



Neuroendokrinių navikų diagnostika ir gydymas

**Edita Baltruškevičienė
Nacionalinis vėžio institutas
2018-02-08**

Neuroendokrininiai navikai (NEN) – tai labai heterogeninė retų navikų grupė

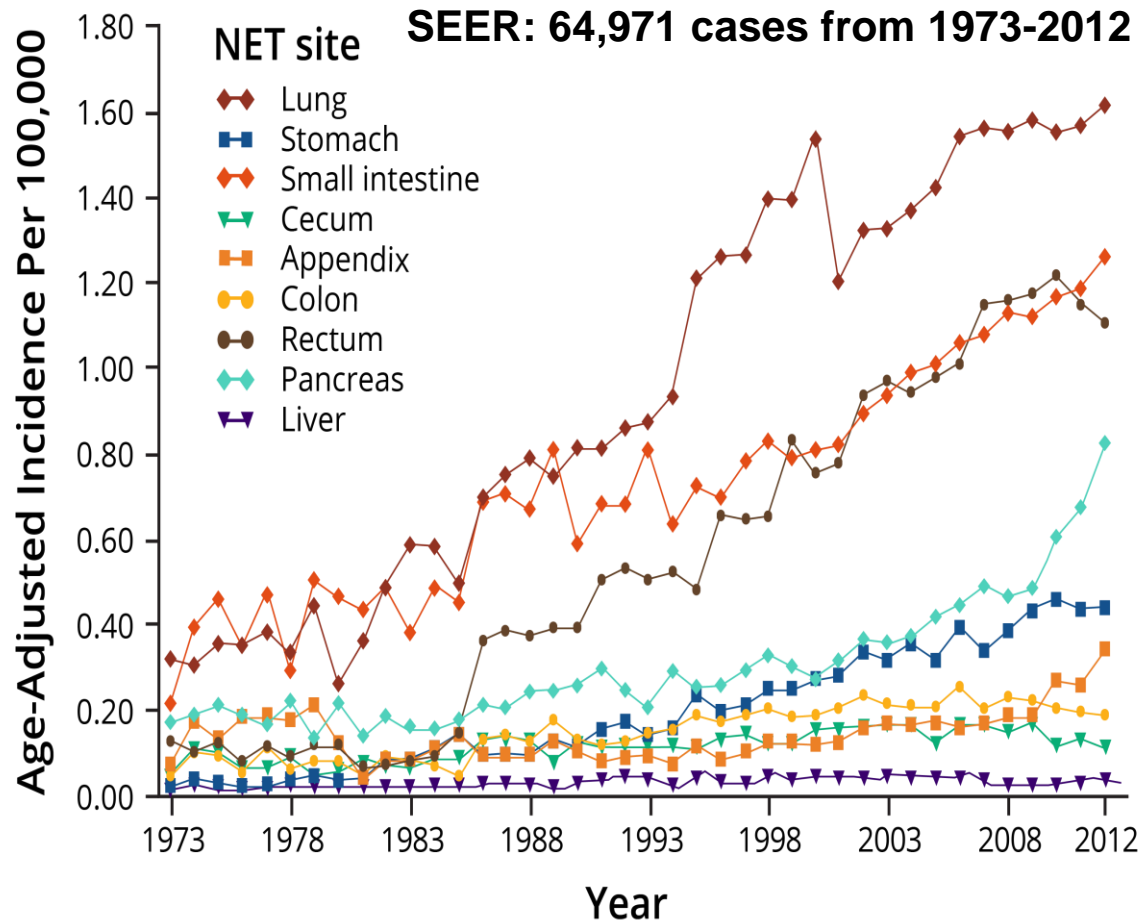
- Tai navikai, atsirandantys iš difuzinės endokrininės sistemos ląstelių bei dažnai sukeliantys biologiškai aktyvių medžiagų sąlygotus sindromus
- Dažnis – 5 atv./100 000 per metus (SEER registras 2000–2004)¹
- Dažnis Lietuvoje – 3,81 atv./100 000 per metus
- Dažniausios lokalizacijos:
 - Virškinimo traktas – 70 proc.
 - Plaučiai – 25 proc.
 - Skydliaukė, antinksčiai, oda ir kt.

1. Yao J *et al.* *J Clin Oncol.* 2008;26:3063–72;

2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine Tumors. Version 1. 2015;

3. Ramage J *et al.* *Gut.* 2005;54(suppl IV):iv1–iv16.

Sergamumo NEN dažnis didėja



NEN klasifikacija pagal pirminio naviko vietą

Kasos NEN

- Gastrinoma
- Insulinoma
- Glucagonoma
- VIPoma
- Somatostatinoma
- Kasos polypeptidoma



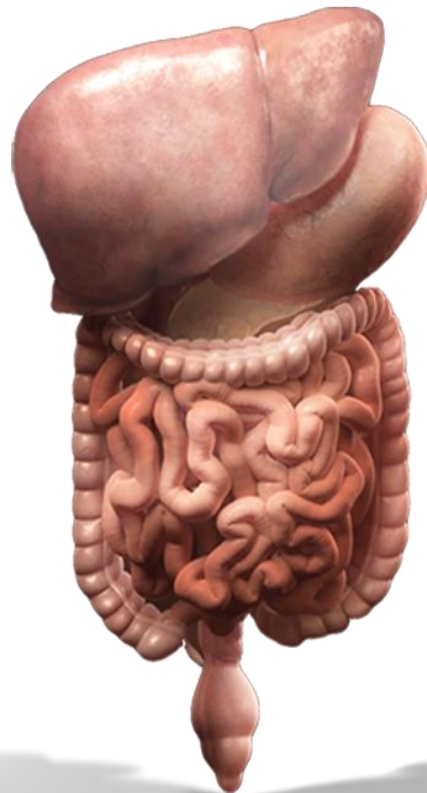
Kiti NEN

- **Foregut**
 - Plaučių
 - Skrandžio
 - 12p. žarnos
- **Midgut**
 - Jejunum
 - Ileum
 - Skersinė ž., deš. p. storoji ž.
 - Kirmėlinė atauga
- **Hindgut**
 - kairės p. storoji ž., riestinė ž.
 - Tiesioji ž.
- **Kitos sritys**
 - Kiaušidės
 - Antinksčiai
 - Skydliaukė
 - Paraganglijai

