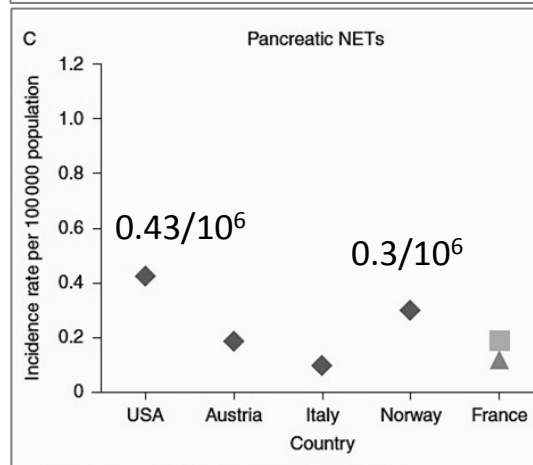
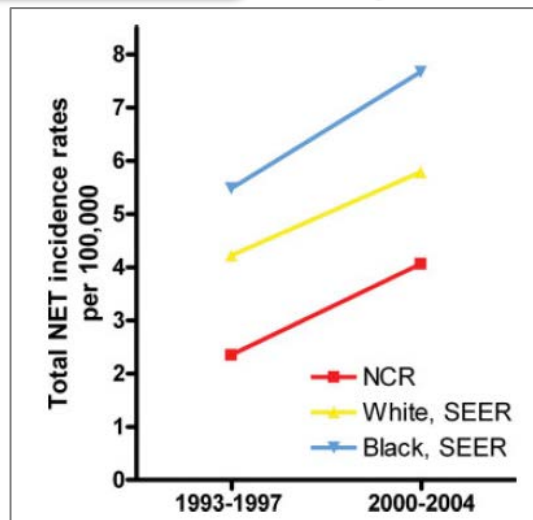
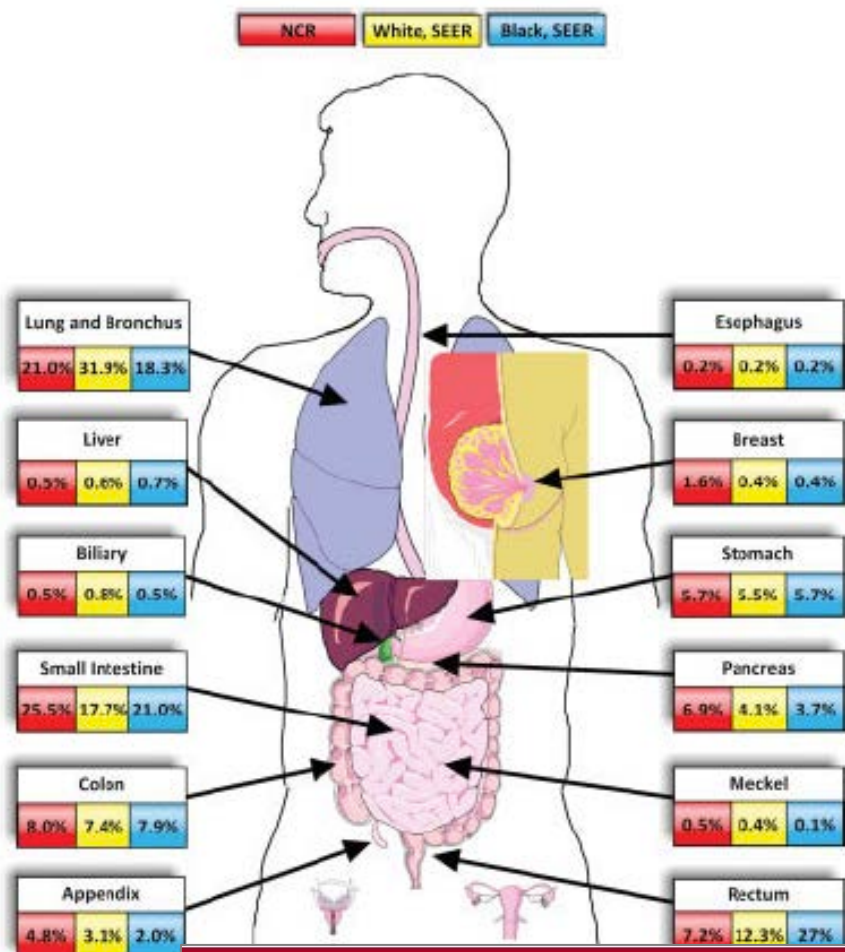


DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS





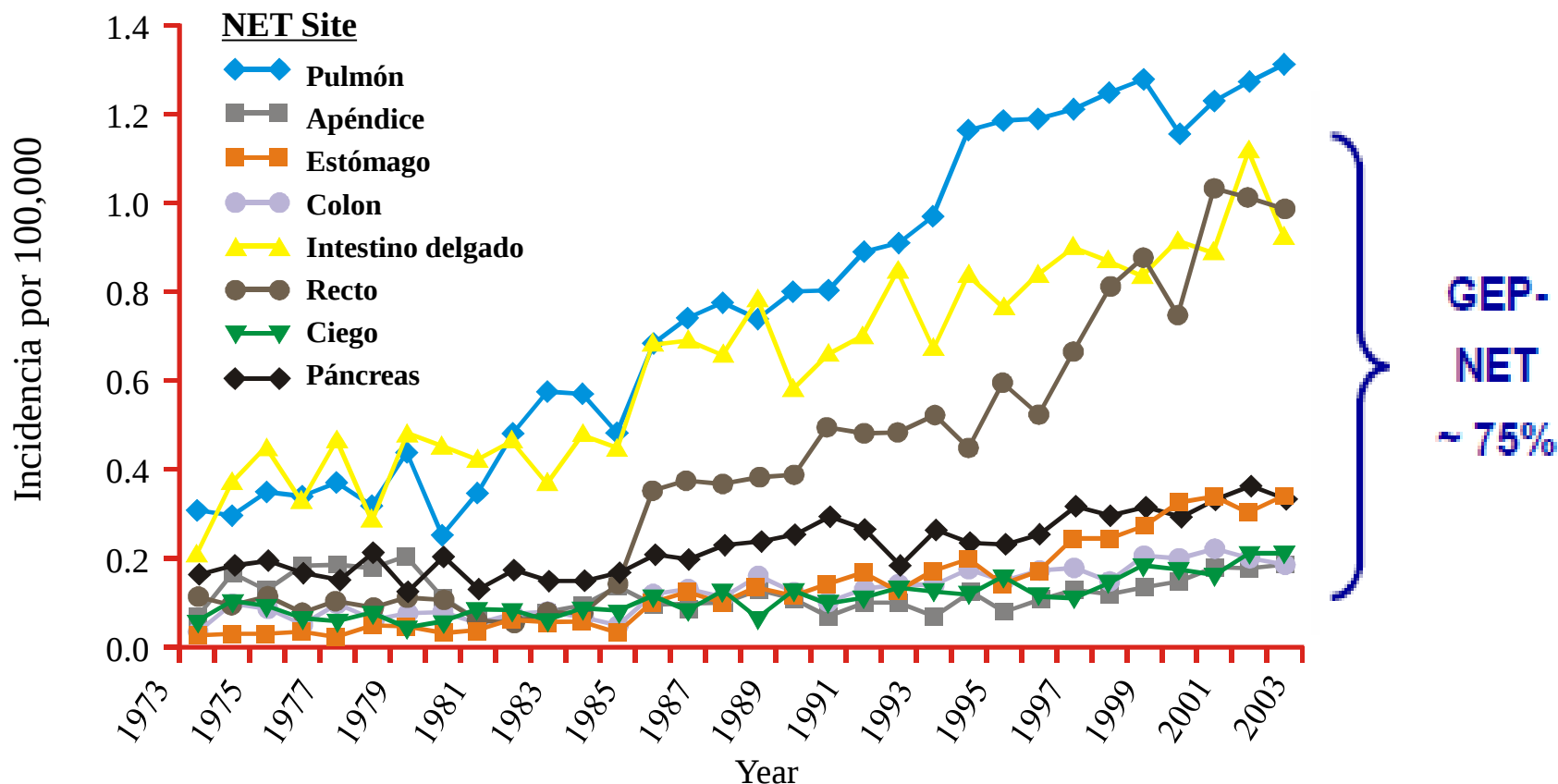
13th Annual Conference of the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), Barcelona, Spain, 9-11 March 2016



