

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

***FACTORI BIOLOGICI, HISTOPATOLOGICI ȘI
IMUNOHISTOCHIMICI IMPLICAȚI ÎN EVOLUȚIA ȘI
PROGNOSTICUL PACIENȚILOR CU TUMORI
NEUROENDOCRINE***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat :

PROF. UNIV. DR. FICA SIMONA

Student doctorand :

Dr. LAMBRESCU IOANA MARIA

BUCUREȘTI 2018

CUPRINS

1	INTRODUCERE	5
1.1	Obiectivele tezei și direcțiile de cercetare	7
2	STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	8
3	MATERIALE ȘI METODE.....	9
4	STUDIUL 1. IMPLICAȚIILE HETEROGENITĂȚII CLINICO-BIOLOGICE ÎN CADRUL UNUI LOT DE PACIENȚI CU TUMORI NEUROENDOCRINE	10
4.1	OBIECTIVE	10
4.2	MATERIALE ȘI METODE	10
4.3	REZULTATE	11
4.3.1	Caracteristicile generale ale populației studiate.....	11
4.3.2	Identificarea și descrierea pacienților cu tumori neuroendocrine în context ereditar	12
4.3.3	Analiza indicelui de proliferare Ki67 și a SSTR 2 și 5 ca markeri de prognostic în lotul de pacienți cu tumori neuroendocrine	13
4.3.4	Analiza bolii metastatice în cadrul populației studiate.....	15
4.3.5	Rolul markerilor circulanți în lotul de pacienți cu TNE.....	16
4.3.6	Analiza supraviețuirii pacienților cu TNE	17
5	STUDIUL 2. ANALIZA TUMORILOR GASTROENTEROPANCREATICE ȘI A PARTICULARITĂȚILOR ACESTORA DIN PUNCT DE VEDERE AL PROGNOSTICULUI ȘI A SUPRAVIEȚUIRII	18
5.1	Obiective	18

5.2	Materiale și metode.....	18
5.3	Rezultate	19
5.3.1	Caracteristicile generale ale populației studiate	19
5.3.2	Evaluarea frecvenței bolii metastatice și analiza supraviețuirii în lotul de pacienți cu TNE-GEP	19
5.3.3	Evaluarea relației dintre markerii tumorali circulanți și cei IHC	21
6	STUDIUL 3. ANALIZA SERIILOR DE CAZ ȘI A LOCALIZĂRILOR RARE ALE TUMORILOR NEUROENDOCRINE	22
6.1	OBIECTIVE	22
	Obiectiv principal.....	22
	Obiective secundare	22
6.2	Materiale și metode.....	23
6.3	Rezultate	23
6.3.1	Caracteristicile populației studiate	23
6.3.2	Prezentarea seriilor de caz a pacienților diagnosticați cu carcinoame medulare tiroidiene	25
6.3.3	Prezentarea seriilor de caz a pacienților diagnosticați cu PGL/FEO	26
6.3.4	Prezentarea localizărilor rare și a tumorilor neuroendocrine cu punct de plecare neprecizat	27
7	STUDIUL 4. ANALIZA FACTORILOR IMPLICAȚI ÎN SUPRAVIEȚUIREA ȘI PROGNOSTICUL PACIENTLOR CU TUMORI NEUROENDOCRINE PULMONARE	30
7.1	Obiective	30
7.2	Materiale și metode.....	31
7.3	REZULTATE	31
7.3.1	Caracteristicile generale ale populației studiate	31
7.3.2	Particularitățile cazuisticii noastre și problemele de diagnostic și tratament întâmpinate în lotul de pacienți TNE-Pl.....	33

8	STUDIUL 5. IMPLICAȚIILE INDICILOR FORMULEI LEUCOCITARE ȘI A RAPOARTELOR ACESTORA ÎN PROGNOSTICUL PACIENȚILOR CU TUMORI NEUROENDOCRINE	35
8.1	Obiective	35
8.2	Materiale și metode.....	35
	Analiza statistică	36
8.3	Rezultate	36
8.3.1	Caracteristicile generale ale populației studiate	36
8.3.2	Analiză comparativă a indicilor FL și a rapoartelor acestora, anterior oricărei linii de tratament între pacienții cu TNE și subiecții din lotul martor.....	37
8.3.3	Analiza indicilor FL anterior oricărui tratament în funcție de caracteristicile tumorale.....	38
8.3.4	Analiză comparativă a indicilor FL și a rapoartelor acestora anterior și după o linie de tratament	39
9	DISCUȚII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE ALE TEZEI.....	42
10	CONCLUZII.....	48
11	FINANȚARE	48
12	BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	48
13	LISTA DE PUBLICAȚII	51

1 INTRODUCERE

Tumori neuroendocrine (TNE) sunt o patologie oncologică care reprezintă un subiect continuu de dezbatere. Heterogenitatea acestor neoplazii a permis ca abordul multidisciplinar să fie cea mai corectă conduită în diagnostic și terapeutică.

TNE reprezintă o adevărată provocare atât din punct de vedere diagnostic, datorită tabloului clinic nespecific, dar și din punct de vedere terapeutic. Evoluția acestor neoplazii poate să fie surprinzătoare, ele putând avea un traseu indolent, sau pot surprinde prin trecerea rapidă de la o tumoră aparent stabilă cu un pattern bine diferențiat la o tumoră cu evoluție agresivă. Deși aceste tumori își au originea comună în sistemul neuroendocrin difuz, noțiunea de heterogenitate este definitorie pentru acest tip de neoplasme, atât din punct de vedere biologic cât și din punct de vedere clinic (Kim et al., 2016b).

TNE sunt în continuare catalogate ca fiind o *patologie orfană* având în vedere faptul că acestea reprezintă aproximativ 2% din totalul cancerelor, cu o prevalență de <200.000 pentru întreaga populație a Statelor Unite ale Americii (Basu et al., 2010; Oronsky et al., 2017). În ciuda acestui lucru, datele epidemiologice actuale arată că în ultimele decenii s-a înregistrat o creștere a incidenței acestei patologii posibil datorită conștientizării acesteia, dar și secundar dezvoltării tehnicilor diagnostice (SEER, 2007).

Clasificarea TNE a suferit numeroase modificări de-a lungul timpului. Astfel prima clasificare din 1928 a acestor neoplazii, întocmită de către Gosset și Masson ia în considerare proprietățile de decarboxilare și captare a aminelor biogene, urmând ca în 1963 clasificarea acestor tumori să se facă pe baza diviziunii embriologice a tractului digestiv (Masson, 1928, Williams, 1963; Basu et al., 2010; Oronsky et al., 2017). Organizația mondială a sănătății (OMS) a participat în mod activ în ultimele decenii la clasificarea TNE. Astfel, în anul 1980, a propus utilizarea termenului de carcinoid pentru toate TNE cu excepția celor pulmonare urmând ca în anul 2000 să prefere utilizarea termenului de TNE în favoarea celui de carcinoid (Creutzfeld, 1996; Kloppel, 2011; Oronsky et al., 2017). Ultima clasificare OMS, propusă de către Societatea Europeană de Tumori Neuroendocrine (ENETS) în 2006 și acceptată în 2010, nu ia în considerare volumul tumoral sau localizarea ci se bazează pe indicii de proliferare Ki67 (Bosman et al., 2010).

Clasificarea imunohistochimică (IHC) corectă și implicit determinarea indicelui de proliferare (Ki67) prezintă semnificație prognostică fiind în egală măsură utilă în procesul decizional terapeutic (Bosman et al., 2010). Această idee este susținută de către publicația lui Strosberg și colaboratorii din 2009, care atestă faptul că TNE gastroenteropancreatice

(TNE-GEP) metastatice cu un indice de proliferare scăzut (G1) prezintă o rată de supraviețuire la 5 ani de 85%, în comparație cu TNE moderat diferențiate (G2) a căror rată de supraviețuire pentru același interval de timp este de 38% (Strosberg et al., 2009). Cu toate acestea, heterogenitatea TNE este un aspect care nu trebuie neglijat. În acest sens, TNE pancreatice (TNE-P) cu un indice de proliferare înalt pot să prezinte din punct de vedere morfologic caracteristicile unei tumori bine diferențiate, aspect ce se răsfrânge asupra prognosticului și deciziei terapeutice. Cu alte cuvinte, în unele situații indicele de proliferare poate să fie discordant cu morfologia de fond a tumorii, motiv pentru care, se propune noua clasificare OMS din 2017 care împarte TNE-P cu Ki67>20% în 2 categorii și anume: bine diferențiate și carcinoame. ***Modificări actuale se adresează doar TNE-P, dar cel mai probabil această clasificare va fi abordată în viitor pentru toate TNE cu origine digestivă*** (Scoazec et al., 2017).

Factorii prognostici și supraviețuirea pacienților cu TNE este în momentul de față o temă de real interes. Heterogenitatea TNE poate reprezenta un impediment în identificarea variabilelor clinice, biologice și IHC cu potențial prognostic și predictiv. Recunoașterea factorilor prognostici este extrem de utilă în oncologie și în speță în TNE deoarece cu ajutorul acestora este posibilă cuantificarea riscului individual de recidivă. Standardizarea factorilor prognostici și predictivi este un subiect pe larg abordat în ultimii ani datorită utilității acestuia în alegerea celei mai bune variante de tratament. Astfel Jin și colaboratorii au publicat în anul 2017 un studiu retrospectiv pe 162 de pacienți chinezi diagnosticați cu TNE-P, la care s-au urmărit caracteristicile clinice și histopatologice cu potențial prognostic (Jin et al., 2017). Criteriile de eligibilitate ale acestui studiu constau în pacienți cu TNE-P, cu excluderea categoriei de TNE-P G3 (cu un indice de proliferare crescut), care au beneficiat de intervenție chirurgicală și care nu asociază tumoră inoperabilă sau istoric de alte neoplazii (de menționat că s-a utilizat clasificarea OMS 2010). În urma rezultatelor acestui studiu s-a observat că prezența metastazelor ganglionare sau la distanță reprezintă factori de prognostic negativi ce se corelează cu scăderea supraviețuirii. Pe de altă parte variabilele ca vârsta, sexul, dimensiunea tumorii primitive, invazia vasculară și perineurală nu au avut nicio semnificație statistică în ceea ce privește supraviețuirea pacienților. În ceea ce privește factorul de prognostic IHC, în speță Ki67, studiu de față nu a putut să facă o diferențiere clară din punct de vedere a supraviețuirii între TNE-P G1 și G2 motiv pentru care ***recomandarea acestuia este de a folosi drept cut-off pentru Ki67 valoarea de 5%***. În concluzie rezultatele studiului susțin clasificarea OMS 2010 ca fiind un factor clinic predictiv independent pentru TNE (Jin et al., 2017).

Selectarea corectă a pacienților cu TNE în vederea alegerii terapiei necesită validarea markerilor de predicție. În acest fel se poate evita toxicitatea anumitor terapii și răspunsul slab datorat neîncadrării corecte a pacientului din punct de vedere al eligibilității. Chiar dacă până în prezent nu există un marker de predicție și prognostic ideal, centrele de excelență specializate în TNE conlucrează la realizarea și designul de studii prospective pe o populație cât mai numeroasă și omogenă de TNE (Martins et al., 2017a).

1.1 OBIECTIVELE TEZEI SI DIRECȚIILE DE CERCETARE

Lucrarea de față a urmărit să identifice factorii clinici, biologici și IHC implicați în evoluția unei populații de pacienți cu TNE. De asemenea s-a dorit analiza diferiților parametrii din punct de vedere prognostic. Motivația acestei teze vine din dorința de a selecta cât mai corect pacienții care pot beneficia de tratament biologic și de a îi departaja de categoria celor care necesită tratamentul oncologic clasic. Demersul acestei teze a urmărit mai multe direcții de cercetare:

- Descrierea experienței unui centru terțiar în diagnosticul, urmărirea și tratamentul unui lot heterogen de pacienți cu TNE;
- Studiarea influenței diverșilor factori clinici, paraclini și IHC asupra prognosticului pacienților incluși în acest studiu;
- Descrierea diferențelor existente între subtipurile tumorale incluse în prezentul studiu;
- Identificarea problemelor de diagnostic și tratament în lotul de pacienți cu TNE;
- Analizarea diferențelor existente între indicii formulei leucocitare (FL) și rapoartele acestora recoltați anterior unei linii de tratament în cazul pacienților cu TNE versus un lot martor;
- Identificarea relației dintre indicii FL și markerii tumorali circulanți;
- Evaluarea comparativă a indicilor FL înainte și după o linie de tratament.

Lucrarea de față are drept obiectiv principal detalierea factorilor clinico-biologici într-o populație heterogenă de TNE și evaluarea prognosticului pe termen lung al acestora. ***Cu ajutorul acestei lucrări se dorește o mai bună înțelegere a acestei patologii rare și o selecție cât mai corectă a pacienților în vederea conduitei terapeutice optime.***

2 STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

TNE sunt neoplazii rare, cu origine embriologică heterogenă fiind astfel ubicuitare din punct de vedere a localizării (van der Zwan et al., 2013). ***În pofida studiilor multicentrice actuale, datele epidemiologice prezintă în continuare numeroase lacune*** (Fraenkel et al., 2014). Atât Modlin cât și Yao și colaboratorii au raportat în cadrul analizelor epidemiologice desfășurate, ***o creștere a incidenței TNE în ultimele decenii***, datorată probabil îmbunătățirii mijloacelor de diagnostic dar și unei mai bune clasificări ale acestor neoplazii (Modlin et al., 2003 ; Yao et al., 2008a).

RARECARE reprezintă o bază de date epidemiologică Europeană, ce estimează incidența, prevalența și supraviețuirea pacienților diagnosticați cu forme rare de cancer. Pentru întocmirea acestei baze de date au fost utilizate registre naționale de cancer. Având în vedere că incidența TNE este de 1-5 cazuri la 100.000 locuitori /an, această formă de neoplazie a fost încadrată ca o patologie rară (Luke et al., 2010; Hauso et al., 2008; Taal et al., 2004)

Van der Zwan și colaboratorii publică în anul 2013 date referitoare la epidemiologia TNE în Europa folosind ***bazele de date RARECARE***, și utilizând doar 76 din cele 89 de registre de cancer existente la momentul respectiv (printre registrele excluse fiind cele care nu respectau clasificarea internațională a maladiilor oncologice-editia 3 și cele care se bazau pe date referitoare numai la oncologie pediatrică). Studiul realizat include carcinoamele tiroidiene (carcinom medular, tumorile endocrine tiroidiene slab diferențiate și forma mixtă de carcinom medular-folicular), carcinomul Merkel, dar exclude TNE pulmonare (TNE-Pl) deoarece acestea nu sunt încadrate ca neoplazii rare având în vedere incidența de 7.3 la 100.000 de locuitori/an pentru Europa (van der Zwan et al., 2013 ; Gatta et al., 2011). În acest studiu incidența cazurilor noi este raportată în perioada 1995-2002 rămânând astfel doar 64 de registre conforme celor 8 ani. Astfel TNE-GEP bine diferențiate, nefuncționale prezintă cea mai mare incidență (13/1.000.000 locuitori-an), urmate apoi de TNE-GEP slab diferențiate (5.2/1.000.000 locuitori-an). Din punct de vedere a localizării, cele mai frecvente sunt TNE de intestin subtire-(TNE-IS)-18%- urmate de cele de tiroidă (8.6%) și de pancreas (8%). Rata incidenței este mai crescută la pacienți cu vârsta peste 65 de ani, TNE fiind mai frecvente la sexul masculin (cu excepția carcinoamelor tiroidiene care sunt mai frecvente la femei). Studiul a estimat că până în 2008 TNE-GEP bine diferențiate, nefuncționale vor fi cele mai prevalente TNE fiind urmate de tumorile tiroidiene (cele din urmă prezentând cea mai lungă supraviețuire). Analizând în continuare supraviețuirea cazurilor incluse în acest

studiu notăm faptul că TNE-P și cele de cap și gât au prezentat o rată de supraviețuire la 5 ani de 41% și respectiv 31%, datele fiind similare cu cele deja prezentate în literatură. ***De asemenea, observăm o rată de supraviețuire la 5 ani de 64% în cazul TNE de tract digestiv nefuncționale față de 52% pentru cele funcționale (van der Zwan et al., 2013).***

3 MATERIALE ȘI METODE

Pacienții incluși în studiul de față reprezintă un lot heterogen datorită diferitelor localizări ale TNE. Aceștia au fost recrutați din secția de Endocrinologie, Diabet Zaharat și Boli de Nutriție dar și din Departamentul de Oncologie ale Spitalului Universitar de Urgență Elias.

Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică a Spitalului Elias. Pacienților li s-au oferit informații cu privire la studiul de față și li s-a dat posibilitatea de a refuza participarea. Cei care au acceptat au semnat un consimțământ informat. În cazul pacienților cu vârsta sub 18 ani, aparținătorii legali au semnat consimțământul informat.

Datele au fost colectate atât prospectiv începând cu octombrie 2013 (data demarării studiului) urmărind evaluarea pacienților în dinamică, dar și retrospectiv analizând fișele pacienților internați în departamentul de Endocrinologie a Spitalului Universitar de Urgență Elias începând cu luna august a anului 2003. Colectarea datelor s-a făcut până în data de 31 mai 2018. În analiza supraviețuirii nu a fost inclus un pacient la care nu se știe data exactă a diagnosticului.

Pentru analiza datelor am folosit software-ul statistic SPSS pentru Windows versiunea 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Am prezentat datele sub formă de medii $\pm$ DS pentru variabilele continue care au prezentat distribuție parametrică și mediane cu interval de variație IQR în cazul celor cu distribuție nonparametrică. Pentru variabilele categoricale s-a utilizat și valoarea procentuală corespunzătoare. Determinarea distribuției variabilelor continue s-a efectuat folosind testele Kolmogorov-Smirnov și Shapiro-Wilk. Identificarea valorilor aberante s-a efectuat folosind testul Tuckey cu ajustarea ulterioară a acestora la valoarea considerată normală pentru variabila în cauză. În funcție de tipul de distribuție a variabilelor continue s-au folosit teste parametrice (testul t-ce compară 2 eșantioane independente) și non-parametrice (testul Mann-Whitney). Testul Chi-square (χ^2) a fost utilizat pentru a compara procentele variabilelor categoricale iar testul Fisher a fost folosit pentru grupurile mari, respectiv mici. Pentru analiza relației dintre variabilele continue cu distribuție normală am folosit coeficientul de corelație Pearson iar pentru variabilele cu

distribuție anormală am analizat coeficientul de corelație Spearman's Rho. Pentru variabilele binare au mai fost folosite analize de similitudine. Din multitudinea de funcții disponibile, au fost folosite Simple Matching , respectiv Dice. În cazul testului Simple Matching potrivirile, respectiv nepotrivirile primesc ponderi egale. În cazul testului Dice (cunoscut ca și testul Czekanowski sau Sorensen), absențele pereche sunt excluse din calcul. Potrivirile primesc ponderi duble (față de nepotriviri). În utilizarea funcțiilor menționate mai sus, au fost folosite variabile primare din baza de date sau au fost create variabile noi de tip binar. Semnificația statistică a fost indicată de către o valoare $p < 0.05$. Valoarea coeficientului de corelație este segregată în 4 categorii : corelație slabă (coeficient între 0-0.25), corelație moderată (0.25-0.5), corelație bună (0.5-0.75) și corelație foarte bună cu un coeficient ce variază între 0.75 și 1.

4 STUDIUL 1. IMPLICAȚIILE HETEROGENITĂȚII CLINICO-BIOLOGICE ÎN CADRUL UNUI LOT DE PACIENȚI CU TUMORI NEUROENDOCRINE

4.1 OBIECTIVE

1. Descrierea experienței unui centru terțiar în diagnosticul, urmărirea și tratamentul unui lot heterogen de pacienți cu TNE.
2. Identificarea și descrierea pacienților cu TNE în context ereditar.
3. Identificarea factorilor care se asociază cu un prognostic mai slab în lotul de pacienți cu TNE.

4.2 MATERIALE ȘI METODE

Au fost incluși inițial 56 de pacienți cu TNE. Studiul include un caz pediatric-pacientă cu TNE apendiculară (TNE-Ap) diagnosticată la vârsta de 10 ani. S-a urmărit protocolul clinic pentru fiecare pacient în parte conform metodologiei generale. **Criterii excludere:** pe baza ultimelor ghiduri ENETS 2016 este exclus un pacient cu tumoră apendiculară cu celule în inel cu pecete. Indicele de proliferare Ki67 a fost determinat în 45 din cei 55 de pacienți. Am dispus de evaluarea inițială a valorii CgA în 51 de cazuri și pentru 5-HIAA în 43 de cazuri. Am analizat ca posibili factori de prognostic : vârsta pacienților, sexul, prezența metastazelor la momentul diagnosticului, prezența metastazelor în dinamică, valoarea

indicelui de proliferare Ki67, prezența receptorilor de somatostatină (SSTR) tip 2 și 5, statusul funcțional tumoral, valoarea markerilor tumorali circulanți și statusul de performanță ECOG.

Pentru analiza datelor am folosit software-ului statistic SPSS pentru Windows versiunea 25 (SPSS Inc., Chicago. ÎL, UȘA).

4.3 REZULTATE

4.3.1 Caracteristicile generale ale populației studiate

În perioada august 2003-mai 2018 au fost evaluați în cadrul Departamentelor de Endocrinologie și Oncologie ale Spitalului Elias 55 de pacienți cu TNE. Lotul studiat este heterogen, cuprinzând preponderent TNE-GEP (N=31) dar și TNE-PI (N=10), carcinoame medulare tiroidiene CM (N=5), feocromocitoame (FEO) și paraganglioame (PGL) (N=5). De asemenea în lotul de pacienți au fost incluse și 2 TNE cu punct de plecare neprecizat (TNE-PPN), o TNE prostatică (TNE-Pr) și o TNE primitiv hepatică (TNE-pH). Segregarea procentuală a pacienților cu TNE în funcție de localizare este prezentată în Figura 4.1.

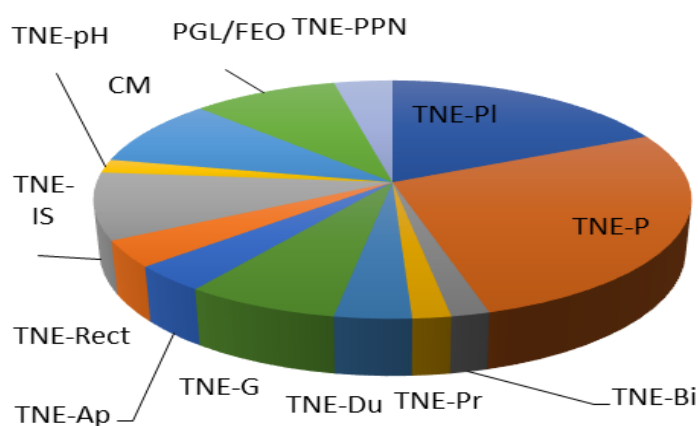


Figura 4.1. Segregarea pacienților în funcție de localizarea tumorală

Se constată că TNE-F prezintă o mediană a vârstei la diagnostic semnificativ mai mică decât TNE-NF [47.5 ani (IQR=30) respectiv 62.5 ani (IQR=23), $p=0.023$] (Figura 4.2). Acest lucru poate fi explicat prin faptul că TNE-F prezintă un tabloul clinic mai ușor de recunoscut ceea ce face ca diagnosticul să nu fie întârziat cum se întâmplă în cazul TNE-NF.

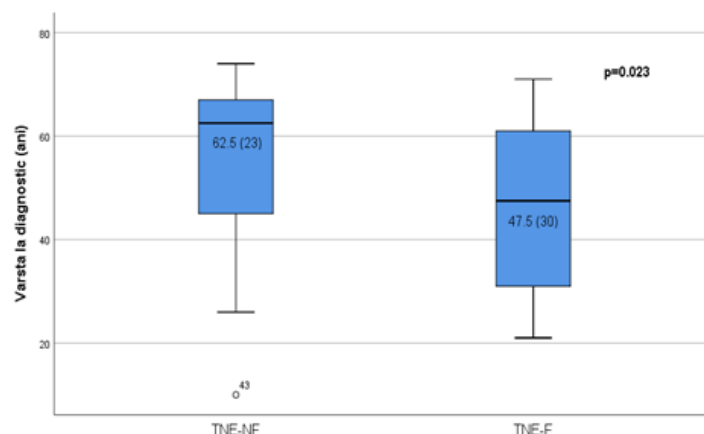


Figura 4.2. Medianele vârstelor la diagnostic pentru TNE-F și NF

4.3.2 Identificarea și descrierea pacienților cu tumori neuroendocrine în context ereditar

Patologia oncologică a fost prezentă în istoricul familial în cazul a 20 de pacienți (36.3%), iar antecedente personale patologice (APP) neoplazice de altă natură decât cea neuroendocrină au fost prezente în 6 cazuri (10.9%).

Trebuie menționat că s-a realizat testare genetică în 5 cazuri cu confirmarea sindroamelor familiale pentru 3 pacienți.

Astfel 2 pacienți au prezentat sindrom MEN1 dintre care un pacient a fost descoperit cu o mutație frameshift extrem de rară (c.252delT pe exon 2). Având în vedere că cel de-al doilea pacient cu sindrom MEN1 avea 2 copii s-a realizat testarea genetică a acestora care a relevat de asemenea prezența mutației genei MEN1 în ambele cazuri, fără însă ca aceștia să prezinte o TNE la momentul încheierii colectării datelor (mai 2018). În acest context se va realiza urmărirea acestora în dinamică conform ghidurilor în vigoare.

Alături de aceștia, studiul nostru mai include un pacient cu diagnosticul de sindrom MEN1. În cazul acestuia, diagnosticul a fost stabilit pe baza prezenței TNE-P care a asociat hiperparatiroidism primar (HPTH I) și adenom hipofizar, neputându-se efectua testarea genetică la momentul respectiv din rațiuni financiare. Menționăm că pacientul este decedat.

Al treilea pacient la care a fost confirmat genetic sindromul de paragangliom familial tip SDHB este în continuare în urmărirea departamentelor de Endocrinologie și Oncologie fiind în tratament chimioterapic în contextul prezenței metastazelor ganglionare și osoase. S-a realizat de asemenea testarea genetică a fratelui acestuia (44 de ani) care a prezentat valori crescute ale tensiunii arteriale încă de la vârsta de 18 ani. În cazul acestuia a fost

confirmată aceeași mutație genetică fără însă a se pune în evidență excesul de metanefrine iar evaluarea imagistică nu a fost concludentă în ceea ce privește localizarea unui posibil PGL. Pacientul este în continuare în urmărire. Descrierea exactă a mutațiilor și a fenotipului clinic este redată în Tabelul IV.1.

Tabel IV.1. Fenotipul clinic si testarea genetică a celor 3 pacienți și a rudelor de gradul I ale acestora

	Pacient 1, 31 ani		Pacient 2, 60 ani		Pacient 3, 42 ani	
	Mutație	Clinic	Mutație	Clinic	Mutație	Clinic
Rude grad I ↓	gena MEN1 exon 2 frameshift c.252delT	TNE-G HPTH I Hiperplazie SR Ependimom Angiofibroame faciale	gena MEN1 exon 10 frameshift c.1546del	TNE-P HPTH I Adenom SR Lipoame cutanate	gena SDHB intron 3 c.286+2T>A	PGL vezică urinară (recidivat la 10 ani) HTA
Fiica Pacient 2 36 ani	⇒		gena MEN1 exon 10 frameshift c.1546del	HPTH I Adenom hipofizar		
Fiu Pacient 2 34 ani	⇒		gena MEN1 exon 10 frameshift c.1546del	HPTH I Adenom SR Hiperplazie timpică		
Frate Pacient 3 44 ani	⇒				gena SDHB intron 3 c.286+2T>A	HTA MTN, NMTN-în limite normale Imagistic- neconcludent

HTA-hipertensiune arterială, MTN-metanefrine, NMTN-normetanefrine, SR-suprarenală

4.3.3 Analiza indicelui de proliferare Ki67 și a SSTR 2 și 5 ca markeri de prognostic în lotul de pacienți cu tumori neuroendocrine

Atât la femei cât și la bărbați se observă preponderența TNE-GEP (58.3% și respectiv 54.8%) în comparație cu cele pulmonare (12.5% și respectiv 22.5%). Observăm faptul că, în cazul pacienților de sex feminin nu s-a regăsit decât o singură tumoră cu Ki67>20% (aceasta fiind o tumoră cu punct de plecare neprecizat la o pacientă care este actualmente decedată).

Majoritatea TNE din lotul studiat s-au încadrat din punct de vedere a valorii indicelui de proliferare în intervalul 3-20% atât pentru femei (N=16, 84.2%) cât și pentru bărbați (N=11, 42.3%). Caracteristicile tumorale în funcție de Ki67 sunt prezentate în Tabelul IV.2.

Tabel IV.2. Analiza tipului de tumoră în funcție de sex și valoarea Ki67

	N=55, %	TNE- GEP N=31, %	TNE-PI N=10, %	CM N=5, %	PGL/FEO N=5, %	TNE- PPN N=2, %	TNE- pH N=1, %	TNE-Pr N=1, %
SEX								
M	31 (56.3%)	17 (54.8%)	7 (22.5%)	3 (9.6%)	3 (9.6%)	0	0	1 (3.2%)
F	24 (43.6%)	14 (58.3%)	3 (12.5%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)	1	0 (4.1%)
Ki67								
≤2	11 (20%)	9 (36%)	0	1 (25%)	1 (25%)	0	0	0
3-20	27 (49%)	14 (56%)	5 (62.5%)	3 (75%)	3 (75%)	1 (50%)	1 (100%)	0
>20	7 (12.7%)	2 (8%)	3 (37.5%)	0	0	1 (50%)	0	1 (100%)
Lipsa	10 (18.1%)	6	2	1	1	0	0	0

Pentru 25 de pacienți s-a putut cuantifica IHC expresia SSTR 2 și 5. Astfel SSTR2 au fost pozitivi în 21 de cazuri (84%) iar SSTR5 în 16 cazuri (64%) (Tabel IV.3). Ambele tipuri de receptori au fost exprimate în cazul a 15 pacienți (60.8%). Nu am observat diferențe semnificative statistic din punct de vedere a expresiei SSTR2 și 5 în grupurile de TNE slab diferențiate față de cele cu un Ki67≤20% (p=0.578 respectiv p=0.287). Totodată nu am observat o diferență semnificativă statistic în distribuția indicelui de proliferare în funcție de sexul pacienților (p=0.219).

Tabel IV.3. Caracteristicile expresiei SSTR2 și 5 în funcție de Ki67

	Ki67		
	≤2	3-20	>20
SSTR2 N+=21 N-=4	N=6	N=12	N=3
SSTR5 N+=16 N-=9	N=6	N=9	N=1
SSTR 2+5 N=15	N=6	N=8	N=1

Se constată o corelație negativă, semnificativă statistic între valoarea indicelui de proliferare Ki67 și supraviețuirea pacienților cu TNE ($\rho=-0.296$, $p=0.05$) (Figura 4.3.).

