

Újdonságok az endokrinológiában

Belgyógyászat kötelező szintentartó tanfolyam

Pécs, 2019. október 10.

ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors

M. Falconi^a B. Eriksson^b G. Kaltsas^c D.K. Bartsch^d J. Capdevila^e M. Caplin^f
B. Kos-Kudla^g D. Kwekkeboom^h G. Rindiⁱ G. Klöppel^j N. Reed^k R. Kianmanesh^l
R.T. Jensen^m all other Vienna Consensus Conference participants

Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Laurence Katznelson, Edward R. Laws, Jr, Shlomo Melmed, Mark E. Molitch,
Mohammad Hassan Murad, Andrea Utz, and John A. H. Wass

Stanford University School of Medicine (L.K.), Stanford, California 94305; Brigham and Women's Hospital (E.R.L.), Boston, Massachusetts 02115; Cedars-Sinai Medical Center (S.M.), Los Angeles, California 90048; Northwestern University Feinberg School of Medicine (M.E.M.), Chicago, Illinois 60611; Mayo Clinic (M.H.M.), Rochester, Minnesota 55905; Vanderbilt University (A.U.), Nashville, Tennessee 37232; and Oxford Centre Diabetes, Endocrinology, and Metabolism (J.A.H.W.), Churchill Hospital, Oxfordshire OX3 7RP, United Kingdom

THYROID
Volume 19, Number 6, 2009
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2008.0403

Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association

The American Thyroid Association Guidelines Task Force*

Richard T. Kloos (Chair),¹ Charis Eng,² Douglas B. Evans,³ Gary L. Francis,⁴
Robert F. Gagel,⁵ Hossein Gharib,⁶ Jeffrey F. Moley,⁷ Furio Pacini,⁸ Matthew D. Ringel,⁹
Martin Schlumberger,¹⁰ and Samuel A. Wells Jr¹¹

ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms

G. Delle Fave^a D. O'Toole^b A. Sundin^c B. Taal^d P. Ferolla^e J.K. Ramage^f
D. Ferone^g T. Ito^h W. Weberⁱ Z. Zheng-Pei^j W.W. De Herder^k A. Pascher^l
P. Ruzsniawski^m all other Vienna Consensus Conference participants

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas

Gerald Raverot^{1,2,3}, Pia Burman⁴, Ann McCormack^{5,6}, Anthony Heaney⁷, Stephan Petersenn⁸, Vera Popovic⁹,
Jacqueline Trouillas^{2,10} and Olaf M Dekkers^{11,12} on behalf of The European Society of Endocrinology

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the Management of Adrenocortical Carcinoma in Adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors

Martin Fassnacht^{1,2*}, Olaf M. Dekkers^{3,4,5}, Tobias Else⁵, Eric Baudin^{7,8},
Alfredo Berruti⁹, Ronald R. de Krijger^{10, 11, 12, 13}, Harm R. Haak^{14,15, 16},
Radu Mihai¹⁷, Guillaume Assie^{19, 20}, Massimo Terzolo^{20*}

ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas

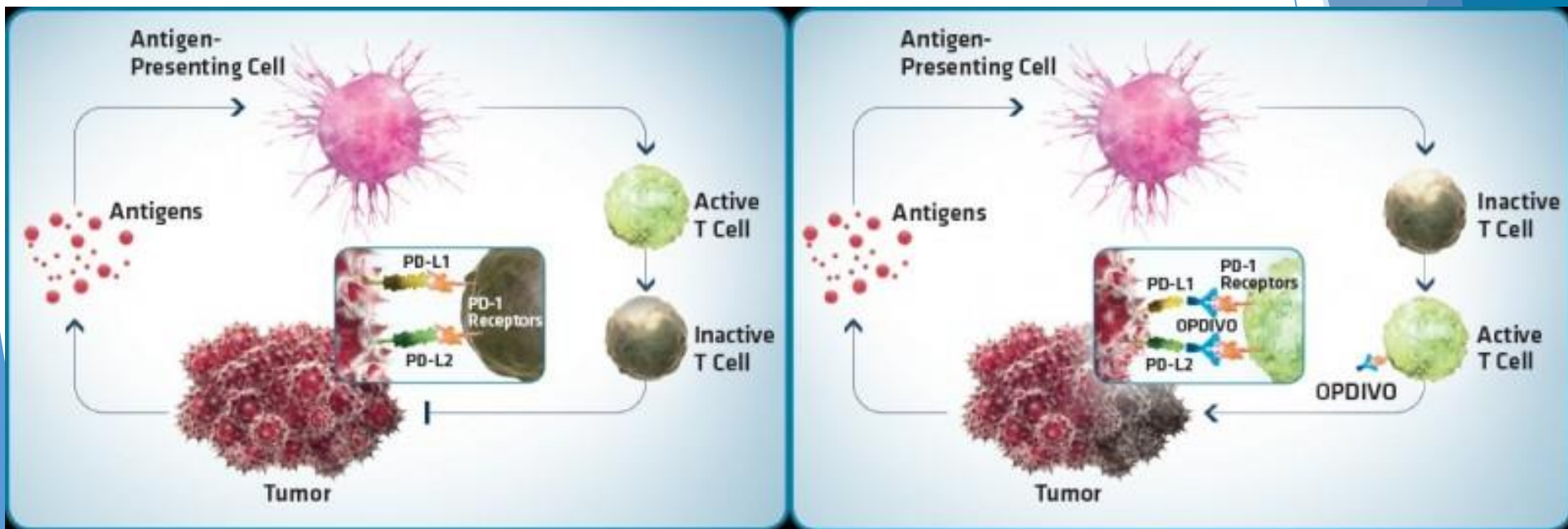
R. Garcia-Carbonero^a H. Sorbye^b E. Baudin^c E. Raymond^d B. Wiedenmann^e
B. Niederle^f E. Sedlackova^g C. Toumpanakis^h M. Anlaufⁱ J.B. Cwikla^j
M. Caplin^k D. O'Toole^l A. Perren^m
all other Vienna Consensus Conference participants

CONGRESS OF NEUROLOGICAL SURGEONS SYSTEMATIC REVIEW AND EVIDENCE-BASED GUIDELINES ON THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH NONFUNCTIONING PITUITARY ADENOMAS: INTRODUCTION AND METHODOLOGY

Témakörök

- ▶ Immun ellenőrző pont gátlók endokrin mellékhatásai
- ▶ Differenciált pajzsmirigyrák
- ▶ Hypophysis daganatok
- ▶ PCOS

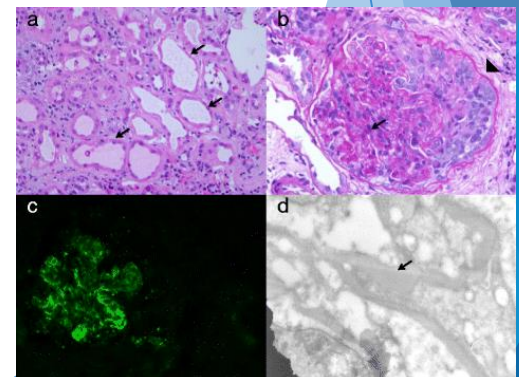
Immun ellenőrző pont gátlók - új fejezet a daganatos betegségek terápiájában



Az OPDIVO hatásmechanizmusa

Nivolumab - melanoma, tüdőrák, veserák, lymphoma, hólyagrák, fejnaki laphámrák kezelésére

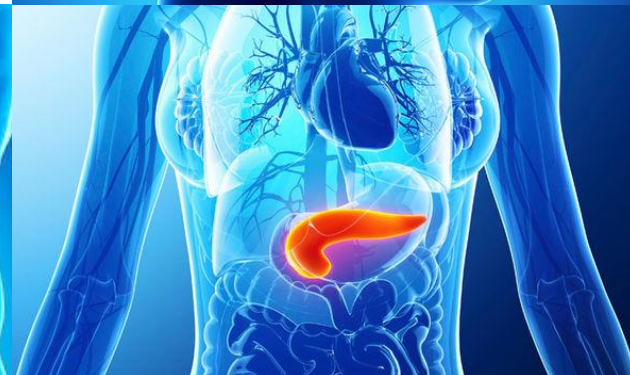
- ❖ **Legsúlyosabb** nemkívánatos hatásai az immunmediált hatásmechanizmusból eredő
- ❖ Pneumonitis
- ❖ Bőrreakciók
- ❖ Colitis
- ❖ Hepatitis
- ❖ Nephritis
- ❖ Endocrinopathiák
- ❖ Uveitis
- ❖ Myositis, myocarditis
- ❖ Pancreatitis
- ❖ Encephalitis



Orlov S és mtsai. J Clin Endocrinol Metab 100:1738-1741, 2015
Illouz F et al. Cancer Med. 6(8):1923-1929, 2017

Nivolumab által kiváltott endokrin eltérések

- ❖ Thyreoiditis
- ❖ Hypothyreosis
- ❖ Hyperthyreosis
- ❖ Hypophysitis
- ❖ Hypophysis elégtelenség
- ❖ Mellékvese elégtelenség
- ❖ Diabetes mellitus



Endokrin mellékhatások

	Nivolumab monoterápia	Ipilimumabbal kombinált nivolumab
Nagyon gyakori		hypothyreosis
Gyakori	hypothyreosis, hyperthyreosis	mellékvese-elégtelenség, hypopituitarismus, hypophysitis, hyperthyreosis, thyreoiditis
Nem gyakori	mellékvese-elégtelenség, hypopituitarismus, hypophysitis, thyreoiditis, diabetes mellitus	diabeteses ketoacidosis, diabetes mellitus
Ritka	diabeteses ketoacidosis	

Endokrin mellékhatások fokozat szerint - nivolumab monoterápia

N=2578	Összes	1. fokozat	2. fokozat	3. fokozat	4. fokozat
pajzsmirigy	248 (9,6%)	107	139	2	0
hypophysis	14 (0,5%)	1	6	6	1
mellékvese	15 (0,6)	1	9	5	0
diabetes	6 (0,2%)	0	3	3	0

Jelentkezés medián időtartama: 2,8 hónap (tartomány: 0,3-29,1).
A mellékhatás 117 betegnél (42,9%) múlt el.
A megszűnésig eltelt időtartam a 0,4 és 144,1 hét tartományba esett.

Endokrin mellékhatások fokozat szerint - kombinált kezelés

N=448	Összes	1. fokozat	2. fokozat	3. fokozat	4. fokozat
pajzsmirigy	113 (25,2%)	42	65	6	0
hypophysis	40(8,9%)	0	28	12	0
mellékvese	14 (3,1)	0	7	6	1
diabetes	5 (1,1%)	1	1	1	2

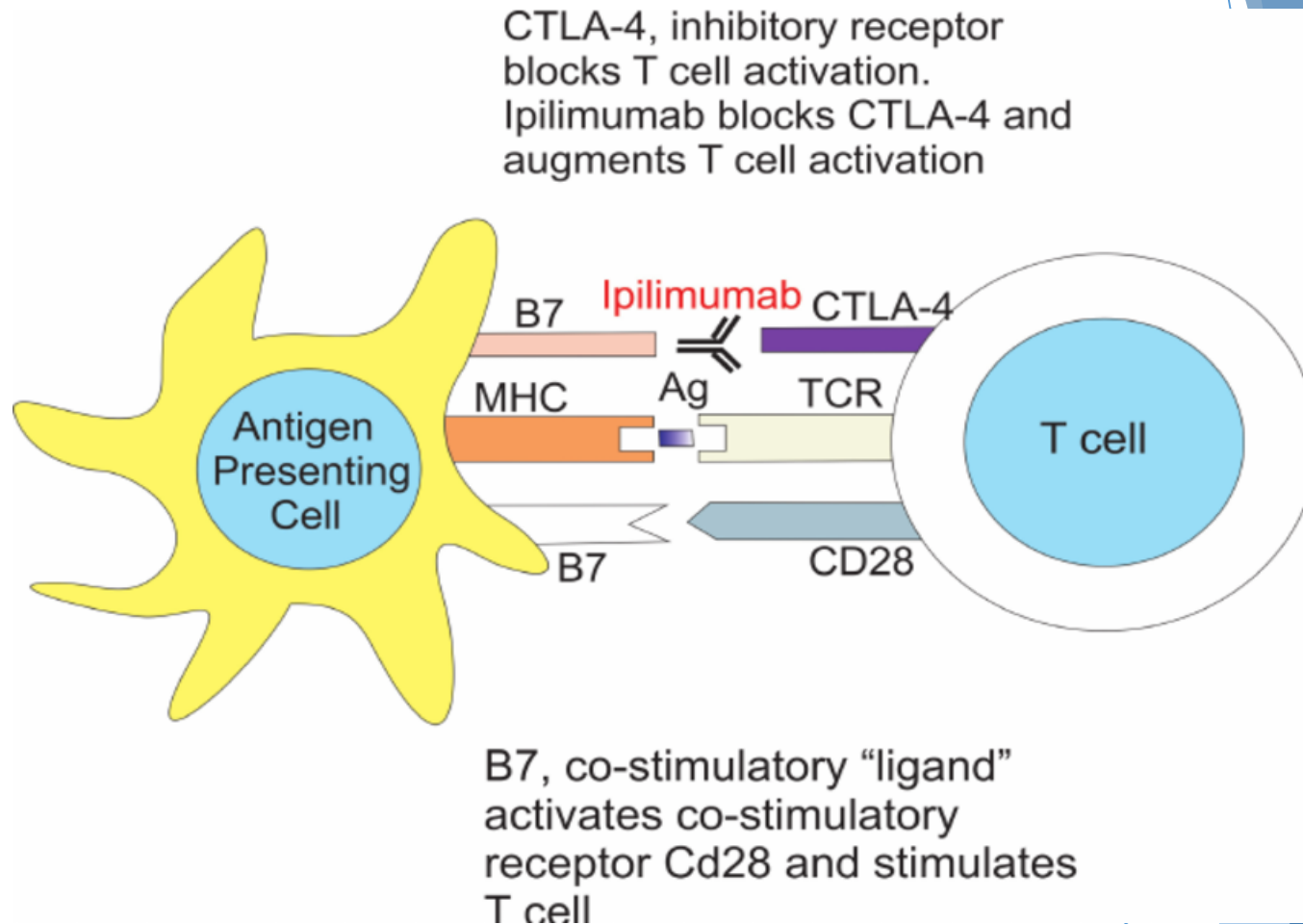
Jelentkezés medián időtartama: 1,9 hónap (tartomány: 0,0-28,1).
A mellékhatás 64 betegnél (45,4%) múlt el.
A megszűnésig eltelt időtartam a 0,4 és 155,4 hét tartományba esett.

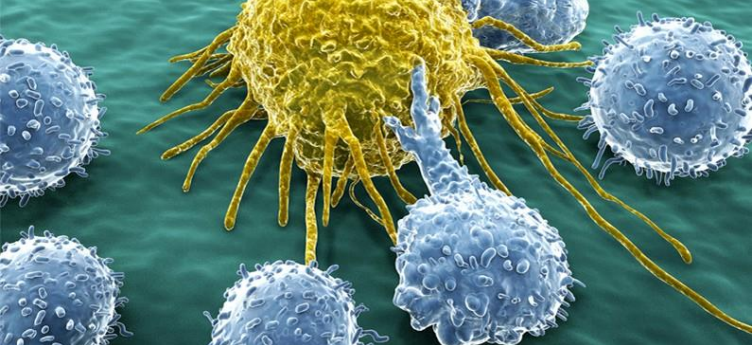
Pembrolizumab (Keytruda)

- ▶ Melanoma
- ▶ Nem kissejtes tüdőrák
- ▶ Fej-nyaki laphámrák
- ▶ Hodgkin lymphoma
- ▶ Hólyagrák
- ▶ Colorectalis rák
- ▶ Gyomor adenocarcinoma



Anti-CTLA4 antitest -ipilimumab





Ipilimumab

- ▶ A T-sejtek felszínén elhelyezkedő CTLA-4 blokkolásán keresztül bekapcsolva tartja a sejteket, amelyek így aktívan támadják a ráksejteket
- ▶ Klinikai vizsgálatok : melanoma, NSCLC, SCLC, hólyagrák, hormon-refrakter prostatarák, veserák
- ▶ A tumor-ellenes immunitás mellett az autoimmunitás is felerősödik
 - ▶ Hyperthyreosist, thyreoiditist
 - ▶ Hypophysitist, hypopituitarismust (0-17%) okozhat
 - ▶ Tünetek: fejfájás, fáradékonyság
 - ▶ Főleg idősebb férfi betegek érintettek

Unique Kinetics of Response in Patients Treated With Ipilimumab

Screening



Week 12: Swelling and Progression



Week 12: Improved



Week 16: Continued Improvement



Week 72: Complete Remission



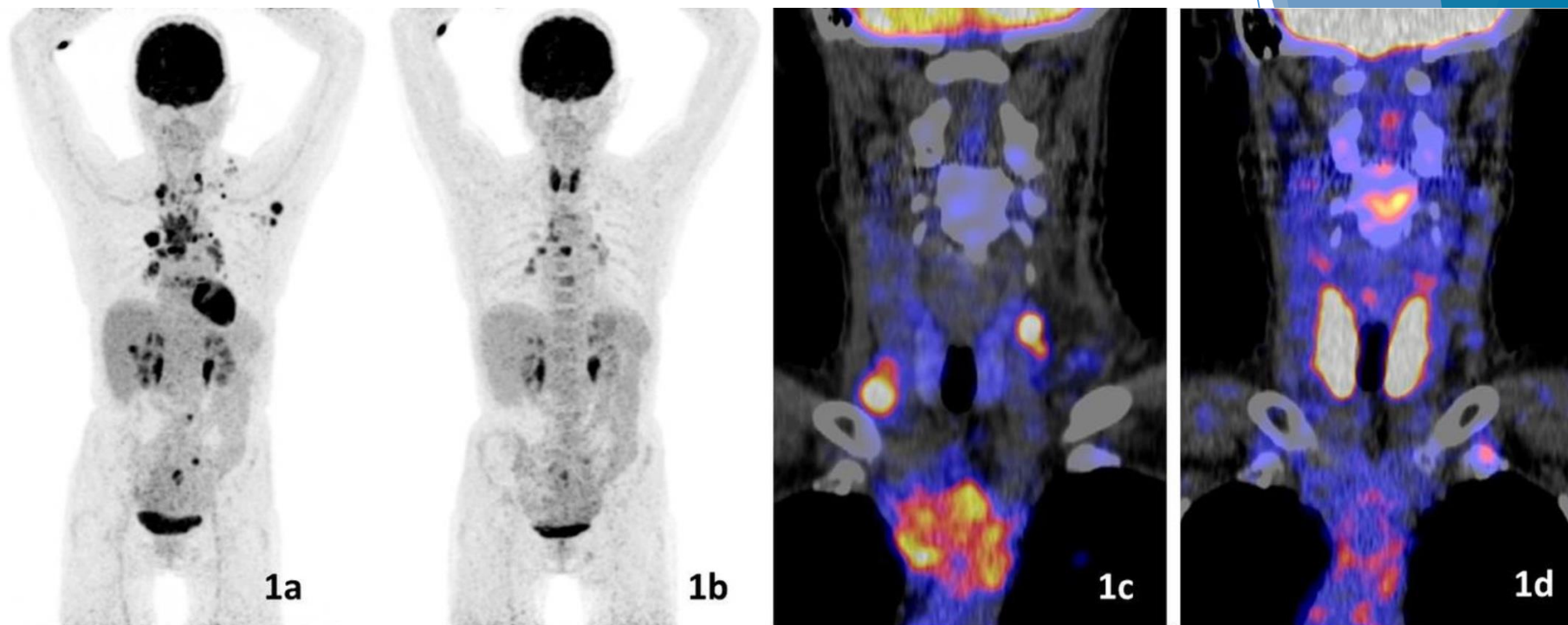
Week 108: Complete Remission



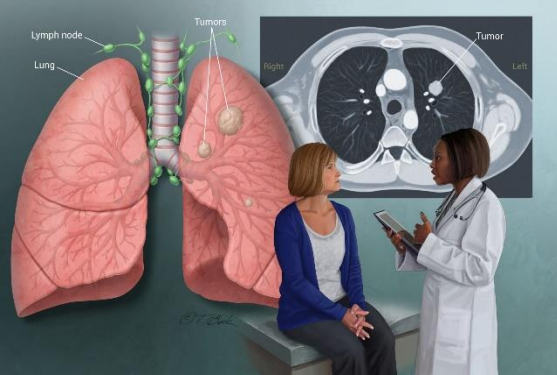
Images courtesy of Jedd D. Wolchok, MD.

IMMUNER
www.IMMOnline.com

63 éves nőbeteg, NSCLC miatt nivolumab kezelés



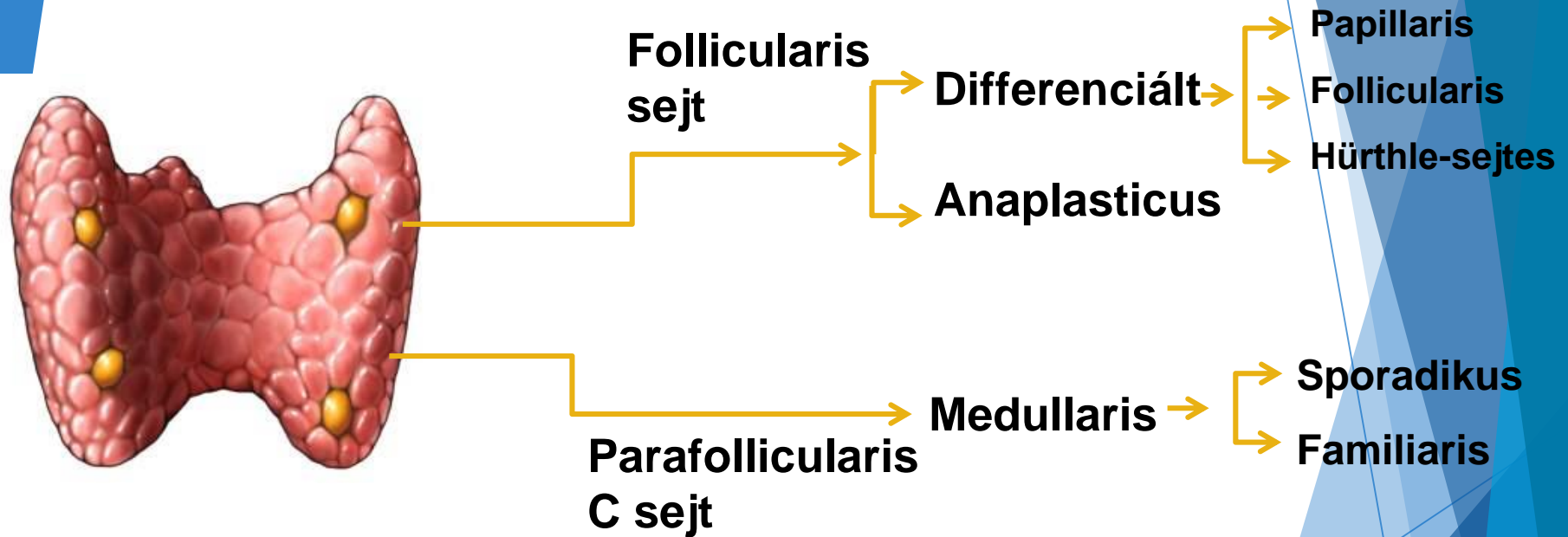
- a) Coronal maximum intensity projection (MIP) FDG-PET at baseline: increased uptake in the primary lung tumour and in lymph nodes (hilar, mediastinal, supraclavicular regions, left axilla), bone and liver metastases.
- b) Coronal MIP FDG-PET at six weeks: increased uptake in the thyroid gland and regression in lung tumour and lymph node metastases.
- c) Fused coronal FDG-PET/CT image baseline: increased uptake in lymph node metastases in the neck region.
- d) Fused coronal FDG-PET/CT image at six weeks: no uptake anymore in the lymph nodes, but increased uptake in the thyroid gland.



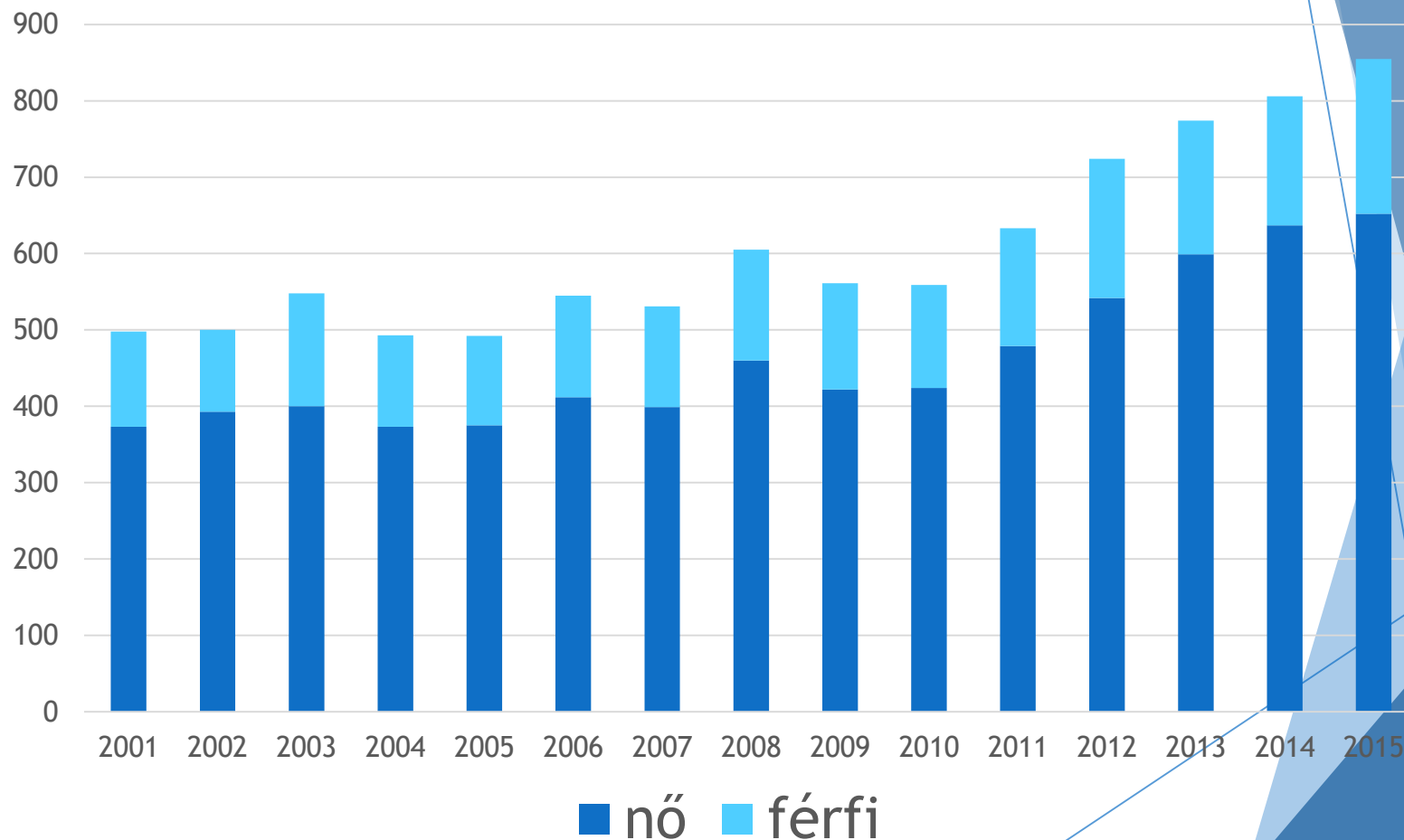
Esetismertetés 1.

- ▶ 1950-ben született nőbeteg
- ▶ 2014 feb.: jobb oldal NSCLC (4-es stádium); Kemoterápiát, irradiatiót, majd erlotinib kezelést, majd újabb kemoterápiát kapott
- ▶ 2016 feb.: **Nivolumab**
- ▶ Gy: Nebivolol 2x5 mg, Lisonorm 1x1, Valsartan 160 mg, Rilmenidin e1, Apadex, Noclaud, SP54, Ventolin
- 03.22.: A 3. injekció márc. 18 **TSH:0,01, FT4:68,09**. Izzadékony, remeg, hasmenése van, típusos hyperthyreosis
- 03.30.: **Autoantitestek erősen pozitívak, TC scan-en nincsen izotópfelvétel. UH-n a pajzsmirigy duzzadt, echoszegény, fokozottan erezett.** Thyreoiditis zajlik.
- 04. 15: **TSH: 36,1; FT4: 6,05**
- 06. 10. **TSH: 32,78**; FT4: 19,7; FT3: 4,91; (75 ug Letrox mellett)
- Nov: TSH: 0,947 mU/l; FT4: 25,02 pmol/l; FT3: 4,67 (125 ug Letrox mellett)

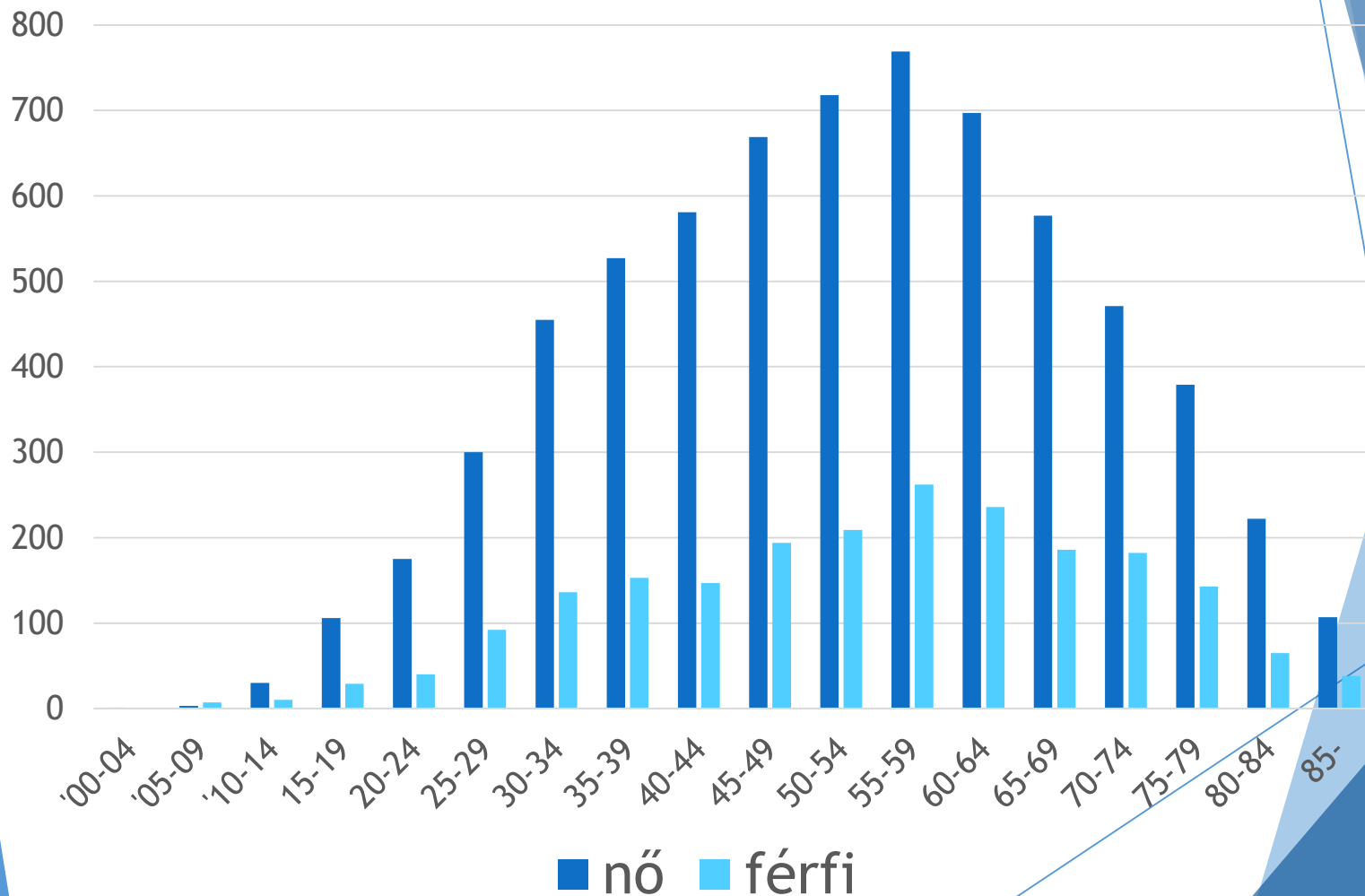
Pajzsmirigyrák - szövettani típusok



A pajzsmirigyrák incidenciájának változása Magyarországon (Nemzeti rákregiszter) - 10 év alatt 74 % növekedés



A pajzsmirigy-rák életkori megoszlása Magyarországon 2001-2014 között (Nemzeti rákregiszter)



Konszenzus a differenciált pajzsmirigyrák magyarországi ellátásáról

Összefoglalás a 2019. április 24-én tartott konszenzuskonferencia anyagából

Részt vevő szakmai társaságok:

Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság • Magyar Fül-, Orr-, Gége és Fej-, Nyaksebész Orvosok Egyesülete • Magyar Gyermekorvosok Társasága • Magyar Klinikai Onkológusok Társasága • Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság • Magyar Onkológusok Társasága • Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság • Magyar Patológusok Társasága • Magyar Radiológusok Társasága • Magyar Sebész Társaság

Pajzsmirigy, prognosztikai patológiai lelet

Klinikai adatok

- ___ Korábban besugárzás: _____
- ___ Nem ismert az előzményben besugárzás
- ___ Pajzsmirigy daganat családi halmozódás
- ___ Postoperatív szérum marker

Beavatkozás típusa:

- ___ Total thyroidectomy
- ___ Jobb lobectomy
- ___ Bal lobectomy
- ___ Jobb részleges excisio
- ___ Bal részleges excisio
- ___ Jobb lobectomy isthmusectomiával (hemithyroidectomy)
- ___ Bal lobectomy isthmusectomiával (hemithyroidectomy)
- ___ Jobb lebeny és részleges bal lobectomy (subtotal vagy közel total thyroidectomy)
- ___ Bal lebeny és részleges jobb lobectomy (subtotal vagy közel total thyroidectomy)
- ___ Kompletáló thyroidectomy (reoperáció)

Tumor fokalitás

- ___ Egygócú
- ___ Több gócú (1cm-nél nagyobb tumorgócokra vonatkozóan külön- külön meg kell adni a prognosztikai paramétereket)
- ___ Nem határozható meg

Tumor lokalizációja

- ___ Jobb lebeny
- ___ Bal lebeny
- ___ Isthmus
- ___ Pyramidalis lebeny
- ___ Egyéb: _____

Tumor méret

___ Legnagyobb átmérő (centiméter): ___ cm

___ További kiterjedés (centiméter): ___ x ___ cm

___ Nem adható meg: _____

Daganat szövettani típusa

Papilláris carcinoma

___ Papilláris carcinoma klasszikus típus

___ Papilláris Oncocyter (Hürthle sejtes) carcinoma

___ Papilláris ___ Oncocyter (Hürthle sejtes) carcinoma, minimalisan invazív

___ Papilláris ___ Oncocyter (Hürthle sejtes) carcinoma, encapsulált angioinvazív

___ Papilláris ___ Oncocyter (Hürthle sejtes) carcinoma, szélesen invazív

___ Papilláris

___ Papilláris Rosszul differenciált pajzsmirigy carcinoma

___ Papilláris ___ Rosszul differenciált pajzsmirigy carcinoma, fokális/ minor komponensként jelen van, extrathyroidalis terjedés nélkül

___ Papilláris

___ Papilláris ___ Rosszul differenciált pajzsmirigy ca

___ Papilláris

___ Papilláris Anaplasticus/ differenciálatlan carcinoma

___ Anaplasticus/ differenciálatlan carci nélkül

___ Anaplasticus/ differenciálatlan carci

___ Anaplasticus/ differenciálatlan carci

___ Folliculáris ca

___ Folliculáris

___ Folliculáris

___ Folliculáris

___ Folliculáris

___ Medulláris carcinoma

___ Medulláris carcinoma

___ Medulláris microcarcinoma

___ Kevert medulláris carcinoma és foll

___ Carcinoma, pontosan nem tipizálha

___ Egyéb hisztológiai típus: _____

Sebészi szélek

___ Nem adható meg

___ Épek, az invazív carcinoma szélétől

___ Tumorosan infiltrált. Érintett szél lol

Vascularis (vérér) invázió

___ Nem azonosítható

___ Jelen van

___ Kiterjedése:

___ Fokális (kevesebb, mint 4 ér)

___ Kiterjedt (4 vagy több ér)

___ Nem adható meg

Nyirokér invázió

___ Nem azonosítható

___ Jelen van

___ Nem adható meg

___ Opcionális paraméterek:

___ Perineuralis invázió

___ Nem azonosítható

___ Jelen van

___ Nem adható meg

___ Mitotikus aktivitás: ___ / 2 mm²

10 NNL ~ 2.5 mm²

Extrathyroidalis terjedés

___ Nem azonosítható

___ Jelen van, mikroszkópos harántcsíktolt izom invázió, makroszkóposan nem azonosítható

___ Jelen van, képalkotó vizsgálattal és makroszkóposan azonosítható, hisztológia megerősítette

___ Harántcsíktolt izom invázió (pT3b)

___ Subcutan szövetek, larynx, trachea, nyelőcső vagy n.recurrens infiltráció (pT4a)

___ Prevertebralis fascia infiltráció vagy carotis vagy mediastinalis ér érintettség (pT4b)

___ Nem adható meg

Regionalis nyirokcsomók

___ Nyirokcsomó nem került eltávolításra

Nyirokcsomó státusz (ha történt nyirokcsomó eltávolítás)

Érintett nyirokcsomók száma: _____

Vizsgált nyirokcsomók száma: _____

___ VI régió: pretrachealis, paratrachealis és prelaryngealis, perithyroidalis

___ VII régió (superior mediastinalis nyirokcsomók)

___ I-V régió (lateralis nyaki blokkdiszekció)

___ Jobb lateralis I-V régió

___ Bal lateralis I-V régió

___ Egyéb:

pTNM 8.kiadás:pT pN pM

Daganat körüli pajzsmirigy állományban az alábbi eltérések azonosíthatók:

___ Adenoma

___ Nodularis hyperplasia

___ Diffúz hyperplasia

___ Thyroiditis (típusa): _____

___ Mellékpajzsmirigy eltávolításra került (száma, lokalizációja): _____

___ C-sejt hyperplasia (típusa): reaktív/ preneoplasticus _____

___ Nem azonosítható egyéb eltérés, a daganat körüli pajzsmirigy megtartott szerkezetű.

___ Egyéb: _____

Prognózis az AJCC/TNM 8 szerint

10 éves
betegség
specifikus
túlélés

Klinikai stádium	<i>Életkor a diagnózis idején < 55 év</i>		
I.	Bármely T	Bármely N	M0
II.	Bármely T	Bármely N	M1
<i>Életkor a diagnózis idején ≥ 55 év</i>			
I.	T1	N0 / Nx	M0
	T2	N0 / Nx	M0
II.	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a / T3b	Bármely N	M0
III.	T4a	Bármely N	M0
IVA.	T4b	Bármely N	M0
IVB.	Bármely T	Bármely N	M1

98-100

85-95

98-100

98-100

85-95

85-95

85-95

60-70

<50

<50

Műtéti kezelés

A differenciált pajzsmirigyák kezelése elsősorban sebészi, melyet kiegészítő kezelés követhet. A beteg életminőségét alapvetően ronthatja a két legfontosabb szövődmény, a n. laryngeus recurrens paresis és a hypoparathyreosis veszélye.

A műtéti radikalitás szempontjából a következő műtéti típusok jöhetnek szóba:

- ▶ lobectomy és isthmusectomia
- ▶ total/near-total thyroidectomy
- ▶ kiterjesztett total thyroidectomy

Lobectomy és isthmusectomia javasolt, ha

- ▶ papillaris pajzsmirigy carcinoma (PTC) <1 cm
- ▶ nincs nyirokcsomó áttét (a műtét előtti nyaki ultrahang [UH] vizsgálat nem mutat nyirokcsomó áttétre gyanús elváltozást)
- ▶ nincs távoli áttét
- ▶ egyéb szempontok (lásd alább) nem vetik fel az ellenoldali lebeny eltávolításának szükségességét

Thyroidectomy/near-total thyroidectomy végzendő a megfelelő nyirokcsomó disszekcióval, ha

- ▶ tumor méret >4 cm
- ▶ extrathyreoidealis terjedés
- ▶ nyirokcsomó áttét UH vagy klinikai jelei
- ▶ távoli áttét
- ▶ high-risk szövettani típus esetén

Thyreoidectomy/near-total
thyreoidectomy vagy kisebb
radikalitású műtét, így lobectomy és
isthmusectomia egyaránt végezhető,
ha

- ▶ tumor méret 1-4 cm T1, T2
- ▶ nincs nyirokcsomó áttét (a műtét előtti
nyaki UH vizsgálat nem mutat
nyirokcsomó áttétre gyanús elváltozást)
- ▶ nincs távoli áttét
- ▶ minimál invazív enkapszulált follicularis
carcinoma

Nyirokcsomó eltávolítás

- ▶ Laterális nyirokcsomó disszekció szükséges áttétek esetén
- ▶ Centrális kompartment nyirokcsomó eltávolítás javasolt, ha itt áttét van
- ▶ Centrális disszekció profilaktikus jelleggel
 - ▶ ha a primer tumor T3 vagy T4
 - ▶ ha ismert laterális nyirokcsomó áttét
- ▶ Nem szükséges centrális nyirokcsomó disszekció pT1-2,N0 PTC-ben és a legtöbb FTC-ben

Radiojód kezelés

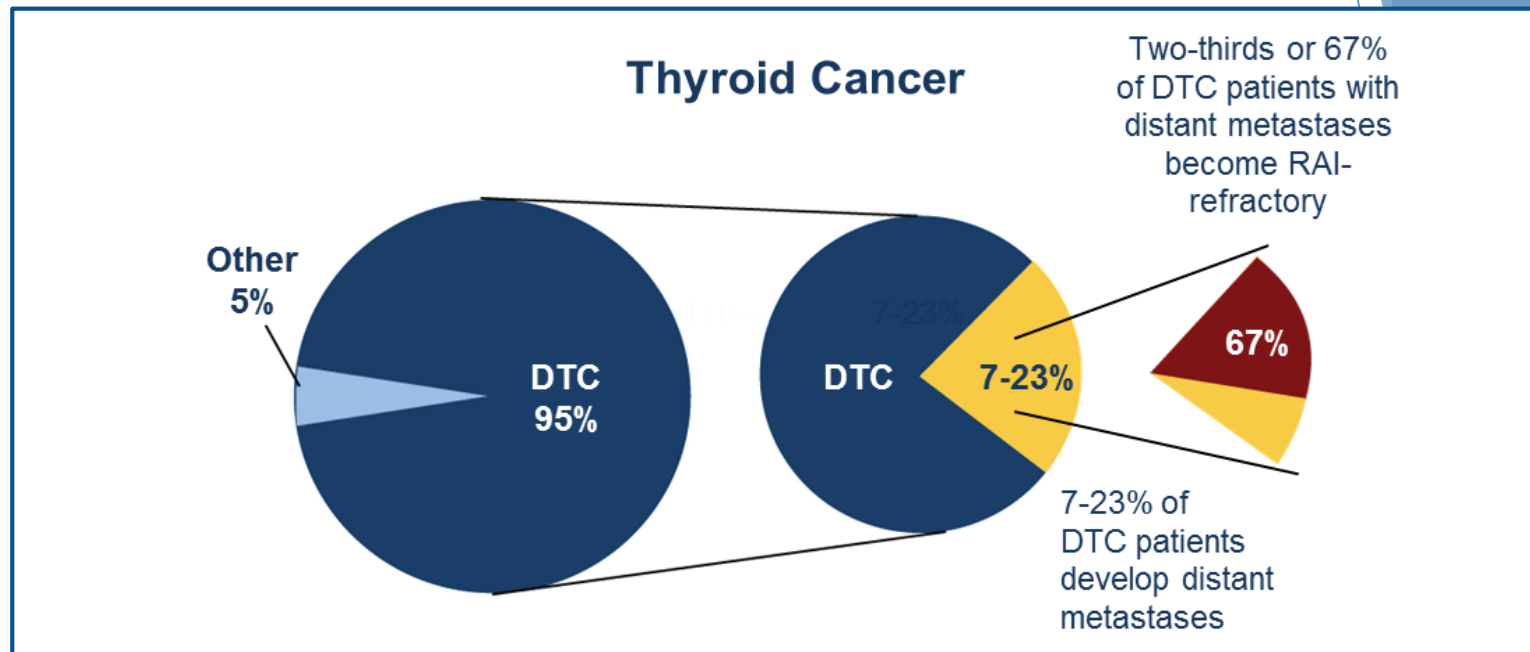
- ▶ Nem szükséges radiojód kezelés, ha a differenciált daganat egygócú, átmérője $\leq 1,0$ cm, a daganat teljes egészében eltávolításra került, nem adott áttéteket (T1N0M0), nem invazív, szövettana nem mutat agresszív jelleget. (ATA low risk, ETA very low risk)
- ▶ **Remnant abláció** (1,1 GBq radiojód) javasolható az európai irányelvek szerint, ha a tumor átmérője $< 1,0$ cm (T1N0M0) de többgócú, vagy ha a tumor 1-4 cm közötti átmérőjű (T2N0M0), de teljes egészében eltávolításra került, nem adott áttéteket. Célja a maradék pajzsmirigy szövet eliminációja. Az amerikai irányelv rutinszerű remnant ablációt nem javasol. (ATA low és intermedier risk, ETA low risk)
- ▶ **Adjuváns radiojód terápia** (3,7 GBq) szükséges, ha a tumor átmérője > 4 cm (T3a), ha regionális nyirokcsomó áttét igazolódott (N1), ha a pajzsmirigy tokját áttörte a daganat (T3b), betört az érbe (V1), függetlenül a tumor méretétől, ha a rezekciós szél érintett (R1), de makroszkópos reziduális tumor nincs, illetve ha a tumor szövettana agresszív. (ATA intermedier és high risk, ETA high risk)
- ▶ **Terápiás célú radiojód kezelés** (3,7 GBq) szükséges, ha ismert reziduális betegség van, a daganatot sebészileg, helyileg nem sikerült teljes egészében eltávolítani (R2) illetve ha távoli áttét van, függetlenül a primer tumor átmérőjétől (M1). (ATA és ETA high risk)

Kategória	Definíció	Prognózis	Követés
Kiváló válasz	Negatív képkotók és on-thyroxin Tg<0,2 ng/ml stimulált Tg<1 ng/ml Anti-Tg negatív	1-4% relapsus <1% betegség specifikus halálozás	TSH:0,5-2 mU/l Követés 12-24 havonta
Bizonytalan válasz	Negatív képkotó on-thyroxin Tg 0,2-1 ng/ml stimulált Tg 1-10 ng/ml Anti-Tg csökken vagy változatlan	15-20% strukturális betegség <1% halálozás	TSH: 0,1-0,5 mU/l Rendszeres követés
Inkomplett biokémiai válasz	Negatív képkotók on-thyroxin Tg >1 ng/ml stimulált Tg >10 ng/ml emelkedő anti-Tg titer	30% spontán, 20% további kezelés után gyógyul 20%-ban strukturális betegség <1% halálozás	TSH: 0,1-0,5 mU/l Rendszeres követés
Inkomplett strukturális válasz	Kimutatott betegség	50-85% perzisztál Halálozás 11% lokoregionális, 50% távoli áttét esetén	TSH:<0,1 mU/l További terápia

TSH célértékek (mU/l) a terápiás választól és a rizikótól függően

	alacsony	közepes	magas rizikó
Kezdeti	0,5-2	0,1-0,5	<0,1
Kiváló válasz	0,5-2	0,5-2	0,1-0,5 (5 év)
Bizonytalan	0,1-0,5	0,1-0,5	<0,1
Biokémiailag inkomplett	0,1-0,5	0,1-0,5	<0,1
Struktúráisan inkomplett	<0,1	<0,1	<0,1

Differenciált pajzsmirigyrák (DTC) - áttétes DTC - RAI refrakter DTC



- A DTC-k jelentős része gyógyítható, magas 10 éves túléléssel
- 7-23%-a a betegeknek távoli metasztázissal rendelkezik
- A helyileg recidiváló vagy távoli áttétes betegség az esetek kétharmadában jódrefrakterré válik

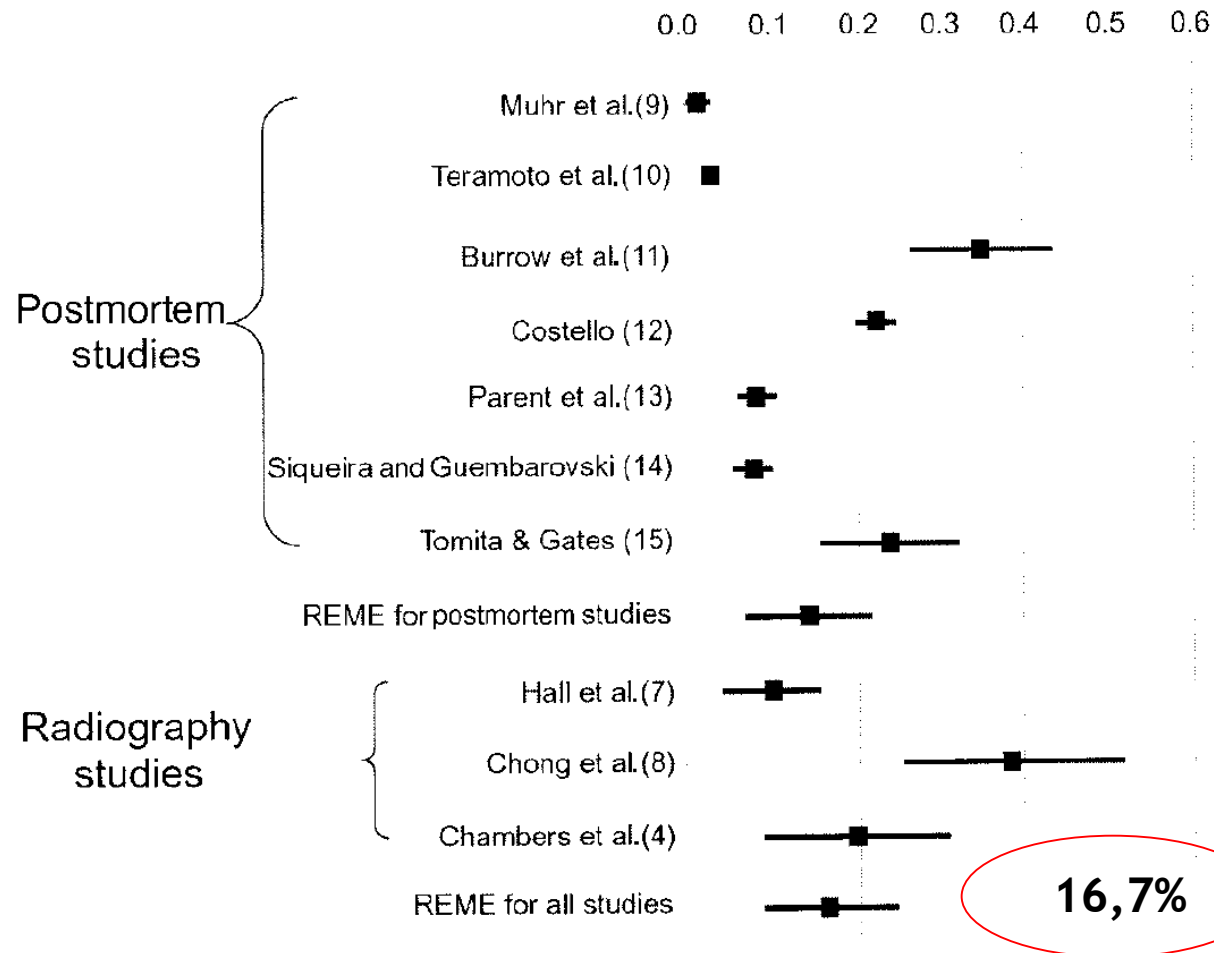
Metastatikus DTC

- ▶ Kezelés nem szükséges, ha a betegség aszimptomatikus, stabil vagy minimálisan progresszív - szupprimált TSH fenntartása, ellenőrző vizsgálatok 3-12 havonta
- ▶ Ha egy távoli áttét van, a szisztémás kezelés előtt a sebészi eltávolítás, a sugárkezelés és a termál abláció (RFA vagy cryoabláció) is alternatívák
- ▶ Tirozin kináz inhibitor kezelés progresszív, tünetet okozó metasztatikus vagy lokálisan invazív betegség esetén jön szóba

DTC - összefoglalás

- ▶ A DTC kezelése a kevésbé agresszív terápia felé halad
- ▶ 2018-tól új TNM beosztás lépett érvénybe, ennek alkalmazásával még nincs tapasztalat
- ▶ A legfontosabb változás az 1-4 cm tumorméretű, N0 stádiumú betegeket érinti
- ▶ Ha csak lobectomy történik, remnant abláció nem végezhető
- ▶ A radiojód kezelés vonatkozásában az irányelv ajánlásai gyenge evidenciákon alapulnak
- ▶ A sorafenib új lehetőség a radiojód refrakter progresszív betegség kezelésében

Hypophysis adenomák prevalenciája



Makroadenoma: 0,16-0,2%

Ezzat et al. Cancer 2004;101:613

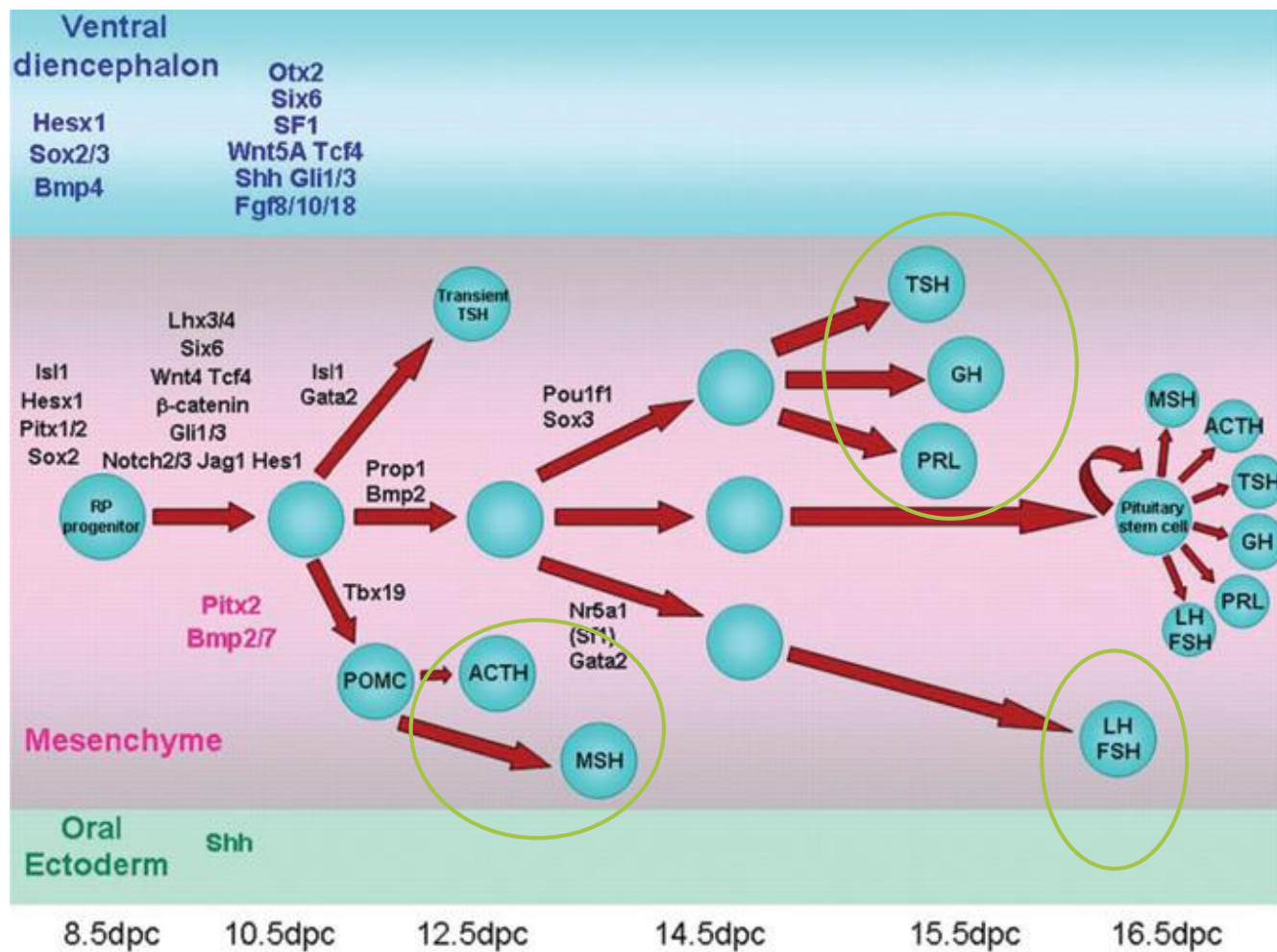
A hypophysis adenomák csoportosítása

- ▶ Méret - mikro-, makroadenoma
- ▶ Invazivitás - agresszivitás - malignitás
- ▶ Hisztológia
- ▶ Immunhisztokémia
- ▶ Funkció
- ▶ Klinikopatológiai klasszifikáció

A hypophysis és sella-tájéki daganatok 2017-es WHO beosztása

Hypophysis adenoma	Somatotrop adenoma
	Lactotrop adenoma
	Thyreotrop adenoma
	Corticotrop adenoma
	Gonadotrop adenoma
	Null-sejtes adenoma
	Plurihormonális és kettős adenomák
Hypophysis carcinoma	
Hypophysis blastoma	
A neurohypophysis daganatai	Pituicytoma
	Granuláris sejtes tumor
	Oncocytoma
	Ependymoma
Idegi eredetű tumorok	Gangliocytoma
	Neurocytoma
	Paraganglioma
	Neuroblastoma
Craniopharygeoma	Adamantinomatosus craniopharyngeoma
	Papillaris craniopharyngeoma
Mesenchymalis és stroma tumorok	Meningeoma
	Schwannoma
	Chordoma
	Hemangio-pericitoma
Hematolymphoid tumorok	
Csírasejt tumorok	Germinoma
	Embriónális carcinoma
	Choriocarcinoma
	Teratoma
Másodlagos daganatok	

Transzkripciós faktorok szerepe a hypophysis sejtek differenciálódásában



Az adenohypophysis sejtek transzkripciós faktor expresszió alapján beosztása

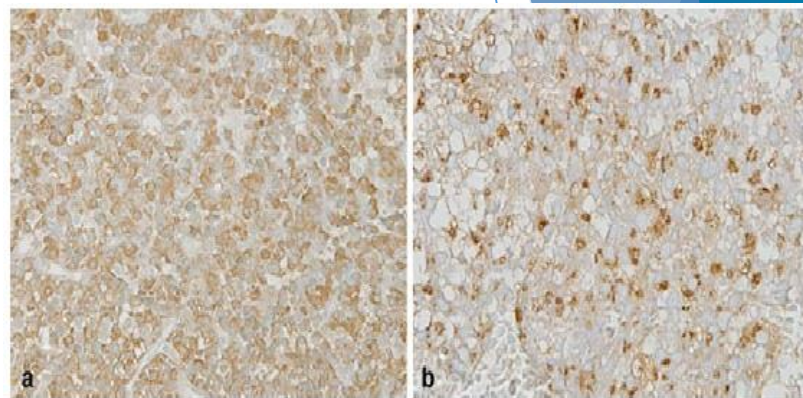
Sejtvonal	Fő transzkripciós faktorok és egyéb kofaktorok	Hypophysis sejt
Acidofil	PIT-1	Szomatotrop
	PIT-1, ER α	Laktotrop
	PIT-1, GATA-2	Thyreotrop
Gonadotrop	SF-1, GATA-2, ER α	Gonadotrop
Kortikotrop	T-PIT	Kortikotrop

PIT-1 – pituitary-specific POU class homeodomain transcription factor; Prop1 – prophet of Pit1; SF1 - steroidogenic factor 1; GATA-2: member of the GATA family of zinc-finger transcription in regulatory proteins

A GH szekretáló adenomák heterogenitása

Szövettani típusok

- ▶ Tisztán GH-termelő
 - ▶ Sűrűn granulált
 - ▶ Gyéren granulált
- ▶ Plurihormonalis adenomák
 - ▶ Mammosomatotroph
 - ▶ Kevert somatotroph-lactotroph
 - ▶ Acidophil összejt adenomák



Szövettani és radiológiai markerek

Hisztopathológiai markerek

- ▶ SSTR2/SSTR5 expresszió
- ▶ GH immunreaktivitás
- ▶ Alpha-alegység
- ▶ AIP expresszió
- ▶ Ki-67 index
- ▶ P21 expresszió
- ▶ miR-34a

Radiológiai jelek

- ▶ Tumor mérete
- ▶ Invazivitás
- ▶ Supra-, parasellaris, ventrális vagy dorsalis terjedés
- ▶ Tumor alakja
- ▶ Hypointenzitás a T2 MR-n

Gadelha M *et al.* *Trends Endocrinol Metab* 2013;24:238-246;
Gatto F *et al.* *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E66-E71;
Dénes J *et al.* *PLoS One* 2015;10:e0117107

Klinikai és laboratóriumi jelek

Klinikum

- ▶ Életkor
- ▶ Nem
- ▶ A betegség fennállásának időtartama

Labor

- ▶ GH szint a diagnózis idején
- ▶ IGF-I szint a diagnózis idején
- ▶ IGF-I a követés során
- ▶ prolactin
- ▶ Acut octreotid teszt
- ▶ Acut pasireotid teszt

Gadelha M *et al.* *Trends Endocrinol Metab* 2013;24:238-246;
Gatto F *et al.* *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E66-E71;

Az első generációs SRL választ előre jelző biomarkerek

- ▶ Mérsékelten emelkedett GH és IGF-I a kezelés előtt
- ▶ Magas SSTR2 expresszió
- ▶ Sűrű granuláció
- ▶ Magas AIP expresszió
- ▶ T2 MR-n hypointenz adenoma

Gadelha M *et al.* *Trends Endocrinol Metab* 2013;24:238-246

Wildemberg LE *et al.* *J Endocrinol Invest* 2013;36:38-43

Kasuki L *et al.* *Endocr Relat Cancer* 2012;19:L25-L29

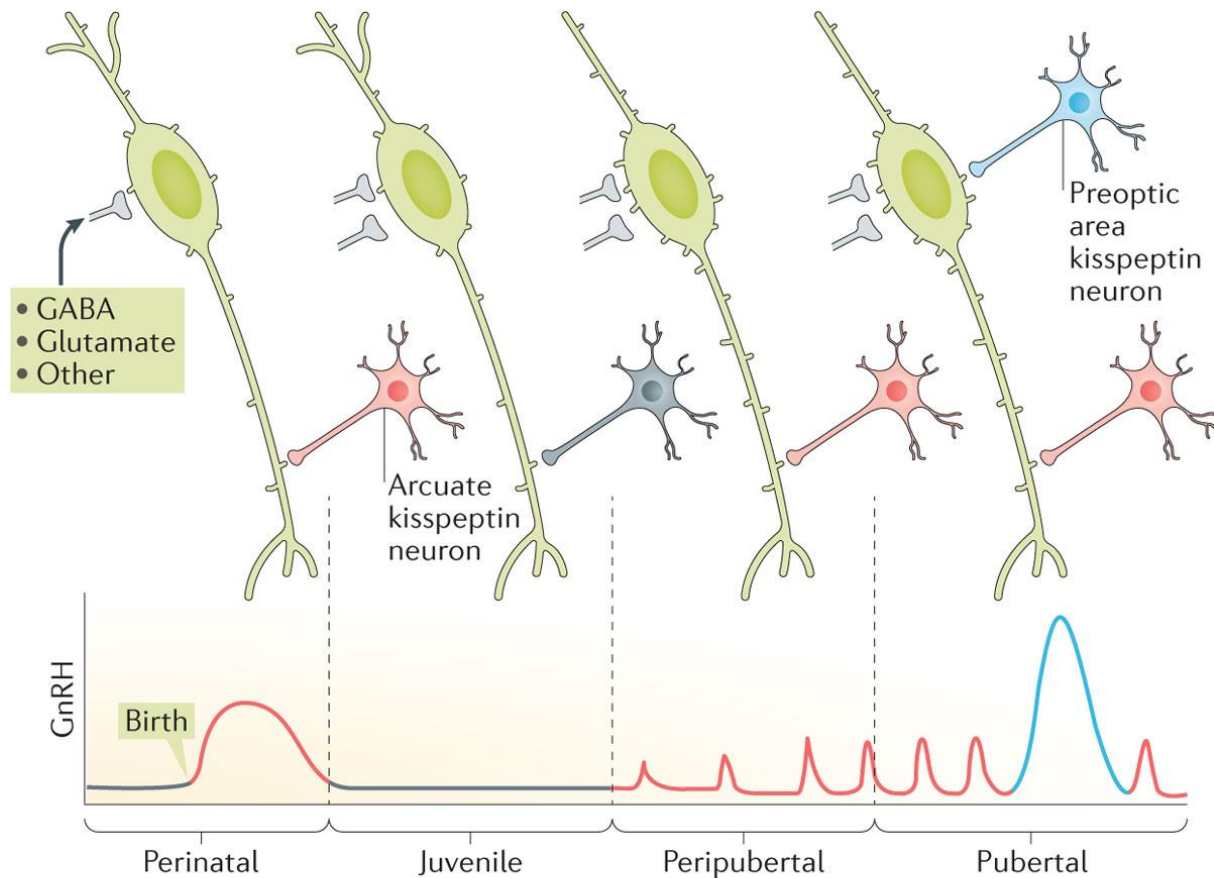
A pasireotid hatékonyságát jelző biomarkerek

Vizsgált	Első generációs SRL N=39	Pasireotid N=11
Életkor		
Nem	Idősebb kor	Magas SSTR5 expresszió
Tumor mérete	Magas SSTR2a expresszió	Gyér granuláció
Sinus cavernosus invázió	Magas AIP expresszió	
GH és IGF-I a diagnóziskor		
GH és IGF-I a műtét után		
SSTR2a, SSTR3, SSTR5		
AIP		
Ki-67		
Adenoma szubtypus		

Hypophysis adenomák - összefoglalás

- ▶ Gyakoribb probléma, mint korábban gondoltuk
- ▶ Új klinikopathológiai klasszifikáció, amely a tumorsejtek eredetén alapul
- ▶ Terjed a biomarkerek alkalmazása a „próba-szerencse” módszer helyett az individualizált kezelés meghatározásában
- ▶ A terápiában elérhetővé vált a pasireotid

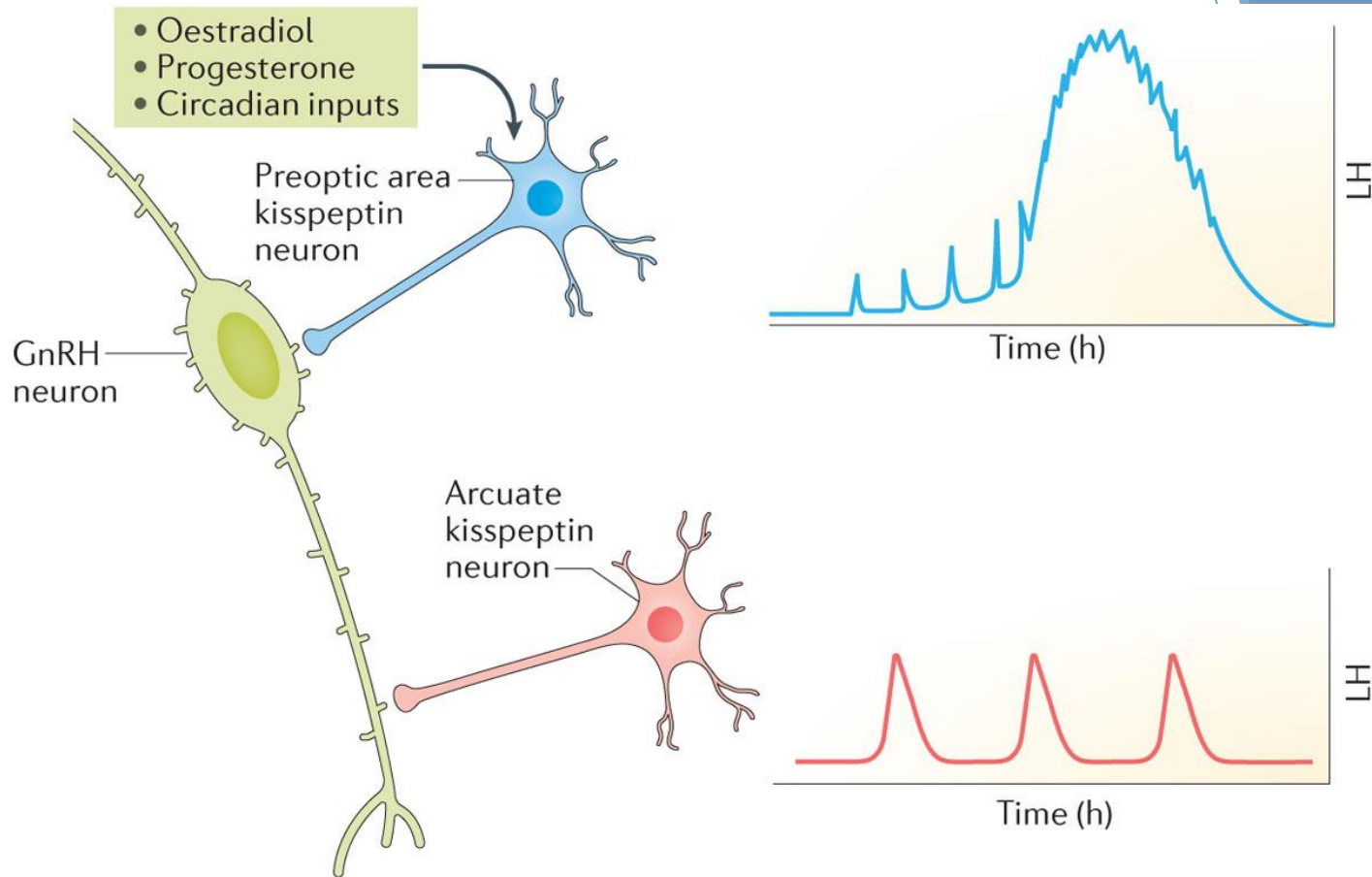
A GnRH neuron hálózat fejlődése a születés után



Nature Reviews | Endocrinology

Herbison, A. E. (2016) Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons
Nat. Rev. Endocrinol. doi:10.1038/nrendo.2016.70

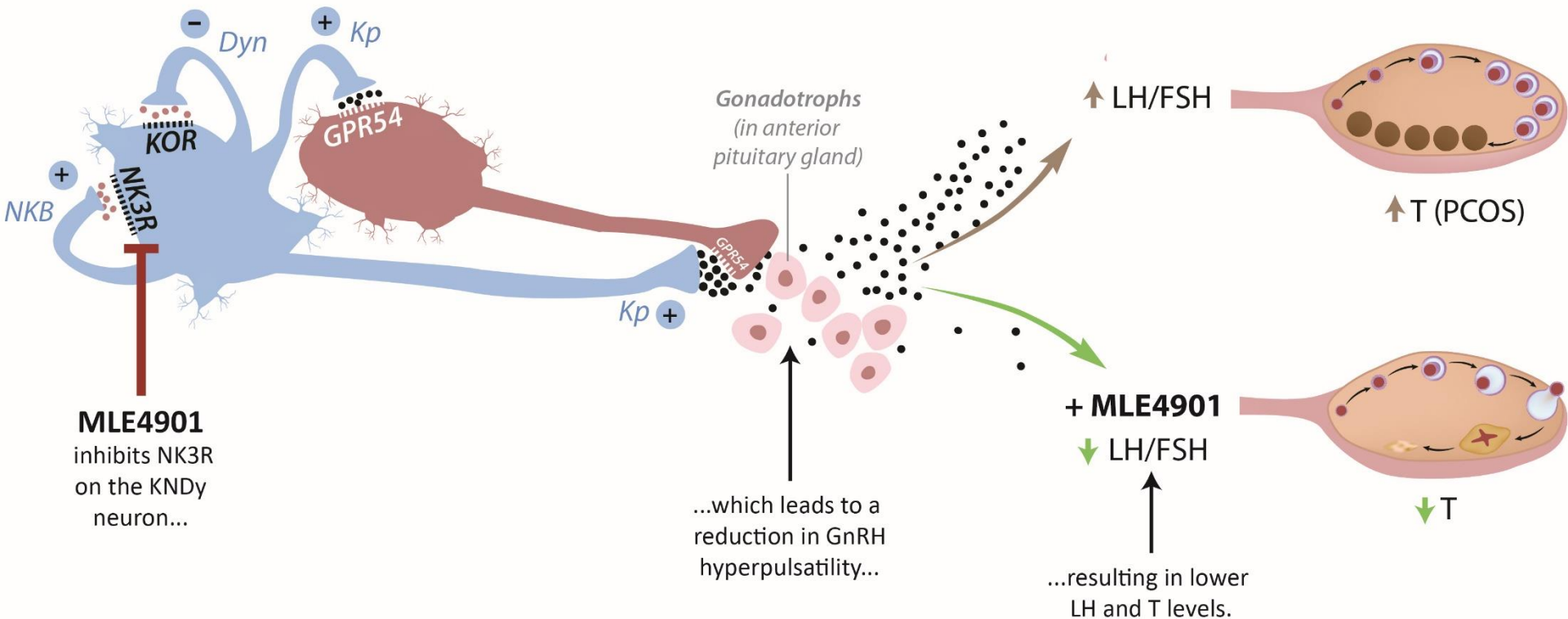
A GnRH neuron kisspeptin neuron általi szabályozása



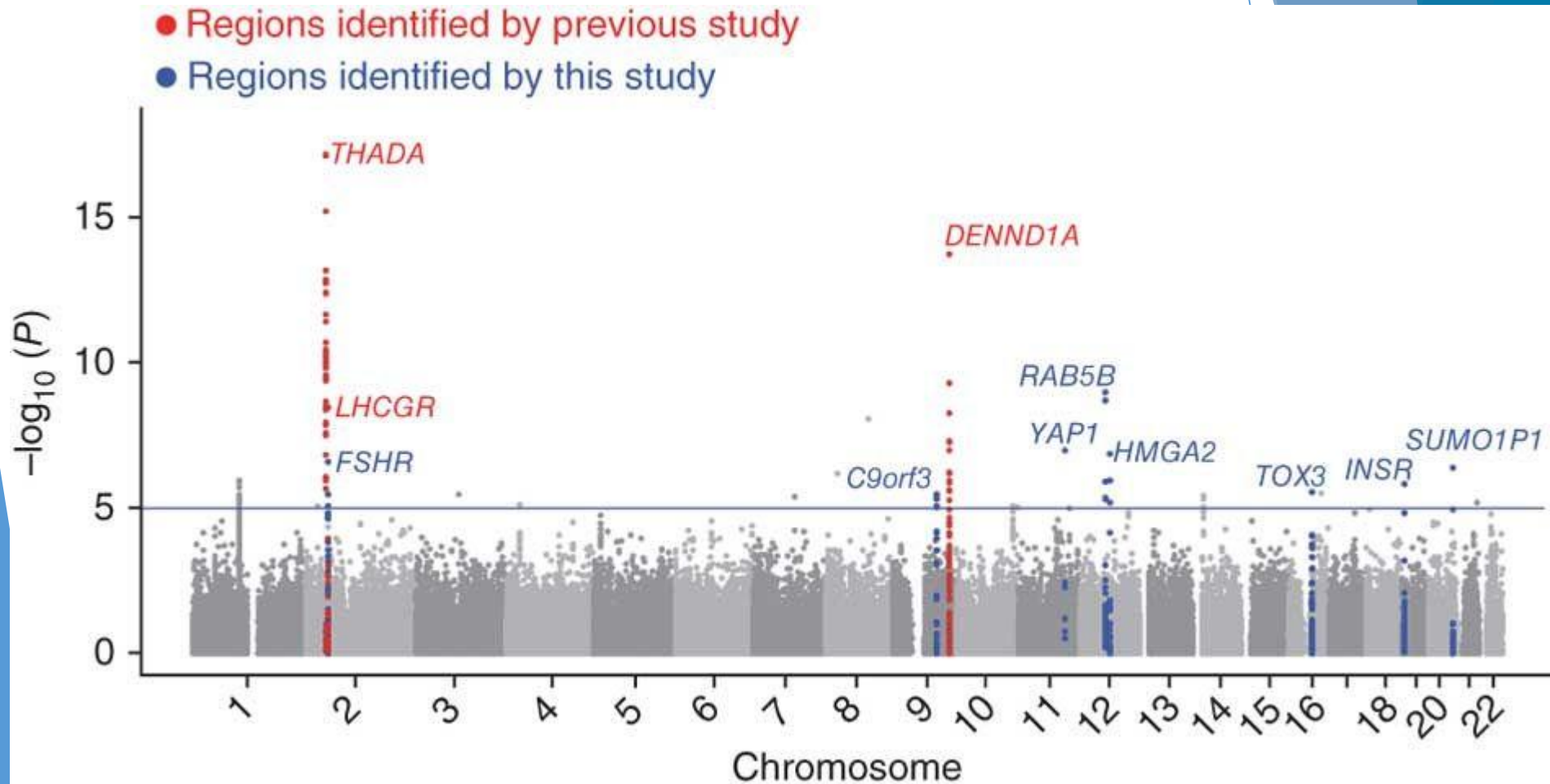
Nature Reviews | Endocrinology

KNDy neuron (in hypothalamus)

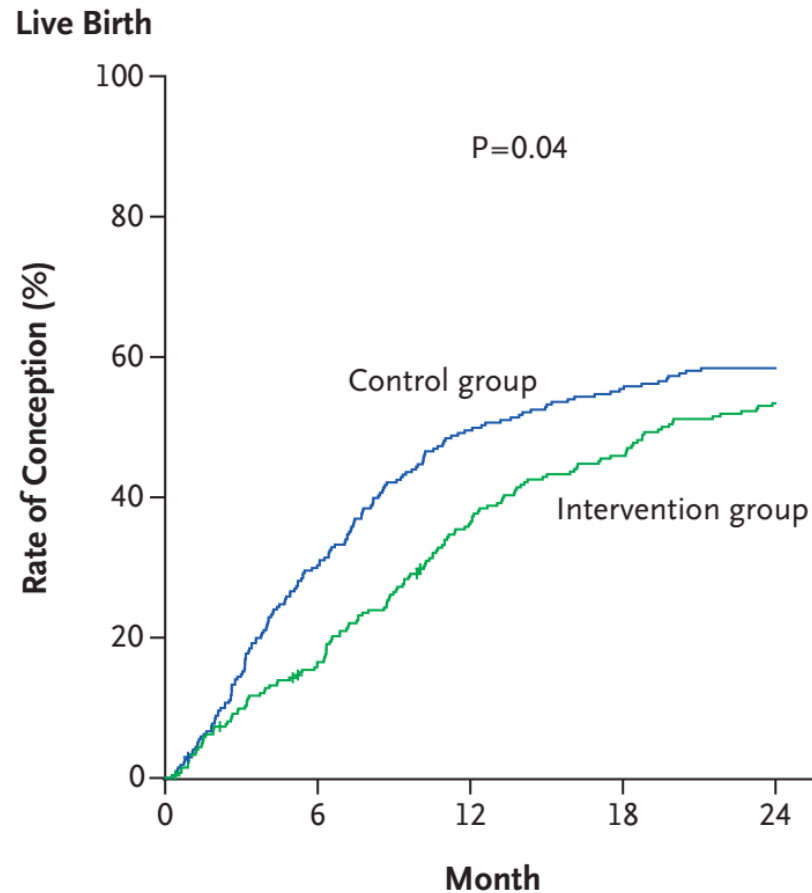
GnRH neuron (in hypothalamus)

