



מסע המטופל (והמטפל) עם גידול נירואנדוקריני

ד"ר אורית טויטו

היחידה לאנדוקרינולוגיה וסוכרת

מרפאת גידולים נירואנדוקרינים

מרכז רפואי וולפסון

עיכוב באבחנה

אבחנה שגויה

מיעוט ידע אצל הצוות הרפואי

מיעוט מידע זמין לציבור

מחלה כרונית

תסמיני המחלה והטיפול

מסע המטופל
(והמטפל) עם
גידול
נוירואנדוקריני

Delayed diagnosis of NET

- סקר אינטרנטי בקרב מטופלים באנגליה
- 229 משיבים
- 53.8 חודשים בממוצע מתחילת התסמינים ועד לאבחנה

Basuroy et al. *BMC Cancer* (2018) 18:1122
<https://doi.org/10.1186/s12885-018-5057-3>

BMC Cancer

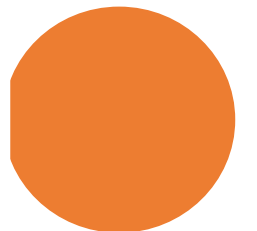
RESEARCH ARTICLE

Open Access

Delays and routes to diagnosis of neuroendocrine tumours



Ron Basuroy¹, Catherine Bouvier², John Keith Ramage³, Maia Sissons² and Raj Srirajaskanthan^{3,4*} 



עיכוב באבחנה

אבחנה שגויה

מיעוט ידע אצל הצוות הרפואי

מיעוט מידע זמין לציבור

מחלה כרונית

תסמיני המחלה והטיפול

מסע המטופל
(והמטפל) עם
גידול
נוירואנדוקריני

NEN Classification: As Time Goes By...

**THE CLASSIFICATION OF
CARCINOID TUMOURS**
E. D. WILLIAMS
M.A., M.B. Chab.
RESEARCH ASSISTANT, THE ROYAL FREE HOSPITAL, INSTITUTE OF PATHOLOGY,
LONDON HOSPITAL, 4.1
M. SANDER
M.D. MRC, M.R.C.P.
CHIEF MEDICAL OFFICER TO THE ROYAL FREE HOSPITAL, INSTITUTE OF PATHOLOGY,
LONDON HOSPITAL, AND THE INSTITUTE OF CHILDREN AND YOUNG ADULTS,
QUEEN CHARLOTTE'S MATERNITY HOSPITAL, LONDON, W.3
The term "carcinoid" was introduced by Oberndorfer
(1907) to distinguish a tumour of the small intestine which
is less aggressive than most carcinomas. Goetz and

**TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine
tumors: a consensus proposal including a grading system**

G. Hodi • G. Klöppel • A. Cervera • F. Komminoth •
M. Krenn • J. M. Lopez • A. M. McNiel • D. Nilsson •
A. Perren • A. Scarpa • J. V. Serrano • B. Wiedenmann

**TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors:
a consensus proposal including a grading system**

G. Hodi • G. Klöppel • H. Altmann • M. Caplin •
A. Cervera • W. W. de Herder • B. Eklund •
A. Fukuoka • M. Fukuoka • F. Komminoth • M. Krenn •
J. M. Lopez • A. M. McNiel • D. Nilsson • A. Perren •
A. Scarpa • J. V. Serrano • B. Wiedenmann •
and all other Troncon Consensus Conference
participants

