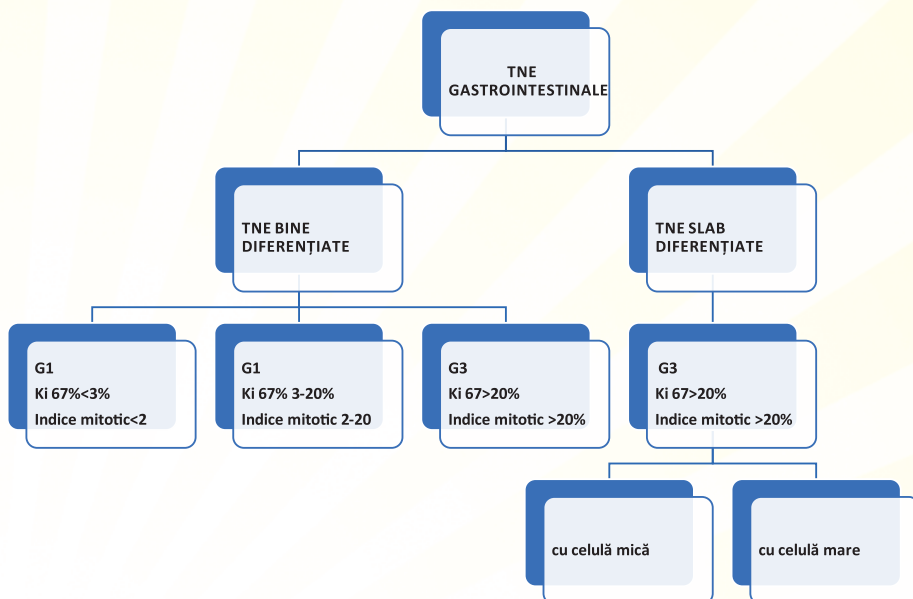
- Neoplasm mixt: frecvent asociere adenocarcinom cu NEC
- Componente: fiecare în cuantum de cel puțin 30% (prin convenție)
- Gradingul se face pe fiecare component în parte
- De obicei comportament biologic agresiv: diferențiere, grad și ki67, variabile
- Imunofenotip mixt neuroendocrin și non-neuroendocrin

Expresia receptorilor de somatostatină (SSTR) în NEN:

- S-au identificat 5 subtipuri de SSTR-cele mai frecvent întâlnite subtipuri fiind *SSTR2* și *SSTR5*
- *SSTR* pot media efectele antiproliferative ale somatostatinei și analogilor de somatostatină

Analogii de somatostatină sunt utilizați în terapia NEN având proprietăți antitumorale mediate de către SSTR, de la suprafața celulelor tumorale.

Dr. Dana Cristina Terzea, Medic Primar Anatomie Patologică
Institutul Național de Endocrinologie "C. I. Parhon" București



TNE PULMONARE

Grad scăzut

Grad intermediar

Grad înalt

Carcinoid tipic
Ki 67 până la 5%*
Indice mitotic <2
fără necroză

Carcinoid atipic
Ki 67 până la 20%*
Indice mitotic 2-20
necroze focale

Carcinom pulmonar
cu celulă mică
Ki 67 50-100%*
Indice mitotic >10
necroză extensivă

Carcinom pulmonar
cu celulă mare
Ki 67 40-80%*
Indice mitotic >10
necroză extensivă



PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TUMORILE NEUROENDOCRINE H006-DCI

Clasificare OMS a tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice (2010) (Bosman FT, Cameiro F, Hruban RH, Thelse ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2010), recunoaște următoarele categorii de TNE:

1. Tumori neuroendocrine, NET G1 (Ki 67 < 2%)
2. Tumori neuroendocrine, NET G2 (Ki 67 3-20%)
3. Carcinoame neuroendocrine, NEC (cu celule mici sau cu celule mari) (Ki 67 > 20%)
4. Carcinoame mixte adeno-neuroendocrine, MANEC
5. Leziuni hiperplazice și preneoplazice – leziuni “tumor-like

Grading-ul tumoral, pe baza indicelui de proliferare Ki-67, propus de ENETS (Rindi G, et al. Virchows Arch. 2006; 449:395-401):

Grading propus pentru TNE		
Grad	Numar mitotic (10 HPF*)	Indicele Ki-67 (%)
G1	< 2	≤ 2
G2	2-20	3-20
G3	> 20	> 20

* HPF-high power field = 2 mm², cel puțin 40 câmpuri evaluate în zona cu cea mai mare densitate de mitoze

Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecția chirurgicală a tumorii primitive, terapia cu analogi de somatostatin, imunoterapia (ex interferon), chimioterapia, radioterapia țintită pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucția prin radiofrecvență, rezecția chirurgicală), precum și terapii biologice: inhibitorii de mTOR și inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.



