



APTNR

**ASOCIAȚIA PACIENȚILOR CU TUMORI
NEUROENDOCRINE DIN ROMÂNIA**



**CANCERELE RARE
TUMORI NEUROENDOCRINE**

- O broșură pentru pacienți -

Sănătatea

este un cuvânt mare.

Ea cuprinde nu doar

corpul, mintea și
spiritul, ci și
perspectiva unui om.”

James H. West

CUPRINS:

- cuvânt introductiv
- obiectivele asociației
- clasificare TNE
- diagnosticare
- tratament
- studiu de caz
- clinici medicale
- octreoscan în România
- imagini asociație



CUVÂNT INTRODUCȚIV

Tumorile neuroendocrine (NET) au fost anterior numite tumori carcinoidice, cuprinzând un grup heterogen de neoplazii cu originea în celulele neuroendocrine, care au o funcție reglatoare și sunt localizate pretutindeni în organism. Vasta majoritate a NET este localizată în tractul gastrointestinal (GI) și plămâni, deși apar rar și în alte locuri (de exemplu, ovare și glande salivare). Pentru o identificare mai clară a acestor tumori și pentru evitarea confuziei asociate marii varietăți de termeni utilizați la identificarea lor (de exemplu, tumori carcinoidice, tumori neuroectodermale, tumori de creastă neurală, apudome, etc.), tumorile localizate la nivelul tractului gastrointestinal sunt denumite tumori neuroendocrine gastrointestinale pancreatice (GEP NET).

Tumorile neuroendocrine au fost considerate, la un moment dat, relativ rare. Totuși, din baza de date americană Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) este evident că incidența și prevalența acestora a crescut substanțial. Estimările curente ale incidenței sunt 5,25 cazuri la 100.000 de persoane (în 2004). Per total, GEP NET reprezintă neoplasmele primare cele mai frecvente ale intestinului subțire și ce-a de-a doua tumoră ca frecvență la nivelul tractului GI.

În ultimii 30 de ani, disponibilitatea și utilizarea largă a endoscopiei, progresele imunohistochimiei și introducerea bio-markerilor de diagnosticare au contribuit la o creștere dramatică (aproximativ 500%) a incidenței tumorilor neuroendocrine (NET). Incontestabil, depistarea la timp și în stadiu incipient a NET rămâne o provocare din cauza conștientizării reduse, a manifestărilor clinice nespecifice și a lipsei instrumentelor moleculare de diagnosticare precoce. Prin urmare, diagnosticarea este deseori întârziată, în medie între 5 și 7 ani, iar majoritatea NET (> 80%) sunt metastatice la momentul diagnosticării, cu rezultate terapeutice anticipate sub nivelul optim. Într-adevăr, ratele de supraviețuire nu s-au schimbat semnificativ în ultimii 30 de ani. Astfel, este în continuare nevoie de o mai bună conștientizare în cazul medicilor și de o diagnosticare timpurie a NET.

Prof. Univ. Dr. Cătălina Poiană



ASOCIAȚIA PACIENȚILOR CU TUMORI NEUROENDOCRINE VINE ÎN SPRIJINUL PACIENȚILOR CU FORME RARE DE CANCER

Suntem un grup de trei membri, fondatori ai Asociației Pacienților cu Tumori Neuroendocrine din România a căror diagnostic este cancerul și suntem aici pentru a-ți pune la dispoziție toate informațiile despre tumorile neuroendocrine; o boală rară care necesită un anumit tip de investigație cât și de tratament care se poate trata în clinici de specialitate din țară și străinătate. Asociația Pacienților cu Tumori Neuroendocrine din România are ca scop principal reprezentarea persoanelor afectate de cancerele rare-tumori neuroendocrine, a familiilor lor și a specialiștilor care sunt implicați în diagnosticarea și tratarea lor.

OBIECTIVE:

- Dezvoltarea unei rețele naționale formată din pacienți, specialiști, comunități și instituții publice.
- Să reprezinte persoanele diagnosticate cu tumori neuroendocrine, să încurajeze membrii asociației să beneficieze de educație în ceea ce privește prevenirea și tratarea tumorilor neuroendocrine.
- Să inițieze programe privind mijloace de depistare din faza timpurie a acestora, implicarea factorilor sociali direct afectați: pacienți, familie, specialiști, factori decizionali.
- Să se asigure introducerea în legislație a unor prevederi legate de sănătate, prevenire și tratare a tumorilor neuroendocrine.
- Organizarea de campanii de informare și consiliere, conferințe, simpozioane, seminarii privind tumorile neuroendocrine prin editare și tipărire de broșuri, reviste, cărți, campanii mas-media.
- Stimularea cercetării științifice - pentru identificarea și implementarea celor mai eficiente terapii.
- Îmbunătățirea colaborării cu specialiștii implicați în diagnosticarea și managementul tumorilor neuroendocrine.
- Participarea la elaborarea și implementarea Planului Național pentru Tumori Neuroendocrine.
- Colaborarea cu organizații și persoane private din țară și străinătate, preocupate de aceeași problemă.

CLASIFICARE TNE

Tumorile ce își au originea în celulele enterocromafine ale țesuturilor neuroendocrine din întregul organism sunt cunoscute sub denumirea de tumori neuroendocrine TNE. Deși sunt heterogene în ceea ce privește prezentarea și comportamentul clinic, au (ca și celulele lor de origine) un set comun de caracteristici - mecanisme secretorii de reglare și de proliferare.

Tumorile neuroendocrine sunt, în general, clasificate în două grupe: tumori neuroendocrine gastro-intestinale și tumori neuroendocrine pancreatice.

1. TUMORI NEUROENDOCRINE ALE BRONHIILOR:

Tuse, hemoptizie, pneumonie post-obstrucție, sindromul Cushing, rar sindrom carcinoid.

2. PRIMA PARTE A TUBULUI DIGESTIV:

Tip I Gastrita atrofică - dependentă de gastrină

Tip II (MENI-ZES) - Defect genetic menin dependent de gastrină

Tip III - Independent de gastrină

De obicei, asimptomatice și descoperite întâmplător.

3. PARTEA INTERMEDIARĂ - TUMORI NEUROENDOCRINE ALE INTESTINULUI SUBȚIRE:

(de la duoden la colon transvers):

- Jejun (simptomele clasice tip „carcinoid”; malign > 90%)
- Ileon (simptomele clasice tip „carcinoid”; malign > 90%)
- Obstrucție intestinală intermitentă sau ischemie mezenterică.

Sindromul carcinoid este frecvent atunci când apar metastaze.