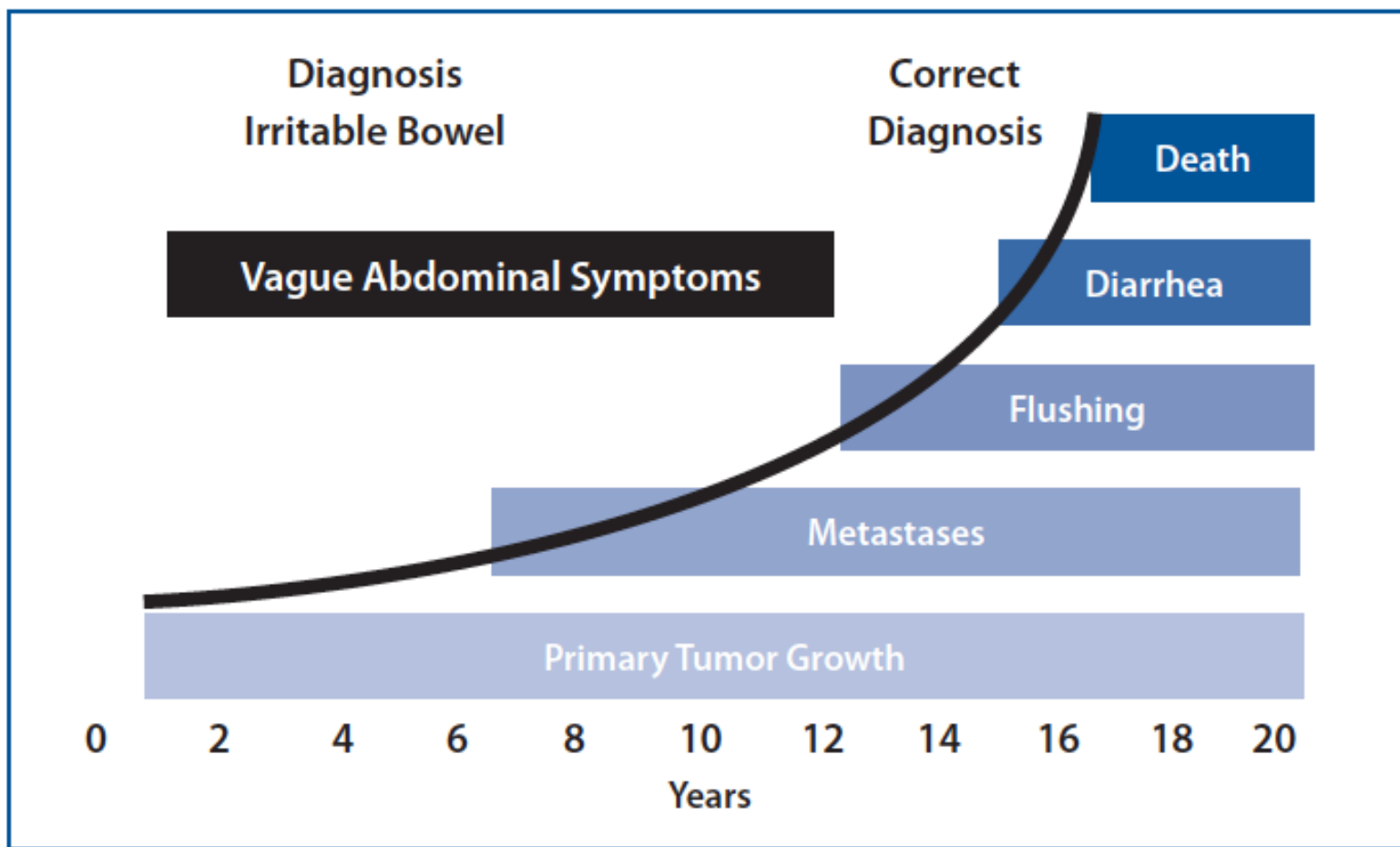
**Therapeutic strategies in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NEN):
results from the National Neuroendocrine Cancer Registry of Spain (R-GETNE)**