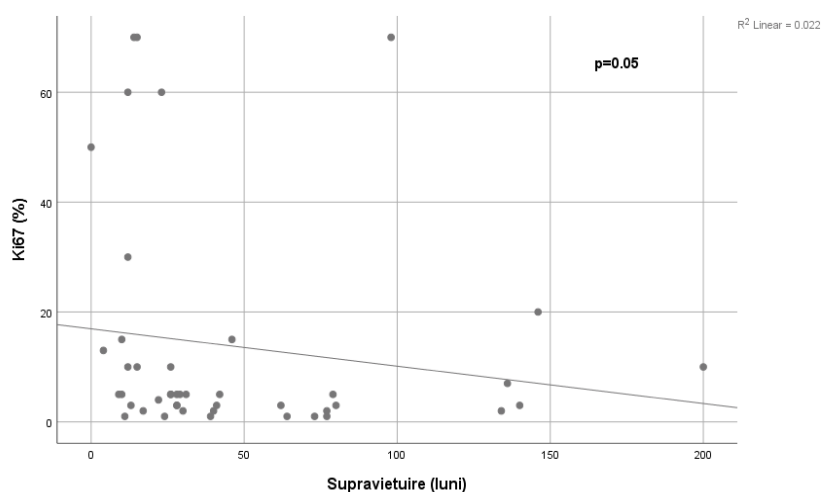


Figura 4.3. Corelația negativă dintre supraviețuirea pacienților și valoarea Ki67

4.3.4 Analiza bolii metastatice în cadrul populației studiate

Am observat faptul că prezența metastazelor la diagnostic (indiferent de localizare) se asociază cu o valoare semnificativ mai crescută a indicelui de proliferare în comparație cu grupul celor care nu prezentau metastaze la momentul diagnosticului. Totodată în cazul pacienților care nu prezintă diseminare la distanță la finalul studiului **observăm o mediană a valorii Ki67 semnificativ mai mică în comparația cu restul pacienților care prezintă boala metastatică [3 (IQR=4) față de 10 (IQR=22), $p=0.001$]** (Tabel IV.4).

Tabel IV.4. Analiza bolii metastatice în funcție de Ki67

N=45	Număr pacienți, (%)	Ki67 (%) Mediană, IQR	P
Metastaze la diagnostic			
1	16 (35.6%)	10 (4)	0.021
0	29 (64.4%)	3 (4)	
Metastaze hepatice			
1	11 (24.4%)	10 (8)	0.176
0	34 (75.5%)	4.5 (9)	
Metastaze ganglionare			
1	14 (31.1%)	10 (30)	0.008
0	31 (68.8%)	3 (3)	
Metastaze osoase			
1	7 (15.5%)	15 (45)	0.057
0	38 (84.4%)	5 (8)	
Recidiva locoregională			
1	5 (11.1%)	5 (8)	0.793
0	40 (88.8%)	5 (12)	

N=45	Număr pacienți, (%)	Ki67 (%) Mediană, IQR	P
Boala metastatică (analiza la finalul studiului)			
1	29 (64.4%)	10 (22)	0.001
0	16 (35.5%)	3 (4)	

4.3.5 Rolul markerilor circulanți în lotul de pacienți cu TNE

În studiul nostru am observat o distribuție semnificativ diferită a valorilor CgA în cazul pacienților cu boală metastatică (Tabel IV.5). *Astfel, în cazul pacienților care au prezentat metastaze la diagnostic observăm valori semnificativ mai crescute ale CgA în comparație cu pacienții fără boală diseminată [326 (IQR=720.27) față de 53 (59.33), $p<0.001$].* S-au observat valori mai crescute ale acestui marker și în cazul pacienților cu metastaze ganglionare și hepatice față de grupul celor care nu prezentau acest tip de boală metastatică (Tabel IV.5).

Tabel IV.5. Distribuția valorilor CgA în funcție de boala metastatică

N=51	Număr pacienți, (%)	CgA, mediana (IQR)	P
Metastaze la diagnostic			
1	18 (35.29%)	326 (720.27)	<0.001
0	33 (64.7%)	53 (59.33)	
Metastaze ganglionare			
1	15 (29.41%)	212 (629)	0.024
0	36 (70.58%)	55.38 (100.75)	
Metastaze hepatice			
1	15 (29.41%)	212 (431)	0.026
0	36 (70.58%)	54.38 (98.75)	
Metastaze osoase			
1	8 (15.6%)	203 (314.02)	0.080
0	43 (84.3%)	56 (155)	
Boala metastatica (analiza la finalul studiului)			
1	33 (64.7%)	95 (391.5)	0.039
0	18 (35.2%)	53.3 (55.25)	

În ce privește valorile 5-HIAA se observă diferențe semnificative statistic doar în analiza comparativ a grupului de pacienți cu metastaze la diagnostic versus pacienți fără boală diseminată la acel moment (Tabel IV.6).

Tabelul IV.6. Distribuția valorilor 5-HIAA în funcție de boala metastatică

N=43	Număr pacienți, (%)	5-HIAA, mediana (IQR)	P
Metastaze la diagnostic			
1	17 (39.5%)	6.01 (13.52)	0.028
0	26 (60.4%)	3.37 (3.62)	
Metastaze ganglionare			
1	14 (32.5%)	4.95 (11.7)	0.147
0	29 (67.4%)	3.7 (4.35)	
Metastaze hepatice			
1	15 (34.9%)	5.2 (9.2)	0.129
0	28 (65.1%)	4.1 (4.28)	
Metastaze osoase			
1	8 (18.6%)	4.85 (5.8)	0.771
0	35 (81.3%)	4.5 (4.6)	
Boala metastatica (analiza la finalul studiului)			0.167
1	30 (69.7%)	4.65 (4.23)	
0	13 (30.2%)	3 (4.4.3)	

Analiză comparativă a distribuției valorii CgA în funcție de statusul funcțional tumoral ne arată valori semnificativ mai crescute ale acestui marker în grupul pacienților cu TNE-F în comparație cu grupul celor care nu au prezentat sindrom clinic (Figura 4.4).

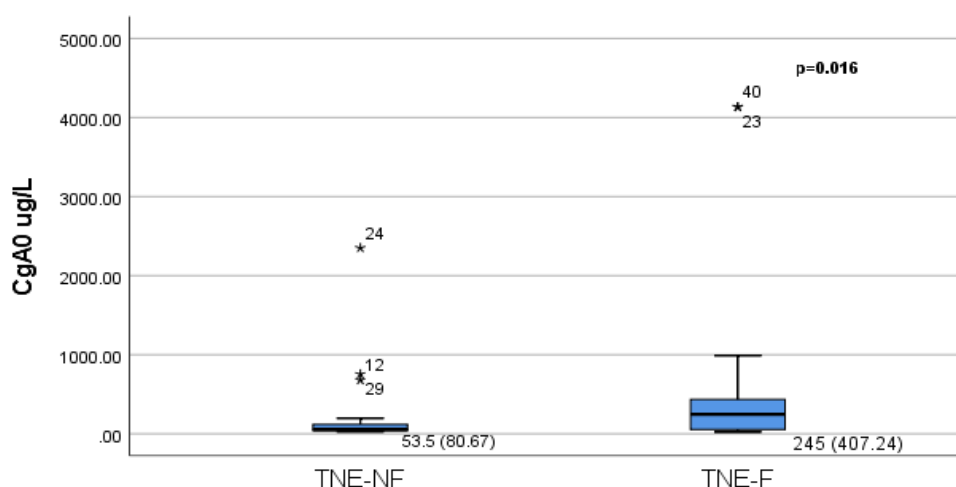


Figura 4.4. Analiza comparativă a CgA în grupul TNE-F versus TNE-NF

4.3.6 Analiza supraviețuirii pacienților cu TNE

Analizând supraviețuirea în raport cu boala metastatică am constatat faptul ca pacienții care au prezentat metastaze la momentul diagnosticului sau boală diseminată ganglionară au prezentat o supraviețuire semnificativ mai scăzută în comparație cu grupul pacienților care nu au prezentat boală diseminată la momentul diagnosticului sau cu localizare ganglionară

[16.5 luni (IQR=30) versus 44 luni (IQR=69), $p=0.009$ respectiv 18 luni (IQR=23) versus 46 luni (IQR=71), $p=0.005$] (Tabel IV.7).

Tabel IV.7. Analiza supraviețuirii în raport cu boala metastatică

N=54	Număr pacienți, (%)	Supraviețuire (luni), Mediane (IQR)	p
Metastaze la diagnostic			
1	20 (37%)	16.5 (30)	0.009
0	34 (62.96%)	44 (69)	
Metastaze ganglionare			
1	17 (31.4%)	18 (23)	0.005
0	37 (68.5%)	46 (71)	
Metastaze hepatice			
1	15 (27.7%)	29 (114)	0.772
0	39 (72.2%)	30 (63)	
Metastaze osoase			
1	10 (18.5%)	13.5 (38)	0.051
0	44 (81.4%)	35 (61)	

5 STUDIUL 2. ANALIZA TUMORILOR GASTROENTEROPANCREATICE ȘI A PARTICULARITĂȚILOR ACESTORA DIN PUNCT DE VEDERE AL PROGNOTICULUI ȘI A SUPRAVIEȚUIRII

5.1 OBIECTIVE

1. Identificarea factorilor clinici, biologici și IHC implicați în prognosticul pacienților cu TNE-GEP;
2. Evaluarea frecvenței bolii metastatice în lotul de pacienți cu TNE-GEP;
3. Evaluarea relației dintre markerii tumorali circulanți și cei IHC.

5.2 MATERIALE ȘI METODE

Au fost incluși 31 de pacienți cu TNE care au întrunit următoarele criterii de includere: [1] rezultat HP/IHC pozitiv pentru TNE, [2] localizarea tumorală la nivelul tractului gastroenteropancreatic. **Criterii de excludere:** tumori cu diagnostic HP/IHC de TNE dar cu altă localizare decât cea gastroenteropancreatică. S-a putut determina indicele de proliferare Ki67 în 25 din cei 31 de pacienți. Am beneficiat de determinarea inițială a CgA în 30 de cazuri și 5-HIAA în 28 de cazuri.

5.3 REZULTATE

5.3.1 Caracteristicile generale ale populației studiate

În studiul nostru au fost incluși 31 de pacienți la care a fost demonstrată din punct de vedere HP/IHC originea neuroendocrină. *Repartiția pe sexe a arătat o ușoară preponderență a sexului masculin (N=17, 54.8%) și o vârstă medie la diagnostic de 49.83±16.02.* În lotul nostru de pacienți se constată o preponderență a TNE-P (N=15, 48.3%), următoarea localizare ca frecvență fiind cea de intestin subțire (N=5, 16.1%). Din cele 31 de TNE-GEP se observă o preponderență a TNE-NF (N=21, 67.7%) spre deosebire de cele funcționale (N=10, 32.3%). În lotul nostru incidența TNE-GEP prezintă 2 vârfuri și anume în decadele 4-5 și respectiv 6-7.

5.3.2 Evaluarea frecvenței bolii metastatice și analiza supraviețuirii în lotul de pacienți cu TNE-GEP

Nu se observă prezența bolii metastatice la diagnostic în cazul tumorilor cu localizare apendiculară, rectală sau duodenală la momentul diagnosticului sau în dinamică pe parcursul studiului (Tabel V.1).

Tabel V.1. Analiza bolii metastatice în funcție de localizarea tumorală

N=31, %	TNE-P N, %	TNE-IS N, %	TNE-Du N, %	TNE-G N, %	TNE-Ap N, %	TNE-Re N, %
	15 (48.3%)	5 (16.1%)	2 (6.4%)	4 (12.9%)	2 (6.4%)	2 (6.4%)
Metastaze la diagnostic N=10 (32.2%)	5	3	0	2	0	0
Recidivă locoregională N=7, (22.5%)	5	1	0	1	0	0
Metastaze hepatice N=10 (32.2%)	7	2	0	1	0	0
Metastaze ganglionare N=10, (32.2%)	5	3	0	2	0	0
Metastaze osoase N=4, (12.9%)	3	1	0	0	0	0
Metastaze peritoneale N=2 (6.5%)	0	1	0	1	0	0

Analiza supraviețuirii în raport cu boala metastatică ne arată faptul ca pacienții care au prezentat boală metastatică la diagnostic sau cu localizare ganglionară au prezentat o supraviețuire semnificativ mai scăzută în raport cu grupul celor fără diseminare la distanță la momentul diagnosticului sau fără metastaze ganglionare (Tabel V.2).

Tabel V.2. Analiza supraviețuirii pe perioada studiului în raport cu boala metastatică

	Număr pacienți, (%) N=30	Supraviețuire (luni), mediana IQR	P
Metastaze la diagnostic			
1	9 (30%)	15 (30)	0.022
0	21 (70%)	46 (110)	
Metastaze ganglionare			
1	9 (30%)	15 (23)	0.006
0	21 (70%)	68 (110)	
Metastaze osoase			
1	4 (13.3%)	10.5 (28)	0.022
0	26 (87.6%)	40 (83)	

Am identificat în lotul de pacienți cu TNE-GEP o corelație negativă între supraviețuire până la finalul studiului și vârsta la diagnostic ($p=-0.466$, $p=0.009$) (Figura 5.1). De asemenea, în subgrupul de pacienți cu TNE-P (N=15) se constată o corelație negativă, semnificativă statistic între supraviețuire și vârsta la diagnostic ($p=-0.589$, $p=0.021$). Durata cea mai lungă de supraviețuire pe perioada studiului este înregistrată în cazul TNE-F existând diferențe semnificative statistic din acest punct de vedere între acestea și categoria TNE-NF [85 (IQR=100) luni față de 25 (IQR=32) luni, $p=0.006$].

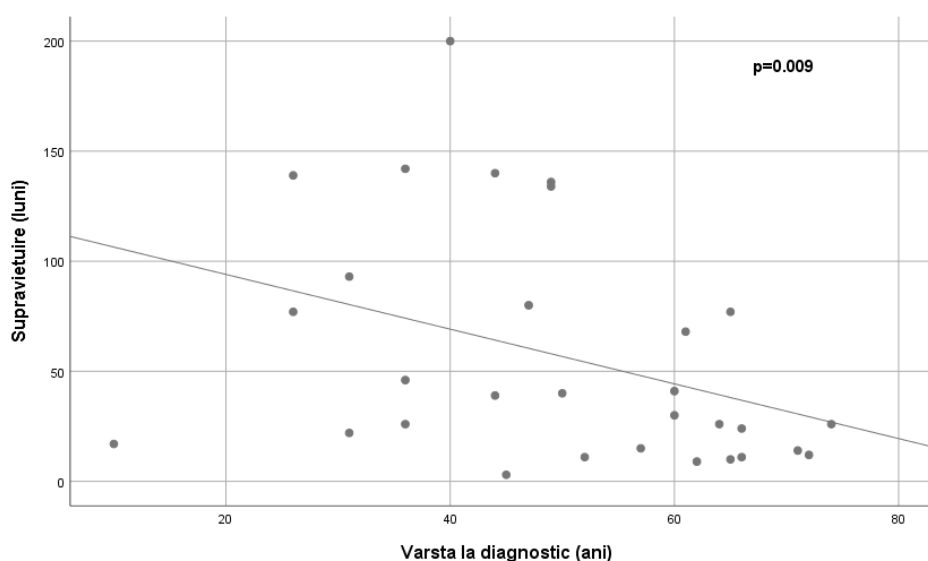


Figura 5.1. Corelația dintre vârsta la diagnostic și supraviețuire în lotul de TNE-GEP

Distribuția valorilor indicelui de proliferare nu a prezentat diferențe semnificative statistice în funcție de gradul de funcționalitate tumorală, sex, prezența metastazelor la diagnostic sau a metastazelor hepatice (Tabel V.3). Se observă însă valori semnificativ mai crescute ale Ki67 în lotul de pacienți cu boală metastatică față de cei care nu prezintă boală diseminată la finalul studiului [*5 (IQR=9) față de 2 (IQR=2), $p=0.008$*].