ENETS
European Neuroendocrine Tumor Society



Siegfried
Oberndorfer



Volume 150, 1980, 150-151

REVIEW ARTICLE

Carl G. Ceder • Philip C. Bates • Hans H. Hoff
Doris Selzer • Hans Klöppel

**Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung,
pancreas and gut**

WHO 1980

WHO
2000

ENETS
AJCC/WHO
2009

UICC & WHO
2010
2017

1907

1963

1980

1995

2000

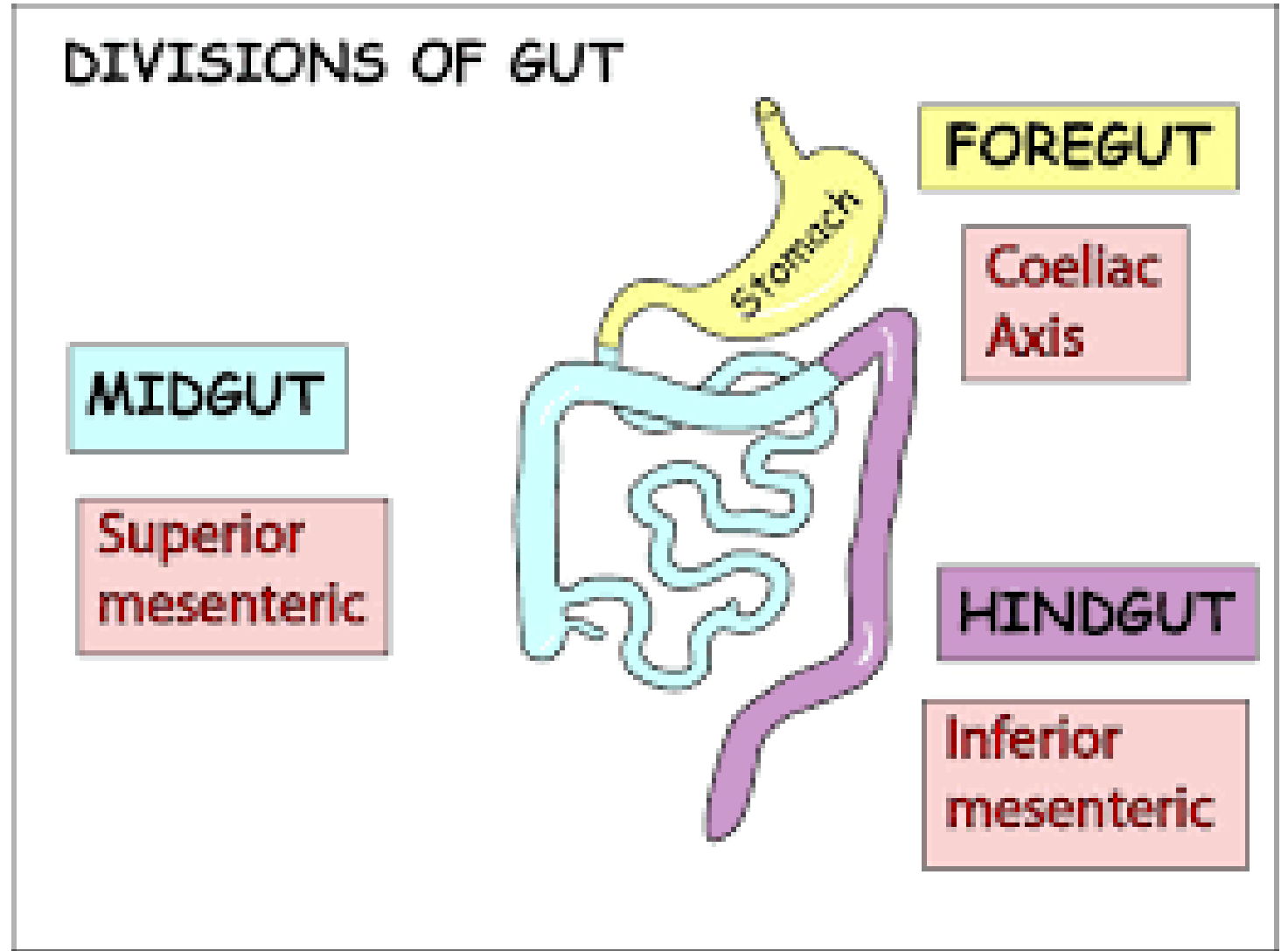
2006/7

2009

2010

2017

NET anatomic classification



Foregut*

Oesophagus

Stomach

Duodenum

Liver

Gallbladder

Bile ducts

Pancreas

Epithelial endocrine cell

Enterochromaffin-like cell in
stomachWell differentiated, often multiple,
occurs in MEN-1Often invasive in sporadic
carcinoidAtypical with prolonged purple
flush, headache, lacrimation,
bronchoconstriction5-Hydroxytryptophan, histamine,
others**Midgut**

Jejunum

Ileum

Appendix

Right colon

Transverse colon

Epithelial endocrine cell

Subepithelial endocrine cell in
appendixWell differentiated, often multiple
Nodal metastases very common
except from appendixTypical short pink/red flushes
with diarrhoea, cardiac fibrosis,
wheezing, dyspnoea, pellagra