4. PARTE TERMINALĂ (de la colon transvers la rect):

Tumori neuroendocrine ale colonului	Simptomele carcinoide sunt rare; malign în 80%-90% din cazuri
Tumori neuroendocrine rectale	Fie găsite întâmplător sau ca urmare a sângerărilor, durerilor sau constipației. Sunt maligne, deși microcarcinoidele pot fi abordate prin rezecție locală endoscopică. Provoacă rar simptome legate de secreția hormonală chiar și atunci când metastazează; rar apar scădere în greutate.

LOCALIZAREA PRINCIPALELOR TUMORI NEUROENDOCRINE

Laringe < 2 - 4%

Timus 1 - 7%

Bronhii 19 - 24%

Stomac 4 - 11%

Duoden 2 - 8%

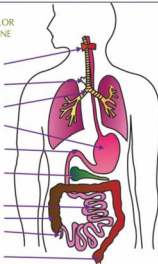
Pancreas 1 - 5%

Ileon 11 - 25%

Colon 3 - 8%

Apendice 7 - 27%

Rect 5 - 14%



1. TUMORILE NEUROENDOCRINE ALE BRONHIILOR:

Până la 25% din toate tumorile carcinoide sunt găsite în plămâni. Majoritatea acestor tumori se dezvoltă la nivelul bronhiilor mari, responsabile de transportul aerului din trahee către plămâni. Simptomele sunt reprezentate frecvent de pneumonii recurente, tuse, hemoptizie (tuse sanghinolentă) sau dureri în piept. Aceste tumori pot prezenta, de asemenea, o varietate de manifestări, ca de exemplu secreția ectopică de ACTH ce duce la apariția sindromului Cushing.

Aproximativ o treime din tumorile neuroendocrine bronșice prezintă caracteristici histologice „atipice” și sunt definite carcinoame pulmonare neuroendocrine bine-diferențiate.

Acestea apar la persoanele mai în vârstă, cel mai frecvent în decada a 6-a de viață. Ele tind să fie mai mari în dimensiuni decât cele bine-diferențiate și sunt mult mai frecvent localizate la periferia plămânului, având o evoluție clinică mai agresivă, cu metastaze în ganglionii limfatici mediastinali, ficat, os sau piele în 30 - 50% din cazuri.

Ca tratament pentru tumorile neuroendocrine bronșice este preferată chirurgia (resecția segmentară, lobară sau „în pană”). Aceste proceduri au dus la rate scăzute de recidivă și supraviețuire pe termen lung.

2. TUMORI NEUROENDOCRINE GASTRICE:

Tumorile neuroendocrine gastrice cuprind mai puțin de 1% din neoplasmele gastrice. Ele pot fi împărțite în trei grupe distincte, bazate atât pe caracteristici clinice cât și histologice:

- tip I: cele asociate cu tipul de gastrită cronică atrofică A (CAG-A);
- tip II: cele asociate cu sindromul Zollinger-Ellison (ZE);
- tip III: tumori independent gastrice.

Atât cele de tip I cât și cele de tip II sunt asociate cu hipergastrinemie. Nivelul ridicat de gastrină derivă din hiperplazia de celule enterocromafin-like din mucoasa gastrică. Tratamentul primelor două tipuri de tumori poate fi gestionat cu succes prin rezecție endoscopică, urmat de atenta supraveghere endoscopică. Pacienții cu tumori mari sau recurente pot necesita rezecții chirurgicale mai extinse. Antrectomia (indepartarea chirurgicală a antrului piloric la nivelul caruia se găsesc celule secretoare de gastrina) poate duce la normalizarea valorilor gastrinei serice, și de asemenea a fost raportată regresia tumorii în cazuri selectate. În mod similar, utilizarea de analogi de somatostatina a demonstrat reducerea nivelurilor gastrinei și regresia tumorii, asociate cu sindrom Zollinger-Ellison.

Evaluarea imagistică prin rezonanță magnetică sau prin tomografie computerizată trebuie luată în considerație la tumorile tip I și II cu dimensiuni de peste 2 cm. Scintigrafia receptorilor de somatostatină reprezintă o a doua alegere ca metodă de evaluare a metastazelor. Trăsurul folosit este un derivat de somatostatină marcat cu Indiu111-DTPA-Octreotide-Octreoscan. În contrast cu cele de tip I și tip II, aceste tumori se dezvoltă în absența hipergastrinemiei, sunt de obicei mai mari de 1 cm în mărime, și au tendința de a avea evoluție clinică agresivă.

3. TUMORILE NEUROENDOCRINE ALE INTESTINULUI SUBȚIRE:

TNE duodenale reprezintă 1-3% din toate tumorile duodenale, cele mai frecvente fiind gastrinomul (66%), somatostatinomul (15-20%) și TNE nonfuncționale (19%).

Sunt tumori mici, cel mai frecvent situate în ileon și jejun, sunt adesea multicentrice, uneori apar ca multiple leziuni ale mucoasei intestinului subțire prezentând simptomele clasice tip „carcinoid” și în 90% din cazuri sunt maligne. Pacienții cu asemenea tumori mici, în general, se prezintă cu dureri abdominale sau obstrucție intestinală. Tehnicile imagistice cum ar fi scanarea CT, RMN de abdomen și pelvis și SRS cu 111Ind-DOPA-octreotide duc la o diagnosticare corectă a tumorilor intestinului subțire. Rezecția intestinului subțire împreună cu rezecția mezerterului asociat, este tratamentul de elecție pentru TNE ale intestinului subțire. Ocazional, pot să apară ischemie mezenterică fie din cauza fibrozei sau angiopatiei mezenterice asociate. Rezecția este, poate fi, realizată în scopuri paliative, chiar și la pacienții cu boală metastatică cunoscută.

4. TUMORILE NEUROENDOCRINE ALE APENDICELUI

TNE sunt cel mai frecvent tip de neoplasm ce apare la nivelul apendicelui și cel mai adesea diagnosticate în decadele 4 și 5 de viață. Vârsta relativ tânără la care aceste tumori sunt detectate în parte poate fi din cauza faptului că apendicectomiile sunt efectuate cel mai adesea la adulții tineri.

Peste 95% din aceste tumori apendiculare au mai puțin de 2 cm în dimensiune. Metastazele sunt extrem de rare în astfel de tumori și apendicectomia simplă este aproape întotdeauna curativă. În schimb, aproximativ o treime din pacienții cu tumori mai mari de 2 cm pot avea metastaze la distanță. Tumorile cu dimensiuni mai mici de 2 cm, în general, sunt tratate cu apendicectomie simplă.