Tabel V.3. Distribuția valorilor Ki67 în funcție de sex, status funcțional și boala metastatică

N=25	Număr pacienți, (%)	Ki67, mediana (IQR)	p
TNE-F	5 (20%)	3 (5)	0.575
TNE-NF	20 (80%)	5 (8)	
B	13 (52%)	2 (9)	0.152
F	12 (48%)	5 (7)	
Metastaze la diagnostic			
1	8 (32%)	4.5 (12)	0.344
0	17 (68%)	3 (7)	
Metastaze hepatice			
1	7 (28%)	10 (13)	0.125
0	18 (72%)	3 (4)	
Metastaze ganglionare			
1	8 (32%)	7.5 (11)	0.086
0	17 (68%)	3 (5)	
Boala metastatică (la finalul studiului)			
1	7 (28%)	5 (9)	0.008
0	18 (72%)	2 (2)	

5.3.3 Evaluarea relației dintre markerii tumorali circulanți și cei IHC

În lotul de pacienți cu TNE-GEP care au prezentat metastaze la diagnostic constatăm valori semnificativ mai crescute ale markerilor circulanți în comparație cu pacienții care nu au prezentat boală diseminată la momentul diagnosticului [*152.65 (IQR=1106.5) față de 48.5 (IQR=30), $p=0.035$ pentru CgA respectiv 6.35 (IQR=25.18) față de 3.12 (IQR=3.56), $p=0.018$ pentru 5-HIAA*] (Tabel V.4).

Tabel V.4. Profilul markerilor tumorali în funcție de caracteristicile lotului studiat și subgrupele acestuia

	CgA (μg/L) Mediana (IQR)	P	5-HIAA (mg/24h) Mediana (IQR), medie±DS	P
TNE-GEP	N=30 54.38 (139.84)		N=28 3.7 (4.13)	
TNE-P	N=15 54.76 (157.6)		N=13 2.75±1.46	
SEX				
F	58.5 (139.43)	1	3.25 (3.78)	0.387
B	53.5 (329.83)		4.5 (3.53)	
TNE-F	73.5 (369)		4.1 (15.08)	
TNE-NF	51 (68.99)	0.267	3.37 (4.2)	0.304
Metastaze la diagnostic				
1	152.65 (1106.5)	0.035	6.35 (25.18)	0.018
0	48.5 (30)		3.12 (3.56)	
Metastaze hepatice				
1	145.15 (846)	0.214	3.7 (28.35)	0.498
0	51 (44.25)		3.7 (4.4)	
Metastaze ganglionare				
1	145.15 (488.5)	0.067	6.35 (26.07)	0.051
0	48.5 (30)		3.37 (3.56)	
Recidivă locoregională				
1	73 (346)	0.190	2.55 (4.11)	0.283
0	53 (74)		4.1 (4)	

6 STUDIUL 3. ANALIZA SERIILOR DE CAZ ȘI A LOCALIZĂRILOR RARE ALE TUMORILOR NEUROENDOCRINE

6.1 OBIECTIVE

Obiectiv principal

1. Descrierea caracteristicilor populației de TNE diferite de cele cu origine gaastroenteropancreatică și pulmonară.

Obiective secundare

2. Identificarea timpului de întârziere al diagnosticului în cazul pacienților incluși în studiu.

3. Identificarea problemelor de diagnostic și conduită terapeutică în cazul pacienților incluși în studiu.

4. Prezentarea particularităților cazuisticii noastre.

6.2 MATERIALE ȘI METODE

În lotul de studiu au fost incluși 14 pacienți cu TNE care au întrunit următoarele **criteriile de includere**:

1. Confirmare HP/IHC a diagnosticului de TNE
2. Localizare tumorală alta decât plămânul sau tractul gastroenteropancreatic

Criteriile de excludere: TNE cu localizare gastroenteropancreatică și pulmonară

Markerii tumorali de tipul CgA, 5-HIAA, calcitonina (Ct), CEA și MTN plasmatice au fost recoltați conform capitolului METODOLOGIE GENERALĂ. Au fost evitate posibilele medicamente sau alimente care puteau să interfere cu dozarea markerilor enumerați de mai sus.

6.3 REZULTATE

6.3.1 Caracteristicile populației studiate

În studiul de față am inclus 14 pacienți cu TNE cu altă localizare decât cea gastroenteropancreatică sau pulmonară. Localizările TNE incluse în studiu sunt redate în Figura 6.1.

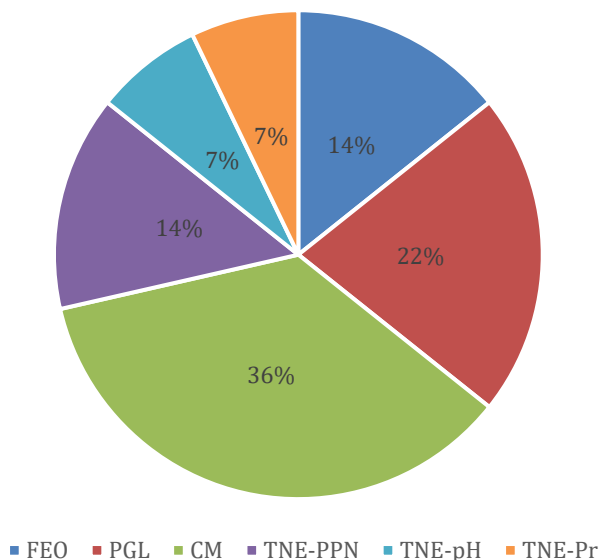


Figura 6.1. Distribuția pacienților în funcție de localizarea tumorală

Din cei 14 pacienți cu TNE cu altă localizare decât cea pulmonară sau de tract gastroenteropancreatic observăm o preponderență a CM (N=5, 36%) acestea fiind urmate de

PGL (N=3, 22%) și FEO (N=2, 14%). **Raportăm o vârstă medie la diagnostic de 49.93±18.55 ani (95% IC 39.22-60.64).** Caracteristicile demografice ale lotului nostru sunt prezentate în Tabelul VI.1.

Tabel VI.1. Caracteristicile demografice ale pacienților incluși în studiu

N=14	N (%), Mediana (IQR)/medie±DS
TIP TUMORĂ	
• FEO	2 (14%)
• PGL	3 (22%)
• CM	5 (36%)
• TNE-pH	1 (7%)
• TNE-PPN	2 (14%)
• TNE-Pr	1 (7%)
SEX	
• Bărbați	7 (50%)
• Femei	7 (50%)
AHC ONCOLOGICE	2 (14%)
APP ONCOLOGICE≠TNE	0
VÂRSTA LA DIAGNOSTIC (ani), medie±DS	49.93±18.55
PERIOADA URMĂRIRE (luni), mediana (IQR)	11 (37)
• TNE-F	7 (50%)
• TNE-NF	7 (50%)
Ki67 (%)	
• ≤2	2 (16.6%)
• 3-20	8 (66.6%)
• >20	2 (16.6%)
• Lipsă determinare	2
SSTR	
Determinați în 7 cazuri	
• SSTR2	5 (71.4%)
• SSTR5	4 (57.1%)
• SSTR2+SSTR5	3 (42.8%)
METASTAZE	
• la diagnostic	6 (42.8%)
• recidivă locoregională	1 (7.1%)
• hepatice	3 (21.4%)
• ganglionare	5 (35.7%)
• osoase	2 (14.2%)
TRATAMENTE	
• rezecție chirurgicală	12 (85.7%)
• AS	2 (14.2%)
• chimioterapie	1 (7.1%)
• radioterapie	1 (7.1%)
• ITK	2 (14.2%)
SUPRAVIEȚUIRE (luni), mediana (IQR)	28 (71)
DECES	5 (35.7%)
PIERDUȚI DIN EVIDENȚĂ	2 (14.2%)

6.3.2 Prezentarea seriilor de caz a pacienților diagnosticați cu carcinoame medulare tiroidiene

În lotul nostru de 14 pacienți, am identificat 5 cazuri de CM. Doar un singur pacient a beneficiat de testare genetică, rezultatul confirmând contextul sporadic al afecțiunii. Din cei 5 pacienți, 3 sunt decedați, iar 1 pacient este pierdut din evidență. Caracteristicile demografice ale acestora sunt redată în Tabelul VI.2. Toate cele 5 cazuri au beneficiat de screening pentru excluderea diagnosticelor de FEO și/sau HPTH I anterior intervenției chirurgicale.

Tabel VI.2. Caracteristicile demografice ale pacienților cu CM

Parametru	Caz 1	Caz 2	Caz 3	Caz 4	Caz 5
Vârsta la diag (ani)	74	71	64	67	36
Sex	F	M	F	M	M
AHC oncologice	NU	DA	NU	NU	NU
Supraviețuire (luni)	18	28	15	13	64
Perioada urmărire (luni)	15	2	1	13	1
TNE-F	NU	DA	DA	NU	NU
Ki67	nedeterminat	5%	10%	3%	1%
SSTR2	nedeterminat	+	-	nedeterminat	nedeterminat
SSTR5	nedeterminat	+	+	nedeterminat	nedeterminat
Metastaze la diagnostic	DA	DA	DA	NU	NU
Metastaze hepatice	NU	DA	DA	NU	NU
Metastaze ganglionare	DA	DA	DA	NU	NU
Metastaze osoase	NU	NU	DA	NU	NU
Metastaze pulmonare	NU	DA	NU	NU	NU
Recidiva locoregionala	DA	NU	NU	NU	NU
Rezecție chirurgicală	DA	DA	DA	DA	DA
Radioterapie	DA	NU	NU	NU	NU
ITK	NU	DA	DA	NU	NU
ECOG inițial	3	1	1	0	0
Deces	DA	DA	DA	NU	NU
Pierduți din evidență	-	-	-	NU	DA
Testare genetică MEN2	neefectuată	neefectuată	neefectuată	Negativă	neefectuată

Evoluția Ct anterior și după rezecția tumorii primare în cazul pacienților cu CM sunt redată în Figură 6.2. constatându-se în cazul a 2 pacienți valori persistent crescute ale acestui marker după efectuarea tiroidectomiei totale cu evidare ganglionară.

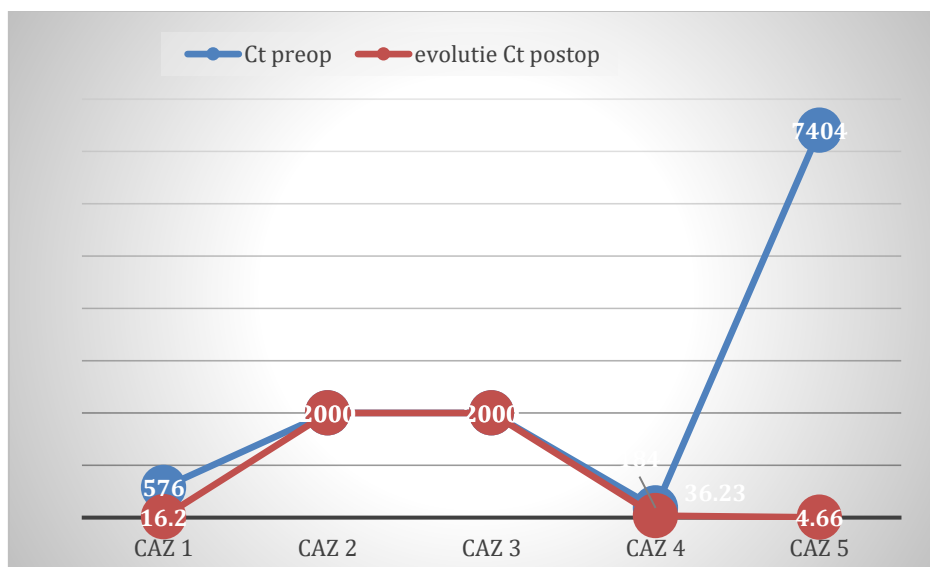


Figura 6.2. Evoluția Ct anterior și după rezecția chirurgicală

6.3.3 Prezentarea seriilor de caz a pacienților diagnosticați cu PGL/FEO

Din totalul de 14 pacienți, incluși în acest studiu, 3 pacienți au fost diagnosticați cu PGL și 2 cu FEO. Caracteristicile demografice ale celor 5 cazuri sunt prezentate în Tabelul VI.3. Diferențele dintre supraviețuirea până la finalul studiului și perioada de urmărire se explică prin faptul că o parte din pacienți au fost diagnosticați și urmăriți în alte centre decât Spitalul Elias.

Tabel VI.3. Caracteristicile demografice, clinice și paraclinice ale pacienților cu FEO/PGL

Parametru	Caz 1	Caz 2	Caz 3	Caz 4	Caz 5
Diagnostic	FEO/PGL	PGL	FEO	FEO	PGL
Vârsta la diagnostic (ani)	21	30	31	28	45
Sex	F	M	M	M	F
AHC oncologice	NU	DA	NU	NU	NU
Supraviețuire (luni)	191	146	73	28	10
Perioadă urmărire (luni)	177	26	71	28	5
TNE-F	DA	DA	DA	DA	NU

Parametru	Caz 1	Caz 2	Caz 3	Caz 4	Caz 5
Ki67	nedeterminat	20%	1%	3%	5%
SSTR2	nedeterminat	+	-	+	+
SSTR5	nedeterminat	-	-	-	+
Metastaze la diagnostic	NU	DA	NU	NU	NU
Metastaze hepatice	NU	NU	NU	NU	NU
Metastaze ganglionare	NU	DA	NU	NU	NU
Metastaze osoase	NU	DA	NU	NU	NU
Metastaze pulmonare	NU	NU	NU	NU	NU
Recidivă locoregională	NU	NU	NU	NU	NU
Rezecție chirurgicală	DA	DA	DA	DA	DA
Chimioterapie	NU	DA	NU	NU	NU
ECOG inițial	1	1	0	0	0
ECOG actual	1	1	0	0	0
Deces	NU	NU	NU	NU	NU
Pierduți din evidență	NU	NU	NU	NU	NU
Testare genetică	NU	DA Mutație SDHB	NU	NU	NU

6.3.4 Prezentarea localizărilor rare și a tumorilor neuroendocrine cu punct de plecare neprecizat

Din cei 14 pacienți incluși în studiu, 2 au prezentat diagnosticul de TNE-PPN. Caracteristicile demografice ale celor 2 paciente sunt prezente în Tabelul VI.4. Ambele paciente sunt decedate la momentul finalizării studiului. În contextul acestui tip de tumoră vârsta, valoarea Ki67, gradul de diseminare și comorbiditățile sunt elementele care vor ghida decizia terapeutică ulterioară. În contextul stării pacientelor noastre s-a optat pentru inițierea terapiei sistemice, temporizandu-se cura chirurgicală sau evaluările extensive ce aveau drept scop localizarea punctului de plecare.

Tabel VI.4. Caracteristicile demografice ale celor 2 cazuri de TNE-PPN

Parametru	Caz 1	Caz 2
Vârsta la diagnostic (ani)	64	52
SEX	F	F
AHC oncologice	NU	NU
Supraviețuire (luni)	12	4
Perioada de urmărire (luni)	4	0

Parametru	Caz 1	Caz 2
TNE-F	NU	DA
Ki67	30%	13%
SSTR2	nedeterminat	nedeterminat
SSTR5	nedeterminat	nedeterminat
Metastaze la diagnostic	DA	DA
Metastaze hepatice	NU	DA
Metastaze ganglionare	DA	NU
Metastaze osoase	NU	NU
Recidiva locoregională	NU	NU
Rezecție chirurgicală	NU	NU
Chimioterapie	DA	NU
AȘ	DA	DA
CgA la diagnostic	678	-
5-HIAA la diagnostic	-	1027
ECOG inițial	3	2
Deces	DA	DA

Celulele neuroendocrine sunt dispersate la nivelul întregului tract gastrointestinal însă nu se găsesc în mod normal și la nivelul ficatului ceea ce explică raritatea localizării TNE cu punct de plecare la acest nivel (Lambrescu et al., 2015). ***Din totalul de TNE, cele cu origine primitiv hepatică reprezintă 0.3%*** (Camargo et al., 2014). ***Majoritatea formațiunilor tumorale de etiologie neuroendocrină cu localizare hepatică reprezintă de fapt metastazele altor tumori.*** În acest studiu am inclus o pacientă în vârstă de 45 de ani, fără AHC sau APP semnificative, ce se adresează departamentului de gastroenterologie pentru greață, vărsături și scaune diareice. În urma evaluărilor imagistice se constată prezența unei voluminoase formațiuni, unice de lob stâng hepatic cu caracter de chist hidatic (Figura 6.3). În acest context se practică hepatectomie stângă atipică cu evoluție postoperatorie favorabilă. Examenul HP și IHC relevă însă prezența unei TNE (sau metastază de TNE) bine diferențiată cu Ki67=5% (G2), SSTR2 și SSTR5 pozitivi. Pentru a putea confirma originea primitiv hepatică a TNE pacienta efectuează EDS și Octreoscan ambele fiind negative pentru posibile leziuni cu caracter oncologic. Actualmente, la aproape 7 ani de la diagnostic pacienta nu prezintă din punct de vedere clinic, biochimic sau imagistic recidivă tumorală.