Serotonin, kinins, others

Hindgut

Descending colon

Sigmoid colon

Rectum

Epithelial endocrine cell

Well differentiated
Nodal metastases common

Syndrome very rare

NET
historical
classification

NET according to site of origin

Small bowel NET

Small bowel obstruction

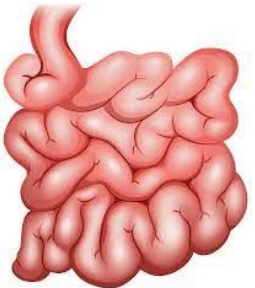
GI bleeding

Carcinoid syndrome

Chromogranin A +

5-HIAA +

Usually sporadic



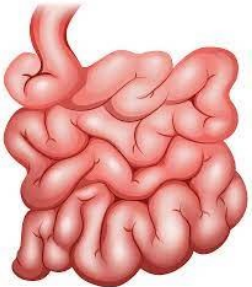
NET according to site of origin

Small bowel NET

Small bowel obstruction;
GI bleeding;
Carcinoid syndrome

Chromogranin A +
5-HIAA +

Usually sporadic



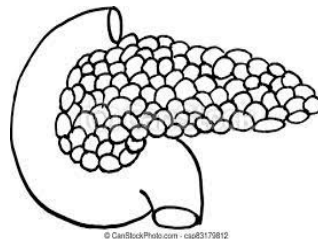
Pancreatic NET

Incidental finding; obstructive
symptoms; hormonal syndromes

Chromogranin A +
Specific hormones+

Usually sporadic

Rarely: MEN-1; NF-1, VHL, TS



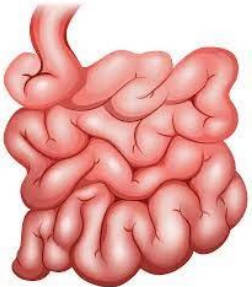
NET according to site of origin

Small bowel NET

Small bowel obstruction;
GI bleeding;
Carcinoid syndrome

Chromogranin A +
5-HIAA +

Usually sporadic

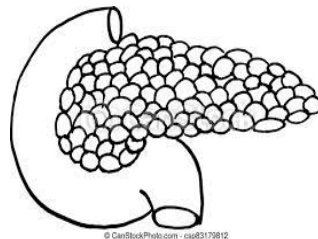


Pancreatic NET

Incidental finding; obstructive
