

Nowotwory neuroendokrynne płuca

Wiesław Bal

III Klinika Radioterapii i Chemioterapii

Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Rafał Tarnawski



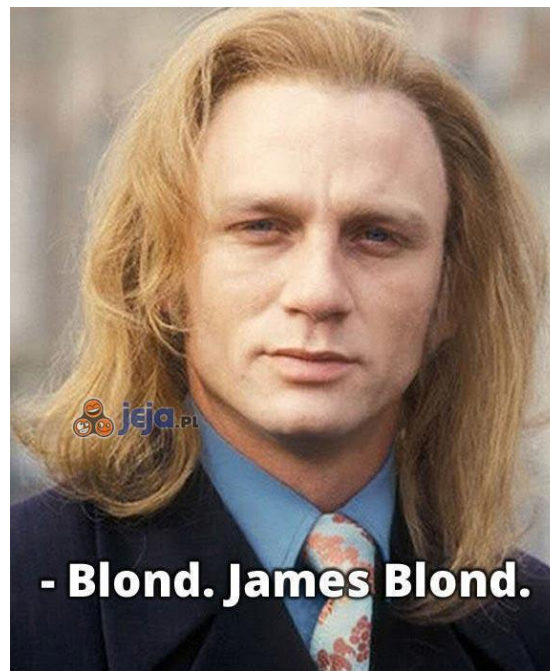
Klinika Radioterapii i Chemioterapii

WHO 2004



- Bond. James Bond

WHO 2015



- Blond. James Blond.



Nazewnictwo

- Rakowiak typowy
- Rakowiak atypowy
- Rak wielkokomórkowy neuroendokryny – jako podtyp NSCLC
- Rak drobnokomórkowy
 - Raki złożone (SCLC + element adenocarcynoma, plano - lub inny)

Częstość - wśród nowotworów płuca

- Rakowiak typowy 1-2%
- Rakowiak atypowy 0,1-0,2%
- Rak wielkokomórkowy neuroendokryny 1,5-3%
- Rak drobnokomórkowy 12-15%

20%

Częstość - wśród nowotworów płuca

- 30% wszystkich NE (bez SCLC)
- 5% MEN 1 –
 - Jako zmiany izolowane
 - Wskazana TK płuc w poszukiwaniu rakowiaków

Charakterystyka

GRADE	LOW	INTERMEDIATE	HIGH	
	TC	AC	LCNEC	SCLC
Mitozy 10HPF	<2	2-10	>10	>10
martwica	brak	ogniskowo	masywna	Masywna
Palacze	33	64	98	97
Węzły (+) %	4-14	40-50	60-80	60-80
Przerzuty(+) %	2-5	10-25	40-45	60-70
5 letnie OS	92-100	60-80	13-50	5-15



Skąd i dlaczego jesteśmy

- Komórki APUD (Kulczyckiego) czyli płucne komórki neuroendokrynne
 - skupiska tworzą neuroepitelialne ciała
 - serotonina zmienia krążenie krwi w płucach z miejsc niedokrwionych do lepiej wentylowanych
- Prawidłowe komórki z wtórnym nabyciem cech NE (stąd współistnienie NE i NSLC)
- Stany przednowotworowe - dla rakowiaków
 - DIPNECH *diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hiperplasia*
 - TUMORLET – mały rakowiak <5mm
- Palenie tytoniu (LCNEC i SCLC)





Diagnostyka

- RTG
- TK

Obrazowanie funkcjonalne

- PET
 - Fluorodeoxyglukoza (FDG)
 - TC – słabo a AC – lepiej
 - Bywają i badania mówiące co innego
 - LCNEC i SCLC - doskonale



Diagnostyka

- PET „galowy”
 - Ekspresja receptorów somatostatynowych (ok 80%)
 - Transbłonowe białka G
 - Duża heterogenność
 - Generalnie - im bardziej indolentne tym więcej
 - mRNA dla SSR2A i SSR5 wykrywalne w surowicy techniką PCR

Diagnostyka

- Znacznik używany w badaniu PET to połączenie
 - Analogu somatostatyny
 - Chelator
 - Izotop emitujący pozytony czyli Gal 68
- Wiążą się głównie z SSR2
 - Nie zależą od metabolizmu
 - Wynik jest czynnikiem predykcyjnym leczenia analogami somatostatyny

