



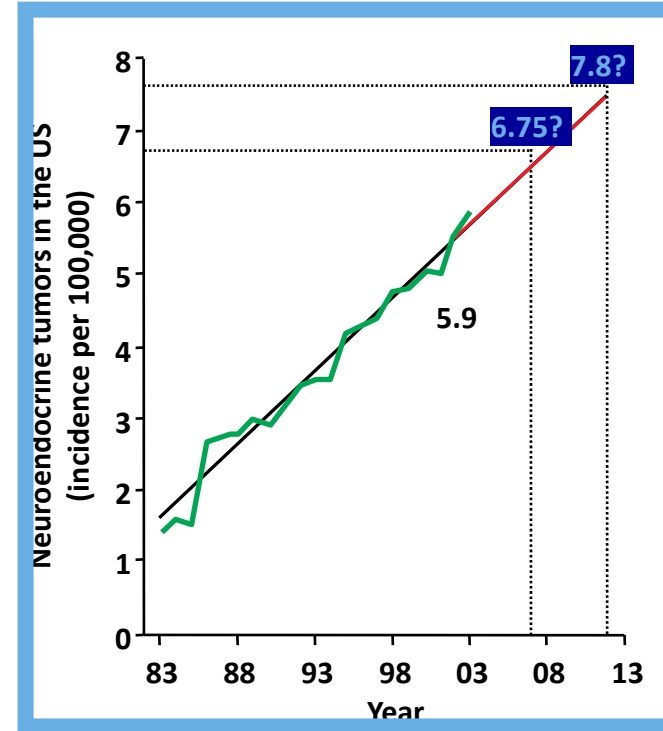
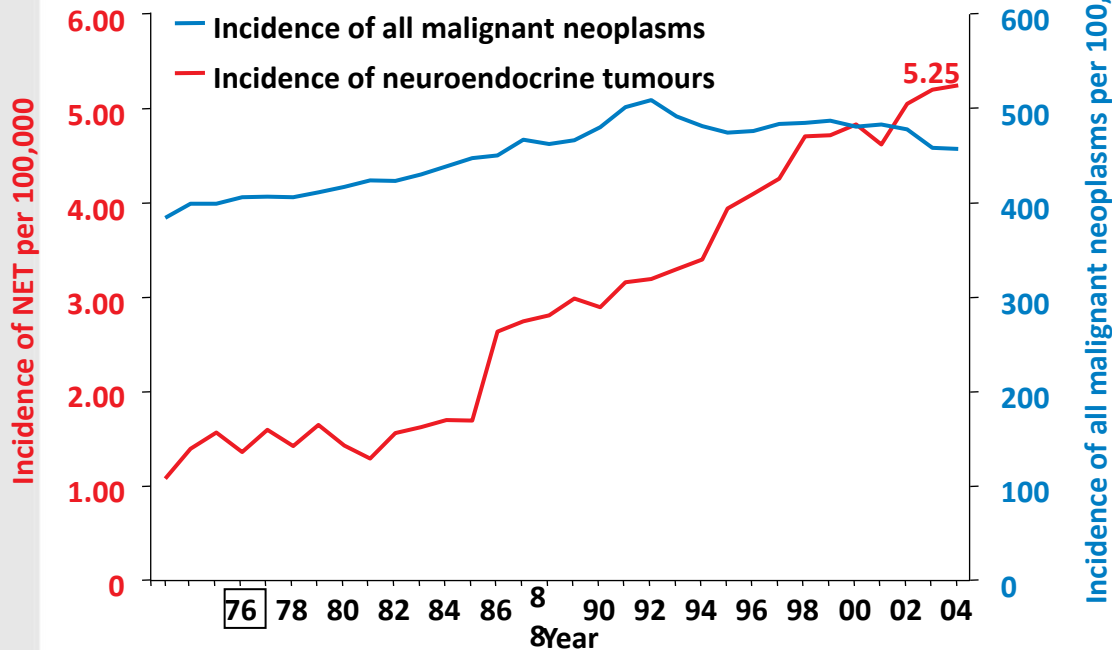
Gastroenteropatické neuroendokrinné nádory

S.Kišová

Gastroenteropatické neuroendokrinné nádory

- ▶ väčšinou ide o sporadické nádory
- ▶ pri familiárnom výskyte súčasť: MEN, tuberóznej sklerózy, neurofibromatózy 1. typu, von Hippel Lindau syndróm
- ▶ incidencia stúpa s vekom pacientov:
3 - 7/100000/rok
- ▶ pri familiárnom výskyte je 4x vyššia pri NEN v prvostupňovom príbuzenstve,
- ▶ ak NEN u 2 príbuzných incidencia je 12x vyššia
- ▶ u 20% pacientov sa vyvinie sekundárna malignita - 1/3 je v GI_{Te}