symptoms; hormonal syndromes

Chromogranin A +
Specific hormones+

Usually sporadic
Rarely: MEN-1; NF-1, VHL, TS

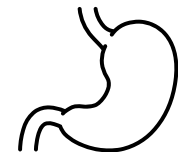


Type 1 Gastric NET

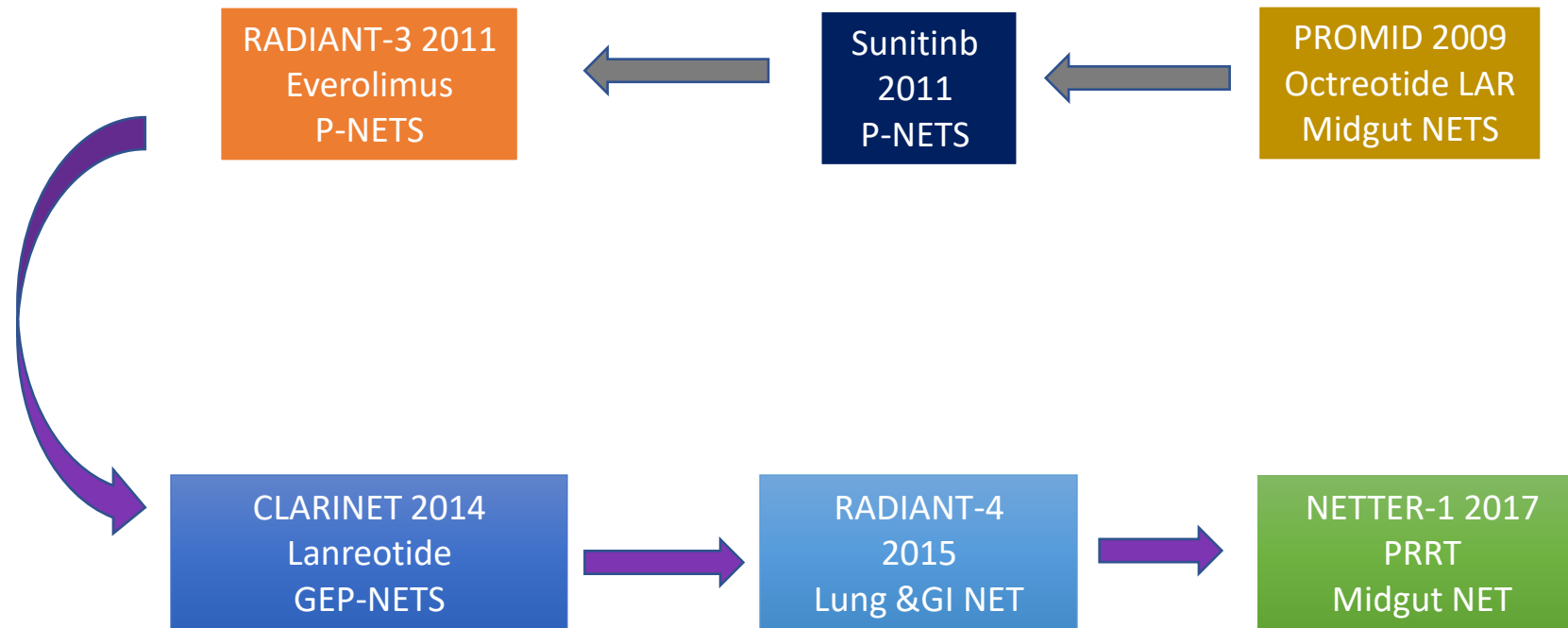
Iron/B12 deficiency
anemia

Chromogranin A+++
Gastrin+++
Anti parietal cell Ab +

usually sporadic



RCT proved Medical therapies for NET



SSA treatment for NET

PASIREOTIDE	LANREOTIDE	OCTREOTIDE	
PROMID JCO 2009			המחקר
Octreotide LAR 30 mg			התכשיר
		פלצבו	ביקורת
		85 גיוס ע"פ 8 שנים	מס' החולים
		Stable metastatic midgut NET Well-differentiated	מאפייני החולים
		הארכת PFS 14.3 חודשים לעומת 6 חודשים	תוצאות

SSA treatment for NET

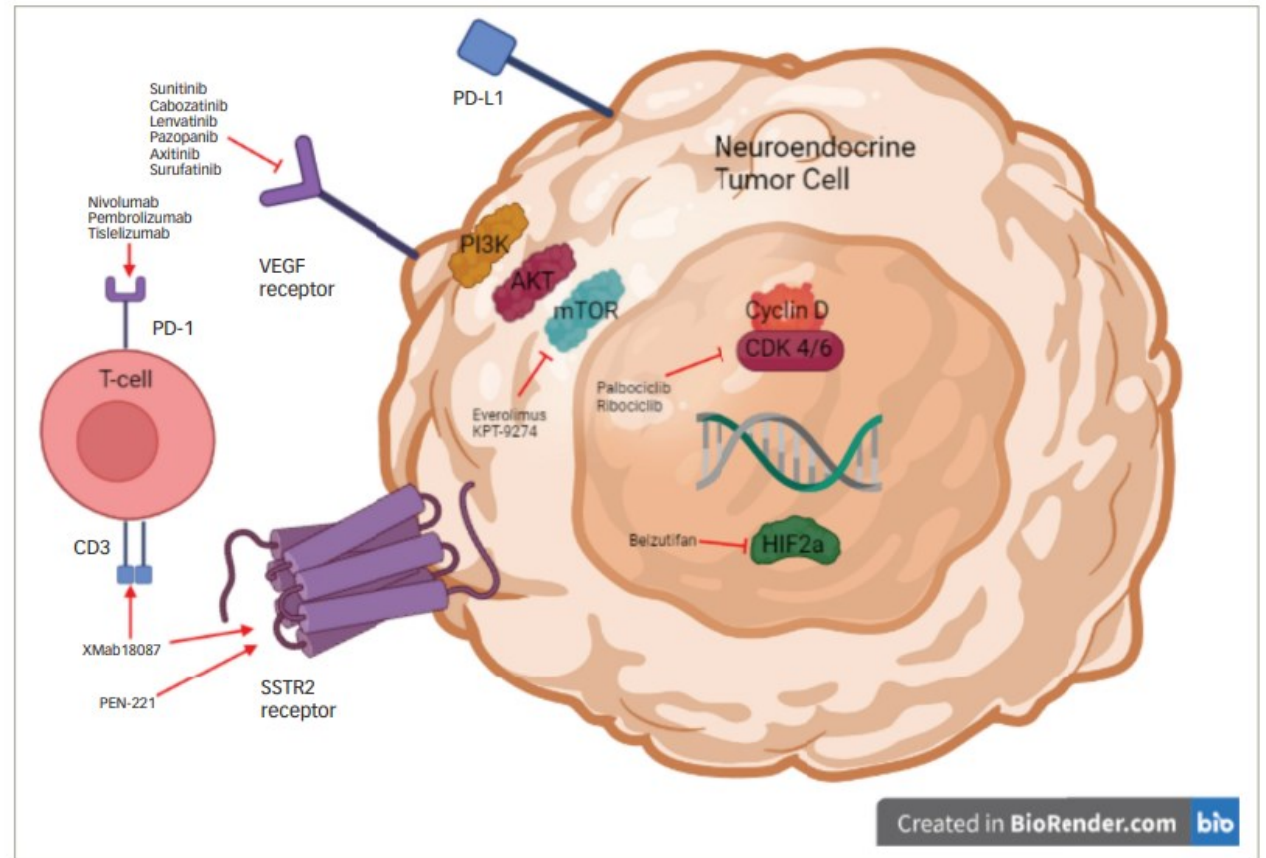
PASIREOTIDE	LANREOTIDE	OCTREOTIDE	
	CLARINET NEJM 2014	PROMID JCO 2009	המחקר
	Lanreotide autogel 120 mg	Octreotide LAR 30 mg	התכשיר
	פלצבו	פלצבו	ביקורת
	204	85 גיוס ע"פ 8 שנים	מס' החולים
	Advanced GEP-NET Well & mod differentiated	metastatic midgut NET Well-differentiated	מאפייני החולים
	הארכת PFS החציון לא הושג לעומת 18 חודשים	הארכת PFS 14.3 חודשים לעומת 6 חודשים	תוצאות