Cele mai multe tumori de dimensiuni mai mari de 2 cm, sunt tratate prin hemicolectomie dreaptă deoarece pot să apară recidive locale după o apendicectomie simplă, deși destul de rar.

5. TUMORI NEUROENDOCRINE ALE COLONULUI ȘI RECTULUI

Aproximativ 50% din TNE rectale sunt asimptomatice și sunt diagnosticate incidental la evaluarea endoscopică de rutină pentru cancer colo-rectal. Pacienții simptomatici, de obicei, se prezintă cu sângerare rectală, durere sau constipație. Majoritatea TNE rectale sunt situate la 5-10 cm de orificiu anal și sunt leziuni submucoase. Dimensiunea leziunii primare se corelează strâns cu probabilitatea de metastaze, ce apar în mai puțin de 5% din tumorile de dimensiuni mai mici de 1cm, dar în majoritatea tumorilor mai mari de 2cm.

Ecoendoscopia-EUS este utilizată pentru evaluarea TNE rectale furnizând date despre dimensiunea tumorii, invazia în profunzime și implicare ganglionilor regionali. Astfel după EUS se poate decide în favoarea rezecției endoscopice sau se poate indica intervenția chirurgicală.

Având în vedere că receptorii de somatostatină sunt slab reprezentați, SRS nu este indicată; se poate folosi însă PET-CT cu flourodeoxiglucoză marcată cu ¹⁸F.

6. TUMORI ENDOCRINE PANCREATICE

TNE pancreatice (TNEP) au o incidență de 1/100.000 de locuitori. Tumorile endocrine pancreatice pot apărea sporadic sau mai frecvent, la pacienții cu neoplazie endocrină multiplă de tip I (MEN I). Prezentările clinice ale tumorilor endocrine pancreatice sunt diverse și de cele mai multe ori legate de simptome de hipersecreție hormonală. Cel mai bine caracterizate de aceste sindroame sunt cele asociate cu insulinom, glucagonom, VIPom, gastrinom, somatostatinom.

Deoarece TNEP exprimă receptori pentru somatostatina mai ales receptori sst2 și sst5 care leagă diverși analogi de somatostatină cum ar fi lantreotide sau octreotide, SRS combinată cu CT, în special SPECT este o metodă cu sensibilitate crescută în detecția tumorii primare cât și a metastazelor la distanță (hepatice, cerebrale, osoase, pulmonare).

Endoscopia EUS combinată cu puncția fină aspirativă (PFA) este extrem de utilă în diferențierea TNE de alte tumori pancreatice.

7. INSULINOM

Pacienții cu insulinom clasic se prezintă cu manifestări de hipoglicemie, care de obicei poate provoca nu numai disfuncții ale sistemului nervos central, dar de asemenea, simptome vegetative cum ar fi transpirații, slăbiciune, greață. Modificarea dietei, împreună cu administrarea de diazoxid sunt de obicei de succes în managementul inițial al hipoglicemiei cauzate de insulinom. Insulinoamele izolate, în general, sunt tratate prin excizie chirurgicală.

8. GLUCAGONOM

Glucagonoamele sunt printre cele mai rare tumori endocrine pancreatice. Aproximativ 80% din cazuri sunt sporadice, iar 20% sunt asociate cu MEN1. Deși glucagonoamele pot fi asociate cu diabet zaharat, hiperglicemie semnificativă, clinic acestea apar la doar jumătate de astfel de pacienți. Pacienții cu glucagonom sunt de fapt frecvent diagnosticați de un medic dermatolog, după prezentarea pentru eritem migrator necrotic. Această erupție cutanată, caracterizată prin pete eritematoase începând de la perineu și care implică ulterior trunchiul și extremitățile se întâlnește la peste două treimi din pacienți. Analogii de somatostatină sunt în general de succes în managementul inițial al tratamentului pacienților cu glucagonom. Pacienții care sunt refractări la analogii de somatostatină pot beneficia de perfuzie intravenoasă de aminoacizi. Rezecția chirurgicală poate fi efectuată cu scop curativ, în cazurile rare de pacient cu boală localizată. Mai des, se efectuează intervenții chirurgicale pentru a diminua simptomele sistemice la pacienții cu metastaze.

9. VIPoma

Sunt tumori endocrine pancreatice asociate cu diaree severă, hipokaliemie și aclorhidrie. Au fost descrise pentru prima dată de Verner Morrison în 1958. Acest sindrom a fost ulterior demonstrat a fi din cauza secreției ectopice de peptide intestinale vasoactive (VIP). Diagnosticul se bazează în general pe prezența de niveluri serice crescute ale VIP, simptome de diaree, precum și documentația de malignitate. Analogii de somatostatină sunt foarte eficienți în suprimarea secreției de hormoni și în controlul diareei asociate cu sindromul VIPoma. Rezecția chirurgicală este efectuată în general cu scop curativ la pacienții cu boală localizată sau în scop paliativ la pacienții cu metastaze.

10. GASTRINOM

Sindromul este caracterizat prin hipersecreție gastrică. Hipersecreția de acid asociată cu gastrinom, de obicei cauzează dureri abdominale din cauza ulcerului peptic, diaree și esofagită de reflux. Inhibitori ai pompei de protoni sunt extrem de eficienți în controlul simptomelor asociate cu hipersecreția gastrică. Localizarea și rezecția chirurgicală a gastrinoamelor reprezintă adesea o provocare mare. Majoritatea covârșitoare a gastrinoamelor se găsesc în "triunghiul gastrinomului", o zonă delimitată de ductele biliare cistic și comun, duoden și pancreas. Tumorile sunt cel mai frecvent întâlnite în pancreas.

Gastrinoamele duodenale măsoară de obicei, nu mai mult de 1 cm, ceea ce le face practic imposibil de detectat cu studii de imagistică standard preoperator. Deși au aparut noi tehnici imagistice, cum ar fi ecografia endoscopică și scintigrafia cu somatostatină, palparea intraoperatorie și duodenotomia sunt de multe ori încă necesare.

11. CANCER MEDULAR TIROIDIAN

Carcinomul medular tiroidean-CMT este o formă particulară de cancer tiroidian, apare obișnuit după vârsta de 50 ani (cca. 5-10%) din totalul tumorilor tiroidene și este mai frecvent la femei. Din punct de vedere al originii, aspectului anatomopatologic, manifestărilor clinice CMT provine din celulele parafooliculare secretante de calcitonină, celule ce fac parte din sistemul endocrin difuz. Acesta explică posibilitatea asocierii CMT cu alte tumori de origine neuroecto-derma-lă, cu constituirea sindroamelor de neoplazie multiplă MEN.