NEN klasifikacija pagal funkcinį aktyvumą

Besimptomiai NEN

- Taip pat vadinami nefunkcionuojantys NEN
- Pasitaiko dažniau nei simptominiai
- Nesukelia klinikinių sindromų
- Dažniausiai diagnozuojami dėl naviko dydžio ar metastazių

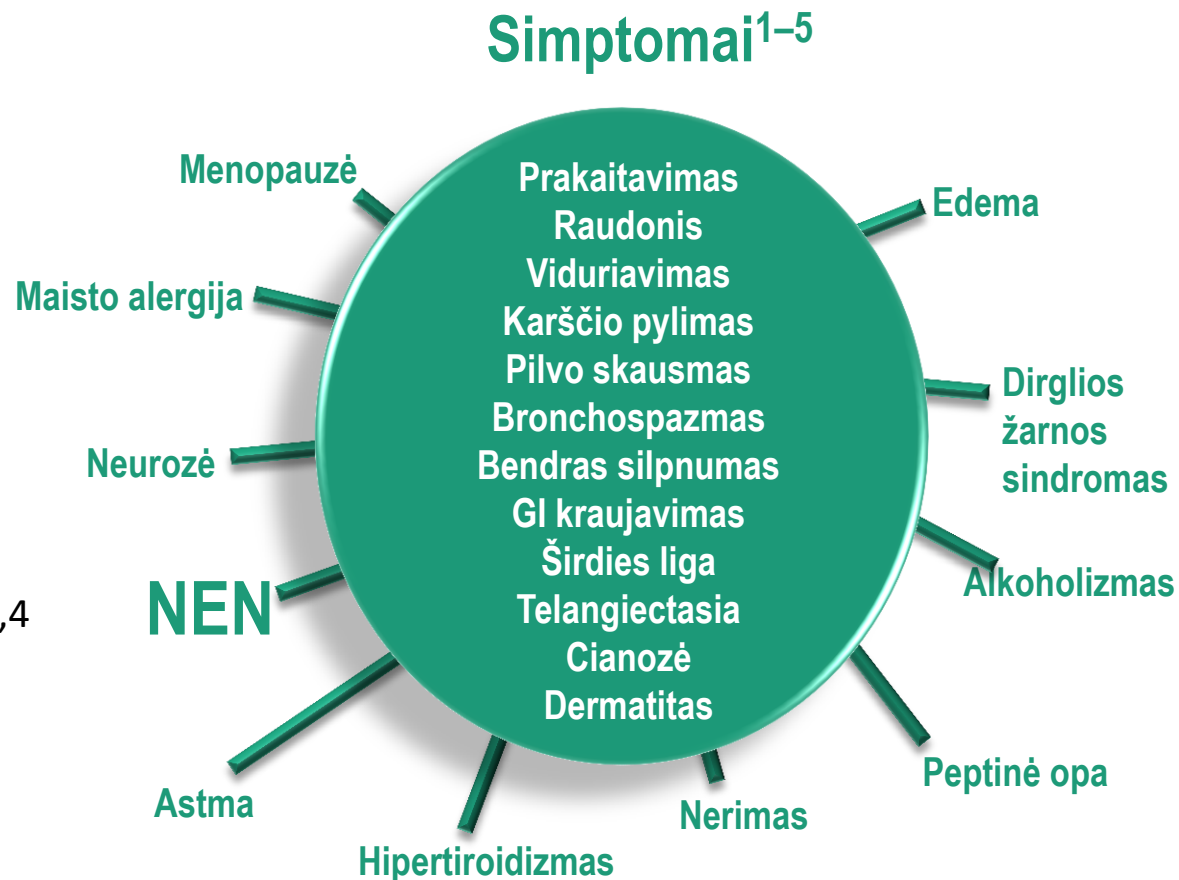


Simptominiai NEN

- Taip pat vadinami funkcionuojantys NEN
- Produkuoja bioaktyvias medžiagas (serotoniną, histaminą, bradikininą, katecholaminus ir kt.)
- Simptomai yra būdingi ir kitų susirgimų atveju

NEN sąlygojami simptomai

- Pirminis navikas dažnai mažo dydžio²
- Specifinių simptomų nebuvimas dažnai sąlygoja ligos nustatymą jau pažengusioje stadijoje^{2,4}



1. Vinik A and Moattari A. *Dig Dis Sci*. 1989;34:145–275; 2. Toth-Fejel S et al. *Am J Surg*. 2004;187:575–9;
3. Massironi S et al. *World J Gastroenterol*. 2008;14:5377–84; 4. Modlin I et al. *Med J Aust*. 2010;193:46–52;
5. Vinik A and Raymond E. *Therao Adv Gastroenterol* 2013;6:396–411.