Figura 6.3. Evaluare CT cu substanță de contrast-prezența unei voluminoase formațiuni (70/85/90 mm) tumorale cu localizare în lobul stâng hepatic sugestivă pentru chist hidatic.

O altă localizare extrem de rară a TNE este cea prostatică. În studiul nostru am inclus un pacient, diagnosticat la vârsta de 71 de ani cu o TNE cu localizare prostatică. Caracteristicile demografice ale pacientului sunt prezentate în Tabelul VI.5.

Tabel VI.5. Caracteristicile demografice ale pacientului cu TNE-Pr

Vârsta la diagnostic (ani)	71
AHC oncologice	NU
Supraviețuire (luni)	98
Perioada de urmărire (luni)	9
TNE-F	NU
Ki67	70%
SSTR2	nedeterminat
SSTR5	nedeterminat
Metastaze la diagnostic	NU
Metastaze hepatice	NU
Metastaze ganglionare	NU
Metastaze osoase	NU
Recidiva locoregională	NU
Rezecție chirurgicală	DA
Chimioterapie	NU

Vârsta la diagnostic (ani)	71
AS	NU
CgA la diagnostic (N:19-98 µg/L)	75
5-HIAA la diagnostic (N: 2-9 mg/24h)	4.6
ECOG inițial	0
Deces	NU
Pierdut din evidență	DA

Menționăm că pacientul era oligosimptomatic la momentul diagnosticului prezentând doar transpirații nocturne. Având în vedere că TNE-Pr sunt extrem de rare iar rezultatul IHC nu permite precizarea histogenezei tumorale (tumoră primitiv prostatică versus metastază prostatică de altă origine) pacientul este extensiv investigat. Evaluarea FGD-PET/CT relevă prezența unei mici zone metabolic active la nivelul lojei prostatice. De asemenea, materialul biptic este multiplu revăzut, rezultatele fiind conflictuale: (adenocarcinom prostatic, biopsie negativă pentru malignitate și carcinom neuroendocrin cu celula mică). La 8 luni de la diagnostic se practică prostatectomie radicală. Rezultatul HP atestă prezența unui microfocar de adenocarcinom prostatic moderat diferențiat însă evaluarea IHC este negativă pentru malignitate relevând fenomenul de "vanishing prostatic carcinoma". În acest context nu poate fi exclus diagnosticul inițial de carcinom neuroendocrin cu celula mică cunoscut fiind faptul că acesta poate să *coexiste cu un adenocarcinom de prostată*. A doua ipoteză poate fi *dobândirea caracteristicilor neuroendocrine* la nivel celular în contextul prezenței unui adenocarcinom.

7 STUDIUL 4. ANALIZA FACTORILOR IMPLICAȚI ÎN SUPRAVIEȚUIREA ȘI PROGNOSTICUL PACIENȚILOR CU TUMORI NEUROENDOCRINE PULMONARE

7.1 OBIECTIVE

1. Identificarea factorilor de risc implicați în apariția TNE-Pl.
2. Identificarea factorilor care se asociază cu prognosticul pacienților cu TNE-Pl.
3. Identificarea particularităților și a problemelor de diagnostic în cazuistica noastră.

7.2 MATERIALE ȘI METODE

În prezentul studiu au fost **incluși 10 pacienți** care au întrunit următoarele **criterii de includere**:

1. Diagnostic HP și IHC de TNE-Pl
2. Vârsta peste 18 ani.

Criteriile de excludere:

1. Alte tipuri de tumori diferite de cele cu origine pulmonară
2. Vârsta mai mică de 18 ani.

7.3 REZULTATE

7.3.1 Caracteristicile generale ale populației studiate

Din cei 10 pacienți incluși în studiu repartitia pe sexe arată o preponderență a sexului masculin (N=7/10). **Vârsta medie la diagnostic a fost 64.8 ± 8.31 ani** cu o durată medie de urmărire de 19.5 ± 19.41 luni. Datele demografice ale pacienților sunt prezentate în Tabelul VII.1. În studiul nostru vârful de incidență al TNE-Pl a fost în decada 6-7 (Figura 7.1.).

Tabel VII.1. Caracteristicile demografice, clinice și paraclinice ale pacienților cu TNE-Pl

Parametru (N=10)	Număr pacienți (%), mediana (IQR), medie±DS
Vârsta la diagnostic (ani), medie (±DS)	64.8 ± 8.31
SEX	
Femei	3 (30%)
Barbați	7 (70%)
AHC oncologice	3 (30%)
Supraviețuire (luni), medie±DS	42.1 ± 36t.52
Perioada de urmărire (luni), medie±DS	19.5 ± 19.41
Fumători (N=9)	7 (77.7%)
Mediu toxic (N=9)	2 (22.2%)
TNE-F	3 (30%)
Metastaze la diagnostic	5 (50%)
Metastaze suprarenaliene	1 (10%)
Metastaze cerebrale	1 (10%)
Metastaze osoase	4 (40%)
Metastaze ganglionare	3 (30%)
Metastaze pleurale	1 (10%)
Deces	4 (40%)

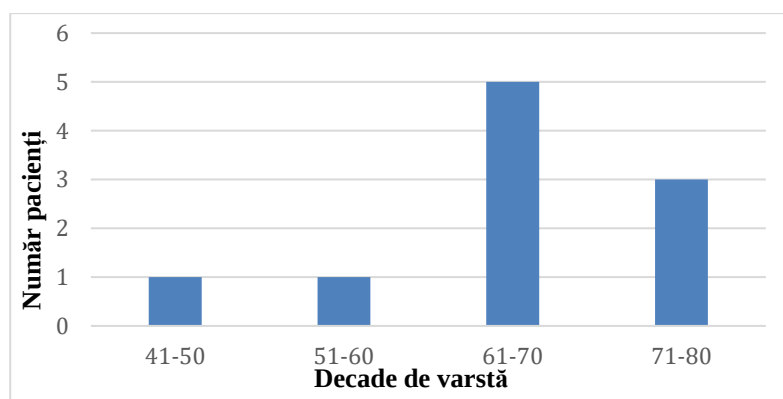


Figura 7.1. Distribuția pacienților pe decade de vârstă

Clasificarea HP și IHC pentru TNE cu origine pulmonară este diferită față de cea folosită pentru tumorile cu punct de plecare gastrointestinal. În cohorta noastră valoarea indicelui de proliferare Ki67 nu este determinată în 2 cazuri. Primul caz, la care nu am avut disponibilă cuantificarea Ki67 este reprezentat de o pacientă evaluată în cadrul departamentului nostru în anul 2007. La momentul respectiv aceasta prezenta metastaze ganglionare, hepatice, osoase și pleurale. Cel de-al doilea caz a fost evaluat în anul 2009, la momentul respectiv pacientul prezentând metastaze hepatice. Ambii pacienți au avut o singură prezentare în cadrul departamentului nostru. În Tabelul VII.2 sunt redate caracteristicile HP și IHC ale tumorilor incluse în prezentul studiu. **Am demonstrat o corelație negativă între valoarea Ki67 și supraviețuirea pe parcursul studiului ($\rho=-0.704$, $p=0.05$).** Nu s-a putut identifica nicio corelație semnificativă statistic între valoarea indicelui de proliferare și valorile inițiale ale markerilor circulanți.

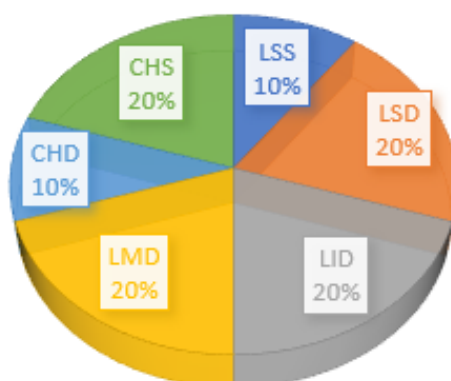
Tabel VII.2. Caracteristicile HP și IHC ale pacienților incluși în studiu

	Vârsta diagnostic (ani)	SEX	Diagnostic	Ki67	SSTR2	SSTR5
Caz 1	73	B	Carcinom pulmonar slab diferențiat	60%	nedeterminat	nedeterminat
Caz 2	56	B	Carcinoid atipic	nedeterminat	nedeterminat	nedeterminat
Caz 3	63	F	Carcinoid tipic	5%	nedeterminat	nedeterminat
Caz 4	66	B	Carcinoid tipic	3%	nedeterminat	nedeterminat
Caz 5	66	B	Carcinoid tipic	5%	nedeterminat	nedeterminat
Caz 6	67	B	Tumora mixtă ADK+Carcinoid tipic	3% (în componența neuroendocrină)	+	+
Caz 7	74	B	Carcinom pulmonar slab diferențiat	50%	+	-
Caz 8	48	F	Carcinoid tipic	5%	-	-

	Vârsta diagnostic (ani)	SEX	Diagnostic	Ki67	SSTR2	SSTR5
Caz 9	74	B	Carcinom pulmonar slab diferențiat (LCNEC)	60%	nedeterminat	nedeterminat
Caz 10	61	F	Carcinoid pulmonar	nedeterminat	nedeterminat	nedeterminat

Analiza factorilor de risc, posibil implicați în apariția acestui tip de tumoră (fumat, expunere la mediu toxic) a putut fi făcută doar în 9 din cele 10 cazuri incluse în studiu. Menționăm că pacientul la care nu se cunosc aceste date a fost evaluat o singură dată în cadrul departamentului nostru, starea de conștientă a acestuia deteriorându-se rapid pe parcursul internării, iar decesul survenind la aproximativ 2 săptămâni de la internare. Pentru restul de 9 pacienți constatăm faptul că 7 au fost sau erau fumători la momentul prezentării iar 2 prezentau istoric de expunere profesională la mediu toxic

Distribuția localizărilor tumorilor pulmonare sunt prezente în Figura 7.2.



CHD-centrihilar dreapta, CHS-centrohilar stânga, LSS-lob pulmonar superior stâng, LSD-lob pulmonar superior drept, LMD-lob mediu pulmonar drept, LID-lob inferior pulmonar drept.

Figura 7.2. Localizarea TNE-PI

7.3.2 Particularitățile cazuisticii noastre și problemele de diagnostic și tratament întâmpinate în lotul de pacienți TNE-PI

Caracteristicile tumorale și modalitățile de prezentare la debutul bolii sunt redată în Tabelul VII.3. Menționăm că pentru 3 din cele 10 cazuri nu avem informații cu privire la dimensiunea inițială a tumorii. În lotul nostru de 10 pacienți constatăm că 4 nu au prezentat niciun simptom, **diagnosticul tumorii pulmonare fiind în aceste cazuri incidental**. La momentul diagnosticului doar un pacient prezenta flush facial. Pe parcursul urmăririi

pacienților se constată prezența sindromului carcinoid tipic în 3 cazuri. ***Cel mai frecvent simptom la debut este tusea cu sau fără expectorație în 5 cazuri.*** Niciun pacient nu a prezentat tablou clinic sau paraclinic sugestiv pentru sindroame paraneoplazice (hipercalcemie, sindrom Cushing ectopic). ***Menționăm că timpul maxim de întârziere al diagnosticului (de la debutul simptomelor și până la punerea în evidență a formațiunii tumorale) a fost de aproximativ 4 ani (Caz 10).***

Tabel VII.3. Caracteristicile clinice ale pacienților incluși în studiu.

	Vârsta la diagnostic (ani)	SEX	Diagnostic	Localizare	Dimensiune (cm)	Tablou clinic la prezentare
Caz 1	73	B	Carcinom pulmonar slab diferențiat	LMD	-	Asimptomatic
Caz 2	56	B	Carcinoid atipic	CHD	3 cm	Tuse seacă iritativă, scădere în greutate
Caz 3	63	F	Carcinoid tipic	LSS	2 cm	Asimptomatic
Caz 4	66	B	Carcinoid tipic	LMD	3.7 cm	Tuse cu expectorație, dispnee la eforturi medii
Caz 5	66	B	Carcinoid tipic	LID	-	Tuse, dispnee, dureri toracice, flushing facial
Caz 6	67	B	Tumora mixtă ADK+Carcinoid tipic	LSD, LID	1.3 cm	Asimptomatic
Caz 7	74	B	Carcinom pulmonar slab diferențiat	CHS	4.5 cm	Deteriorare cognitivă Insuficiență hipofizară
Caz 8	48	F	Carcinoid tipic	LID	1.7 cm	Asimptomatic
Caz 9	74	B	Carcinom pulmonar slab diferentiat (LCNEC)	LSD	5 cm	Tuse, dispnee severă
Caz 10	61	F	Carcinoid pulmonar	CHS	-	Tuse seacă cu expectorație sanguinolentă

8 STUDIUL 5. IMPLICAȚIILE INDICILOR FORMULEI LEUCOCITARE ȘI A RAPOARTELOR ACESTORA ÎN PROGNOSTICUL PACIENȚILOR CU TUMORI NEUROENDOCRINE

8.1 OBIECTIVE

1. Analiza comparativă a indicilor FL și a rapoartelor acestora, la diagnostic anterior oricărei linii de tratament între pacienții cu TNE și un lot martor.
2. Analiza comparativă a indicilor FL și a rapoartelor acestora înainte și după tratament (chirurgical sau sistemic) în lotul de pacienți cu TNE.
3. Analiza indicilor FL și a rapoartelor acestora în funcție de tipul de tumoră și de caracteristicile histopatologice ale acestora.

8.2 MATERIALE ȘI METODE

În acest studiu au fost incluși 31 de pacienți cu TNE evaluați în cadrul departamentelor de Endocrinologie și Oncologie ale Spitalului Elias în perioada august 2003-mai 2018. Studiul de față a primit aprobarea Comitetului de Etică al Spitalului Elias. S-a obținut consimțământ informat de la toți pacienții incluși în studiu, în conformitate cu Declarația de la Helsinki.

Criterii de includere: Pacienți la care am putut obține date referitoare la indicii FL preoperatori sau anterior inițierii terapiei sistemice cu AS.

Criterii de excludere: 1] vârstă sub 18 ani, 2] pacienții la care am dispus doar de indicii FL recoltați postoperator, 3] pacienți care au prezentat semne clinice de infecție/hiperpirexie la momentul diagnosticului, 4] pacienți cu APP de cancer altul decât cel de origine neuroendocrină sau tumori mixte.

Pentru analiza comparativă s-a utilizat un lot martor compus din 21 de adulți sănătoși, fără patologie oncologică, potriviți pentru vârsta și sex cu pacienții cu TNE.

În analiza comparativă a indicilor FL și a rapoartelor acestora (lot pacienți TNE versus lot martor) am inclus 31 de pacienți. Din acest efectiv au fost excluși 5 pacienți pentru analiza comparativă a indicilor FL pre și post o linie de tratament (resecție chirurgicală sau doar tratament sistemic cu AS). Motivele excluderii acestor pacienți au fost: 1] tratament chimioterapic (N=1), 2] pacienți fără nicio linie de tratament (N=2), 3] nu am dispus de hemogramă postoperator/orice altă linie de tratament (N=2).