Formele ereditare ale boli sunt MEN 2A, este de obicei multifocal și bilateral ce se asociază cu feocromocitomul și hiperplazia paratiroidiană, iar în forma MEN 2B cu feocromo-citomul, habitus marfanoid, neurinoame mucoase ganglionare.

Trăsătură distinctivă MEN -2B este dezvoltarea de ganglioneuroame difuze la buze, limbă, pleoape, și tractul gastrointestinal. Acești pacienți au un aspect caracteristic, cu un habitus marfanoid, și macrocheilie (buze groase). Acești pacienți au, de asemenea afecțiuni asociate prezentând megacolon, anomalii scheletice, și creșterea în grosime a nervilor periferici. Din cauza naturii agresive de CMT pacienți, decedează la o vârstă fragedă. Produsul de secreție al celulelor C este cel mai util marker circulant al activității acestora calcitonina ce reprezintă indicele principal pentru diagnosticare. Clinic, CMT se prezintă sub forma de noduli fermi, cu evoluție lentă sau rapidă; pot fi prezentate metastaze ganglionare loco-regionale sau la distanță adesea în oase. Pacienții cu CMT pot prezenta semne și simptome generate de secreția hormonală a tumorii;

- descărcarea de serotonină produce sindromul carcinoid, descărcările de CRH și ACTH determină sindromul Cushing, iar prostaglandinele și VIP sunt responsabile de diaree apoasă.

Algoritmul de diagnosticare cuprinde trei componente: detectarea, stadializarea și evaluarea afecțiunilor moștenite. Detectarea leziuni primare poate fi vizualizată pe scintigrama tiroidiană ca un nodul rece, iar ecografic sub aspectul unei mase solide. Cu toate acestea puncția-biopsie aspirativă cu ac subțire trebuie utilizată la pacienții cu noduli tiroidieni care este confirmată de imunohistochimia pentru calcitonină.

Stadializarea este un pas în diagnosticul CMT; ultrasonografia, RMN sunt utilizate pentru depistarea adenopatiilor, iar scintigrafia cu Iodiu 111 cât și scintigrama cu MIBEG 123 -131 pot fi utile în identificarea boli reziduale. Evaluarea constă în teste minime screening pentru feocromocitom, respectiv dozarea catecolaminelor urinare, înainte de a trece la efectuarea tiroidectomiei. Tratatamentul curativ al CMT se utilizează alături de metoda chirurgicală care este unicul tratament cu caracter de radicalitate și radioterapia, hormonoterapia și uneori chimioterapia. Protocolul terapeutic va fi elaborat pe baza consultului dintre chirurg, endocrinolog, anatomopatolog și radioterapeut.

Vandetanib, denumire comercială Caprelsa este un medicament anti-cancer, care este utilizat pentru tratamentul de întârziere în stadiu (metastatic) cancer tiroidian medular, la pacienții adulți care nu sunt eligibile pentru o intervenție chirurgicală.

12. PARAGANGLIOMUL

Paragangliomul reprezintă o tumoră neuroendocrină ce se poate dezvolta la nivelul capului, gâtului, toracelui sau abdomenului, cu simptomatologie nespecifică și al cărei diagnostic de certitudine este histopatologic. 97% din tumori sunt de natură benignă și se tratează prin rezecție chirurgicală, iar 3% din cazuri sunt maligne prin metastazele pe care le produc la distanță. Astfel, paragangliomas pot apărea oriunde ce includ abdomen, retroperitoneului, piept și mediastinului și diverse capului și gâtului locații, cum ar fi membrana jugulotympanic, orbita, nazofaringe, laringe, corp vagal și corp carotidă.

Paragangliomul reprezintă o tumoră cu origine în creasta neurală, secretoare de catecolamine și de obicei cu localizare paravertebrală. Aceste tumori pot apărea la orice vârstă. În majoritatea cazurilor paragangliomul este asimptomatic sau se prezintă ca o masă palpabilă, nedureroasă. În foarte puține cazuri secreția de hormoni este semnificativ mărită astfel încât să producă manifestări clinice, asemanatoare cu cele ale feocromocitomului. În timp ce la 75% din cazuri, tumora este sporadică, la 25% s-a demonstrat implicarea factorului genetic.

Tratamentul de elecție al paraganglioamelor este rezecția chirurgicală. Tratamentul adjuvant, de tipul chimioterapiei și radioterapiei, este rezervat tumorilor maligne sau tumorilor nerezecabile complet chirurgical. Se estimează că paragangliomas maligne avea mai puțin de 10 ani rata de supraviețuire de 50%.

13. FEOCROMOCITOMUL

Feocromocitomul este o tumoră rară, localizată în majoritatea cazurilor în partea internă a glandei suprarenale (medulosuprarenală). Deși 90% din feocromocitoame se dezvoltă în medulosuprarenala, mai rar ele pot apărea și în lanțul paraganglionar simpatic, în glomusul carotidian, sau în organul lui Zuckerkandl (lângă bifurcația aortei).

În condițiile formării unui feocromocitom, glandele suprarenale produc hormoni în exces, ducând la creșterea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace.

Feocromocitomul poate fi o manifestare a unui sindrom numit sindrom de neoplazie endocrină multiplă (MEN) de tip 2A sau 2B. Persoanele cu neoplazie endocrină multiplă au pe lângă feocromocitom, cancer tiroidian și alte tulburări hormonale.

Principalul simptom este hipertensiunea arterială, care la 45% din pacienți este paroxistică (episodică). Aproximativ 1 din 1000 pacienți cu hipertensiune arterială prezintă feocromocitom.

Numeroși pacienți suferă de crize provocate de producerea excesivă a hormonilor. În afară de hipertensiune, semnele și simptomele comune sunt:

- tahicardia (accelerare a bătăilor inimii)
- diaforeza (transpirații abundente)
- hipotensiune ortostatică
- tahipnee (accelerarea respirației)
- cefalee
- angina pectorală (durere în piept)
- palpitații
- grețuri
- vomă
- durere epigastrică
- tulburări ale vederii
- tremurături ale mâinilor (tremor)
- dispnee (dificultate în respirație)
- constipație, etc.

Diagnosticul feocromocitomului se stabilește prin depistarea nivelurilor crescute de catecolamine în urină cu ajutorul următoarelor teste:

Analize ale sângelui și urinei - în scopul depistării nivelurilor ridicate de hormoni: adrenalina (epinefrina), noradrenalina (norepinefrina) sau produșii lor de descompunere - metanefrinele. Dacă rezultatele acestor analize indică prezența unui feocromocitom, se trece la determinarea localizării tumorii.