SSA treatment for NET

PASIREOTIDE	LANREOTIDE	OCTREOTIDE	
Drug Des Devel Ther 2015	CLARINET NEJM 2014	PROMID JCO 2009	המחקר
Pasireotide LAR 60 mg	Lanreotide autogel 120 mg	Octreotide LAR 30 mg	התכשיר
Octreotide LAR 40 mg	פלצבו	פלצבו	ביקורת
88	204	85 גיוס ע"פ 8 שנים	מס' החולים
GI NET with resistant carcinoid syndrome	Advanced GEP- NET Well & mod differentiated	metatattic midgut NET Well-differentiated	מאפייני החולים
הארכת PFS 11.8 חודשים לעומת 6.8 חודשים (לא מובהק)	הארכת PFS החציון לא הושג לעומת 18 חודשים	הארכת PFS 14.3 חודשים לעומת 6 חודשים	תוצאות

Targeted therapy in NET

Figure 1: A representation of some of the targets in neuroendocrine tumours



Not all agents discussed in the manuscript were included. ⊥ denotes inhibitors of receptors, receptor pathway mediators or transcription factors, while → denotes binding molecules to the referenced targets.

SSTR2 = somatostatin receptor 2; VEGF = vascular endothelial growth factor; PD-L1 = programmed death ligand 1; PD-1 = programmed cell death protein 1.

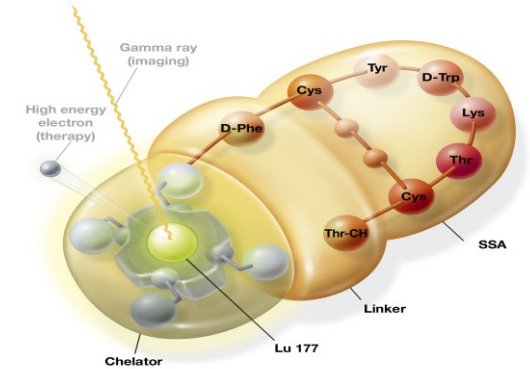
Targeted therapy for NET

	EVEROLIMUS	SUNITINIB	
	RADIANT-3 NEJM 2011	NEJM 2011	המחקר
	Everolimus 10mg	Sunitinib 37.5 mg	התכשיר
	פלצבו	פלצבו	ביקורת
	410	171	מס' החולים
	Progressive P-NET Well-mod differentiated	Advanced P-NET Well differentiated	מאפייני החולים
	הארכת PFS 11 חודשים לעומת 4.6 חודשים	הארכת PFS 11.4 חודשים לעומת 5.5 חודשים (המחקר הופסק טרם הזמן)	תוצאות