Analiza statistică

Pentru analiza datelor am folosit software-ului statistic SPSS pentru Windows versiunea 25 (SPSS Inc., Chicago. IL, USA).

8.3 REZULTATE

8.3.1 Caracteristicile generale ale populației studiate

În lotul nostru de 31 de pacienți cu TNE se constată o mediană a vârstei la diagnostic de 57 ani (IQR=30) cu o preponderență a sexului masculin N=17 (54.8%). Din punct de vedere al tipului de tumoră, majoritare au fost TNE-P (N=10, 32.2%). Indicele de proliferare Ki67 a fost cuantificat pentru 25 de pacienți, din care 17 (68%) au prezentat o valoare cuprinsă între 3 și 20%. Studiul de față a inclus 3 pacienți cu tumori slab diferențiate. TNE-NF (N=19, 61.2%) au fost majoritate în lotul nostru de pacienți. **Raportăm o rată de deces de 19.3%.** Caracteristicile demografice ale cohorței noastre sunt exemplificate în Tabelul VIII.1.

Tabel VIII.1. Caracteristicile demografice ale pacienților cu TNE incluși în studiul nostru

Parametru	Număr pacienți (%), Mediana (IQR)/medie±DS
SEX	
Barbati	17 (54.8%)
Femei	14 (45.1%)
Varsta la diagnostic (ani), mediana (IQR)	57 (30)
AHC oncologice	10 (32.2%)
Tip Tumora	
TNE-PI	2 (6.4%)
TNE-P	10 (32.2%)
TNE-IS	2 (6.4%)
TNE-Du	2 (6.4%)
TNE-G	3 (9.6%)
CM	5 (16.1%)
FEO/PGL	4 (12.9%)
TNE-Pr	1 (3.2%)
TNE-PPN	2 (6.4%)
TNE-F	12 (38.7%)
TNE-NF	19 (61.2%)
Ki67	
≤2	5 (20%)
3-20	17 (68%)
>20	3 (12%)
Nedeterminat	6
SSTR	
SSTR2	10 (71.4%)
SSTR5	8 (57.1%)
SSTR2+SSTR5	7 (50%)
Nedeterminat	17
Metastaze la diagnostic	12 (38.7%)
Metastaze hepatice	8 (25.8%)

Parametru	Număr pacienți (%), Mediana (IQR)/medie±DS
Metastaze ganglionare	12 (38.7%)
Metastaze osoase	4 (12.9%)
Recidiva locoregionala	4 (12.9%)
Supraviețuire (luni), mediana (IQR)	26 (55)
Perioada urmarire (luni), mediana (IQR)	14 (31)
Decese	6 (19.3%)
Rezectie chirurgicala	22 (70.9%)
Rezectie endoscopica	1 (3.2%)
Doar tratament sistemic (AS)	5 (16.1%)
Chimioterapie	1 (3.2%)
Conduita wait and see	1 (3.2%)
Fara nicio linie de tratament la terminarea studiului	1 (3.2%)

8.3.2 Analiza comparativă a indicilor FL și a rapoartelor acestora, anterior oricărei linii de tratament între pacienții cu TNE și subiecții din lotul martor

Analiza indicilor FL nu relevă diferențe semnificative statistic din punct de vedere al numărului absolut de neutrofile, leucocite sau trombocite însă constatăm valori mai scăzute ale numărului absolut de limfocite în grupul pacienților cu TNE față de lotul martor [mediană 1.57 (IQR=0.75) față de 1.91 (IQR=1.05), $p=0.009$] (Tabel VIII.2.).

În lotul pacienților cu TNE se observă valori semnificativ mai crescute ale indicilor inflamatori (NLR, PLR, SII) în comparație cu lotul martor (Figuri 8.1). De asemenea observăm o diferență semnificativă statistic între media valorilor LLR între pacienții cu patologie oncologică și lotul martor (0.21 ± 0.07 față de 0.3 ± 0.07 , $p<0.001$).

Tabel VIII.2. Analiza comparativă a indicilor FL lot TNE versus lot martor

Variabila	Lot TNE (N=31)	Lot martor (N=21)	p
Vârsta (ani), mediana (IQR)	57 (30)	60 (25.5)	0.801
SEX			
B	17	7	0.162
F	14	14	
Neutrofile, mediana (IQR) ($\cdot 10^3/\text{mm}^3$)	4.8 (2.68)	3.78 (2.11)	0.035
Trombocite, mediana, (IQR) ($\cdot 10^3/\text{mm}^3$)	260 (129)	259 (74.5)	0.780
Leucocite, mediana (IQR) ($\cdot 10^3/\text{mm}^3$)	7.42 (3.2)	6.74 (2.13)	0.351
Limfocite, mediana (IQR) ($\cdot 10^3/\text{mm}^3$)	1.57 (0.75)	1.91 (1.05)	0.009
NLR, mediana (IQR)	3.01 (2.32)	1.84 (1.13)	0.001
PLR, mediana (IQR)	162.96 (93.71)	137.5 (37.98)	0.003
SII, mediana (IQR)	747.5 (669.3)	540.58 (272.45)	0.001
LLR, medie±DS	0.21 ± 0.07	0.30 ± 0.07	<0.001
VPM, mediana (IQR) [fl]	10.4 (1)	10.3 (0.75)	0.647

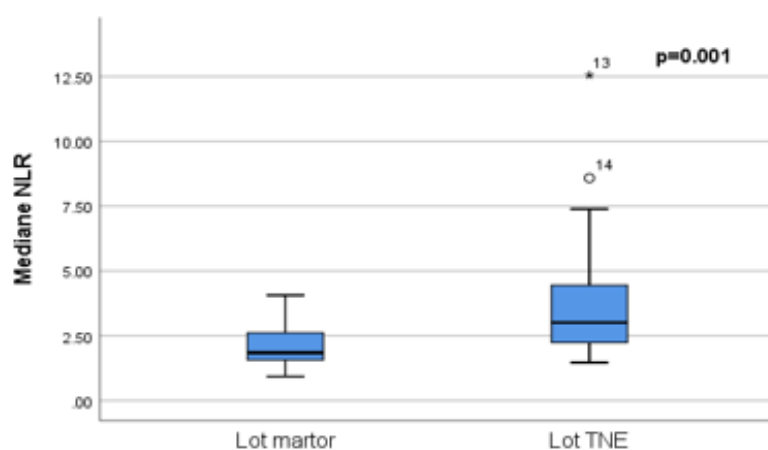


Figura 8.1. Analiza comparativă a medanelor NLR lot TNE versus lot martor

8.3.3 Analiza indicilor FL anterior oricărui tratament în funcție de caracteristicile tumorale

Analiza indicilor FL împreună cu rapoartele acestora nu arată diferențe semnificative statistic între grupul de TNE-GEP și restul TNE din lotul nostru (Tabel VIII.3).

Tabel VIII.3. Analiza comparativă a indicilor FL și a rapoartelor acestora în cadrul TNE-GEP versus restul TNE

Variabila	TNE-GEP (N=17)	TNE≠GEP (N=14)	p
Trombocite, mediana (IQR) (*10 ³ /mm ³)	252 (122)	276.5 (129.25)	0.138
Neutrofile, medie±DS (*10 ³ /mm ³)	5.31±1.99	5.3±1.84	0.986
Limfocite, medie±DS (*10 ³ /mm ³)	1.66±0.64	1.53±0.49	0.516
Leucocite, medie±DS (*10 ³ /mm ³)	7.7±2.1	7.4±2.1	0.753
NLR, mediana (IQR)	2.87 (2.9)	3.24 (1.92)	0.570
PLR, mediana (IQR)	162.96 (79.17)	171.33 (143.68)	0.297
SII, mediana (IQR)	721.83 (438.06)	801.25 (1143.74)	0.421
LLR, medie±DS	0.22±0.08	0.2±0.06	0.632
VPM, mediana (IQR) [fl]	10.4 (1.1)	10.3 (1.22)	0.493

În subgrupul de TNE-P observăm însă diferențe semnificative ale numărului absolut de limfocite și ale rapoartelor (NLR, PLR, LLR) față de restul TNE. (Tabel VIII.4).

Tabel VIII.4. Analiza comparativă a indicilor FL și a rapoartelor acestora în grupul TNE-P versus restul tumorilor incluse în studiu

Variabila	TNE-P (N=10)	TNE≠P (N=21)	p
Trombocite, mediana (IQR) (*10 ³ /mm ³)	267.5 (114.5)	257 (148)	0.983
Neutrofile, medie±DS (*10 ³ /mm ³)	4.53±1.04	5.68±2.1	0.115
Limfocite, medie±DS (*10 ³ /mm ³)	1.92±0.62	1.45±0.49	0.029
Leucocite, medie±DS (*10 ³ /mm ³)	7.14±1.43	7.8±2.36	0.423
NLR, mediana (IQR)	2.48 (1.13)	3.54 (2.41)	0.008
PLR, medie±DS	143.8±38.91	206.88±87.7	0.039
SII, mediana (IQR)	716.98 (393.68)	855 (1201.98)	0.096
LLR, medie±DS	0.26±0.09	0.19±0.06	0.008
VPM, medie (IQR), [fl]	10.5 (1.96)	10.3 (0.8)	0.787

Din cunoștințele noastre nu a mai fost analizată relația dintre markerii tumorali circulanți și indicii FL preoperatori în contextul TNE. Astfel această analiză ne arată o corelație negativă, moderată, semnificativă statistic, între numărul absolut de limfocite și ambii marker circulanți. Totodată am găsit o corelație bună între PLR și valoarea 5-HIAA (Tabel VIII.5).

Tabel VIII.5. Corelația markerilor tumorali cu indicii FL și rapoartele acestora

	CgA (N=30)	5-HIAA (N=21)
Neutrofile (*10 ³ /mm ³)	p=0.122, ρ=0.288	p=0.563, ρ=0.134
Trombocite (*10 ³ /mm ³)	p=0.442, ρ=0.146	p=0.416, ρ=0.187
Leucocite (*10 ³ /mm ³)	p=0.315, ρ=0.190	p=0.996, ρ=0.001
Limfocite (*10 ³ /mm ³)	p=0.021, ρ=-0.419	p=0.028, ρ=-0.480
NLR	p=0.008, ρ=0.472	p=0.042, ρ=0.447
PLR	p=0.017, ρ=0.432	p=0.006, ρ=0.582
SII	p=0.014, ρ=0.446	p=0.049, ρ=0.434
LLR	p=0.007, ρ=-0.481	p=0.043, ρ=-0.446
VPM, [fl]	p=0.268, ρ=0.209	p=0.997, ρ=-0.001

8.3.4 Analiza comparativă a indicilor FL și a rapoartelor acestora anterior și după o linie de tratament

Studiul comparativ al indicilor FL și a rapoartelor acestora s-a realizat pe un lot de 26 de pacienți. Din cei 31 de pacienți incluși inițial au fost excluși pacienții la care nu am avut disponibilă o HLG post-tratament (N=2), pacienții care au primit chimioterapie (N=1) și pacienții fără o linie de tratament la finalul studiului (N=2). Totodată, în această analiză

comparativă am inclus atât pacienții care au fost supuși rezecției chirurgicale (N=22) cât și 4 cazuri la care s-a inițiat tratament sistemic (AS). Caracteristicile demografice ale pacienților incluși în studiu sunt exemplificate în Tabelul VIII.6, iar analiza comparativă a indicilor FL anterior și după inițierea unei linii de tratament este redată în Tabelul VIII.7.

Tabel VIII.6. Caracteristicile demografice ale pacienților cu TNE la care s-a făcut analiza comparativă a parametrilor FL înainte și după o linie de tratament

Parametru	Număr pacienți (%), mediana (IQR) N=26
Sex	
Bărbați	14 (53.9%)
Femei	12 (46.1%)
Vârsta la diagnostic (ani), mediana (IQR)	60 (30.25)
Supraviețuire (luni), mediana (IQR)	27 (50.5)
Tip tumora	
TNE-PI	2 (7.6%)
TNE-P	8 (30.7%)
TNE-IS	2 (7.6%)
TNE-Du	1 (3.8%)
TNE-G	2 (7.6%)
CM	5 (19.3%)
FEO/PGL	4 (15.4%)
TNE-Pr	1 (3.8%)
TNE-PPN	1 (3.8%)
Metastaze la diagnostic	10 (38.4%)
Metastaze hepatice	5 (19.2%)
Metastaze ganglionare	11 (42.3%)
Ki67	
≤2	4 (19%)
3-20	15 (72.4%)
>20	2 (9.5%)
Nedeterminat	5
Tip tratament	
Rezecție chirurgicală	22 (84.6%)
Tratament sistemic (AS)	4 (15.4%)

Tabel VIII.7. Analiza comparativă a indicilor FL și a rapoartelor acestora anterior și după o linie de tratament

Variabila	Pret-tratament	Post-tratament	p
Neutrofile, mediana (IQR) (*10³/mm³)	4.74 (2.3)	4.01 (1.05)	0.012
Trombocite, mediana (IQR) (*10³/mm³)	262 (126)	255 (73)	0.647
Limfocite, medie±DS (*10³/mm³)	1.6±0.57	1.8±0.56	0.216
Leucocite, mediana (IQR)	7.25 (3.25)	6.33 (1.88)	0.191
NLR, mediana (IQR)	3 (2.38)	2.39 (1.03)	0.003
PLR, mediana (IQR)	160.52 (59.87)	155.62 (61.04)	0.323
SII, mediana (IQR)	734.66 (480.37)	617.69 (266.26)	0.006
LLR, medie±DS	0.21±0.06	0.26 (0.06)	0.004
VPM, mediana (IQR), [fl]	10.4 (1.1)	10.3 (1.58)	0.883

Analiză comparativă din punct de vedere al tipului de tumoră (TNE-GEP versus non GEP) nu arată diferențe semnificative în ceea ce privește valoarea absolută a indicilor post-tratament sau a rapoartelor acestora în cele două subgrupuri. **În subgrupul de TNE-P se observă diferențe semnificative statistic doar pentru numărul absolut de trombocite post-tratament față de restul tumorilor incluse în studiu** (Tabel VIII.8).

Tabel VIII.8. Analiza comparativă a indicilor FL și a rapoartelor acestora în lotul de pacienți cu TNE-P față de restul tumorilor incluse în studiu

Variabila	TNE-P (N=8)	TNE≠P (N=18)	p
Neutrofile, mediana (IQR) (*10 ³ /mm ³)	4.3 (1.09)	4.11 (1.34)	0.397
Trombocite, medie±DS (*10 ³ /mm ³)	333.16±96	234.5±50.07	0.007
Limfocite, medie±DS (*10 ³ /mm ³)	2.23±0.57	1.61±0.19	0.059
Leucocite, mediana (IQR) (*10 ³ /mm ³)	7.29 (2.06)	6.5 (1.55)	0.216
NLR, mediana (IQR)	1.83 (1.51)	2.45 (1.33)	0.531
PLR, medie±DS	155.84±51.47	147.01±33.43	0.636
SII, mediana (IQR)	545.89 (515.06)	607.49 (354.17)	0.724
LLR, medie±DS	0.3±0.06	0.24±0.06	0.336
VPM, medie±DS [fl]	10.8±0.8	10.5±0.89	0.560

Din totalul de 26 de pacienți s-a putut determina valoarea indicelui de proliferare Ki67 în 21 de cazuri. Segregarea pacienților în funcție de valoarea Ki67 mai mare sau egală cu 10 (N=6/21) relevă faptul că valoarea VPM nu este similară între grupuri (p=0.021). Astfel raportăm valori mai crescute ale VPM la pacienții cu un Ki67 peste 10%. **Totodată, am observat o corelație negativă între supraviețuirea pe perioada studiului (N=26) și numărul absolut al trombocitelor după o linie de tratament (p=-0.531, p=0.005)** (Figura 8.2).