Tomografia computerizată abdominală poate detecta feocromocitomul în majoritatea cazurilor. Alte tehnici de imagistică medicală, precum fotografierea prin rezonanță magnetică (MRI) sau MIBG (metaiodbenzilguanidina) pot fi utilizate pentru depistarea tumorii.

Creșterea accentuată a tensiunii arteriale (criza hipertensivă), ajungând până la 250 / 150 mm coloană de mercur, determină eliberarea bruscă a unei cantități mari de adrenalină din tumoră. Aceasta poate duce la accident vascular cerebral (AVC) sau la aritmii (tulburare a ritmului cardiac). Expunerea îndelungată la acțiunea acestor hormoni afectează mușchiul inimii, ducând la insuficiență cardiacă congestivă (ICC).

Tratamentul chirurgical constă în extirparea glandei suprarenale afectate, ceea ce duce la dispariția semnelor și simptomelor și la scăderea tensiunii arteriale. Dar dacă ambele glande suprarenale sunt afectate de feocromocitom și îndepărtate pe cale chirurgicală, pacientul va lua medicamente pentru a înlocui hormonii produși de aceste glande.

În prealabil însă, se încearcă controlarea hipertensiunii arteriale cu ajutorul combinației de alfa și beta-blocanți.

DIAGNOSTICARE

CRITERII

Tumorile neuroendocrine (TNE) sunt tumori rare, în general cu rata de creștere lentă, iar simptomele clinice sunt deseori absente până la apariția metastazelor. În pofida diversității originii țesuturilor, TNE au caracteristici comune: secreția produșilor bioactivi (serotonina sau peptide precum insulina, gastrina, glucagonul), cât și expresia markerilor neuroendocrini. Aceste tumori se împart în tumori funcționale (cu secreție activă de produși biologici) și nefuncționale.

1. CLINIC

Tumorile carcinoide afectează cel mai frecvent intestinul subțire, în special ileonul, și sunt cele mai frecvente boli maligne ale apendicelui.

Majoritatea TNE nu prezintă simptome specifice și de obicei sunt descoperite accidental. Atunci când apar simptome acestea sunt datorate efectului de masă local determinat de tumora (de exemplu durere abdominală vagă), dezvoltării fibrozei mezenterice sau retroperitoneale (determinând obstrucție intestinală sau ischemie) și efectelor sistemice ale produșilor hormonal ai tumorii.

Un exemplu tipic de simptome este reprezentat de sindromul carcinoid ce se caracterizează prin flush (poate fi provocat de ingestia de alcool, alimente ce conțin tiramină - ciocolată, cârnați roșii, vin roșu, brânză Roquefort, Gorgonzola), diaree, dureri abdominale. Cardiopatia carcinoidă determinată de expunerea inimii la concentrații crescute ale serotoninei și ale altor substanțe vasoactive apare la două treimi din pacienții cu sindrom carcinoid.

Alte simptome sunt astmul bronșic însoțit de wheezing, obstrucția bronșică, boala cardiacă, sângerare gastrointestinală, constipație.

Manifestări specifice unor tumori sunt determinate de secreția hormonului majoritar, astfel:

- **GASTRINOM:** secreția excesivă de gastrină provoacă sindromul Zollinger-Ellison (ZES) caracterizat prin ulcer peptic și diaree;
 - **INSULINOM:** se manifestă prin hipoglicemie datorată creșterii secreției de insulină, proinsulină și peptid C;
 - **GLUCAGONOM:** simptomele nu sunt toate datorate creșterii secreției de glucagon, dar acestea includ erupție cutanată, dureri la nivelul cavității bucale, modificarea tranzitului intestinal, tromboză venoasă, hiperglicemie;
 - **VIPoma:** secreția excesivă de peptide vasoactive intestinale determină diaree apoasă profundă și ca o consecință a acesteia, deshidratare, hipokalemie (WDHA sau sindromul holerei pancreatice);
 - **SOMATOSTATINOM:** aceste tumori rare sunt asociate cu niveluri crescute ale glucozei în sânge, aclorhidrie, colelitiază și diaree;
- Tipurile mai puțin frecvente de tumori includ: ACTHomul, CRHomul, Calcitoninomul, GHRHomul, GRFoma.

2. CRITERII BIOCHIMICE TUMORALE

Celulele neuroendocrine pot produce și secreta mai multe peptide și amine biologice ce pot servi drept markeri biologici pentru diagnosticul inițial al TNE, evaluarea tratamentului, unii dintre aceștia fiind folosiți inclusiv pentru determinarea pronosticului. Markerii pot fi specifici unui sindrom clinic asociat acestor tumori sau nespecfici (secretați de o multitudine de celule neuroendocrine).

Dintre cei specifici fac parte acidul 5-hidroxiindolacetic urinar, gastrina, peptidul vasoactiv intestinal, insulina glucagonul și somatostatina, iar dintre cei nespecfici amintim cromogranina A, enolaza neuronal specifică, polipeptidul pancreatic și alți markeri.

Cel mai eficient test biochimic pentru confirmarea diagnosticului de TNE, cât și pentru urmărirea evoluției tumorii, este determinarea nivelului plasmatic al Cromograninei A (CgA). Există o corelație certă între încărcătura tumorală și concentrațiile serice ale CgA.

Serotonina și Acidul 5 hidroxiindolacetic (5-HIAA) sunt principalii markeri biologici după CgA, fiind asociați manifestărilor clasice ale sindromului carcinoid. 5-HIAA este un marker specific al tumorilor neuroendocrine de intestin subțire. Anterior recoltării trebuie evitat consumul de banane, kiwi, ananas, prune, roșii, avocado, măline negre, spanac, broccoli, conopidă, smochine, grapefruit, pepene galben, sirop de tuse ce pot crește nivelul 5 HIA.

Pentru carcinom medular tiroidian se dozează în mod specific, calcitonina (bazal și după infuzie de Calciu).

Pentru feocromocitom dozăm: cromogranina A, metanefrinele și normetanefrinele plasmatică și urinare.

3. HISTOPATOLOGIA CU IMUNOHISTOCHIMIE

Obligativu se realizează imunohistochimie pentru cromogranina A, sinaptofizina, enolaza neuronal specifică și pentru receptori hormonal SST1-5 și markerul de proliferare celulară conform ghidului ENETS (Neuroendocrinology, 2009).