Targeted therapy for NET

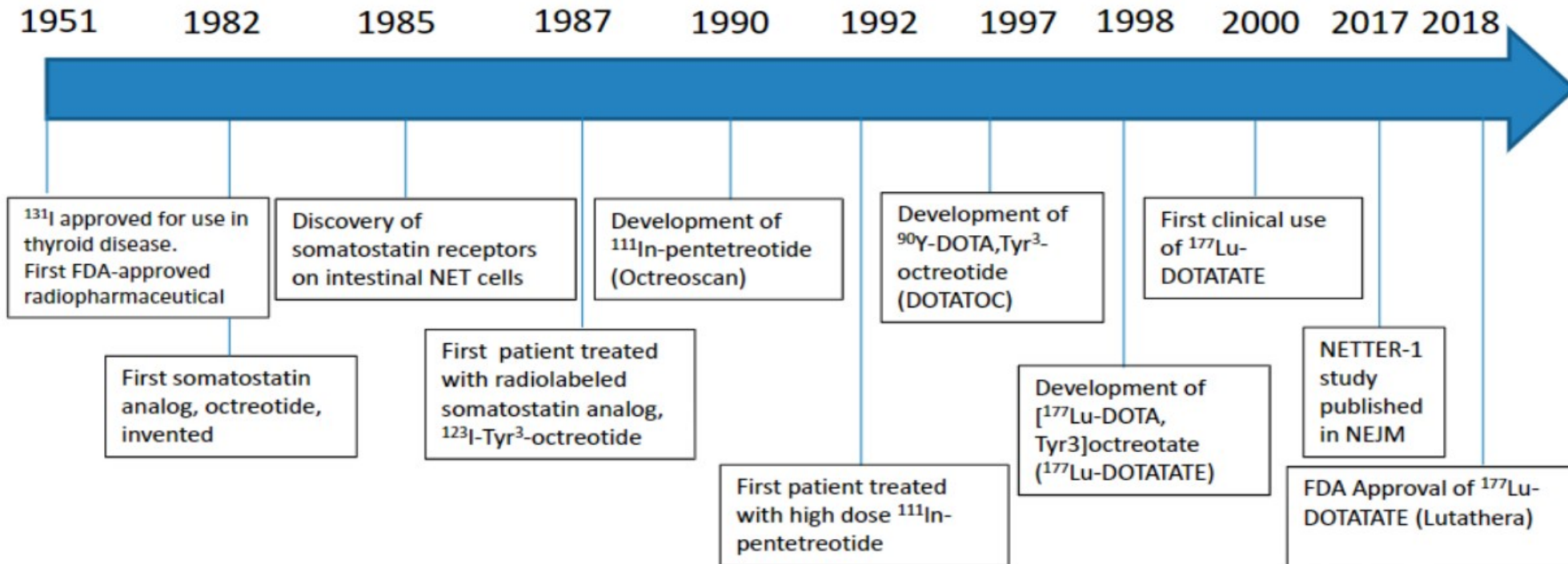
EVEROLIMUS	EVEROLIMUS	SUNITINIB	
RADIANT-4 NEJM 2015	RADIANT-3 NEJM 2011	NEJM 2011	המחקר
Everolimus 10 mg	Everolimus 10mg	Sunitinib 37.5 mg	התכשיר
פלצבו	פלצבו	פלצבו	ביקורת
302	410	171	מס' החולים
Advanced progressive lung & GI NET Well differentiated	Progressive P-NET Well-mod differentiated	Advanced P-NET Well differentiated	מאפייני החולים
הארכת PFS 11 חודשים לעומת 3.9 חודשים	הארכת PFS 11 חודשים לעומת 4.6 חודשים	הארכת PFS 11.4 חודשים לעומת 5.5 חודשים (המחקר הופסק טרם הזמן)	תוצאות