Vzostup incidencie NET- ov (porovnanie s ostatnými malignitami)



- Incidencia a prevalencia NET-ov narástla približne o 500% za posledných 30 rokov, pravdepodobne zlepšením diagnostiky

Charakteristika GEP NET-ov

➤ Karcinoidné tumory tráviacej trubice- serotonín, tachykiníny, motilín, prostaglandíny

➤ PET: A. Funkčné: 1. Zollinger Ellison. syndróm – gastrín

2. Inzulínóm - inzulín

3. VIPóm - vazoakt. intestinálny peptid

4. Glukagonóm - glukagón

5. Somatostatinóm - somatostatín

6. GRFóm - Growth h. releasing hormón

7. ACTHóm - ACTH

8. PET vyvol. karcinoidný sy – serotonín, tachykiníny

9. PET vyvol. hyperkalciémiu – PTHrP

10. PET vyluč. kalcitonín - kalcitonín

B. Nefunkčné PET

Symptómy GEP NET-ov

►► Špecifické prejavy:

- začervenanie a návaly
- hnačky
- Cushingov syndróm
- pravostranné srdcové zlyhávanie
- hypoglykémie
- recidivujúci peptický vred

Nešpecifické prejavy: dyspepsia,
bolesti brucha,
subileózne stavy,

oneskorenie diagnózy o 5-10 rokov !!!

▶▶ **Intestinálne neuroendokrinné tumory** (karcinoidy, okolo 50% z GEP-NETov)

- s karcinoidovým syndrómom (30%)
- bez karcinoidového syndrómu (70%)

▶▶ **Pankreatické endokrinné tumory (PETy)** (~30% z GEP-NETov)

Nefunkčné (45%–60% PET)

Funkčné (40%–55% PET)

Nefunkčné endokrinné nádory pankreasu

- ▶▶ sú definované neprítomnosťou syndrómu hormonálnej nadprodukcie.
- ▶▶ **Klinická manifestácia.** Pre neprítomnosť prejavov hormonálnej nadprodukcie sú nefunkčné pankreatické nádory diagnostikované oneskorene.
- ▶▶ Príznaky sú vyvolané tumoróznou masou a jej inváziou do okolia, a/alebo vzdialenými metastázami.
- ▶▶ Najčastejším prejavom je abdominálna bolesť (35 – 78 %), nasleduje strata hmotnosti (20 – 35 %), nechutenstvo a nauzea (45 %).
- ▶▶ Prvým príznakom môže byť aj intraabdominálne krvácanie (4 – 20 %),
- ▶▶ ikterus (17 – 50 %) alebo palpovateľná tumorózna masa (7 – 40 %).
- ▶▶ Až 59 – 80 % pacientov má v čase stanovenia diagnózy prítomné pečňové metastázy. Primárny tumor sa najčastejšie vyskytuje v hlave pankreasu, môže mať asi 5 cm, potom nasleduje telo a chvost.

Charakteristika funkčných pNET-ov

Tumor	Hlavné klinické príznaky	Predominantný hormón	Typ ostrovčekových buniek	Incidenca na 1 000 000	Malignita	Iné klinické vlastnosti
Inzulínóm	hypoglykémia (pri hladovaní, alebo nočná)	inzulín	β	1-2	5-10%	exces katecholamínov
Gastrinóm	recidivujúce peptické vredy (Zollinger Elisonov syndróm)	gastrín	γ	1-2	40-90%	hnačka/steatorea
VIPóm	vodnatá hnačka, hypokaliémia, achlorhydria (WDHA syndróm)	vazoaktívny intestinálny polypeptid	δ	0,1	>50%	metabolická acidóza, hyperglykémia, hyperkalciémia, začervenanie a návaly
Glukagonóm	diabetes mellitus, migrujúci nekrolytický erytém	glukagón	α	0,05	>50%	panhypoaminoacidúria, tromboembolizmus, strata hmotnosti
Somatostatinóm	diabetes mellitus, hnačka/steatorea	somatostatín	δ	NA	>60%	hypochlorhydria, strata hmotnosti, ochorenia žlčníka
PPóm	hepatomegália, bolesť brucha	pancreatický polypeptid	PP	NA	N/A*	príležitostne vodnatá hnačka

* nie je uvedený žiaden odhad malignity, vzhľadom k tomu, že tumor je extrémne zriedkavý