Rezeecția chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumoră este localizată. Tratamentul cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficace în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid și cu efect recent dovedit în reducerea volumului tumoral (Octreotid, studiul PROMID), în cazul TNE G1 și G2, de ansa mijlocie, care au progresat. Profilul de siguranță al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate; exista însă și cazuri rezistente la tratament.

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

1. Examenul histopatologic cu imunohistochimie este mandator. Imunohistochimie pozitivă pentru markerii pan-neuroendocrini: cromogranina A și sinaptofizina. Enolaza specific neuronală (NSE) și CD56 sunt adesea pozitivi în TNE-GEP, dar fără a fi specifici acestei entități tumorale. Obligatoriu pentru încadrarea diagnostică și stabilirea gradului tumoral este indexul de proliferare Ki-67.

În cazuri selecționate imunohistochimia specifică pentru hormoni: serotonina, gastrina, insulina, glucagon, VIP, precum și pentru receptorii de somatostatina.

2. Imagistica

Metodele imagistice tradiționale pot evidenția o tumoră primară sau metastatică, fără a putea preciza însă natura neuroendocrină: radiografia toracică, ecografia abdominală, endoscopia digestivă, superioară sau inferioară, scintigrafia osoasă cu tehnegiu (dacă exista simptomatologie specifică).

Metodele imagistice pentru determinarea extinderii bolii sunt: TC torace, abdomen și pelvis, RMN, echoendoscopia digestivă, bronhoscopia, scintigrama osoasă.

Metode cu specificitate mai mare sunt: scintigrafia receptorilor de somatostatina - Octreoscan, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trăsori selectivi cum ar fi ^{11}C -5HTP sau ^{68}Ga Galium. PET-CT cu ^{18}F FDG este utilă uneori în identificarea TNE slab diferențiate, anaplazice.

3. Criterii biochimice umorale

Markerii umorali biochimici relevanți: cromogranina A, care reprezintă un marker general de TNE. La tumorile G3 cromogranina A poate fi adesea normală, dar enolaza specific neuronală poate fi utilă ca marker general de TNE. Pentru tumorile carcinoidice (de intestin subtire) se recomandă măsurarea 5-HIAA, serotoninei și a cromograninei A.

Markeri umorali specifici pentru diverse tipuri de tumori neuroendocrine: gastrină, insulină, glucagon, ACTH like, VIP, calcitonina, normetanefrine/metanefrine.

4. Clinica

1. Sindromul carcinoid (flush, diaree, obstrucție bronșică, cianoză cutanată)

2. Alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucție intestinală, sindrom Cushing, acromegalie)

3. Asimptomatic

Diagnosticul pozitiv de TNE se stabilește pe baza:

1. Diagnostic histopatologic de TNE cu imunohistochimie pozitivă pentru diagnosticul de TNE și permit o clasificare corelată cu răspunsul la terapie și cu prognosticul bolii.

2. Confirmare imagistică a tumorii primare și/sau a metastazelor (diagnostic CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET-CT cu radiotrasori specifici.

3. Niveluri crescute de cromogranina A și/sau serotonina și acid 5 hidroxi-indol acetic (5-HIAA) cu semnificație clinică, susțin diagnosticul de TNE funcțională. Nivel crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor parafoliculare C tiroidiene sau paraneoplazici, în cazuri selectionate.

Atragem atenția asupra posibilelor cauze de rezultate fals pozitive ale dozării de cromogranina A (medicamente: inhibitori de pompa protonică, antagoniști de receptori H₂, insuficiență renală, HTA, insuficiență cardiacă, ciroza hepatică, hepatită cronică, pancreatită, gastrită atrofică cronică, sd. de colon iritabil, artrita reumatoidă, BPOC, hipertiroidism, diferite adenocarcinoame, etc).

4. Tumori neuroendocrine cu secreții hormonale specifice. Teste diagnostice specifice se aplică pentru insulinoame, gastrinoame, feocromocitoame, carcinoame medulare tiroidiene, cu evidențierea hormonului produs în exces în sânge (prin imunodozari) sau în țesutul tumoral (imunohistochimic).