Diagnostyka

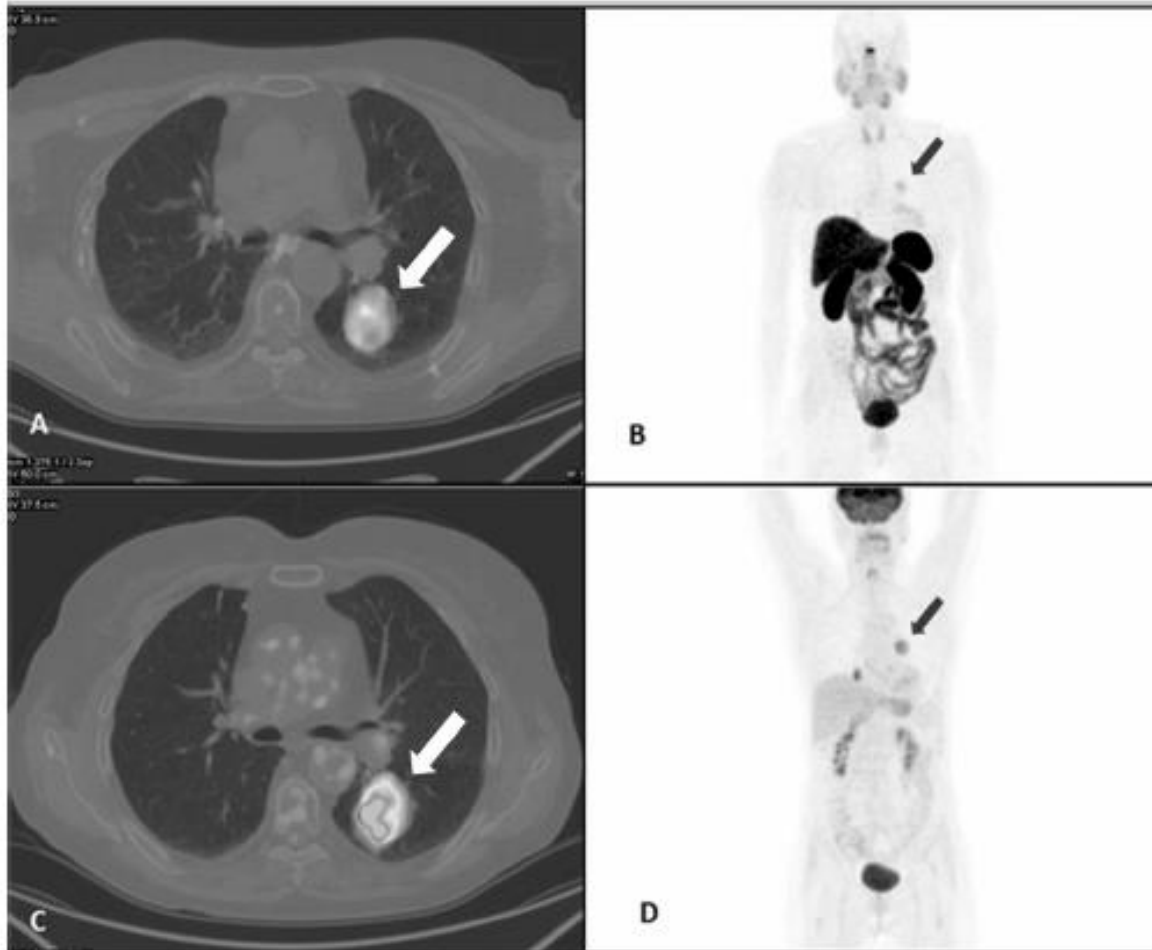
- Octreoscan z zastosowaniem indu111 lub technetu
 - Scyntygrafia
 - Czułość/swoistość -93%/87%
- PET galowy vs octreoscan
 - lepsza rozdzielczość przestrzenna
 - większe powinowactwo do SSR
 - szybsze
 - mniej dostępne
 - droższe



TC



AC



Objawy

- Objawy guza płuca
 - AC i LCNEC - zmiany obwodowe
 - TC – zmiany położone centralnie
- Zespół rakowiaka 3%
 - częściej niż przy rakowiakach wychodzących z przewodu pokarmowego
 - przerzuty do wątroby (2% TC i 5% AC)
 - biegunka
 - napadowe zaczerwienienia twarzy
 - choroba rakowiakowa (prawego) serca
- Zespół Cushinga – 1-6% rakowiaków

STAGING

- TNM dla LCNEC i SCLC

RAKOWIAKI

- TNM nie jest dedykowany dla rakowiaków ale używany
- Cecha T, N i M - wszystkie dobrze korelują z OS dlatego... TNM jest użyteczny do określania rokowania chorych