Asociácia medzi funkčnými pNETmi a MEN1

Typ pNETu	MEN1 pacienti, u ktorých sa rozvinie pNET (%)	Prevalencia MEN1 u pacientov s pNET (%)
Inzulinóm	10-21	1 - 16
Gastrinóm	40-60	18 - 41
VIPóm	1-8	44
Glukagonóm	1-8	13 - 67
Somatostatinóm	1-8	N/A

Inzulínóm

- Najčastejší funkčný nádor pankreasu,
- prevažne 40-60 r., u detí je organický hyperinzulinizmus veľmi zriedkavý, najčastejšie sa vyskytuje vo forme nezidioblastózy
- v 90% priemer <2cm
- v 70% solitárny nádor a benígny charakter
- v 10% viacpočetné nádory
- 5-15% malígný nádor, vzdialené mts
- lokalizácia- pankreas, zriedkavo duodenum, ileum, pľúca, cervix uteru
- asociácia s MEN1 v 8-16%
- Produkuje proinzulín, zvýšený C peptid, proinzulín aj INZ

Inzulínóm

➤ Klinický obraz:

- 1. príznaky z nedostatku glukózy v CNS- neuroglykopenia,
- 2. príznaky z aktivácie sekrécie kontraregulačných hormónov: úzkosť, bledosť, potenie, tachykardia, vzostup krvného tlaku, bolesť hlavy, slabosť a pocit hladu.
- Pacienti s inzulínómom pomerne dobre tolerujú nízke hodnoty PG.
- V počiatočnom štádiu sa hypoglykemické záchvaty často vyskytujú s niekoľkotýždňovými až mesačnými intervalmi bez symptómov.
- Nárast hmotnosti

Gastrinóm

▶▶ v 20% asociácia s MEN1, až u 90% pac. je hyperparatyreóza

▶▶ **manifestácia** - Zollinger-Ellisonov syndróm

hypergastrinémia s hyperaciditou

recidivujúce ulcerácie,

5% pacientov ako jediný príznak hnačky , steatoroe,

▶▶ Pri Zollinger-Ellisonovom syndróme trofický efekt prolongovanej hypergastrinémie na ECL bunky vedie k vzniku karcinoidu žalúdka

Terapia GEP NET-ov

Liečba NEN-ov GITu

- ▶▶ Liečbu NEN-ov delíme **na liečbu základného ochorenia**, čiže protinádorovú liečbu
 - a na liečbu ovplyvňujúcu symptómy vyvolané nádorom – **symptomatickú liečbu**.
- ▶▶ Európska asociácia neuroendokrinných tumorov (ENETS) odporúča liečbu neuroendokrinných tumorov indikovať nielen podľa klasifikácie TNM, ale aj podľa štádia ochorenia.

Faktory ovplyvňujúce terapeutické rozhodovanie

- Typ NEN-u
 - •TNM staging a grading
 - •Extenzia pečenevého posihnutia
 - •Funkčný vs nefunkčný tumor
 - •Pacientov celkový stav
 - •Dostupnosť rôznych terapeutických modalít
-
- ***! Väčšina pacientov dostáva kombináciu terapeutických modalít***

Terapeutické možnosti NEN-ov

▶▶ Chirurgická liečba

▶▶ kuratívna (zriedka), ablatívna (často)

▶▶ Debulking

▶▶ Radiofrekvenčná ablácia (RFA)

▶▶ Embolizácia/chemoembolizácia/radioembolizácia

▶▶ Rádioterapia -externá (kosti, mts v mozgu)

▶▶ PRRT (MIBG, Y90-DOTATOC, Lu177 -DOTATATE)

▶▶ Medikamentózna liečba

▶▶ Somatostatínové analógy

▶▶ α -interferón

▶▶ Biologická cielená liečba

▶▶ Chemoterapia

Somatostatinové analógy

- Na základe výsledkov štúdie PROMID a CLARINET sa použitie oktreotidu LAR a lanreotidu odporúča ako antiproliferatívna liečba pokročilých, resp. metastatických funkčných aj nefunkčných G1 a G2 NEN-ov.