Metode terapeutice:

1. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională sau citoreducțională în boala avansată/metastatică

2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablație prin radiofrecvența (RFA), radioterapie internă selectivă (SIRT)

3. Tratamentul medical cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid), ca terapie de primă linie în TNE G1 și G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, funcționale sau nefuncționale. TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ), la care la un bilanț imagistic de urmărire se constată creșterea tumorii, apariția recidivei locoregionale sau a metastazelor.

Nu există încă nici o indicație de folosire a analogilor de somatostatina cu scop adjuvant în TNE G1 sau G2, indiferent de localizarea tumorii primare sau pentru tratamentul posibilelor metastaze microscopice (ESMO 2012).

4. Chimioterapia sistemică

5. Radioterapia externă pentru metastazele osoase și cerebrale.
6. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-octreotid, Ytriu⁹⁰-DOTATOC și Lutetiu¹⁷⁷-DOTA-octreotat
7. Tratament medical imunologic cu Interferon

Protocol de tratament

I. Principii

1. Rezecția chirurgicală radicală sau citoreducțională a tumorii primare și metastazelor este indicația primară, utilă în orice moment al evoluției bolii.
2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferențiate, anaplazice, dar și pentru TNE pancreatice G1, G2 metastazate. Se poate asocia cu analogi de somatostatină, dacă prezintă elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatina devin terapie adjuvantă.
3. Tratamentul cu analogi de somatostatină controlează eficient simptomatologia clinică și nivelul seric de hormoni. Studiul PROMID a arătat reducerea volumului tumoral cu Octreotid 30 mg la 4 săptămâni în TNE G1 și G2, de ansa mijlocie care au progresat.
4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină (PRRT) este disponibilă în prezent doar în centre europene de referință.
5. Tratamentul medical imunologic cu Interferon.

II. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină:

Diagnostic histopatologic de tumoră neuroendocrină G1/G2, cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A, sinaptofizină, +/- NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67, funcțională sau nefuncțională, cu tumoră prezența sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator.

Prezența elementelor clinice de sindrom carcinoid și unul dintre markerii serici crescuți (cromogranina A +/- serotonina serică sau 5-HIAA urinar). Tumoră neuroendocrină slab diferențiată, TNE G3, cu condiția să fie însoțită de elemente clinice de sindrom carcinoid și confirmate de un marker seric cu nivel crescut. Tumorile neuroendocrine diferențiate, funcționale, cu secreții hormonale specifice (gastrina, insulina, catecolamine, ACTH like, calcitonina) care pe lângă tratamentul specific acestor tumori (în funcție de hormonul secretat și imunohistochimia specifică), vor necesita și o corecție a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatina demonstrați în masa tumorală.

III. Criterii de urmărire terapeutică

- a) simptomatologie clinică de sindrom carcinoid
- b) markeri serici: cromogranina A, serotonina, 5-HIAA
- c) evaluarea volumului tumoral

Prima evaluare se efectuează după 3 luni de tratament, apoi la 6 luni de tratament. Orice mărire a dozei de tratament (în limitele permise de protocol) necesită reevaluare la 3 luni.

Rezultatele evaluării:

- a) ameliorarea/controlarea simptomatologiei clinice
- b) scăderea concentrațiilor plasmatice ale markerilor hormonal
- c) stabilizarea/reducerea volumului tumoral, evaluat imagistic justifică menținerea aceleiași doze. În caz contrar se recomandă creșterea dozei, în limitele prevăzute de protocol.

IV. Posologie

- Octreotid (forme cu eliberare prelungită-LAR) 20 sau 30 mg i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), cu posibilitatea creșterii dozei până la maxim 60 mg/lună.
- Doza inițială este 20 mg, im. la fiecare 4 săptămâni.
- Pentru efectul anti-proliferativ doza inițială recomandată este de 30 mg la fiecare 4 sapt.

- Lanreotid

- Lanreotid PR – 30 mg i.m. la 14 zile, cu posibilitatea creșterii dozei la maxim 30 mg i.m. la 7 zile

Doza inițială este de 30 mg Lanreotid PR, im la fiecare 14 zile. În condițiile unui răspuns nesatisfăcător la evaluarea de 3 luni post-terapie, se poate trece la administrarea de Lanreotid Autogel 120 mg la 28 de zile

- Lanreotid Autogel 120 mg – soluție injectabilă subcutan profund în regiunea gluteală, cu eliberare prelungită, conține acetat de lanreotida, asigurând injectarea s.c. a 120 mg lanreotidă. Doza inițială recomandată este de 60 - 120 mg s.c. lanreotida administrată la interval 28 de zile.