Proteina Ki-67 poate fi utilizată pentru determinarea ratei fracției de creștere a celulei tumorale; o valoare crescută a indicelui Ki-67 poate duce la administrarea unui tratament mai agresiv cum ar fi chimioterapia, interferonul-alfa, PRRT.

Facultativ: insulina, gastrina, receptori de somatostatina SSRT2, markeri de angiointervazitate.

Analiza genetică: acolo unde istoricul familial este sugestiv - screening pentru sindromul MEN 1, sindromul von Hippel Lindau.

4. IMAGISTICA

Tehnicile imagistice sunt utilizate atât pentru detecția tumorilor primare, cât și pentru stadializare.

Principalele metode imagistice utilizate pentru diagnosticarea TNE sunt tomografia computerizată (CT), rezonanța magnetică nucleară (RMN), endoscopia ultrasonografică (EUS), tomografia cu emisie de pozitroni (PET), scintigrafia pentru receptori de somatostatină (SRS), 123I sau 131I meta-iodobenzilguanidină (MIBG).

Pentru detecția tumorilor localizate la nivelul tubului digestiv sunt indicate endoscopia digestivă (endoscopia digestivă superioară pentru tumori proximale, enteroscopia pentru tumori ale intestinului subțire și colonoscopia pentru tumori ale colonului și rectului, endoscopia ultrasonografică) capsula endoscopică, angiografia.

CT este metoda care aduce informații despre localizarea tumorii primare și a metastazelor, a invaziei mezenterice, a leziunilor toracice, în timp ce RMN-ul cu gadolinu este superior în caracterizarea leziunilor hepatice și pancreatice. O metodă cu specificitate mai mare este reprezentată de scintigrafia receptorilor de somatostatina cu radionucleotizi (SRS), liganzi ai receptorilor pentru somatostatina marcați cu ¹¹¹Indium (¹¹¹In-DTPAO-octreotide cunoscut și sub numele de Octreoscan).

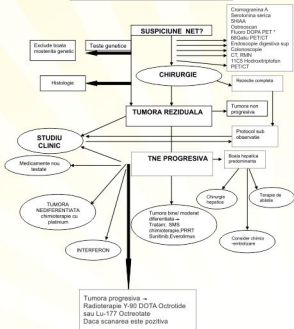
Tomografia cu emisie de pozitroni PET-CT combinată cu analogii de somatostatina a dus la dezvoltarea ⁶⁸Gal-DOTATOC, ⁶⁸Gal-DOTATATE, ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-DOPA.

Tomografia cu emisie de pozitroni cu trăsori selectivi cum ar fi ¹¹C-5HTP folosește ca radiotrasor un precursor al serotoninei, 5 hidroxitriptofan marcat cu carbon ¹¹, metodă ce s-a dovedit a fi superioară SRS pentru vizualizarea tumorii primare (poate detecta mase tumorale mai mici de 0,3 cm).

MIBG este metoda imagistică principală în diagnosticul feocromocitomului, având o mare specificitate și sensibilitate pentru acest tip de tumoră.

Metode imagistice tradiționale pot evidenția o masă tumorală primară sau metastatică, fără a preciza natura neuroendocrină: radiografie toracică, ecografie transabdominală, endoscopie digestivă, scintigrafie osoasă cu technetiu* (dacă există simptome osoase).

ALGORITM PENTRU INVESTIGATII SI TRATAMENT A TUMORILOR NEUROENDOCRINE



* Nu se face in Romania!

TRATAMENT

Datorită caracteristicilor tumorale și endocrino-metabolice, TNE beneficiază în prezent de un tratament complex.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL aplicat bolnavilor cu tumori carcinoide cuprinde operații conservatoare sau radicale, în funcție de caracteristicile tumorii.

Alături de tratamentul chirurgical, combinațiile de citostatice, imunoterapie și terapie antisecretorie pot asigura o supraviețuire confortabilă.

În cazul unui tratament conservator, se impune o monitorizare postoperatorie a bolnavilor pe o durată de cel puțin 5 ani.

Tumorile carcinoide sunt considerate în principiu neoplasme neuroendocrine cu evoluție lentă; tratamentul chirurgical este suficient pentru a asigura o limită de securitate oncologică, dar există și cazuri cu progresie rapidă a bolii ce necesită un tratament multimodal: bioterapie, radioterapie și chimioterapie.

BIOTERAPIA - este considerată veriga terapeutică de bază pentru tumorile carcinoide și cuprinde terapia cu analogi de somatostatină și cu alpha interferon. Analogii de somatostatină reprezintă peptide sintetice cu afinitate selectivă pentru receptori membranari.

În prezent se folosesc în practica Octreotide-Sandostatin 10, 20, 30 mg, Lanreotide-Somatuline Autogel 60-90-120mg. Terapia cu analogi de somatostatina este rezervată bolnavilor simptomatici cu sindrom carcinoid, vasoactive intestinal peptide carcinoma și somatostatinaoma, dar poate juca un rol important în controlul carcinoidelor gastrice, gastrinoma, glucagonoma și inulinoamelor maligne.

- Octreotid 10-20-30 mg
- Lanreotid 30 mg
- Lanreotid Autogel 60-90-120 mg

Monitorizarea reacțiilor adverse:

- la 3 luni: ecografie de colecist, hemograma, transaminaze, bilirubina, glicemie, calciu, fosfor, creatinina, TSH, FT4, cromogranina A, 5 HIIA
- la 6 luni: ECG, vitamina B12

Reacții adverse: diaree (se administrează loperamid), litiiza veziculară (poate apărea precoce, după 35 - 40 zile de la începerea tratamentului, se administrează acid ursodezoxicolic), deficit de vitamina B12, hipotiroidism, durere la locul de injecție, tulburări ale metabolismului glicemic, meteorism abdominal, greață, vărsăturile, durerile abdominale sporadice.

Controlul eficienței terapeutice:

- la 3-6 luni: cromogranina A, 5 HIA, alți markeri tumorali, ecografie
- la 6 luni: RMN, CT

Terapia cu interferon $\alpha 2A$ (Roferon) și $\alpha 2B$ (Intron A) și interferon pegylat (Pegasys): se utilizează în sindromul carcinoid. Strategia antiproliferativă în tumorile carcinoidice în stadii avansate cuprinde și terapia cu interferon- α , folosită în practica de peste 20 ani, datorită rolului său în imunitatea antitumorală.

Contraindicații: artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, afecțiuni psihiatrice.

Se monitorizează atent hemograma lunar, iar la 3 luni: ECG, transaminaze, bilirubina, albumina, timp de protrombina, glicemie, electroliți, creatinina, TSH, FT4, CGA, 5 HIA, greutatea.