Podávanie analógov somatostatínu:

oktreotid 0,1-0,3mg s.c. 2-3x denne

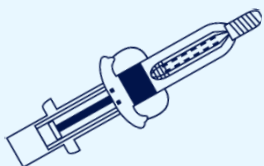
lanreotid 30 mg. s.c. 1 X 10-14 dní

sandostatin LAR 10, 20, 30 mg i.m. / 28 dní

Somatulin Autogel 60, 120mg s.c. / 28 – 56 dní

Ready-to-use syringes reduced administration time, potentially leading to improvements in healthcare resource efficiency

Lanreotide autogel took 5x less time to administer than octreotide LAR¹



Lanreotide autogel



vs



octreotide LAR

-4 mins

[2.5 mins vs 6.2 mins]

90%

of nurses considered administration time an advantage of lanreotide autogel compared to octreotide LAR, with some of the reasons cited as being:^{2*}



- Ability to see more patients (49%)
- More time to talk to patients (45%)
- More time to perform blood tests and blood pressure measurements (9%)

Note: Between 2016 and 2018 (in some countries) a new device for octreotide LAR has been introduced (with changes in the reconstitution process, and the needle size). Studies initiated prior this date might have been using a device which is no longer on the market.

*Blinded, international multi-centre comparative study of 77 nurses.²

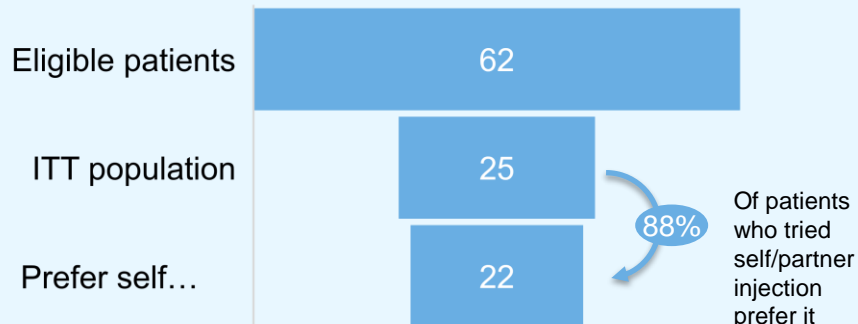
LAR, long-acting release.

1. Ryan P, et al. *J Oncol Pharm Practice* 2019;25:1425–1433; 2. Adelman DT, et al. *Med Devices (Auckl)* 2012;5:103–109.

The majority of patients preferred self- or partner-injections over HCP-injections

- In a study to capture patient preference of HCP or self-/partner-administered injections:¹
 - 22 patients (88%; 95% CI: 68.8–97.5) preferred self-/partner-administered injections and three (12%) preferred injections administered by an HCP
- Self/partner administration increases patient independence and may reduced the number of clinic visits¹

Patient preference for self-injection



Self/partner injections decreased the impact of SSA treatment on patients' daily lives¹

	Self/partner injected	HCP injected
Interference of at least one injection with:		
Activities of daily living	2 (8%)	6 (24%)
Psychological well-being	2 (8%)	1 (4%)

Patients with GEP-NETs experienced **less anxiety** before their injection with lanreotide autogel than with octreotide LAR²

- ▶▶ **Inzulinóm:** diazoxid 50-300mg/deň, glukokortikoidy,
SMS analóg pri pozitivite SSR 2. typu
everolimus pri malígnom inzulinóme
- ▶▶ **Gastrinóm:** : blokátor protónovej pumpy – omeprazol 60mg 1x denne
pri sporadickom gastrinóme
40- 60 mg 2x denne pri MEN 1/ ZES
- raz ročne treba stanoviť hladinu vit.B 12