Ținând cont de variabilitatea sensibilității tumorilor la analogii de somatostatina, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecții test de analogi de somatostatina cu acțiune scurtă (Octreotid 100 μg x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumoră carcinoidă, secreții tumorale) și toleranța.

Doza inițială este de o injecție de Lanreotid PR 30 mg im la fiecare 14 zile sau Octreotid LAR 20 mg, im. odata pe luna. Doza maximă de Octreotid LAR este de 60 mg/lună, iar de Lanreotid autogel 120 mg/lună.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supravegherea medicului de familie sau a medicului prescriptor, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.



V. Monitorizarea tratamentului

Se face într-o clinică universitară de către medicul curant endocrinolog, oncolog sau gastroenterolog. Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Național de Tumori Endocrine de la Institutul National de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătății, din momentul în care acesta va deveni funcțional.

Perioadele de timp la care se face monitorizarea:

- după trei luni de tratament cu un analog de somatostatina la doza recomandată de medicul curant
- dacă se menține controlul terapeutic, cel puțin satisfăcător, cu preparatul și doza recomandată anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament
- dacă preparatul și doza recomandată de medicul curant nu este eficientă la 3 luni, se poate recomanda creșterea dozei, dar nu peste doza maximă recomandată în protocol, cu reevaluare după alte 3 luni

VI. «abrogat»

VII. Criterii de întrerupere a terapiei

- progresia bolii, evidentiată imagistic, dar în absența simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid
- apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor
- lipsa de complianță la tratament și monitorizare
- decesul pacientului

VIII. PRESCRIPTORI

medicii endocrinologi și/sau oncologi și/sau gastroenterologi.

Material realizat conform Anexei la Ordinul Ministrului Sănătății și a Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr.461/477/2010 privind modificarea Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în lista, de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate aprobată de Hotărârea de Guvern nr.720/2008 publicate în Monitorul Oficial.

Virgil Goran - Președinte "Asociația Pacienților cu Tumori Neuroendocrine din România"



ACCESUL LA MEDICAȚIE ȘI ÎNGRIJIRE A PACIENȚILOR DIN ROMÂNIA

1. EVALUAREA TEHNOLOGIILOR MEDICALE (HTA)

Evaluarea tehnologiilor medicale este evaluarea sistematică a proprietăților și efectelor unei tehnologii medicale, abordând efecte directe și intenționate, precum și consecințele sale și vizând informarea procesului de luare a deciziilor privind tehnologiile medicale.

Categoriile de tehnologii medicale supuse evaluării

- a) Medicamente convenționale și biologice
- b) Aparate, echipamente și consumabile; stimulatoare cardiace, CT-uri, teste de diagnosticare
- c) Proceduri medicale și chirurgicale; psihoterapia, angiografia coronariană etc.
- d) Sisteme de asistență; registre electronice, telemedicină, înregistrarea electronică a pacientului, bănci de sânge.
- e) Sisteme organizaționale și manageriale; plata pe serviciul medical, plata pe zi de spitalizare, etc.

Evaluarea tehnologiilor medicale în România

Evaluarea tehnologiilor medicale în România se realizează de către Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor medicale (ANMDM), instituție subordonată Ministerului Sănătății.

Durata totală pentru includerea unui medicament pe lista de compensate este de aproximativ 341 zile (din care evaluarea ANMDM 90 de zile), negocierea contractelor cost volum/cost volum - rezultat: 192 zile, elaborarea și publicarea Hotărârii de Guvern: 59 zile fără să se țină cont de eventualele contestații administrative și judiciare, suplimentar se mai adaugă un termen prealabil de 210 zile pentru obținerea autorizației de punere pe piață.

Art. 6 (1) din Directiva 89/105 a Comunității Economice Europene stabilește ca deciziile autorităților naționale privind includerea unor medicamente pe lista medicamentelor cuprinse în sistemul de asigurări de sănătate (lista medicamentelor compensate) se adoptă în termen de 90 zile de la primirea cererilor și poate fi prelungit până la maximum 180 zile. Curtea de Justiție a Uniunii Europene a stabilit un termen de 90/180 zile obligatoriu. Dacă însumăm toate termenele din legislația românească vedem că termenul obligatoriu de 90/180 de zile prevăzut de directive este depășit cu mult.