Reacții adverse: flu-like (se tratează cu paracetamol), febra, alergii, greața, vărsături, dureri musculare, supresie medulară, tulburări psihice, scădere severă în greutate, boala hepatică severă, LES, PAR - pentru toate cele din urmă se oprește tratamentul.

Ca reacții secundare la interferon au fost semnalate: tiroidita autoimună, stări depresive, acestea fiind considerate manifestări temporale.

Controlul eficienței terapeutice:

- la 3-6 luni: cromogranina A, 5 HIA, alți markeri tumorali, ecografie
- la 6 luni: RMN, CT

PRRT-PEPTIDE RECEPTOR RADIOTHERAPY

Cele mai multe tumori neuroendocrine, inclusiv cele carcinoidice, au cinci receptori specializați de care se leagă somatostatina.

Octreotid este un analog sintetic de somatostatină, care este capabil să se atașeze la doi dintre aceste cinci receptori de somatostatină.

Terapia receptorilor cu radionuclizi peptidici (PRRT) combină octreotid cu un radionuclid o substanță radioactivă pentru a forma molecule extrem de specializate, numite analogi de somatostatină radiomarcați sau radiopeptide. Aceste radiopeptide pot fi injectate pacientului și se vor lega de celulele tumorale carcinoidice ce au receptori pentru ei. După ce s-au legat, aceste radiopeptide emit radiații șiucid celulele tumorale.

Există trei radionuclizi ce se atașează la Octreotid pentru a crea radiopeptide: indiu 111 (111 in), ytriu 90 (90 Y) și lutețiu 177 (177 Lu). Aceste radiopeptide diferă prin tipul de radiație pe care le emit precum și prin adâncimea cu care pătrund în țesut.

Penetrare a țesuturilor este un factor important, deoarece un anumit interval de radiație este necesară pentru a distruge celulele tumorale, dar nu a deteriora țesuturile sănătoase.

Studiile au arătat că la anumite persoane, rezultatele pe termen scurt ale PRRT cu ¹⁷⁷Lu și ⁹⁰Y duc la o scădere a dimensiunii tumorii, o scădere a simptomelor, și la stoparea progresiei tumorii.

Efecte secundare frecvente ale terapiei radiopeptidice sunt greață, vărsături și dureri abdominale.

Alte mai frecvente efecte secundare sunt toxicitatea hepatică și renală. Pacienții ale căror tumori pot fi vizualizate prin scintigrafia receptorului de somatostatina (SRS) sau ⁶⁸GA-DOTATE PET / CT și au tumori carcinoide inoperabile ce sunt în creștere sau pacienți ale căror simptome nu sunt bine gestionate de analogi de somatostatina, pot fi candidați pentru PRRT. Cu toate acestea, gradul de creștere a tumorii, funcția renală, funcția hepatică, tratamente anterioare și mulți alți factori trebuie de asemenea luați în considerare.

CHIMIOTERAPIA - este indicată în stadii avansate cu metastaze multiple, în general intestinale, pancreatice, hepatice, testiculare, osoase și pulmonare de o creștere tumorală rapidă. Adiministrarea lor se va face cu multă prudență, mai ales atunci când bolnavii prezintă sindrom carcinoid, deoarece acestea pot determina exacerbări ale tulburărilor endocrine și de aceea se recomandă începerea tratamentului cu 50% din doza pentru fiecare citostatic. Schemele propuse conform algoritmului de tratament anexat pentru pacienții cu diferite tipuri de tumori.

Înainte de fiecare cure trebuie verificate: clearance-ul la creatinina, hemograma completă, transaminaze, bilirubina, albumina, glicemie.

Reacții adverse: greața, afectare renală, hepatică, stomatită, toxicitate cardiacă, fotosensibilitate.

Controlul eficienței terapeutice:

- la 3 - 6 luni: cromogranina A, 5 HIA, alți markeri tumorali, ecografie
- la 6 luni: RMN, CT

Chimioterapia cu radioterapia este adesea mult mai eficientă în combinație cu alte medicamente, în special analogi de somatostatina, everolimus, interferon alfa, sunitinib ceea ce duce la îmbunătățirea supraviețuirii fără progresia bolii.

EMBOLIZAREA ARTERIALĂ hepatică cu agenți precum Ivalon sau Gelaspon pudră, poate fi o opțiune pentru pacienții cu tumori carcinoide insulare pancreatice care prezintă predominant metastaze hepatice sau care sunt intens simptomatici.

Metastaze la ficat mai pot fi tratate de mai multe tipuri de tratamente ale arterelor hepatice, bazate pe observația că celulele tumorale obțin aproape toate substanțele nutritive din artera hepatică, în timp ce celulele normale ale ficatului obțin aproximativ 70 - 80 la sută din substanțele nutritive și 50% aprovizionarea cu oxigen din venă portă, și, astfel, pot supraviețui cu artera hepatică blocată.

ABLAȚIA PRIN RADIOFRECVENȚĂ (RFA) este folosit atunci când un pacient are metastaze relativ puține. În RFA, un ac se introduce în centrul leziunii și este aplicată pentru a genera căldura, celulele tumorale sunt distruse prin fierbere.

MEDICAMENTE NOI ÎN TRATAMENTUL TNE

Afinitor (D.C.I. Everolimus), o proteină care acționează ca un regulator important în diviziunea celulelor tumorale, are un rol important în tratamentul pacienților cu tumori neuroendocrine progresive de origine pancreatică, inoperabili în stadiu avansat sau metastatic. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea everolimus în tratamentul pacienților cu tumori carcinoide.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt; stomatita, diaree, oboseala, dureri abdominale, greața, oboseala, hiperglicemie, limfopenie, scăderea hemoglobinei, hipofosfatemie, creșterea fosfatazei alcaline, neutropenie, creșterea transaminazelor aspartat, scăderea potasssium, și trombocitopenie.

Doza recomandată și schema de everolimus este de 10 mg oral în fiecare zi. Pacienții cu reacții adverse severe sau intolerabile pot necesita reducerea dozelor temporare până la 5 mg pe zi sau doza de întrerupere.

Studiile au demonstrat că tratamentul cu Afinitor - Everolimus reduce riscul de cancer cu 65%, o îmbunătățire considerabilă pentru toate grupele de pacienți, fiind introdus în tratamentul tumorilor neuroendocrine în Uniunea Europeană.

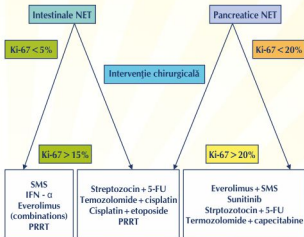
VANDETANIB, denumire comercială **Caprelsa** este un medicament anti-cancer, care este utilizat pentru pentru tratamentul în stadiu metastatic al cancer tiroidian medular.