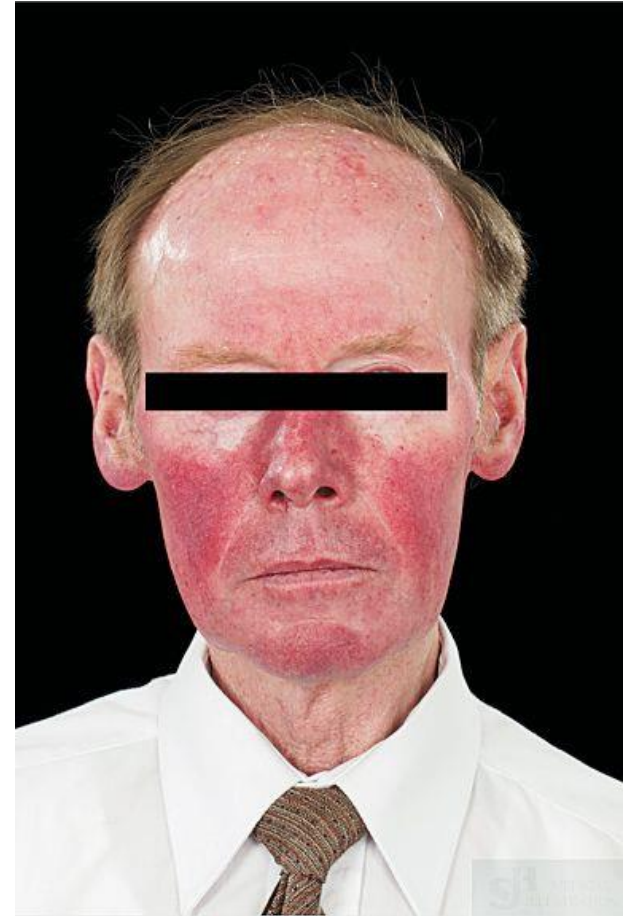
Klasikinis karcinoidinis sindromas

Simptomai

- Raudonis ir karščio pylimas (90 proc.)
- Viduriavimas (70 proc.)
- Pilvo skausmas (40 proc.)
- Teleangiektazijos (25 proc.)
- Dusulys (15 proc.)
- Edemos
- Sukelia į sisteminę kraujotaką patekęs serotoninas, kininai, prostaglandinai ir kt.
- Staigus veido ir krūtinės raudonis ir karštis
- Užtrunka kelias minutes
- Gai kartotis iki kelių kartų per dieną
- Provokuoja maistas, kuriame yra triptofano

Atipinis karcinoidinis sindromas

- Kelias valandas trunkantis raudonis, po kurio lieka teleangektazijos, veido ir kaklo odos hipertrofija
- Kartu gali būti
 - Galūnių akrocianozė
 - Galvos skausmas
 - Ašarojimas
 - Hipotenzija
 - Bronchų spazmas



Karcinoidinis sindromas

Karcinoidinė krizė

- Gyvybei pavojinga komplikacija
- Būdinga:
 - hipotenzija,
 - tachikardija
 - širdies ritmo sutrikimai
 - bronchų spazmas
 - raudonis
 - neurologinė simptomatika
- Sukelia didelis aminų patekimas į kraujotaką po anestezijos, intervencinių procedūrų, chemoterapijos

Karcinoidinė širdies liga

- Pasireiškia 60-80 proc. karcinoidiniu sindromu sergančių pacientų
- Išsivysto endokardo fibrozės sąlygotas triburio vožtuvo nesandarumas

Karcinoidinė fibrozė

- Skatina metastazių pasaito limfmazgiuose išskiriami augimo veiksniai
- Pasaito jungiamojo audinio išvešėjimas, galintis sąlygoti žarnų nepraeinamumą, retroperitoninio tarpo fibrozę