2. Asistența medicală transfrontalieră (Cross-Border Healthcare)

Reglementările la nivel European sunt: Regulamentul nr.883/2004, Regulamentul nr.988/2009 privind coordonarea sistemelor de securitate socială, Directiva 2011/24/UE privind aplicarea drepturilor pacienților în cadrul asistenței medicale transfrontaliere, și Ordinul 50/2004.

Situațiile prevăzute sunt: servicii medicale devenite necesare, tratamentul planificat, servicii medicale acordate persoanelor care au reședința pe teritoriul altui stat membru. Serviciile medicale devenite necesare se acordă pe baza cardului European de sănătate, persoanelor asigurate care se află în ședere temporară pe teritoriul unui alt stat membru.

Tratamentul planificat se acordă persoanelor asigurate din România care se deplasează pe teritoriul unui alt stat membru UE în scopul beneficierii de servicii medicale cu “autorizație prealabilă” pe baza Formularului S2. Tratamentul respectiv se află printre prestațiile prevăzute de legislația statului membru pe teritoriul căruia este rezidentă persoana în cauză.

Prin întocmirea documentației necesare și eliberării Formularului S2, serviciile medicale din statul UE se vor deconta integral de CNAS; dacă s-a solicitat și nu s-a acordat Formularul S2, serviciile medicale se achită de pacient și apoi se pot deconta de către CNAS doar dacă sunt incluse în pachetul de bază și la prețurile din România.

Seviciile medicale acordate persoanelor care au reședința pe teritoriul altui stat membru UE se acordă persoanelor din România pe baza Formularului S1.

Directiva 2011/24/UE se referă la informarea pacienților cu privire la asistența medicală transfrontalieră despre furnizori, drepturile pacienților, standard care în România funcționează pe lângă CNAS, rețelele europene de referință, boli rare și cooperarea privind evaluarea tehnologiilor medicale.

Ordinul nr.50/2004 nu este restricționat de alte reglementari UE și se aplică “numai pentru afecțiunile care nu se pot trata în țară”, care are următoarele proceduri:

- cererea se depune la Direcția de Sănătate Publică Județeană, dosar medical /evaluare de către comisiile zonale București, Cluj Napoca, Târgu Mureș, Craiova, se aprobă de către o comisie a Ministerului Sănătății, iar ulterior plata se face către furnizorul de servicii medicale din străinătate (este interzisă finanțarea retroactivă fără aprobarea prealabilă a Ministerului Sănătății).

3. STUDIILE CLINICE

Sunt proiecte de cercetare la care participă voluntari, făcute pentru a răspunde la întrebări legate de efectele unui medicament sau vaccin sau cu scopul de a vedea dacă o boală răspunde sau nu la tratamentul deja existent. Studiile



clinice pot fi sponsorizate de companiile farmaceutice, de unele departamente ce țin de Ministerul Sănătății; acestea se fac în centrele medicale pentru studii clinice, universități, clinici private, spitale care sunt autorizate și verificate de către ANMDM.

Există două tipuri de studii clinice: intervenționale, în care participanții primesc un tratament specific, conform planului de cercetare și observaționale ce evaluează anumite aspect ce țin de sănătatea grupurilor de participanți, fără a administra medicamente.

Fazele studiilor clinice:

Studiile de fază I - Cercetătorii testează un medicament nou într-un grup restrâns de oameni pentru prima dată. Cercetătorii evaluează siguranța tratamentului și identifică efectele secundare. Oamenii care participă la aceste studii sunt fie voluntari sănătoși, fie pacienți.

Studiile de fază II - Medicamentul nou este administrat unui grup mai mare de oameni, pacienți, pentru a verifica dacă este eficient și pentru a-i evalua efectele.

Studiile de fază III - Medicamentul nou este administrat unor grupuri mai mari de oameni. Cercetătorii confirmă eficiența, notează inclusiv efectele adverse, dacă există, și îl compară cu alte tratamente utilizate și colectează informații ce vor permite medicamentului sau tratamentului să fie utilizat în siguranță.