Tratamentul este indicat pacienților la care nu este posibilă o intervenție chirurgicală.

- **Sutent** (D.C.I. Sunitinibum), un medicament care conține sunitinib malat și este indicat în tratamentul tumorilor neuroendocrine gastro-intestinale și pancreatice maligne bine diferențiate nerezecabile și metastatice.

Studiile privind tratamentul cu sunitinib la pacienții cu PNET avansat și bine diferențiate au arătat că tratamentul cu sunitinib îmbunătățește supraviețuirea fără progresia bolii (11,4 luni față de 5,5 luni), supraviețuirea globală și rata de răspuns obiectiv (9,3% vs 0,0%), comparativ cu placebo.

ALGORITM DE TRATAMENT PENTRU PACIENȚII CU DIFERITE TIPURI DE TUMORI



LEGENDA

5-FU; 5-fluorouracil; NET - neuroendocrine tumori;
PRRT - peptide receptor radiotherapy; SMS - somatostatin analog

STUDIU DE CAZ

EXEMPLU DE CAZ

Pacienta de 40 ani a fost spitalizată în 2012 cu diagnosticul de tumoră intraabdominală, pentru care s-a practicat ablația tumorii constatându-se subhepatic posterior de duoden și capul pancreasului formațiune tumorală retroduodenală de cca 10/8cm, fixată pe fața posterioară a duodenului.

Examenul histopatologic la parafina IHC susține dg. de tumoră neuroendocrină NET G1(WHO 2010) fără a se putea stabili originea proliferări tumorale. Postoperator, după șase luni reevaluarea clinică, biologică și imagistică a pacientului a evidențiat disconfort abdominal în etajul inferior, episoade de flush cu frecvență progresiv crescătoare.

CT abdomino-pelvic; formațiuni tumorale uterine și formațiuni chistice ovariene bilateral de dimensiuni 2,8/2,1 cm.

Examen scintigrafic „whole-body” la 1h și 2h și SPECT la 4h injectare la nivelul abdomenului superior se evidențiază multiple focare de hiperfixare a radiotrazorului ce corespund unor adenopații celio-mezenterice și interaortico-cave.

Altă zonă de hipercaptare a radiotrazorului de formă alungită localizată subhepatic corespund duodenului și primei anse jejunale.

Concluzii:

Multiple adenopații abdominale cu celule ce exprimă receptori de somatostatină, în aceste condiții se indică începerea tratamentului cu analogi de somatostatină.

Pacienta fiind reevaluată la șase luni de la inițierea tratamentului cu Sandostatin Lar 20 mg/28 zile evoluția clinică și paraclinică este favorabilă cu diminuarea episoadelor de flush facial și normalizarea valorilor crescute ale cromograninei A cât și enolazei neuron-specifice.

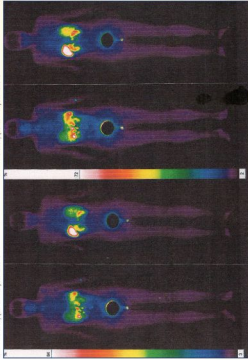
Study Date: 09/12/2013

DOB: 05/09/1972

Study Name: Tumor Imaging

2 hr Wholebody [Series Filter]09/12/2013

2 hr Wholebody [Series Filter]09/12/2013



Anterior

Posterior

Anterior

Posterior

Institution: Oncologic; Prod. Dr. A.J. Tschornemann; Hospital - Laboratório de Medicina Nuclear; Setor. Radioterapia, 352, Sector 2, Tel.: 021-25715044
DOB: 05/09/1972 ID 2846503 - F

STUDY: Tumor Imaging STUDY DATE: 09/12/2013

OCTREOSCAN ÎN ROMÂNIA

SCINTIGRAFIA CU IND-111 PENTETREOTIDE-OCTREOSCAN

Una dintre metodele de diagnostic imagistic ce vine în ajutorul pacienților cu tumori neuroendocrine: scintigrafia cu ^{111}In pantetreotide (Octreoscan). Octreoscan este cea mai fidelă metodă de identificare a tumorilor neuroendocrine din punct de vedere imagistic, pantetreotide marcând radioactiv doar acest tip de tumori. Acuratețea diagnosticului imagistic în cazul octreoscan este de 50 - 70% în cazul pacienților cu tumori primare, și de 90% în cazul tumorilor metastatice. Metoda diagnostică poate veni în sprijinul pacienților cu un diagnostic incert sau care sunt diagnosticați în stadiul metastatic, fără a cunoaște localizarea și natura tumorii primare. Așa cum știți, până de curând această explorare nu se putea realiza în România, fiind greu de accesat chiar și în afara țării datorită costurilor ridicate implicate. Începând din 1 Septembrie 2011, prin eforturile Asociației Pacienților cu Tumori Neuroendocrine din România cu sprijinul Novartis Oncology, Octreoscan poate fi efectuat și în România în laboratoarele de radiologie și imagistică medicală dotate în acest sens care au și abilitarea oficială necesară (autorizație pentru ^{111}In).

În acest moment acestea sunt Laboratoarele de Radiologie și Imagistică din Institutul Oncologic Cluj Napoca , Institutul Oncologic București și Institutul de Endocrinologie C.I. Parhon București.

Metoda de diagnostic nu beneficiază deocamdată de decontare din partea CNAS iar pacienți dumneavoastră pot avea acces la octreoscan prin APTNR, persoana de contact fiind președintele asociației d-ul Virgil Goran.

website: <http://www.aptnr.ro>

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

Spitalul Clinic Județean de Urgență

Cluj-Napoca

Str. Clinicilor nr. 35

Tel. +40264595236

Fax. +49264596085

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

Spitalul Clinic Județean

de Urgență Timișoara

Secția Endocrinologie

B-dul. Iosif Bulbucă 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. number +31-10-7033737
e-mail: lu-nurses@erasmusmc.nl
The Netherlands

Universitätsklinikum Basel

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

Zentralklinik Bad Berka GmbH

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

Uppsala University Hospital

Akademiska 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





Un *organism sănătos*
este *camera de*
oaspeți a sufletului,
un organism bolnav –
o închisoare.”

Francis Bacon

*Persoanele fizice și juridice care vor să sponsorizeze
pot face donații în contul asociației:*
RO83BRDE445SVO8119334450
Agenția GRIVIȚA



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 Novartis Oncology



NOVARTIS