PRRT for NET



Dovepress

Starr et al

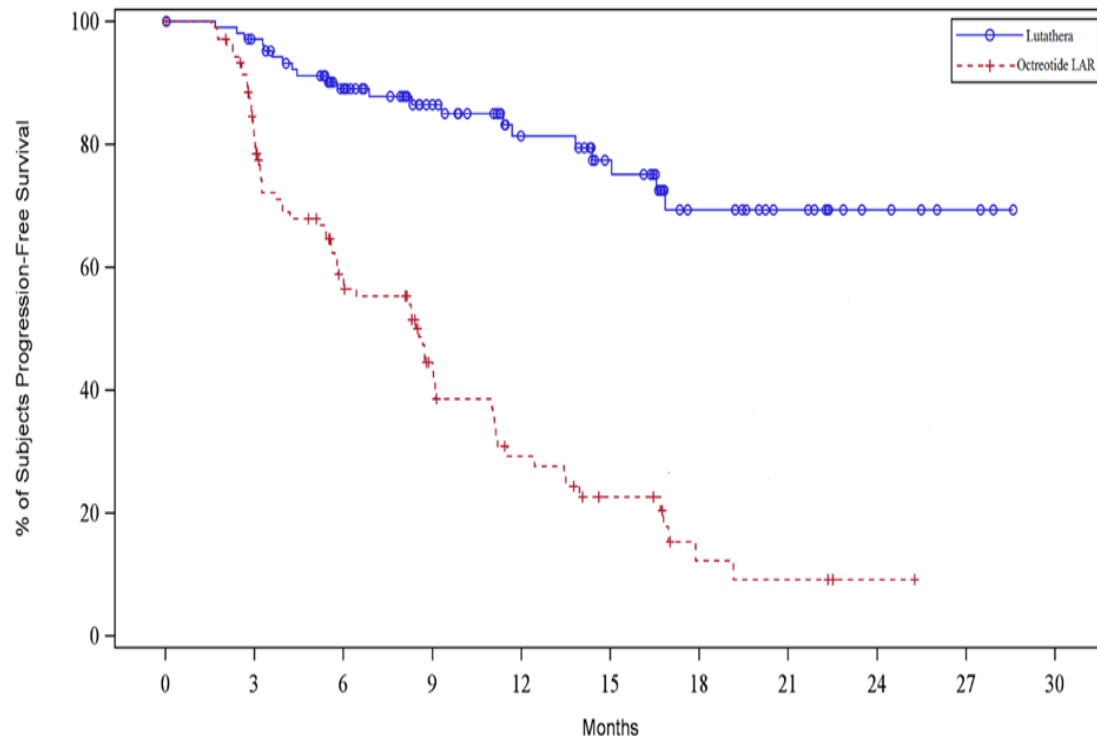


PRRT for NET

	177-Lu-DOTATATE	
	NETTER-1 2017	המחקר
	Lutathera	התכשיר
	Octreotide LAR 60 mg	ביקורת
	230	מס' החולים
	Advanced midgut NET Well differentiated Positive SS-receptors	מאפייני החולים
	בתום 20 חודשים, PFS 65% מול 11%	תוצאות

NETTER-1: Primary analysis

PFS, compared with high-dose octreotide^{*1}



	Treatment	
	[¹⁷⁷ Lu]Lu- oxodotretotide and octreotide LAR	High-dose octreotide LAR
N	116	113
Patients with events	21	70
Censored patients	95	43
Median in months (95% CI)	Not reached	8.5 (5.8; 9.1)
p-value of Log-rank test	<0.0001	
Hazard ratio (95% CI)	0.177 (0.108; 0.289)	

At the time of the data cut-off for the primary analysis, median PFS was not reached in the [¹⁷⁷Lu]Lu- oxodotretotide group and was 8.4 months in the control group

This represents a **82% lower risk of disease progression** or death in the [¹⁷⁷Lu]Lu- oxodotretotide group than in the control group

^{*}/High dose octreotide is not licensed doses
CI, confidence interval; HR, hazard ratio; LAR, long-acting release; NR, not reached; ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival.

PRRT for NET

177-Lu-DOTATATE	177-Lu-DOTATATE	
NETTER-2	NETTER-1 2017	המחקר
Lutathera	Lutathera	התכשיר
Octreotide LAR 60 mg	Octreotide LAR 60 mg	ביקורת
222	230	מס' החולים
Advandec GEP-NET Grade2-3	Advanced midgut NET Well differentiated Positive SS-receptors	מאפייני החולים
TBA 2027	בתום 20 חודשים, PFS 65% מול 11%	תוצאות

מסע המטופל (והמטפל) עם גידול נוירואנדוקריני

- למטופל ולמטפל מסע מורכב ומתמשך
- אבחנה מדוייקת של הגידול, מקורו ומאפייניו קריטית לקביעת מסלול האבחון והטיפול
- ידע רב נצבר בשנים האחרונות ומאפשר טיפול יותר מבוסס ראיות

ORITT@WMC.GOV.IL