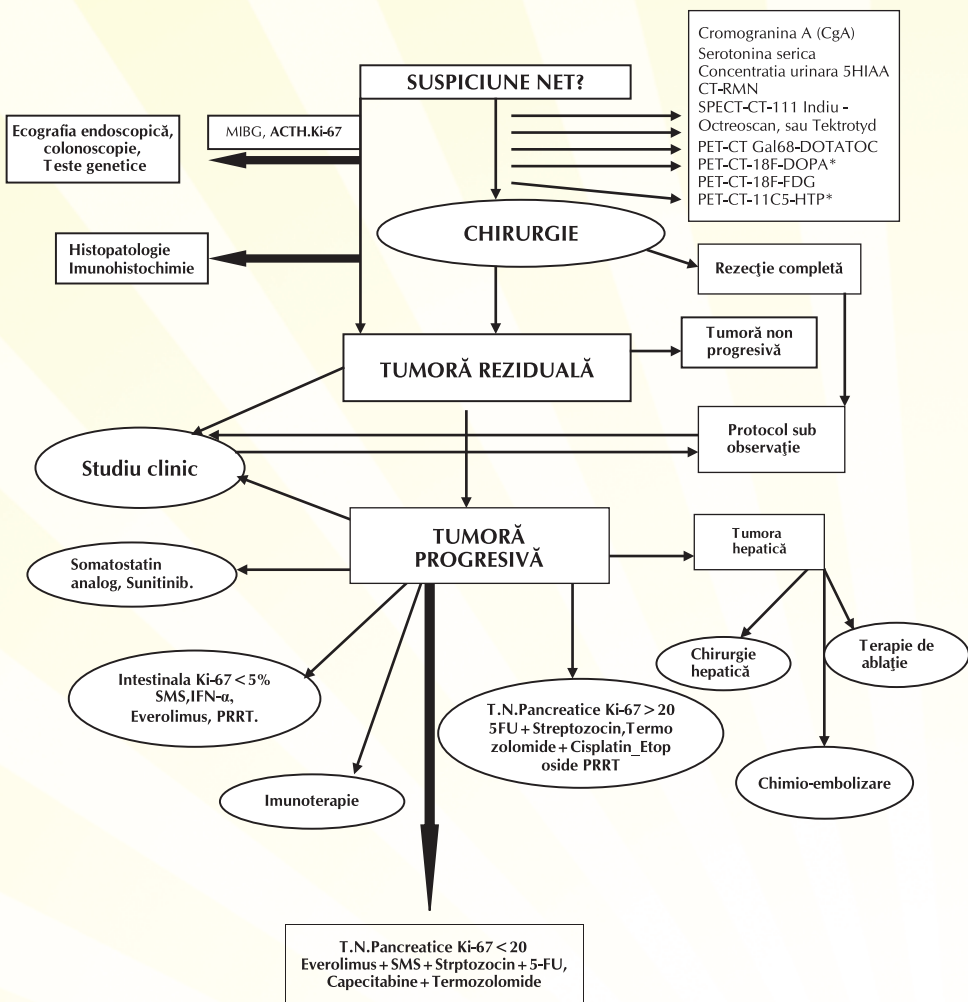
Studiile de fază IV - Sunt studii care se desfășoară după ce medicamentul apare pe piață, după ce tratamentul a fost autorizat de către Agenția Medicamentului (ANMDM), furnizează mai multe informații despre tratament, riscuri, beneficii și cel mai bun mod de utilizare.

În România, perioada de aprobare a studiilor clinice este de aproximativ 25 săptămâni cu perioadă medie crescând de la 161 zile în 2013, la 175 zile în 2015, fiind de trei ori mai mare decât perioada prevăzută în cadrul reglementărilor Europene. În Ungaria durează aproximativ 9 săptămâni, în Cehia, Ucraina și Lituania aprox. 11 săptămâni.

Virgil Goran - Președinte "Asociația Pacienților cu Tumori Neuroendocrine din România"



ALGORITM PENTRU INVESTIGAȚII ȘI TRATAMENT A TUMORILOR NEUROENDOCRINE



Legendă

SMS - analog sandostatin; PRRT - peptidreceptor radiotherapy;
5FU-5 - fluorouracil; IFN - interferon α