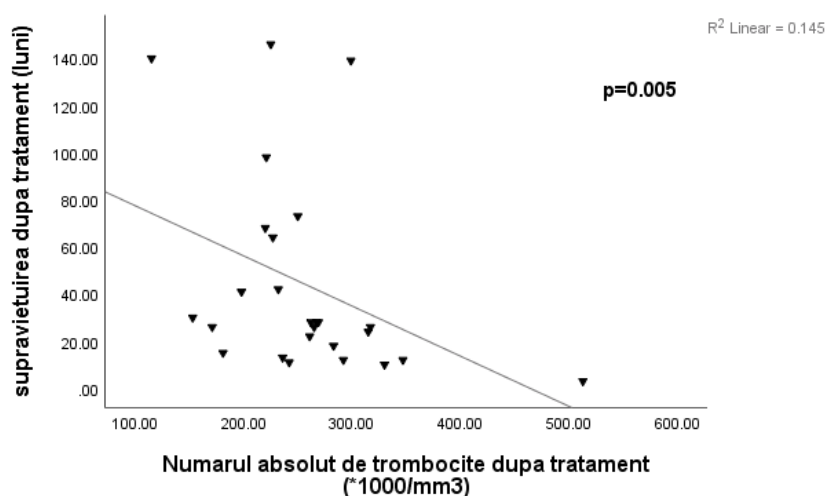


Figura 8.2. Corelația negativă a numărului absolut de trombocite (cuantificat după o linie de tratament) și supraviețuirea pacienților

9 DISCUȚII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE ALE TEZEI

TNE reprezintă o patologie a cărei incidență este în continuă creștere. Identificarea diferențelor existente între acest tip de neoplazie și restul formelor de cancer din punct de vedere clinic, diagnostic dar și terapeutic a dus la crearea de echipe și centre specializate în abordarea acestui tip de tumori. O posibilă explicație pentru creșterea incidenței TNE o reprezintă conștientizarea pe scară largă a acestei forme de boală cât și creșterea experienței fiecărui centru în ceea ce privește recunoașterea semnelor clinice specifice TNE. Mai mult decât atât, perfectarea tehnicilor de diagnostic actuale și creșterea specificității și sensibilității acestora reprezintă o altă posibilă explicație pentru creșterea incidenței TNE în ultimele decenii.

În lucrarea de față am dorit să prezentăm experiența unui centru terțiar în domeniul TNE, cât și colaborarea acestuia cu alte departamente în scopul diagnosticului și tratării acestei patologii. În perioada august 2003-mai 2018 am examinat 55 de pacienți cu TNE. ***Din punct de vedere a adresabilității pacienților cu TNE observăm o creștere semnificativă a acesteia, mai ales în ultimii 4 ani.*** Astfel dacă în perioada 2003-2010 s-au adresat departamentelor de Endocrinologie și Oncologie 14 pacienți cu TNE, observăm că în următorii 8 ani adresabilitatea a crescut de 2.9 ori (Figura 9.1).

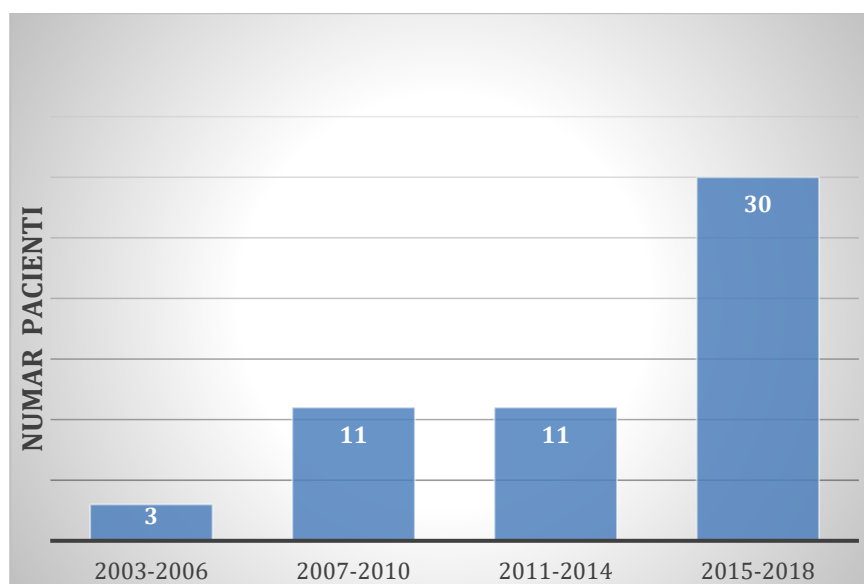


Figura 9.1. Adresabilitatea pacienților cu TNE în perioada 2003-2018

Majoritatea studiilor cu privire la TNE se concentrează asupra identificării celor mai bune metode de diagnostic și tratament. Totodată este esențială segregarea TNE în funcție de clasificările actuale deoarece indicațiile terapeutice diferă în funcție de acestea. Una

dintre cele mai abordate probleme dezbătute în literatura de specialitate este heterogenitatea tumorală, prin aceasta înțelegându-se atât diversitatea localizărilor tumorale cât și tabloul clinic deseori nespecific la care se adăugă evoluția imprevizibilă a acestora. Dacă TNE au fost considerate în trecut drept o formă de neoplazie cu evoluție indolentă, ***practica curentă ne-a dovedit (inclusiv în studiul de față) că o TNE bine diferențiată poate să aibă o evoluție rapidă către existus.*** Toate aceste elemente ridică numeroase întrebări printre care se regăsește și cea referitoare la clasificarea actuală. În anul 2010 clasificarea TNE-GEP propunea 5 categorii tumorale, departanjând astfel TNE de carcinoamele neuroendocrine. Totodată această clasificare include și tipurile tumorale mixte (MANEC) caracterizate atât de componenta neuroendocrină cât și de o populație celulară tumorală exocrină sau de origine scuamoasă (Randi et al., 2014). Una dintre problemele clasificării actuale este intervalul destul de larg dintre TNE G1 și G2 ($Ki67 \leq 2\%$ și respectiv 3-20%) (Randi et al., 2014). ***În plus, o valoare a Ki67 de 5%*** în cazul TNE cu localizare pancreatică reprezintă un cut-off mai potrivit în ceea ce privește stratificarea grupelor de risc (Randi et al., 2012). În acest context în anul 2017 este propusă noua clasificare a TNE-P ***care aduce ca noutate noțiunea de TNE G3 bine diferențiată*** (Kloppel et al., 2017). În lumina noilor clasificări dorim să atragem atenția asupra importanței buletinului HP și IHC complet, fiind obligatorii determinarea indicelui de proliferare Ki67 dar și a gradului de diferențiere tumorală. Totodată clasificarea TNE-PI recomandă cuantificarea indicelui mitotic cât și includerea detaliilor cu privire la prezența sau absența necrozei (Travis et al., 2015).

În prezenta lucrare am dorit să exemplificăm în mod detaliat caracteristicile clinico-biologice ale unei cohorte de 55 de pacienți cu TNE cu diverse localizări, evaluați în departamentele de Endocrinologie și Oncologie ale Spitalului Elias. O parte dintre pacienții noștri nu au prezentat determinarea valorii Ki67, acest lucru putând fi explicat prin diagnosticul acestora în perioada 2003-2007, nemaifiind ulterior posibilă reevaluarea probelor din punct de vedere IHC.

Studiile acestei lucrări au urmărit atât prezentarea lotului de pacienți ca întreg, exemplificând astfel heterogenitatea clinică și biologică a cohortei noastre cât și departajarea ulterioară a fiecărui tip tumoral pentru o mai bună înțelegere a caracteristicilor acestora. Problemele de diagnostic și tratament cu care ne-am confruntat în practica clinică au fost expuse pentru a servi drept exemplu și pentru o mai bună înțelegere a complexității acestei forme de boală.

În studiul 1 am urmărit caracterizarea întregului lot de pacienți cu TNE indiferent de localizarea tumorală. Astfel acest studiu a inclus 55 de pacienți dintre care majoritare au fost

TNE-GEP. Totodată, cohorta noastră a inclus tumori de tipul PGL, FEO, CM, TNE-PPN dar și localizări mai rare precum cea primitiv hepatică sau prostatică. Un aspect important pe care am dorit să-l prezentăm în acest studiu este importanța istoricului familial oncologic, cunoscut fiind faptul că antecedentele heredocolaterale de cancer cresc riscul de apariție a unei TNE (Hassan et al., 2008). ***Mai mult decât atât pacienții la care se ridică suspiciunea clinică a unui sindrom ereditar trebuie să beneficieze de testare genetică și în cazul confirmării de sfat genetic.*** În lotul nostru de pacienți raportăm 2 cazuri de sindrom MEN1, și un caz de sindrom SDHB (confirmate în urma testării genetice). În cazul unuia dintre pacienții diagnosticați cu sindrom MEN1 a fost pusă în evidență o mutație ***frameshift extrem de rară (c.252delT pe exon 2) care după cunoștințele noastre nu a mai fost raportată în literatura de specialitate.*** În plus față de acestea în cohorta noastră a fost inclus un pacient cu diagnostic clinic de MEN1 (TNE-P, adenom suprarenală, adenom hipofizar și hiperparatiroidism primar) la care însă nu am dispus de confirmarea genetică. Considerăm extrem de importantă încadrarea pacienților în funcție de tabloul clinic sau de testarea genetică într-unul din sindroamele genetice existente deoarece există diferențe notabile din punct de vedere al prognosticului între TNE sporadice și cele asociate sindroamelor familiale. ***Astfel screeningul genetic precoce poate avea implicații pozitive asupra gradului de morbiditate al pacienților*** (Ramundo et al., 2011).

Explorarea caracteristicilor clinico-biologice în lotul nostru de pacienți a demonstrat o preponderență a TNE-NF (64%) ***dar cu o vârstă la diagnostic semnificativ mai mică în grupul pacienților cu TNE-F ($p=0.023$)*** ceea ce este în concordanță cu datele din literatură, cunoscut fiind faptul că TNE fără sindrom funcțional prezintă un diagnostic întârziat (Oberg et al., 2011a; Hochwald et al., 2002; Broughan et al., 1986). ***Totodată am identificat o corelație negativă ($\rho=-0.296$, $p=0.05$) semnificativă statistic între indicele de proliferare Ki67 și supraviețuirea pacienților pe parcursul studiului ceea ce subliniază importanța determinării acestui marker de prognostic la toți pacienții.***

În lotul nostru de 55 de pacienți raportăm faptul că 38.1 % (N=21) au prezentat boală diseminată de la momentul diagnosticului. Se constată faptul că pacienții cu boală metastatică la diagnostic au prezentat valori semnificativ mai crescute ale Ki67 în comparație cu grupul celor fără diseminare locoregională sau la distanță. ***În plus studiul de față raportează relația dintre valorile crescute ale markerilor circulanți (CgA și 5-HIAA) și prezența bolii metastatice la momentul diagnosticului.*** Toate aceste elemente demonstrează importanța acestor markeri atât în încadrarea pacienților pe grupe de risc cât și în urmărirea acestora în dinamică.

Rata de deces raportată în studiul nostru este de 21.8% (N=12) cu mențiunea că 83.3% dintre acești pacienți au prezentat boală metastatică de la momentul diagnosticului.

Pentru a o mai bună caracterizare a tipurilor tumorale, în **studiul 2** ne-am concentrat atenția asupra localizării gastroenteropancreatice a TNE. Astfel în acest studiu am avut drept obiective identificarea factorilor clinici, biologici și IHC implicați în prognosticul celor 31 de pacienți cu tumori localizate la nivelul tractului gastroenteropancreatic. Totodată, am explorat relația dintre markerii tumorali circulanți, boala metastatică și evoluția pacienților pe parcursul studiului. Datele epidemiologice atestă faptul că cea mai frecventă localizare a TNE este intestinul subțire, urmată de rect, colon și pancreas (Frilling et al., 2012). ***În studiul nostru raportăm o preponderență a TNE-P (N=15, 48.3%) acestea fiind urmate de TNE-IS (N=5, 16.1%). În lotul nostru de pacienți vârsta la diagnostic s-a corelat negativ cu supraviețuirea pe parcursul studiului ($\rho=-0.466$, $p=0.009$).***

Totodată, am observat faptul că aproximativ jumătate dintre pacienții incluși în acest studiu prezintă istoric familial neoplazic ((N=15, 48.4%). Cunoașterea contextului familial oncologic este importantă deoarece TNE pot fi parte integrată a sindroamelor ereditare. Deasemenea, antecedentele heredocolaterale neoplazice (diferite de TNE) pot reprezenta un factor de risc pentru apariția TNE sporadice (Hassan et al., 2008).

Studiul 2 atestă și el diferențele semnificative statistic în ceea ce privește valorile markerilor tumorali circulanți în funcție de prezența metastazelor de la momentul diagnosticului. În plus, în acest studiu am evaluat relația de cauzalitate dintre administrarea tratamentului cu AS și evoluția în dinamică a markerilor circulanți. În acest sens raportăm o relație de cauzalitate doar între tratamentul cu AS și scăderea valorii CgA, fără însă să obținem rezultate concludente pentru 5-HIAA. Deși, în **studiul 1** am identificat o corelație negativă între valoarea Ki67 și supraviețuirea pacienților, în prezentul studiu nu am mai identificat această corelație, o posibilă explicație fiind numărul mai mic de pacienți incluși. ***În cohorta noastră raportăm o supraviețuirea semnificativ mai lungă în cazul TNE-F în comparație cu grupul pacienților cu TNE-NF ($p=0.006$).***

Studiul 3 a urmărit prezentarea seriilor de caz a pacienților cu alte localizări tumorale decât cele gastroenteropancreatice sau pulmonare. În lotul nostru de 14 pacienți majoritare au fost CM și tumorile secretante de catecolamine. Prin prezentul studiu am descris atât caracteristicile clinico-biologice ale fiecărui tip de tumoră în parte cât și problemele de diagnostic și tratament cu care ne-am confruntat. În acest sens, în cazul pacienților care au fost depășiți din punct de vedere al resurselor diagnostice sau terapeutice existente

actualmente în România s-a căutat rezolvarea acestor neajunsuri prin stabilirea de legături internaționale cu centre de excelență în tratamentul TNE.

Datorită heterogenității tumorale și a diversității tabloului clinic, TNE indiferent de localizare pot fi diagnosticate tardiv și în stadii avansate. Deși jumătate din tumorile incluse în acest studiu au prezentat sindrom clinic manifest fiind astfel încadrate în categoria TNE-F raportăm un **timp maxim de întârziere al diagnosticului de 3 ani**. Alături de CM și tumorile secretante de catecolamine, acest studiu a mai inclus TNE-PPN, dar și localizări extrem de rare precum sunt TNE-pH sau cele cu localizare prostatică. Considerăm ca fiind extrem de importantă raportarea cazurilor rare de TNE deoarece în acest fel se pot crea direcții noi de cercetare în scop diagnostic și terapeutic.

O altă constatare a studiilor de caz a fost importanța monitorizării tuturor pacienților cu TNE și nevoia implementării unui plan riguros de reevaluări în funcție de tipul tumoral și de ghidurile în vigoare. Un exemplu în acest sens l-a reprezentat pacientul cu PGL malign recidivat la 10 ani de la diagnosticul inițial. În cazul acestuia lipsa monitorizării la timp, și pierderea din evidență a dus la descoperirea recidivei tumorale într-un stadiu avansat ceea ce a impus o intervenție chirurgicală extensivă (cistectomie totală) cu un grad ridicat de morbiditate și implicații negative din punct de vedere psihologic asupra pacientului.

O limitare a studiului nostru este reprezentată de imposibilitatea realizării testării genetice pentru toți pacienții cu TNE de tipul CM sau a FEO/PGL. În pofida acestui neajuns s-a efectuat screening clinic și biochimic pentru sindroamul MEN2 în toate cazurile.