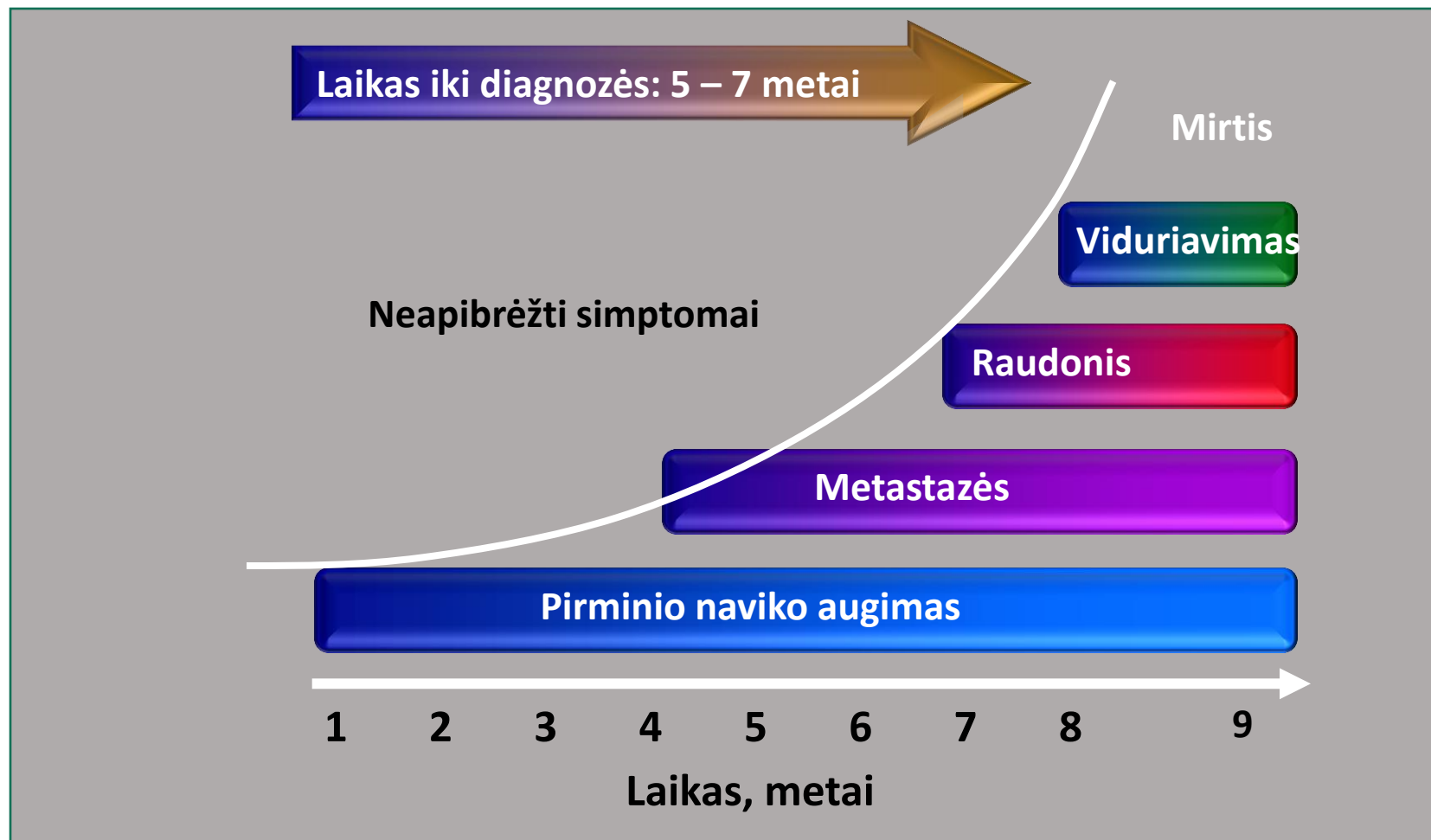
Anatominės ir klinikinės NEN savybės

Vieta	Išskiriami peptidai/aminai	Klinika	Metastazės
Foregut			
Bronchai, čiobrialiaukė, skrandis, 12 p. žarnos proksimalinė dalis	5-HTP, histaminas, ACTH, CRH, GH, gastrinas	Bronchospazmas, atipinis raudonis, kiti hormonų sąlygoti sindromai	Kepenys Limfmazgiai Kaulai
Midgut			
12 p. žarnos distalinė dalis, jejunum, ileum, dešinioji storosios žarnos pusė	5-HT, tachikininai, prostaglandinai, bradikininai, kt.	Žarnų obstrukcija, tipinis karcinoidinis sindromas (raudonis, dusulys, viduriavimas)	Kepenys (60-80 proc.) Limfmazgiai
Hindgut			
Kairioji storosios žarnos pusė. Tiesioji žarna	SS, peptidas YY, glicetinas, neurotenzinas, 5-HTP	Vietiniai simptomai	Kaulai (5-40 proc.)

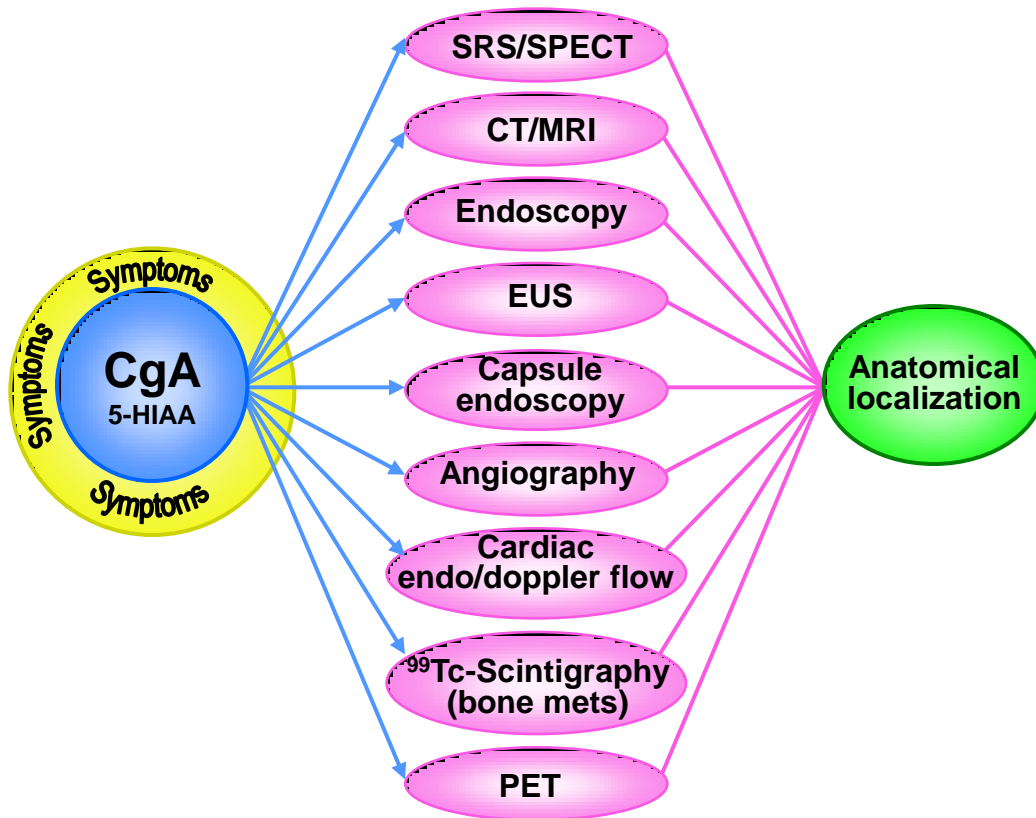
Anatominės ir klinikinės kasos NEN savybės

Vieta	Išskiriami peptidai/aminai	Klinika	Metastazės
Insulinoma	Insulinas, proinsulinas	Hipoglikemija Whipple triada	10 proc.
Gastrinoma	Gastrinas	ZES (peptinė opa, viduriavimas, skausmas epigastriume)	60-90 proc.
VIPoma	VIP	Vandeningas viduriavimas, hipokalemija, achlorhidrija	80 proc.
Gliukagonoma	Gliukagonas	CD, nekrolitinė migruojanti eritema, kacheksija	80-90 proc.
Somatostatinoma	SS	Tulžies akmenligė, CD, steatorėja, achlorhidrija	5-10 proc.
Nefunkcionuojantys navikai	PP	Naviko masės sukelti simptomai	60 proc.

NEN ligos eiga



NEN diagnostika



Pagrindinės tyrimų kategorijos:

- Endoskopiniai tyrimai
- Ultragarsiniai tyrimai
- Konvenciniai radiologiniai tyrimai (KT ir MRT)
- Funkciniai radionuklidiniai tyrimai (SSTR, Gallium PET, FDG PET)
- Biocheminiai tyrimai

NEN diagnostika

Biocheminiai žymenys

Specifiniai – serotoninas ir jo metabolitas 5-HIAA; insulinas, gastrinas ir kt. peptidai bei jų degradacijos produktai

Nespecifiniai – chromograninas A, neuronospecifinė enolazė (NSE), katecholaminai ir kt.

Sensitivity and Specificity of CgA Compared With Other NET Markers ¹		
Marker	Sensitivity	Specificity
CgA	60%-90% (except MTC: <50%)	68%-100%
5-HIAA	5%-50% (except ileal NET: 65%-85%)	~100%
NSE	38%-70% (except PD NET: >70%)	30%-85%
PP	30% (GI NET), 70% (pancreatic NET)	67%

Abbreviations: MTC, medullary thyroid carcinoma; 5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid; NSE, neuronal-specific enolase; PD, poorly differentiated; PP, pancreatic polypeptide.

Adapted with permission from Ferolla P et al. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(3):281.

1. Ferolla P, Faggiano A, Mansueto G, et al. The biological characterization of neuroendocrine tumors: the role of neuroendocrine markers. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(3):277-286.

NEN diagnostika

Chromograninas A

- CgA koncentracija:
 - Atspindi naviko diferenciacijos laipsnį, išplitimą bei atsaką į gydymą
 - Didesnė metastazinės nei lokalizuotos ligos atvejais
 - Koreliuoja su ligos progresija ir atsaku į gydymą
 - Gali būti naudojama kaip prognostinis žymuo:
didelė koncentracija = bloga prognozė
- Gali būti naudojamas kaip ligos atsinaujinimo žymuo po radikalaus naviko pašalinimo
- Manoma, kad CgA moduliuoja naviko mikroaplinką ir veikia ligos progresija ir atsaką į gydymą

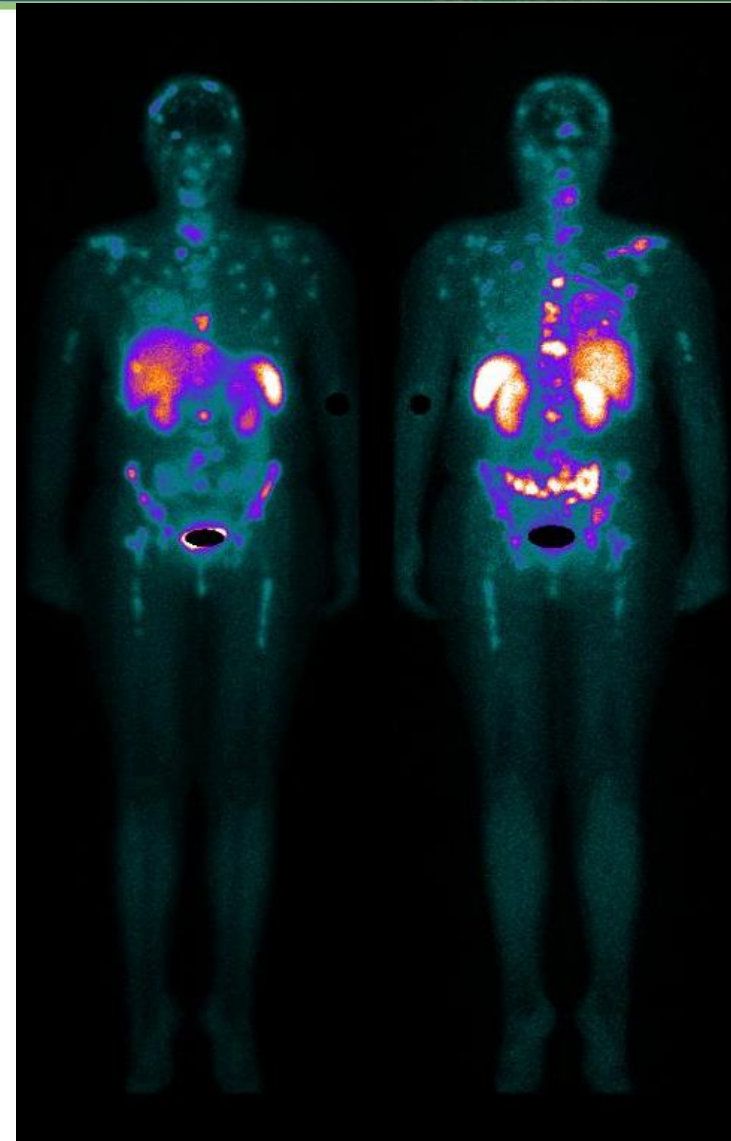
Radionuklidinė neuroendokrinių navikų diagnostika

Scintigrafija su somatostatino analogais

- “aukso standarto” tyrimas NET diagnostikoje
- Paremtas gausia SSR ekspresija NET
- Didelis specifiškumas
- Didelis jautrumas
- Indikacijos
 - Pirminio naviko kilmės nustatymas
 - Naviko išplitimas
 - Pooperacinių naviko audinio likučių nustatymas
 - Recidyvo nustatymas
 - Radioindikatoriaus telkimo intensyvumo nustatymas navike (gydymo SSA, radioizotopinės terapijos planavimas)

PET

- Galium PET – G1-G2 navikų atveju
- FDG PET – G3 navikų atveju



NEN klasifikacija

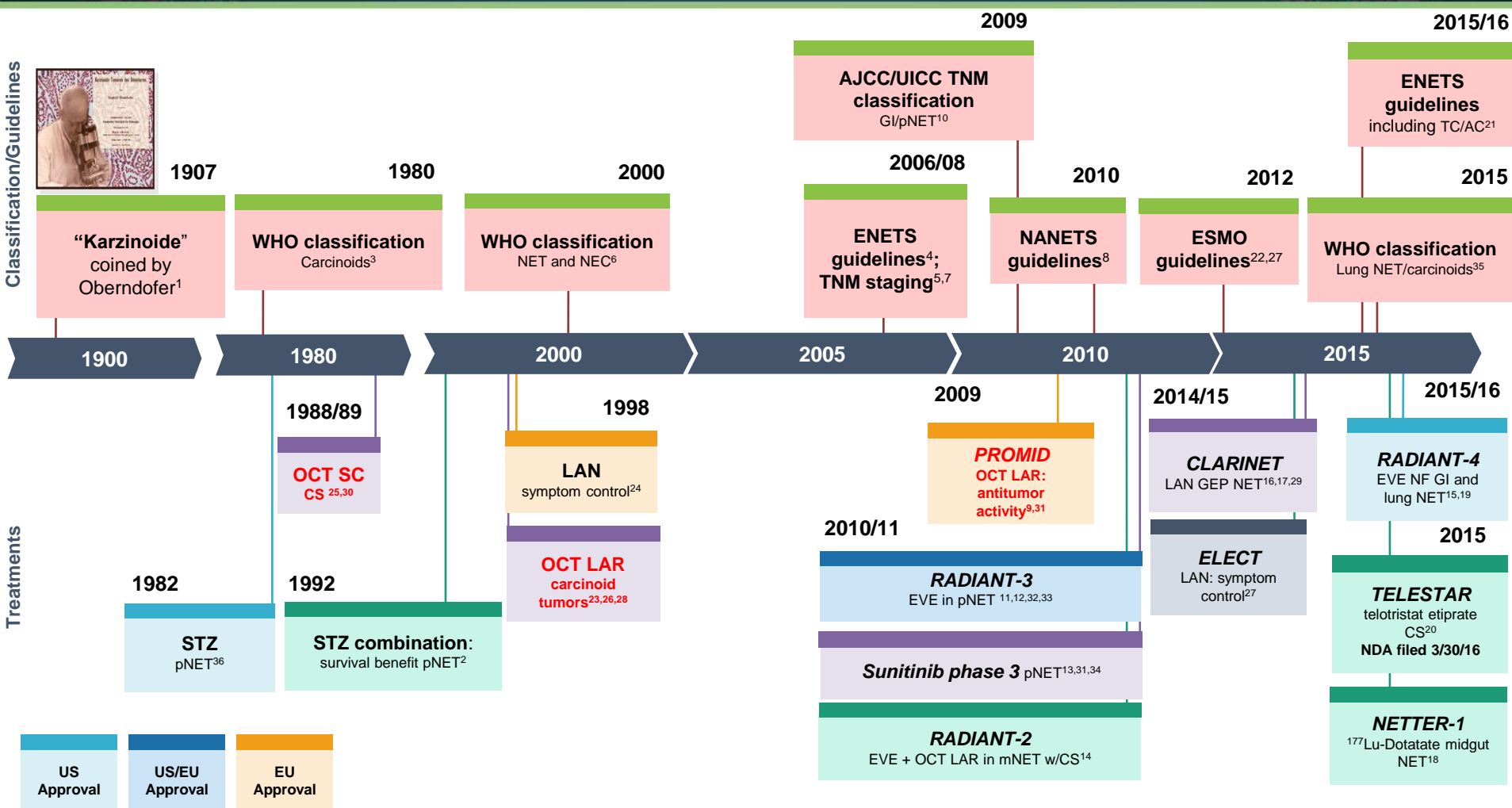
Ligos išplitimas	Mažas naviko tūris/ operabilus	Didelis naviko tūris / neoperabilus	
	Plačiai išplitęs	Dominuoja kepenų metastazės	
Augimo pobūdis	Stabili liga	Progresavimas	
Pirminis navikas	Kasa	Midgut	Foregut/hindgut
Ki67	< 2 proc.	> 2 proc.	> 20 proc.
Diferenciacijos laipsnis	Gerai diferencijuotas		Blogai diferencijuotas
Hormoninis aktyvumas	Funkcionuojantis		Nefunkcionuojantis
SSTR	Didelė raiška		Maža raiška arba jos nėra

GEP, gastroenteropancreatic; NET, neuroendocrine tumors; SSTRs, somatostatin receptors.

1. Pavel M et al. *Neuroendocrinology*. 2016;103:172-185. 2. Niederle B et al. *Neuroendocrinology*. 2016;103:125-138. 3. Garcia-Carbonero R et al. *Neuroendocrinology*. 2016;103:186-194.

4. Touzios JG et al. *Ann Surg*. 2005;241:776-783.

NEN gydymo progresas



AC, atypical carcinoid; AJCC; American Joint Committee on Cancer; CS, carcinoid syndrome; ENETS, European Neuroendocrine Tumor Society; ESMO; European Society for Medical Oncology; EVE, everolimus; GEP, gastroenteropancreatic; LAN, lanreotide; LAR, long-acting repeatable; m, metastatic; NANETS, North American Neuroendocrine Tumor Society; NDA, New Drug Application; NEC, neuroendocrine carcinomas; NET, neuroendocrine tumors; NF, nonfunctional; OCT, octreotide; pNET, pancreatic NET; SC, subcutaneous; STZ, streptozocin; TC, typical carcinoid; UICC, Union for International Cancer Control; WHO, World Health Organization.

NEN gydymo rūšys

• Sisteminis gydymas

- Somatostatino analogai (SSA)
 - Octreotide
 - Lanreotide
- PRRT
- Antiangiogenininė tereapija
 - Sunitinib
 - Bevacizumab
- mTOR inhibitoriai
 - Everolimus
 - Temsirolimus
- Citotoksinė chemoterapija
 - Streptozotocino pagrindu
 - Temozolamido pagrindu
 - Platinos pagrindu

• Vietinis gydymas

- Chirurginis gydymas
- Radiodažnuminė abliacija (RDA)
- Intra-arterinė kepenų embolizacija
 - Sferomis
 - Chemoembolizacija
 - SIRT

• Sindromo kontrolė

- Somatostatino analogai (SSA)
- Telotristat

NEN gydymo algoritmas

NEN

Operacinis gydymas
(radikalus arba paliatyvus)

Ki67 <2

Ki67 2-20

Ki67 >20

Kasos NEN

SSA
Everolimus
Suninitib

Kiti NEN

SSA
Alfa IFN

Kasos NEN

Chemoterapija (STR, TEM,
Dakarbazinas, CAP)
SSA
Everolimus
Suninitib

Kiti NEN

SSA
IFN alfa
Everolimus

Chemoterapija

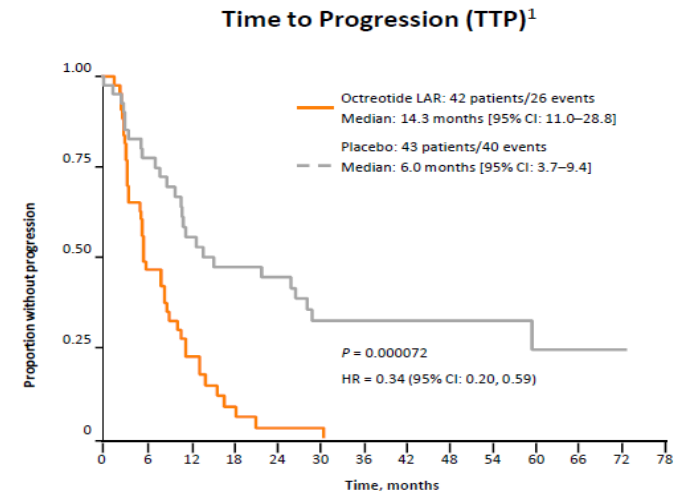
PE
CAP + TEM
FOLFOX/ CAPOX
FOLFIRI

PRRT

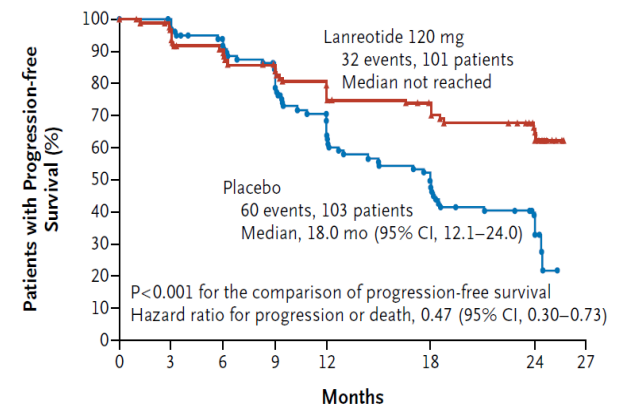
Somatostatino analogai

- Jungdamiesi prie SSTR slopina naviko peptidų sekreciją bei naviko proliferaciją, veikia angiogenezę, imuninės sistemos funkcijas
- Gali būti trumpo ir prailginto veikimo
- Pagrindinė priemonė karcinoidinio sindromo simptomų kontrolei
 - 60% panaikina karščio pylimo simptomus
 - 85% per pusę sumažina karščio pylimo dažnį
 - 30% dingsta diarėja
 - 75% diarėjos simptomai per pusę sumažėja
- Klinikinis atsakas koreliuoja su biocheminiu atsaku (ženkliai sumažėja Chromogranino A ir 5-HIAA koncentracija)

PROMID TYRIMAS



CLARINET TYRIMAS



No. at Risk

Lanreotide	101	94	84	78	71	61	40	0
Placebo	103	101	87	76	59	43	26	0

Taikinių terapija

EVEROLIMUS

PFS (central review)¹

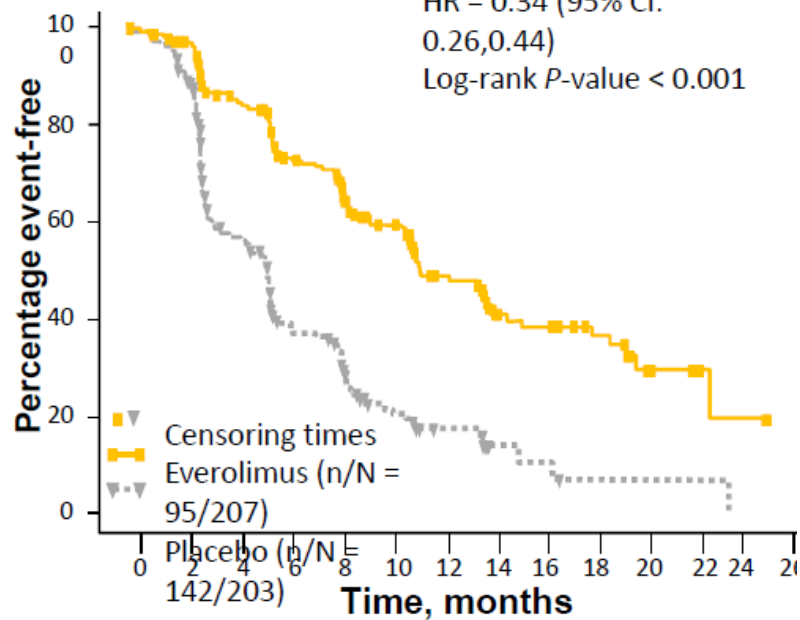
Kaplan-Meier median PFS

Everolimus: 11.4 months

Placebo: 5.4 months

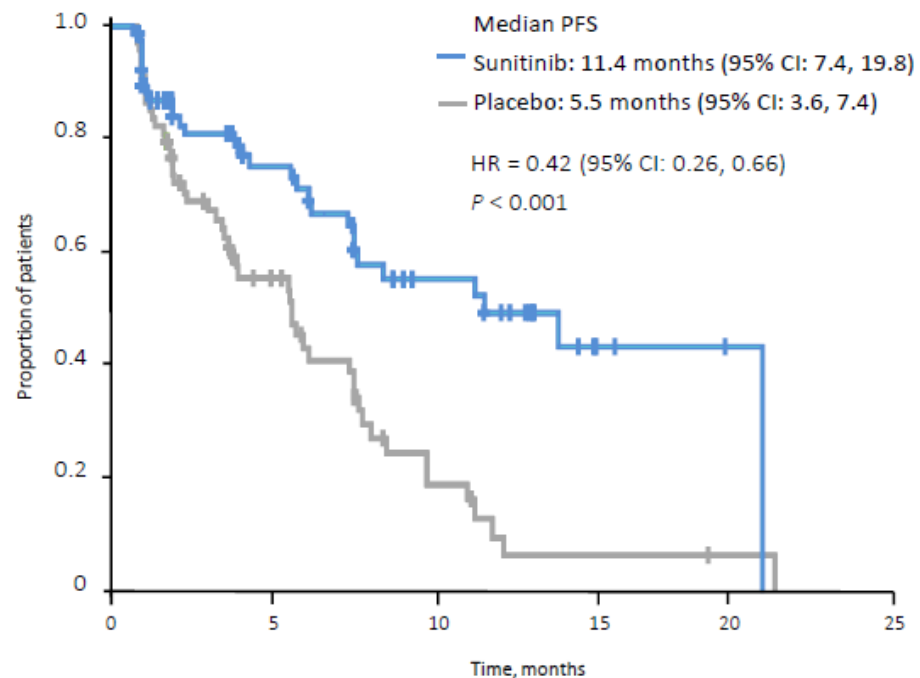
HR = 0.34 (95% CI:
0.26, 0.44)

Log-rank P -value < 0.001

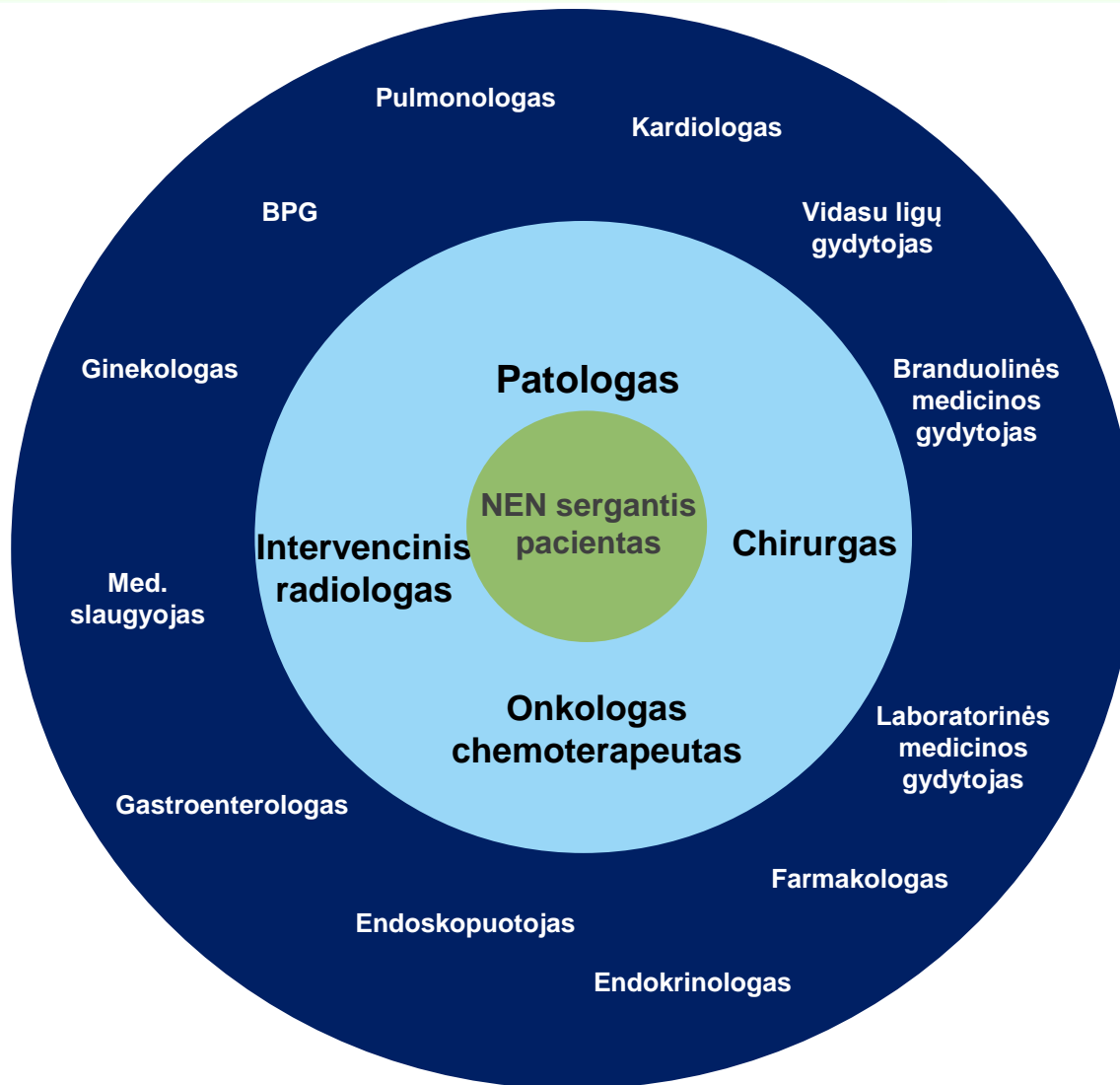


SUNITINIB

PFS (central review)¹



NEN multidisciplininė komanda



NEN – retas navikas, kurio gydymas turi būti koncentruojamas specializuotuose centruose

Centro privalumai

- Turi reikiamą specialistų komandą
- Koncentruojami pacientai, kaupiama patirtis
- Didesnė galimybė dalyvauti klinikiniuose tyrimuose
- Sudaroma saugi aplinka pacientui, vykdoma pacientų palaikymo programa
- Didesnis pasitikėjimas pacientų tarpe
- Geresni gydymo rezultatai

Pacientų palaikymo programa NVI

- Tai aktyvios ilgalaikės pacientų stebėsenos programa, kurioje gali dalyvauti sutikimą pasirašę pacientai, sergantys NEN
- Tikslas:
 - NEN sergančių pacientų koncentravimas specializuotuose kabinetuose
 - NEN sergančių ligonių nuolatinė aktyvi stebėseną NVI
 - Duomenų kaupimas, analizė
 - Pacientų edukacija
 - Palengvintas kontaktavimas su slaugytoju/koordinatoriumi

Išvados

- NEN – išskirtinė navikų grupė, pasižyminti lėta eiga ir specifiniais hormonų sąlygotais simptomais
- Bendrosios praktikos gydytojas yra pirmasis asmuo, į kurį kreipiamasi dėl atsiradusių simptomų, todėl labai svarbu juos atpažinti
- NEN diagnostika ir gydymas yra specifiniai, todėl specializuotame centre, dalyvaujant daugiadalykei komandai, paciento ištyrimas ir gydymas parenkamas tiksliau ir greičiau
- Nauji medikamentai ir gydymo metodikos prailgina pacientų išgyvenamumą bei pagerina jų gyvenimo kokybę
- Pacientų stebėsenos programa padeda pacientui geriau suprasti savo ligą ir jaustis saugiau



Dekoju už dēmesj