A. Centre medicale din România pentru investigații și tratament pentru tumorile Neuroendocrine

Institutul Național de Endocrinologie C.I. Parhon

B-dul Aviatorilor nr.34-36

Sector 1, București

Cod 011863

Tel. +40213172041

Fax. +40213170607

e-mail: contact@parhon.ro

Institutul Oncologic Alex. Trestioreanu

Șoseaua Fundeni nr.252

Sector 2, București

Tel. +402122710000

Fax. +402122710001

e-mail: secretariat@iob.ro

Spitalul Universitar de Urgență ELIAS

Bd. Mărăști nr.17

Cod 011461

Tel. +40213161600

Fax. +40213161602

e-mail: spitalelias@gmail.com

Spitalul Clinic Județean de Urgență SFÂNTU SPIRIDON Iași

B-dul Independenței nr 1, Iași

Cod 700111

Tel. +40232240822

Fax. +40232217781

e-mail: spspiridon@hih.ro

Institutul Oncologic Prof. Dr. Ion Chiricuță Cluj Napoca

Str. Republici nr.36

Cod 400015

Tel. +40264598362

Fax. +40264450753

e-mail: office@iocn.ro

Spitalul Clinic Județean Tg. Mureș

P-ța Bernady Gyorgy nr.6

Cod 540072

Tel. +40265230000

Fax. +40265230001

e-mail: secretariat@spitaljudetean

Sitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

Str. Clinicilor nr. 35

Tel. +40264595236

Fax. +49264596085

e-mail: secretariat@sci-cj.rdsdj.ro

Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara

Secția Endocrinologie

B-dul. Iosif Bulbuca nr.10

Cod 300736

Tel. +40256463015

Fax. +40256463491

e-mail: endocrinologie@hosptm.ro



B. Centre Medicale din străinătate

Erasmus University Medical Centre

s'Gravendijkwal nr.230
Department of Nuclear Medicine
3015 CE Rotterdam
Phone number +31-10-7035963
Fax. numar +31-10-7033737
e-mail: lu-nurses@erasmusmc.nl
The Netherlands

Universitatsspital Basel

Endokrine Dianostik
und Radoionuklidtherapie
Petersgraben 4
CH-4031
Tel. +41612654704
Fax. +41612654925
e-mail: bavis@uhbs.ch
Elveția

Zentralklinik Bad Berka GmbH

Robert-Khok-Alle 9
99437 Bad Berka
Tel. +49364585-2200
Fax. +49364585-3515
e-mail: info@rpbaum.de
Germania

Uppsala University Hospital

A'kademiska sjukhuset; SE-75185
Cod-2324000024
e-post: registrator.1@akademiska.se
Tel. +4618508127
Fax. +46186110000
Suedia

European Institute of Oncology Milano

Via Ripamonti 435-20141
Tel. +390257489404
Fax. +390257489370
Italia

Universitätsklinik für Nuclearmedizin Innsbruck

Klinikdirektorin Frau
Univ. Prof. Dr. Irene Virgolini
www.nuklearmedizin-innsbruck.com
+43 512 0505422651
e-mail: nuklearmedizin@i-med.ac.at

Centru Clinic Medicina Nucleara Kragujevac

Str.Zmaj Jovana nr. 30-34.
www.Ke-Kg.rs
Tel. +381(0)34.50.50.03
e-mail: nuklearna@medf.kg.ac.rs
Serbia

Hadassah-Hebrew University Medical Center Ein Kerem, Jerusalem

**Neuroendocrine Tumor Unit |
ENETS Center of Excellence
Endocrinology & Metabolism
Department Division of Medicine**
P.O.B. 12000, Israel 91120
Tel. +972-2-6776342
www.hadassah.org.it
Israel









“Când auzi zgomot de copite, uneori, gândește-te la zebre”

*Persoanele fizice și juridice care vor să sponsorizeze
pot face donații în contul asociației:*

RO83BRDE445SVO8119334450

Agenția TITULESCU





APTNR

ASOCIAȚIA PACIENȚILOR CU TUMORI NEUROENDOCRINE DIN ROMÂNIA

www.aptnr.ro

Bld. General Gheorghe Magheru, nr. 29, ap. 24A,
cod 010325 Sector 1, București

Persoane de contact:

Goran Virgil, Președinte APTNR

Tel: (004) 031 10 70 421, mobil: 0744 504 619

E-mail: virgil_goran@yahoo.com

Prof. Dr. Cătălina Poiană, Medic primar endocrinolog

E-mail: endoparhon@gmail.com

Gologan Violeta, Secretar

Tel: 0741 129 806

E-mail: violetagologan@yahoo.com

Realizat cu sprijinul financiar:

