Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 8, cod (H006C): TUMORILE NEUROENDOCRINE - TRATAMENT CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

Clasificarea OMS a tumorilor neuroendocrine gastroentero-pancreatice (2017) (WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2017) recunoaşte următoarele categorii de TNE:

1. Tumori (Neoplasme) neuroendocrine bine diferențiate, NET G1 (Ki 67 < 3% sau număr de mitoze < 2/10 HPF)
2. Tumori (Neoplasme) neuroendocrine bine diferențiate, NET G2 (Ki 67 între 3 - 20% sau număr de mitoze 2 - 20/10 HPF)
3. Tumori(Neoplasme) neuroendocrine bine diferențiate, NET G3 (Ki 67>20% sau număr de mitoze >20/10 HPF)
4. Neoplasme neuroendocrine slab differentiate (Carcinoame neuroendocrine), NEC G3 (cu celule mici sau cu celule mari) (Ki 67 > 20% sau număr de mitoze > 20/10 HPF)
5. Neoplasme mixte neuroendocrine - nonneuroendocrine, MINEN (tumori neuroendocrine + adenocarcinoame / carcinoame scuamoase) G1-G3

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	Indexul mitotic (10 HPF*))	Indicele Ki-67 (%)
G1	< 2	< 3
G2	2 - 20	3 - 20
G3	> 20	> 20

*) Ki-67 se bazează pe evaluarea a cel puţin 500 celule în ariile cu cel mai mare număr de mitoze ("hot spots"); pentru determinarea indexului Ki-67 evaluarea vizuală ocazională nu se recomandă, ci se recomandă numărarea manuală pe imagini printate.
Indexul mitotic se exprimă ca număr de mitoze pe 10 HPF (high power field = 0,2 mm^2), cel puţin 40 câmpuri evaluate în zona cu cea mai mare densitate de mitoze şi se exprimă pe 10 HPF (2,0 mm^2).

Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecţia chirurgicală a tumorii primitive, terapia cu analogi de somatostatin, imunoterapia (interferon), chimioterapia, radioterapia ţintită pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucţia prin radiofrecvenţă, rezecţia chirurgicală), precum şi terapiile biologice: inhibitorii de mTOR şi inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.

Rezecţia chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumora este localizată.

Tratamentul cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficace în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid şi în reducerea volumului tumoral (Octreotid, studiul PROMID şi Lanreotid autogel, studiul Clarinet şi Clarinet-OLE), în cazul TNE G1 şi G2, de ansă mijlocie, care au progresat, şi în tumorile neuroendocrine pancreatice şi

intestinale cu Ki-67 < 10%. Profilul de siguranţă al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate, dar sunt şi cazuri rezistente la tratament.

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

1. Examenul histopatologic cu imunohistochimie este obligatoriu

Imunohistochimie pozitivă pentru markerii pan-neuroendocrini: cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală (NSE), CD56, ATRX/DAXX, receptori somatostatinici.
Obligatoriu pentru încadrarea diagnostică este pozitivitatea a minim 2 markeri (cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală, CD56, receptori somatostatinici).
Pentru stabilirea agresivităţii tumorii este obligatorie determinarea indexului de proliferare Ki-67 sau a indexului mitotic.
În cazuri selecţionate sunt necesare coloraţii specifice pentru următorii hormoni: serotonină, gastrină, insulină, glucagon, VIP, etc sau imunohistochimia pentru receptorii de somatostatin.

2. Imagistica

Metodele imagistice tradiţionale (radiografia toracică, ecografia abdominală, endoscopia digestivă superioară sau inferioară, TC torace, abdomen şi pelvis, RMN abdomen şi pelvis, echoendoscopia digestivă, bronhoscopia, scintigrafia osoasă cu techneţiu (dacă există simptomatologie specifică) pot evidenţia o tumoră primară sau metastatică, fără a putea preciza însă natura neuroendocrină.
Metodele imagistice moleculare cu specificitate mai mare sunt: scintigrafia receptorilor de somatostatină Octreoscan, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trasori selectivi cum ar fi 11C-5HTP sau 68Galium sau F-DOPA (fluoro dihidroxi-fenilalanina). PET-CT-ul cu 18-FDG este utilă doar în identificarea TNE slab diferenţiate, anaplazice şi a extinderii lor.

3. Criterii biochimice umorale

În ciuda anumitor limitări, cromogranina A este în prezent cel mai util marker circulant pentru tumorile carcinoide şi pancreatice şi este crescut la 60% până la 100% din NET-uri. La pacienţii cu TNE G3 cromogranina A plasmatică este adesea normală, dar enolaza specific neuronală (NSE) în plasmă poate fi modificată.
Pentru tumorile carcinoide de intestin subţire se recomandă măsurarea 5-HIAA, a serotoninei şi a cromograninei A. Nivelurile crescute de serotonină, măsurată în urină ca 5 acid hidroxiindolacetic (5HIAA) sunt corelate cu sindromul carcinoid şi cu crizele carcinoide.
Markerii umorali specifici pentru diverse tipuri de tumori neuroendocrine sunt: gastrină, insulină, glucagon, ACTH - like, VIP, calcitonină, normetanefrine/metanefrine, VIP, etc.

4. Clinica

1. Sindromul carcinoid (flush, diaree, obstrucţie bronşică, cianoză cutanată, boala cardiacă carcinoidă)/ manifestari legate de sindromul funcțional specific (gastrinom,vipom, somatostatinom, insulinom, etc)
2. Alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucţie intestinală, sindrom Cushing, acromegalie, etc)
3. Asimptomatic

Diagnosticul pozitiv de TNE se stabileşte pe baza următoarelor criterii:
1. Diagnostic histopatologic de TNE cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE sau CD 56, etc **şi** indexul de proliferare Ki-67/mitotic certifică diagnosticul de TNE şi permit o clasificare corelată cu răspunsul la terapie şi cu prognosticul bolii. De asemenea, pot fi pozitivi receptorii de somatostatină SSTR 2 şi SSTR 5 pe examenul imunohistochimic la subtipuri selecţionate de NET (Tumori neuroendocrine cu secreţii hormonale specifice şi NET G3).

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

3. Niveluri crescute de cromogranina A şi/sau serotonină şi/sau acid 5 hidroxiindolacetic (5-HIAA) cu semnificaţie clinică susţin diagnosticul de TNE funcţională.
De asemenea, nivelul crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor parafoliculare C tiroidiene sau paraneoplazici susţin diagnosticul în cazurile respective.
Există cauze de rezultate **fals pozitive** ale dozării de cromogranină A (medicamente: inhibitori de pompă protonică, antagonişti de receptori H2; insuficienţă renală; HTA; insuficienţă cardiacă; ciroză hepatică; hepatită cronică; pancreatită; gastrită atrofică cronică; sindrom de colon iritabil; artrită reumatoidă; BPOC; hipertiroidism; diferite adenocarcinoame, etc.).

4. Tumorile neuroendocrine cu secreţii hormonale specifice de tipul: insulinoamelor, gastrinoamelor, feocromocitoamelor, carcinoamelor medulare tiroidiene, etc. se diagnostichează prin teste specifice care evidenţiază hormonul produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în ţesutul tumoral (imunohistochimic).
Metode terapeutice:

1. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională sau citoreducţională în boala avansată/metastatică;
2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablaţie prin radiofrecvenţă (RFA), radioterapie internă selectivă (SIRT);
3. Tratamentul medical cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) ca terapie de primă linie în TNE G1 şi G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, funcţionale sau nefuncţionale.
   TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ) la care la un bilanţ imagistic de urmărire, se constată creşterea tumorii, apariţia recidivei locoregionale sau a metastazelor.
   Nu există încă nici o indicaţie de folosire a analogilor de somatostatină **cu scop adjuvant în TNE G1 sau G2**, indiferent de localizarea tumorii primare sau pentru tratamentul posibilelor metastaze microscopice (ESMO 2012).
4. Chimioterapia sistemică (temozolomid plus capecitabina, 5FU plus leucovorin+/- oxaliplatin/irinotecan, etc)
5. Radioterapia externă pentru metastazele osoase şi cerebrale;
6. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-Octreotid, Ytriu90-DOTATOC şi Luteţiu177-DOTA-Octreotat;
7. Tratament medical imunologic cu Interferon.