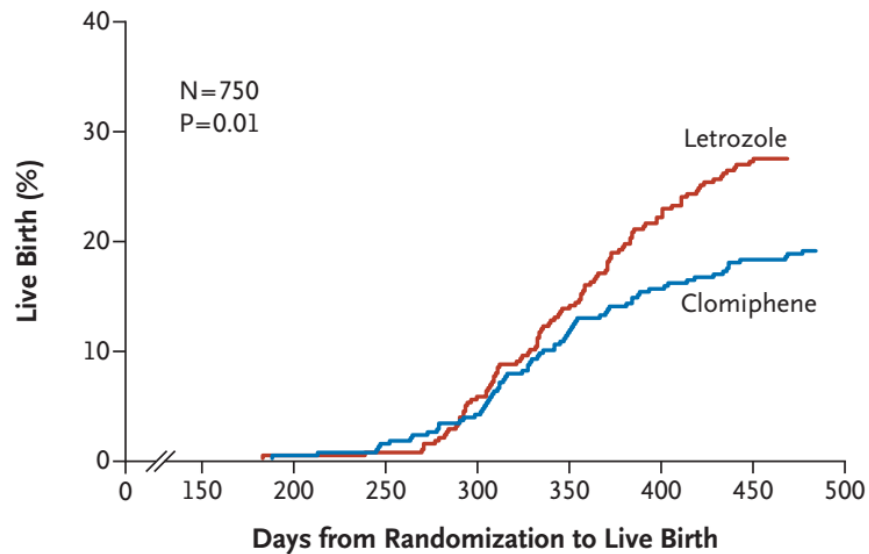
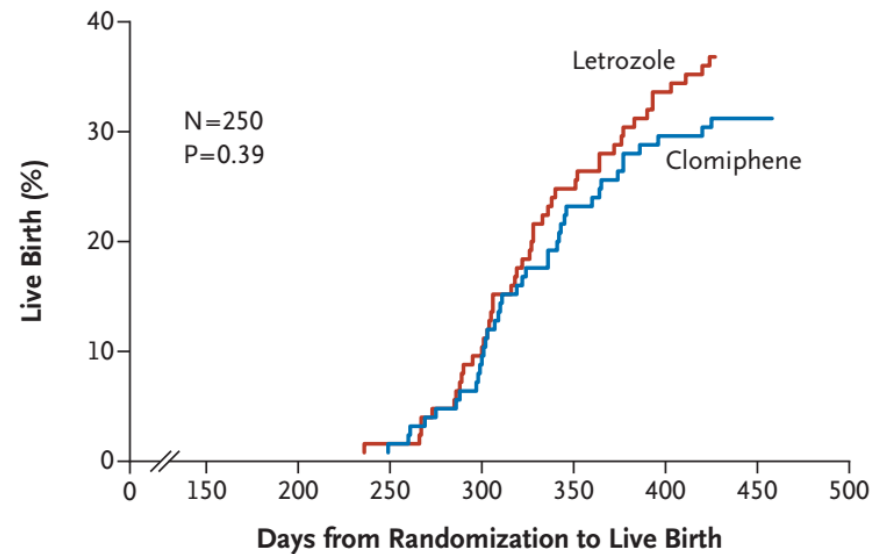
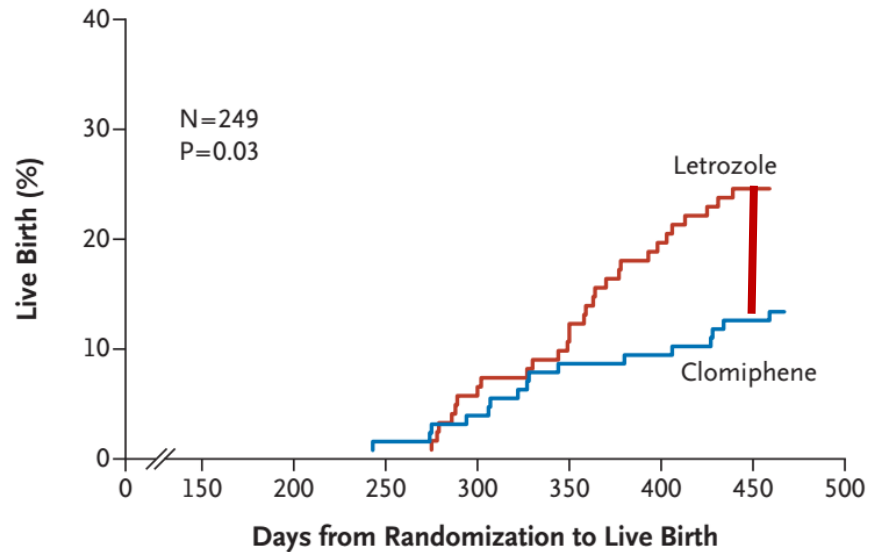
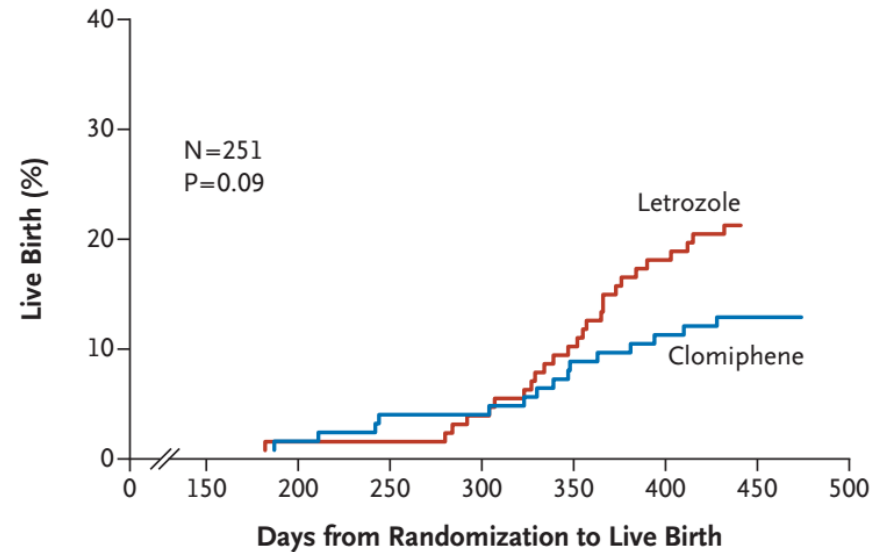


A PCOS-ra hajlamosító gének azonosítása



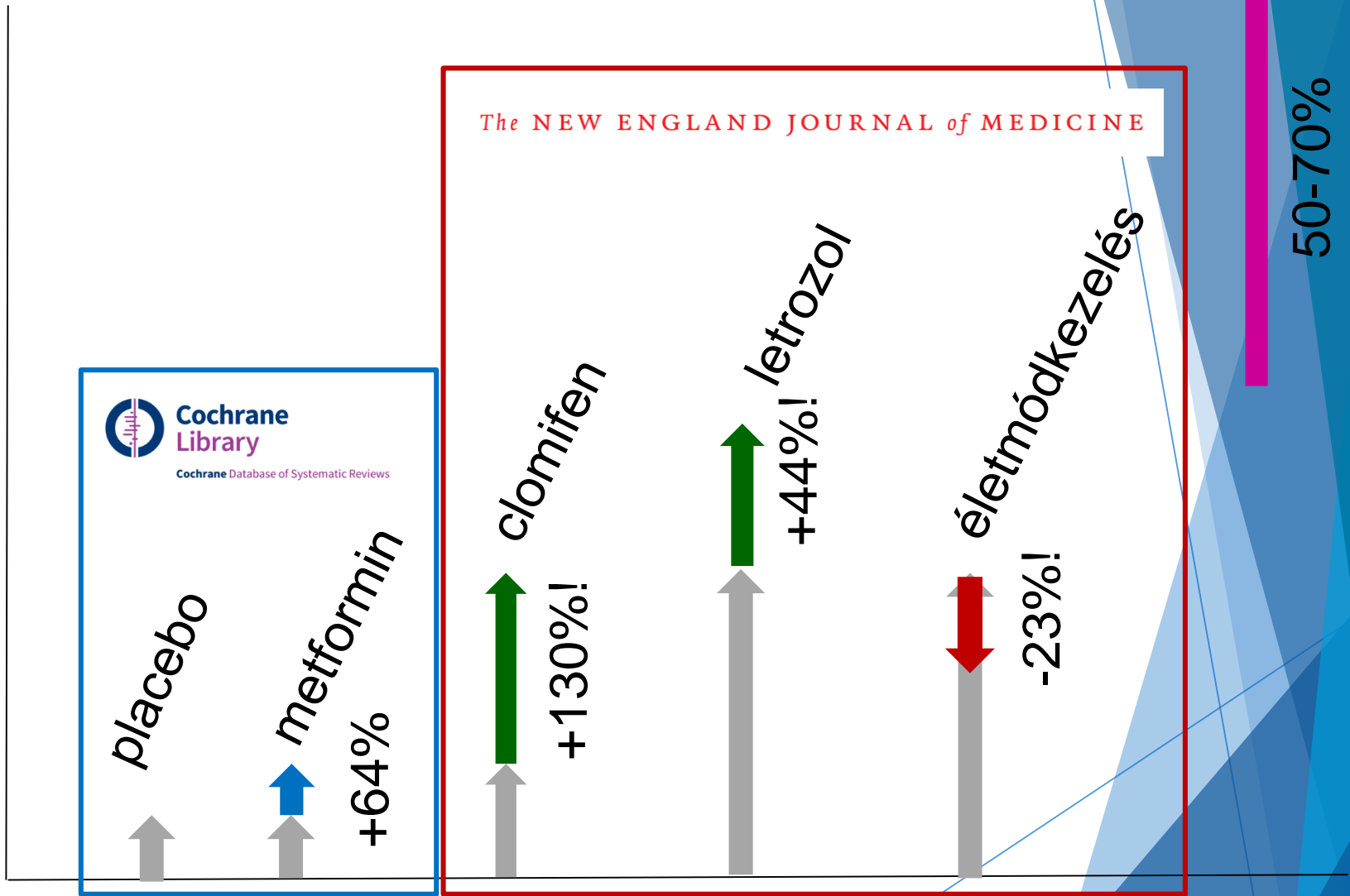
Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women



A All Patients**B BMI, ≤ 30.3** **C BMI, >30.3 to ≤ 39.4** **D BMI, >39.4** 

A módszerek hatása az élveszületésre

Élveszületési arány



Mi újság a PCOS területén?

- ▶ Pathomechanizmus: kisspeptin neuronok szerepe
- ▶ Genetika: hajlamosító gének azonosítása
- ▶ Kezelés: Klinikai vizsgálatok neurokinin receptor gátlóval
- ▶ Infertilitás kezelése: letrozol
- ▶ Az életmódi kezelés nem bizonyult hatékonynak az infertilitás vonatkozásában