Leczenie

- Radykalne - **rakowiak typowy**
 - Chirurgia → obserwacja stopnie I- II (IIIA?)
 - RT – IIIA (nieoperacyjne)
 - CT + RT – IIIB
- Radykalne **rakowiak atypowy**
 - Chirurgia obserwacja - I
 - Chirurgia CT (EP) +/- RT – II i III

 - RT + CT (EP) – IIIA
 - CT + RT – IIIB

Leczenie - rakowiaki

PALIATYWNE

- Brak objawów/ mała masa choroby
 - Obserwacja (TC)
 - Analogi „zimne” - na podstawie badań w NET (Promid, Clarinet) SD -30-70%
- Duża masa/zespół rakowiaka
 - Analogi somatostatyny – I linia gdy
 - octreoscan +
 - TC
 - AC o niskim indeksie proliferacyjnym
 - Progresja
 - Analogi „gorące”



Leczenie - rakowiaki

- Analogi somatostatyny
 - Octreotyd/ lanreotyd – zimne
 - Skuteczne w hamowaniu objawów zespołu rakowiaka
 - Kontrowersje u chorych bezobjawowych
 - Obserwowane regresje wielkości zmian przerzutowych
 - Gorące

Leczenie... rakowiaki

- „Gorące” analogi somatostatyny
 - Źródło promieniowania – Y90 lub Lu177
 - Wiązanie za SSR2 i SSR3
 - Pozwala na wybiórcze napromienianie guzów SSR dodatnich
 - Badania II fazy
 - ORR 30%
 - Toksyczność – mielo- i nefrotoksyczność, zaburzenia jelitowe.

Leczenie - rakowiaki

- Resekcja zmian przerzutowych z wątroby
 - Intencja wyleczenia i/lub usunięcie 90% masy guza
 - G1 i G2
 - Brak przerzutów w węzłach chłonnych i poza j. brzuszną
 - Brak niewydolności prawokomorowej
 - Przewidywana śmiertelność <5%
 - Brak rozsiewu śródtrzewnowego
 - Odpowiedź biochemiczna + poprawa OS
- Chemoembolizacja (ADM, DDP)
- Termoablacja, krioablacja
 - Kontrola objawów



Leczenie - rakowiaki

- Chemioterapia
 - Choroba nieresekcyjna, postępująca
 - ORR ok 30%
 - TMZ – w tym meta do OUN
 - DDP+VP-16 – w szybko postępujących z uwagi na toksyczność

Leczenie - rakowiaki

- Leczenie celowane
 - Niewielu chorych
 - Dane z podgrup
- Radiant -2
 - 429 chorych (44 rakowiaki płuca)
 - E+LAR vs LAR
 - PFS 16,4 vs 11.3 mcy
 - PFS (lung) 13.1 vs 5,6 mcy

Leczenie - LCNEC

- Podobieństwo LCNEC i SCLC
- ale
 - WHO wrzuca go jako NSCLC
- Najczęściej diagnoza **po leczeniu chirurgicznym**
- Duże ryzyko rozsiewu nawrotu po leczeniu operacyjnym
- OS 5 lat 15-57%
- Dlatego CT neo- lub adjuwant
- Jakie schematy dla SCLC czy NSCLC
 - Japonia/Europa – SCLC (EP, IRI-P)
 - USA - NSCLC (NCCN)
- Wyniki leczenia zbliżają LCNEC do SCLC
- Mniejsza szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie

Leczenie - LCNEC

- Konieczność badania wielośrodkowego z weryfikacją patologiczną materiału HP
- Badanie francuskie LCNEC III i IV st.
 - 11 ośrodków
 - 42 chorych
 - po centralnej analizie ok. 25% rozpoznań zostało zmienionych.
 - Mediana OS – 8 mcy



Leczenie LCNEC- podsumowanie

- Podstawą leczenie chirurgiczne tam gdzie to możliwe – kwalifikacja jak dla NSCLC
- Podobnie wskazania do chemioterapii neo – lub adjuwantowej
- Wybór schematu leczenia systemowego – większość autorów skłania się do schematu EP
- Zalecenia NCCN – leczenie jak dla NSCLC
- Nieliczne doniesienia o obecności **mutacji rec EGFR** - w tych przypadkach obserwowano spektakularne odpowiedzi na TKI (gefitynib)

Leczenie SCLC czyli nihil novi sub sole

- I-III
 - CT+ RT
 - RT (PCI)
- IV
 - CT \longrightarrow RT (w tym PCI)
- Żaden z nowych (biologicznych, celowanych) leków nie poprawił wyników klasycznej chemioterapii.

Dziękuję za uwagę

