

Anexa nr. 7

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 63, cod (H006C), PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TUMORILE NEUROENDOCRINE

Clasificare OMS a tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice (2010) (Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Thelise 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, MA-NEC
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=2mm², cel puțin 40 campuri 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 tinita pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarteriala, distrucția prin radiofrecvență, rezecția chirurgicală), precum și terapii biologice: inhibitorii de mTOR și inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.

Rezecția chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumora este localizată. Tratamentul cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficient 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 de proliferare este *indexul de proliferare Ki-67*.

În cazuri selectate colorații specifice pentru hormoni: serotonină, gastrină, insulină, glucagon, VIP, precum și imunohistochimie pentru receptori de somatostatine.

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 tehniciu (dacă există simptomatologie specifică).

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

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

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 subțire) se recomandă măsurarea 5-HIAA, serotonininei 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 *cromogranina A*, *sinaptofizina*, NSE și *indexul de proliferare Ki-67* certificat

34 MONITORUL OFICIAL AL ROMÂNIEI, PARTEA I, Nr. 255 bis/8.IV.2014

diagnosticul de TNE și permit o clasificare corelată cu răspunsul la terapie și cu prognosticul bolii.

2. Confirmare imagistica a tumorii primare și/sau a metastazelor (diagnostic CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET-CT cu radiotrăsori 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. Nivei crescut seric ai hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor parafolliculare C tiroidiene sau paraneoplazici, în cazuri selecționate.
Atragem atenția asupra posibilelor cauze de rezultate fals pozitive ale dozării de cromogranina A (medicamente: Inhibitori de pompa protonică, antagoniști de receptori H2, insuficiența renală, HTA arterială, insuficiența cardiacă, ciroza hepatică, hepatita cronică, pancreatită, gastrita 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 insulinomă, gastrinoame, feocromocitoame, carcinoame medulare tiroidiene, cu evidențierea hormonului produs în exces în sânge (prin imunodozări) 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 radiofrecvență (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 Lutețiu¹⁷⁷-DOTA-octreotat

7. Tratament medical imunologic cu interferon

Protocoi de tratament

I. Principii

1. Rezechția chirurgicală radicală sau citoreductiională a tumorii primare și metastazelor este indicația primară, utilă în orice moment al evoluției bolii.
2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferențiate, anapiazice, 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 mijocice 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 tumora neuroendocrina G1/G2, cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A, sinaptofizină, +/- NSE și obligatoriu index de proliferație Ki-67, funcțională sau nefuncțională, cu tumora prezentă 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).

Tumora 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 urmarire terapeutică

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

36 MONITORUL OFICIAL AL ROMÂNIEI, PARTEA I, Nr. 255 bis/8.IV.2014

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:

- ameliorarea/controlarea simptomatologiei clinice
- scaderea concentrațiilor plasmatice ale markerilor hormonal
- 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, i.m. la fiecare 4 săptămâni.
- Pentru efectul anti-proliferativ doza inițială recomandată este de 30 mg la fiecare 4 sept.

- 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, i.m. 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 acetal de lanreotidă, asigurând injectarea s.c. a 120 mg lanreotidă. Doza inițială recomandată este de 60 - 120 mg s.c. lanreotidă 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 i.m. la fiecare 14 zile sau Octreotid LAR 20 mg, i.m. odată pe lună. 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 injecție. 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 sau oncolog sau gastroenterolog.

Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Național de Tumori Endocrine de la Institutul Național 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. Procedura de avizare a terapiei:

La inițierea terapiei cu analog de somatostatina avizul de principiu al comisiei CNAS va fi dat pentru 3 luni de tratament, cu doza inițială (vezi Posologia și Monitorizare)

a) Dacă medicul evaluator nu constată necesitatea creșterii ritmului acestei doze, reevaluările se vor face la 6 luni (rezultatele vor fi trimise *imediat după evaluare* comisiei CNAS care va reaviza continuarea tratamentului cu analog de somatostatina).

b) Dacă medicul evaluator constată la evaluarea de 3 luni necesitatea creșterii dozei el are obligația de a transmite în 14 zile documentația justificativă către Comisia CNAS care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de modificare a schemei terapeutice și va solicita evaluarea după 3 luni a noii doze. Până la obținerea aprobării CNAS, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

c) Dacă medicul evaluator constată apariția unor *reacții adverse majore* la tratamentul cu analogi de somatostatina sau *lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare* va transmite în 14 zile Comisiei CNAS decizia de întrerupere a terapiei.

VII. Criterii de întrerupere a terapiei

progresia bolii, evidențiată imagistic, dar în absența simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid
apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor

38 / 142

38 MONITORUL OFICIAL AL ROMÂNIEI, PARTEA I, Nr. 255 bis/8.IV.2014

lipsa de complianță la tratament și monitorizare
decesul pacientului

VIII. PRESCRIPTORI: medicii endocrinologi si/sau oncologi si/sau
gastroenterologi.

Destinat exclusiv informării persoanelor fizice