PROTOCOL DE TRATAMENT

I. Principii

1. Rezecţia chirurgicală radicală sau citoreducţională a tumorii primare şi metastazelor este indicaţia primară, utilă în orice moment al evoluţiei bolii dacă se poate face.
2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferenţiate, anaplazice, dar şi pentru TNE pancreatice G1, G2 local avansate/metastazate.
   Se poate asocia cu analogi de somatostatină, dacă prezintă elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatină devin terapie adjuvantă.
3. Tratamentul cu analogi de somatostatină controlează eficient simptomatologia clinică, nivelul seric de hormoni şi progresia tumorală.
   Studiul PROMID a arătat reducerea volumului tumoral cu Octreotid 30 mg/28 zile în TNE G1 şi G2, de ansă intestinală mijlocie care au progresat. Studiul Clarinet a arătat o creştere a supravieţuirii fără progresie la pacienţii cu NET pancreatice şi intestinale cu Ki-67 < 10%, care au prezentat stabilitatea bolii la includerea în studiu, indiferent de volumul tumoral hepatic. De asemenea, studiul Clarinet OLE a dovedit o creştere a folosirii Lanreotidului autogel 120 mg/28 zile la pacienţii incluşi în studiul Clarinet care au continuat tratamentul în studiul Clarinet OLE ceea ce a dovedit că analogul de somatostatină are şi efect antitumoral.
4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină (PRRT) este disponibilă în prezent doar în centre europene de referinţă.
5. Tratamentul medical imunologic cu Interferon.

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

1. Diagnostic histopatologic de tumoră neuroendocrină G1/G2, cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A+/- sinaptofizină, +/- NSE+/- marker specific pentru TNE pancreatice functionale şi obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic, cu tumoră prezentă sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator;

2. Tumori neuroendocrine avansate, nefuncţionale G1/G2, de ansă intestinală mijlocie sau cu localizare primară necunoscută la care s-au exclus localizările de altă origine decât ansa intestinală mijlocie, cu diagnostic histopatologic şi imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE şi obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul PROMID, RCP Octreotid LAR)

3. Tumori neuroendocrine G1 şi un subset G2 (indice Ki-67 până la 10%) de origine mezenterică, pancreatică sau necunoscută (acolo unde a fost exclusă originea în hemicolonul stâng şi rect), la pacienţii adulţi cu boală local avansată nerezecabilă sau la cei cu boală metastatică, cu diagnostic histopatologic şi imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE şi obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul Clarinet).

4. Prezenţa elementelor clinice de sindrom carcinoid şi unul dintre markerii serici crescuţi (cromogranina A +/- serotonina serică +/- 5-HIAA urinar).

5. Tumoră neuroendocrină slab diferenţiată, TNE G3 (inclusiv NET bronhopulmonar, nerezecabil sau metastazat - NCCN 2017 -), cu condiţia să fie însoţită de elemente clinice de sindrom

carcinoid şi confirmate de un marker seric cu nivel crescut +/- prezenţa receptorilor de somatostatină SSTR 2 şi SSTR 5 în masa tumorală

6. Tumorile neuroendocrine diferenţiate, funcţionale, cu secreţii hormonale specifice (gastrină, insulină, catecolamine, ACTH like, calcitonină, etc) care pe lângă tratamentul specific al acestor tumori (în funcţie de hormonul secretat şi imunohistochimia specifică) vor necesita şi o corecţie a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatină demonstraţi în masa tumorală.

Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină: unul din următoarele criterii combinate sau unice

a. **1+2 sau 1+3 sau 1+6**
b. **4**
c. **5**

III. Criterii de urmărire terapeutică

a. simptomatologie clinică de sindrom carcinoid/sindrom funcțional
b. markeri serici: cromogranina A, serotonina, 5-HIAA sau specific
c. evaluarea răspunsului tumoral (imagistic)

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

Rezultatele evaluării:

- ameliorarea/controlarea simptomatologiei clinice
- scăderea concentraţiilor plasmatice ale markerilor hormonali
- stabilizarea/reducerea volumului tumoral, evaluat imagistic **justifică menţinerea aceleiaşi doze. În caz contrar se recomandă creşterea dozei, în limitele prevăzute de protocol.**

IV. Posologie

1. Octreotid (forme cu eliberare prelungită - LAR) 30 mg i. m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), cu posibilitatea creşterii progresive a dozei până la maxim 60 mg/28 zile (40 mg/28 zile; 50 mg/28 zile; 60 mg/28 zile).

- Pentru tratamentul pacienţilor cu simptome asociate tumorilor neuroendocrine funcţionale gastro-entero-pancreactice (RCP Octreotid LAR) doza iniţială este 30 mg, i. m. la fiecare 28 zile.

2. Lanreotid Autogel 120 mg - soluţie injectabilă s.c. profund în regiunea gluteală, cu eliberare prelungită, conţine acetat de lanreotidă, asigurând injectarea s.c. profund a 120 mg Lanreotid. Doza iniţială recomandată este de 120 mg s.c. profund la interval 28 de zile.
Ţinând cont de variabilitatea sensibilităţii tumorilor la analogii de somatostatină, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecţii test de analogi de somatostatină cu acţiune scurtă (Octreotid 100 μg x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreţii tumorale) şi toleranţă.

Doza iniţială este de o injecţie de Lanreotid autogel s.c. profund la fiecare 28 zile sau Octreotid LAR 30 mg, i. m. odată la 28 de zile. Doza maximă de Octreotid LAR este de 60 mg/28 zile, iar de Lanreotid autogel 120 mg/28 zile.
În lipsa răspunsului la doza maximă cu unul dintre analogii de somatostatin se recomandă reevaluarea pacientului într-o clinică medicala, gastroenterologică, endocrinologică sau oncologică şi schimbarea recomandării terapeutice cu celălalt analog de somatostatină (dacă a fost pe Octreotid LAR 60 mg/28 zile va trece pe Lanreotid autogel 120 mg/28 zile sau invers dacă a fost pe Lanreotid autogel 120 mg/28 zile va trece pe Octreotid LAR 60 mg/28 zile)
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 eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

V. Monitorizarea tratamentului
Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Naţional de Tumori Endocrine de la Institutul Naţional de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătăţii, din momentul în care acesta va deveni funcţional.

Perioadele de timp la care se face monitorizarea de către medicul curant: endocrinolog/oncolog/gastroenterolog:

- după trei-șase luni de tratament cu un analog de somatostatină la doza recomandată
- dacă se menţine controlul terapeutic, cel puţin stabil sau beneficiu clinic, cu preparatul şi doza recomandată anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament
- dacă preparatul şi doza recomandată de medicul curant nu sunt eficiente la 3 luni, se poate recomanda creşterea dozei, dar nu peste doza maximă recomandată în protocol, cu reevaluare după alte 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a terapiei

- progresia bolii, evidenţiată imagistic, pe doza maximă admisă (Octreotid LAR 60 mg/28 zile sau Somatuline autogel 120 mg/28 zile), dar în absenţa simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid
- apariţia reacţiilor adverse severe sau a contraindicaţiilor
- lipsa de complianţă la tratament şi monitorizare
- decesul pacientului

VII. PRESCRIPTORI: medicii endocrinologi și/sau oncologi și/sau gastroenterologi.”