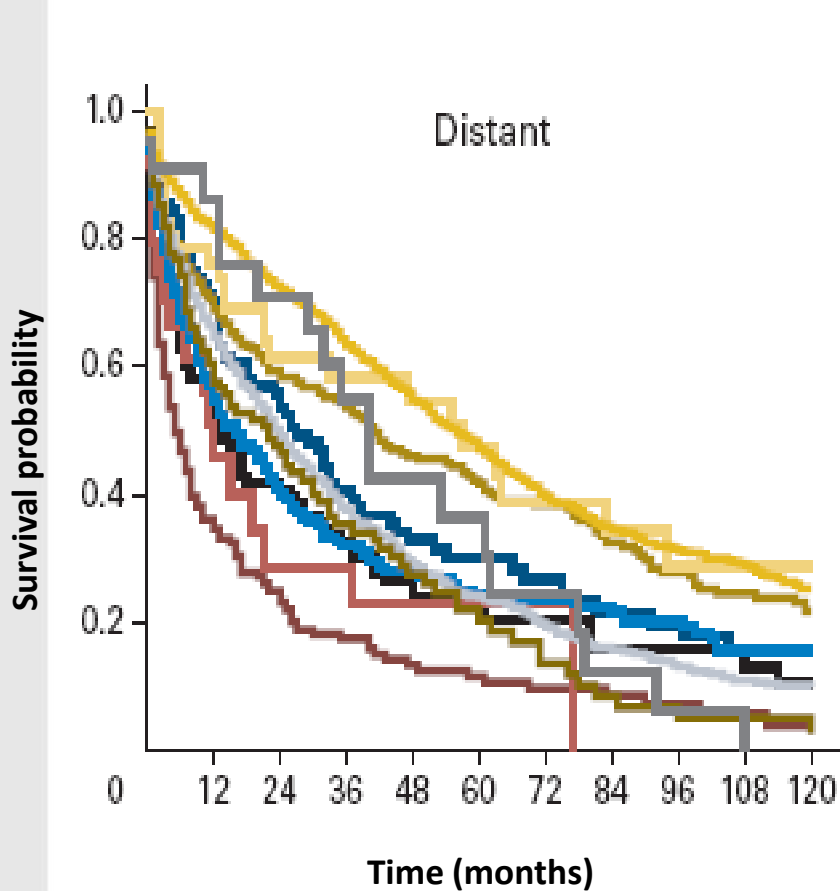
PRRT v liečbe GEP NET

- ▶▶ 7 izotopom označených somatostatinových analógov
- ▶▶ Dobrá odpoveď tumoru
- ▶▶ Limitované vedľajšie účinky
- ▶▶ Dlhé obdobie do progresie
- ▶▶ Zlepšuje prežívanie o 3.5–6 rokov

¹⁷⁷Lu-octreotate

Kompletná odpoveď, %	2
Parciálna odpoveď, %	28
Minimálna odpoveď, %	16
Stabilné ochorenie, %	51
Median času do progresie, mesiace	40

Median prežívania pacientov s NEN a vzdialenými metastázami



Median survival (months)

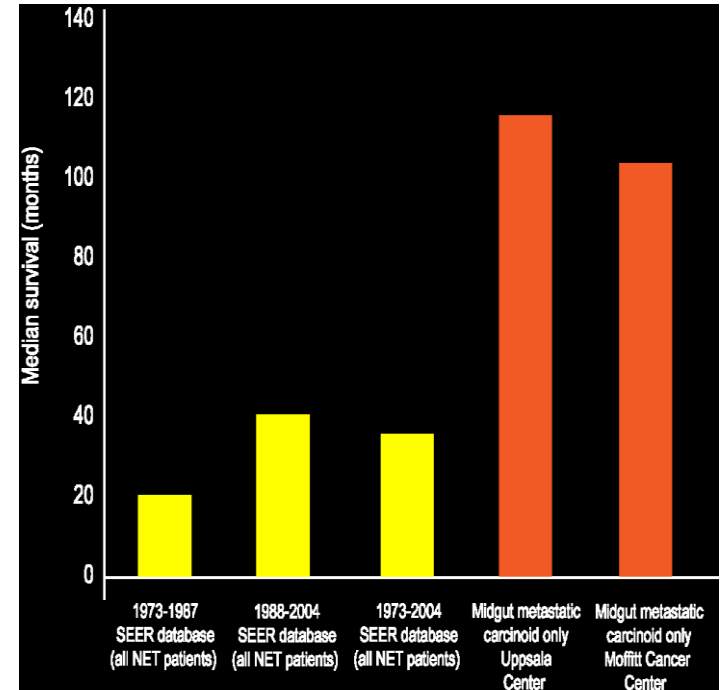
Site	Localized	Regional	Distant
Appendix	>360	>360	27
Caecum	135	107	41
Colon	261	36	5
Duodenum	107	101	57
Gastric	154	71	13
Liver	50	14	12
Lung	227	154	16
Pancreas	136	77	24
Rectum	290	90	22
Small bowel	111	105	56
Thymus	110	68	40

Pancreatic NET: 24 months

Small-bowel NET: 56 months

Prognóza

- Multidisciplinárny prístup zlepšuje prežívanie pacientov s NETmi
- Medián prežívania pacientov s mts NETom liečených v centrách je ≥ 3 krát dlhší ako prežívanie pacientov s NET v SEER databáze
- 3Centrá Excelencie = Uppsala Center, Sweden; the Moffitt Cancer Center, Tampa, FL, USA.
- Yao JC, et al. *J Clin Oncol.* 2008;26:3063-3072; 2. Öberg K. Oral presentations at ENETS, CCNETS, and NANETS, 2008; 3. Strosberg J. Poster presented at ASCO GI 2008. **Median survival of patients 1-3*Centers of Excellence = Uppsala Center, Sweden; the Moffitt Cancer Center, Tampa, FL, USA**



Ďakujem za pozornosť