Studiul 4 și-a propus descrierea clinico-biologică a unui lot de 10 pacienți cu TNE-PI și identificarea factorilor de risc implicați în apariția acestei patologii. Totodată, studiul de față a dorit exemplificarea particularităților și a problemelor de diagnostic existente în cazuistica noastră. Din cei 10 pacienți incluși în studiu 7 au fost fumători și 2 au prezentat expunere profesională la mediu toxic. **Un singur pacient a prezentat sindrom carcinoid la momentul diagnosticului în contextul prezenței metastazelor hepatice.**

Una dintre problemele majore ale TNE indiferent de localizare este tabloul clinic extrem de nespecific, ce are drept consecință întârzierea diagnosticului. Modalitatea de prezentare a TNE-PI diferă în funcție de localizarea tumorală în raport cu arborele bronșic și structurile învecinate (Detterbeck, 2014). În lotul nostru, **4 pacienți au fost diagnosticați incidental fiind asimptomatici iar 5 pacienți au prezentat simptome de tip obstructiv**. Deși localizarea medie și centrohilară a unei TNE-PI este de regulă asociată cu sindrom de obstrucție pulmonară raportăm faptul că 2 pacienți cu astfel de localizări nu au asociat acest tablou clinic. Mai mult decât atât, în cazul unui pacient raportăm ca modalitate de prezentare

inițială **deteriorarea cognitivă și semne și simptome de insuficiență hipofizară globală datorată metastazelor cerebrale**. Aceste elemente susțin ideea conform căreia TNE, indiferent de localizare pot prezenta o variabilitate extraordinară a tabloului clinic ceea ce poate întârzia diagnosticul și inițierea tratamentului. În lotul nostru de pacienți **timpul maxim de întârziere al diagnosticului a fost de 4 ani iar timpul mediu de la diagnostic și până la rezecția tumorii primare a fost de 1.8 luni**.

Majoritatea pacienților au beneficiat de rezecție chirurgicală a tumorii primare. În contextul bolii progresive s-a optat pentru tratament sistemic cu AS. Un singur caz a prezentat progresie tumorală pe doza maximă de AS, motiv pentru care pacientul a fost propus pentru terapie PRRT într-un centru specializat din Europa.

În ultimul studiu am urmărit analiza comparativă a indicilor FL și a rapoartelor acestora (NLR, PLR, SII), la diagnostic, anterior oricărei linii de tratament între pacienții cu TNE și un lot martor. Totodată am urmărit diferențele existente între acești indici, anterior și după o linie de tratament (chirurgical sau sistemic).

Monitorizarea indicilor FL și a rapoartelor acestora sunt o modalitate facilă de a cuantifica gradul de inflamație sistemică, fiind cunoscută relație dintre aceasta, noțiunea de imunosupresie și apariția cancerului (Grivennikov et al., 2010; Sethi et al., 2012).

În prima etapă a acestui studiu au fost incluși 31 de pacienți cu TNE. O constatare importantă a studiului nostru se referă la diferențele semnificative statistic între NLR, PLR și SII la pacienții cu TNE față de lotul martor. **Rezultatele studiului nostru atestă un grad mai înalt al inflamației cronice în contextul prezenței unei neoplazii față de subiecții sănătoși**. Numărul absolut de limfocite și LLR sunt raportate ca posibili markeri de prognostic în cazul pacienților oncologici. Această afirmație se bazează pe studiul lui Zhao și colaboratorii care atestă faptul că pacienții cu un număr absolut de limfocite și o valoare LLR mai crescute prezintă o supraviețuire mai lungă (Zhao et al., 2017). În lotul nostru de pacienți, anterior oricărei linii de tratament nu am obiectivat o relație semnificativă între numărul de limfocite sau LLR și supraviețuirea pacienților.

Segregarea pacienților în funcție de tipul de tumoră și analiza indicilor FI anterior oricărei linii de tratament evidențiază diferențe semnificative statistic ale NLR, PLR și LLR în cazul pacienților cu TNE-P față de restul localizărilor tumorale. Nu am obținut diferențe semnificative statistic în ceea ce privește indicii FL în lotul de pacienți cu TNE-GEP versus restul localizărilor tumorale. **Un alt rezultat notabil al studiului de față este reprezentat de corelația negativă dintre numărul absolut de limfocite și valorile inițiale ale markerilor tumorali circulanți**. După cunoștințele noastre nu a mai fost investigată în literatura de

specialitate relația dintre markerii tumorali circulanti și indicii FL (și rapoartele acestora) în contextul TNE.

În ultima parte a acestui studiu am analizat indicii FL și rapoartele acestora anterior și după o linie de tratament. Am constatat pentru cei 26 de pacienți incluși valori semnificativ mai scăzute ale NLR, SII dar și al numărului absolut de neutrofile după inițierea unei linii de tratament. *Analiza diferențelor pre și post tratament în subgrupul de pacienți cu TNE-P obiectivează diferențe semnificative statistic doar în cazul numărului absolut de trombocite.* Totodată raportăm pentru întregul lot de 26 de pacienți o *corelație negativă între numărul absolut de trombocite (după o linie de tratament) și supraviețuirea pacienților.*

10 CONCLUZII

Deși TNE sunt considerate ca fiind o patologie cu evoluție indolentă, nu trebuie subestimat potențialul agresiv al acestora și nici gradul de morbiditate pe care acestea îl pot exercita asupra pacienților. Având în vedere heterogenitatea TNE și particularitățile fiecărui caz în parte, considerăm oportună elaborarea deciziilor diagnostice și terapeutice în cadrul unor echipe multidisciplinare specializate. Totodată, conceperea unui scor de risc pe baza markerilor tumorali (IHC sau circulanți) poate constitui o modalitate de orientare în ceea ce privește alegerea celei mai bune variante terapeutice. În ultimele 3 decenii, cercetările în domeniu au evidențiat o serie de markeri cu potențial predictiv, utili în diagnosticul și urmărirea pacienților cu această patologie. În pofida acestor descoperiri este nevoie de studii clinice prospective pentru validarea de noi direcții în acest sens.

11 FINANȚARE

Această cercetare a fost parțial susținută de proiectul „Dezvoltarea resurselor umane-doctoranzi și postdoctoranzi-pentru cercetare de excelență în domeniile sănătate și biotehnologii”, contract: POSDRU/159/1.5/S/141531, la care am participat ca doctorand în perioada 2014-2015.

12 BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BASU B, SIROHI B, CORRIE P. Systemic therapy for neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic origin. *Endocr Relat Cancer*. 2010; 17(1): R75-R90.

BOSMAN FT, CARNEIRO F, HRUBAN RH, THEISE ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2010. World Health Organization Classification of Tumours; vol 3.

BROUGHAN TA, LESLIE JD, SOTO JM, HERMANN RE. Pancreatic islet cell tumors. *Surgery*. 1986; 99(6): 671-678.

CAMARGO ES, VIVEIROS M de M, CORREA IJF, ROBLES L, REZENDE MB. Primary hepatic carcinoid tumor: case report and literature review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014; 12(4): 505-508.

CREUTZFELDT W. Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg*. 1996; 20(2):126-131.

FRAENKEL M, KIM M, FAGGIANO A, DE HERDER WW, VALK GD, on behalf of the Knowledge NETwork. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer*. 2014; 21(3): R153-R163.

FRILLING A, AKERSTROM G, FALCONI M, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocr Relat Cancer*. 2012; 19(5): R163-185.

GATTA G, VAN DER ZWAN JM, CASALI PG, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011; 47(17): 2493-2511.

GRIVENNIKOV ŞI, GRETEN FR, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010; 140(6): 883-899.

HASSAN MH, PHAN A, LI D et al. Family history of cancer and associated risk of developing neuroendocrine tumors: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(4): 959-965.

HAUSO O, GUSTAFSSON BI, KIDD M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008; 113(10):2655–2664.

HOCHWALD SN, ZEE S, CONLON KC, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol*. 2002; 20(11): 2633-2642.

JIN K, LUO G, XU J, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of resected pancreatic neuroendocrine neoplasms: A single-center experience in China. *Oncol Lett*. 2017; 13(5), 3163-3168.

KIM JY, HONG SM. Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts. *Arch Pathol Lab Med*. 2016; 140(5):437-448 (b).

KLOPPPEL G, KLIMSTRA DS, HRUBAN RH, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: update on the new world health organisation classification. *AJSP Reviews & Reports*. 2017; 22(5): 233-239.

KLOPPPEL G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(Suppl 1):S1-16.

LAMBRESCU I, MARTIN S, CIMA L, HERLEA V, BADIU C, FICA S. Primary hepatic neuroendocrine tumor after 4 years of tumor-free follow-up. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015; 24(2): 241-244.

LUKE C, PRICE T, TOWNSEND A, et al. Epidemiology of neuroendocrine cancers in an Australian population. *Cancer Causes Control*. 2010; 21(6):931–938.

MARTINS D, SPADA F, LAMBRESCU I et al. Predictive markers of response to Everolimus and Sunitinib in neuroendocrine tumors. *Target Oncol*. 2017; 12(5):611-622 (a).

MASSON P. Carcinoids (argentaffin-cell tumors) and nerve hyperplasia of appendicular mucosa. *Am J Pathol*. 1928; 4:181-212.

MODLIN ÎM, LYE KD, KIDD M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003; 97(4): 934-959.

OBERG K, CASTELANNO D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev.* 2011; 30 (Suppl 1): 3-7 (a).

ORONSKY B, Mă PC, MORGENSZTERN D, & CARTET CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia (New York, N.Y.)*. 2017; 19(12), 991-1002.

RAMUNDO V, MILONE F, SEVERINO R, et al. Clinical and prognostic implications of the genetic diagnosis of hereditary NET syndromes in asymptomatic patients. *Horm Metab Res.* 2011; 43(11): 794-800.

RÂNDI G, FALCONI M, KLERSY C, et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Nat Cancer Inst.* 2012; 104(10): 764-777.

RÂNDI G, PETRONE G, INZANI F. The 2010 WHO classification of digestive neuroendocrine neoplasms: a critical appraisal four years after its introduction. *Endocr Pathol.* 2014; 25(2): 186-192.

SCOAZEC JY, COUVELARD A, Réseau TENpath. Classification of pancreatic neuroendocrine tumours: Changes made in the 2017 WHO classification of tumours of endocrine organs and perspectives for the future. *Ann Pathol.* 2017; 37(6): 444-456.

SETHI G, SHANMUGAM MK, RAMACHANDRAN L, KUMAR AP, TERGAONKAR V. Multifaceted link between cancer and inflammation. *Biosci Rep.* 2012; 32(1): 1-15.

STROSBERG J, NASIR A, COPPOLA D, WICK M, KVOLS L. Correlation between grade and prognosis in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Hum Pathol.* 2009; 40(9): 1262-1268.

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program: SEER*Stat Database: SEER 17 Regs Nov 2006 sub (1973–2004). National Cancer Institute, Bethesda, MD; 2007.

TAAL BG, VISSER O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology.* 2004; 80(Suppl 1): 3–7.

TRAVIS WD, BRAMBILLA E, NICHOLSON AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015; 10(9): 1243-1260.

VAN DER ZWAN JM, TRAMA A, OTTER R et al. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *Eur J Cancer.* 2013; 49(11): 2565-2578.

WILLIAMS ED, SANDLER M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet.* 1963; 1(7275): 238-239.

YAO JC, HASSAN M, PHAN A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008; 26(18): 3063-3072 (a).

ZHAO W, WANG P, JIA H, et al. Lymphocyte count or percentage: which can better predict the prognosis of advanced cancer patients following palliative care? *BMC Cancer.* 2017; 17(1): 514.

13 LISTA DE PUBLICAȚII

A. Articole din tema tezei publicate în reviste:

1. **LAMBRESCU I**, MARTIN S, CIMA L, HERLEA V, BADIU C, FICA S. Primary hepatic neuroendocrine tumor after 4 years of tumor-free follow-up. *J Gastrointest Liver Dis.* 2015; 24(2): 241-244.
2. **LAMBRESCU I**, FICA S, MARTINS D, et al. Metronomic and metronomic-like therapies in neuroendocrine tumors – Rationale and clinical perspectives. *Cancer Treat Rev.* 2017; 55: 46-56.
3. MARTINS D, **LAMBRESCU IM**, BARUCCA V, FAZIO N. Everolimus-related Adverse Events in Neuroendocrine Tumors and Comparative Considerations with Breast and Renal Cancer: a Critical Overview. *Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2017; 5(6): 525-536.
4. MARTINS D, SPADA F, **LAMBRESCU I** et al. Predictive markers of response to Everolimus and Sunitinib in neuroendocrine tumors. *Target Oncol.* 2017; 12(5): 611-622.

B. Comunicări orale din tema tezei în plenul unor manifestări științifice:

Lambrescu I, Martin S, Fica S. The importance of long term follow-up in patients with neuroendocrine tumors. Congresul Național de Endocrinologie cu participare Internațională ediția XXIII, Iași 2015

C. Lucrări din tema tezei prezentate la congrese și conferințe naționale și internaționale sub formă de postere:

1. To be or not to be a primary hepatic neuroendocrine tumour?
Lambrescu IM, Martin S, Blaga C, Cima L, Fica S. *Congresul European de Endocrinologie* ediția 17, Mai 2015, Dublin, Irlanda.
2. Medullary Thyroid Carcinoma-an interdisciplinary Challenge
Ionescu OM, Nila A, **Lambrescu IM**, Blaga C, Martin S, Fica S. *Simpozionul Național de Psihoneuroendocrinologie ediția 20*, Noiembrie 2015, Craiova, România
3. Versatile Goblet Cell Carcinoma of the Appendix - A Case Presentation
Lambrescu IM, Martin S, Stejereanu L, Barbulescu M, Fica S.
Conferința anuală a Societății Europene de Tumori Neuroendocrine ediția 13, Martie 2016, Barcelona, Spania
4. Urinary bladder paraganglioma with recurrence after 10 years and the importance of long term

follow-up- case presentation

Lambrescu IM, Cima LN, Blaga C, Stejereanu L, Constantin M, Fica S. *Manifestarea Reunită a Societății Române de Endocrinologie și de Psihoneuroendocrinologie*, Iunie 2016, Brașov, România

5. Report on the Clinicopathological Characteristics of 548 Romanian Patients with Neuroendocrine Tumors Treated with Somatostatin Analogs.

Fica S, Ghemigian A, Ghervan C, Croitoru A, Pirvulescu I, **Lambrescu IM**, Martin S, Poiana C. *Conferința anuală a Societății Europene de Tumori Neuroendocrine* ediția 14, Martie 2017, Barcelona, Spania

6. SDHB mutation in a Young Patient with a Metastatic Paraganglioma of the Urinary Bladder.

Lambrescu IM, Cima L, Leca B, Martin S, Fica S. *Conferința anuală a Societății Europene de Tumori Neuroendocrine* ediția 14, Martie 2017, Barcelona, Spania

7. Aggressive gastric neuroendocrine carcinoma and hypercortisolism-management difficulties-case report.

Topor LD, **Lambrescu IM**, Spânu I, Ionescu OM, Nitipir C, Terzea D, Fica S. *Congresul Național de Endocrinologie* ediția XXV, Iunie 2017, Cluj-Napoca, România

8. Rare frameshift mutation c.252del in a young patient with multiple endocrine neoplasia type 1.

Leca B, **Lambrescu IM**, Vasilescu F, Cima L, Fica S. RPNES, Octombrie 2017, Iași, România.

9. Advanced gastric neuroendocrine carcinoma: a diagnostic and management conundrum.

Lambrescu IM, Martin S, Nițipir C, Terzea D, Cima L, Fica S. *Conferința anuală a Societății Europene de Tumori Neuroendocrine*, ediția 15, Martie 2018, Barcelona, Spania.

D. Premii

CoE Training Grant Fellowship acordat în anul 2016 de către Societatea Europeană de Tumori Neuroendocrine