2487 pacientes

Evolución del nº de Casos de TNE

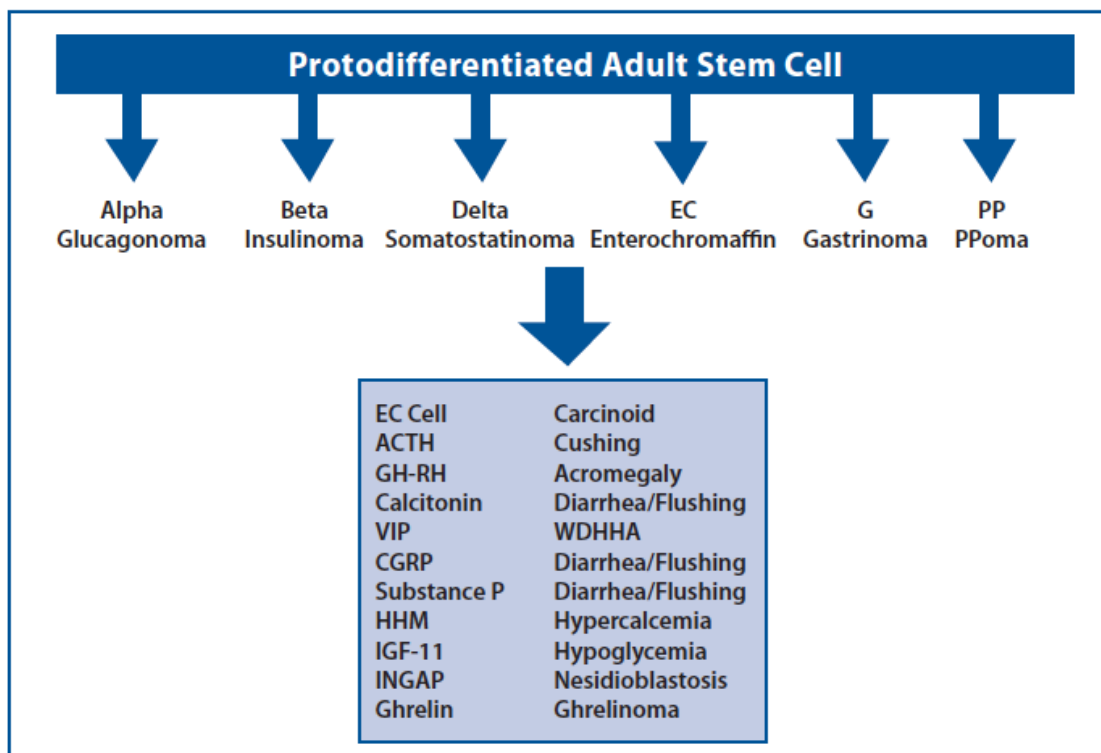


Demora diagnóstica media: 5 años

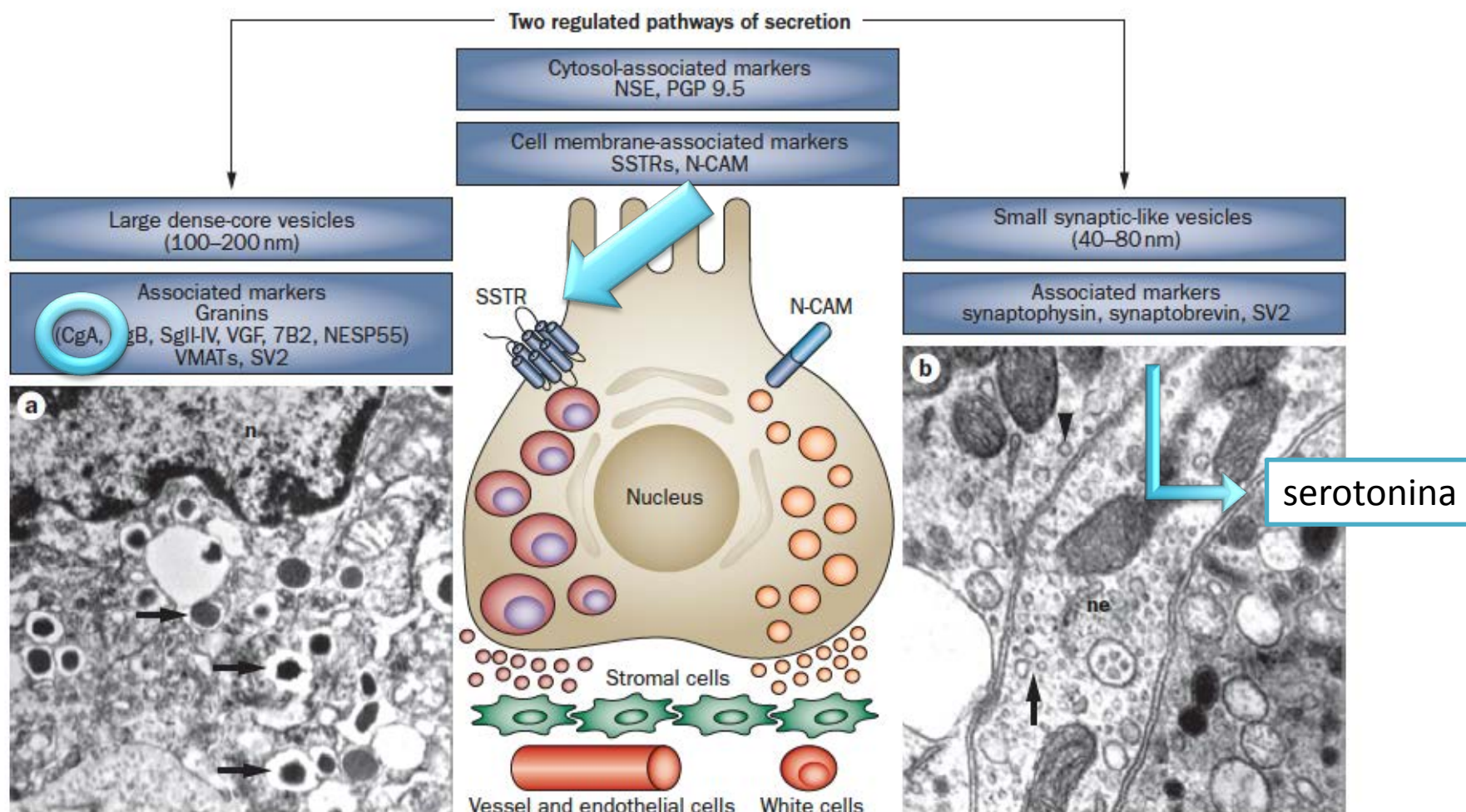


SÍNTOMAS DE PRESENTACIÓN

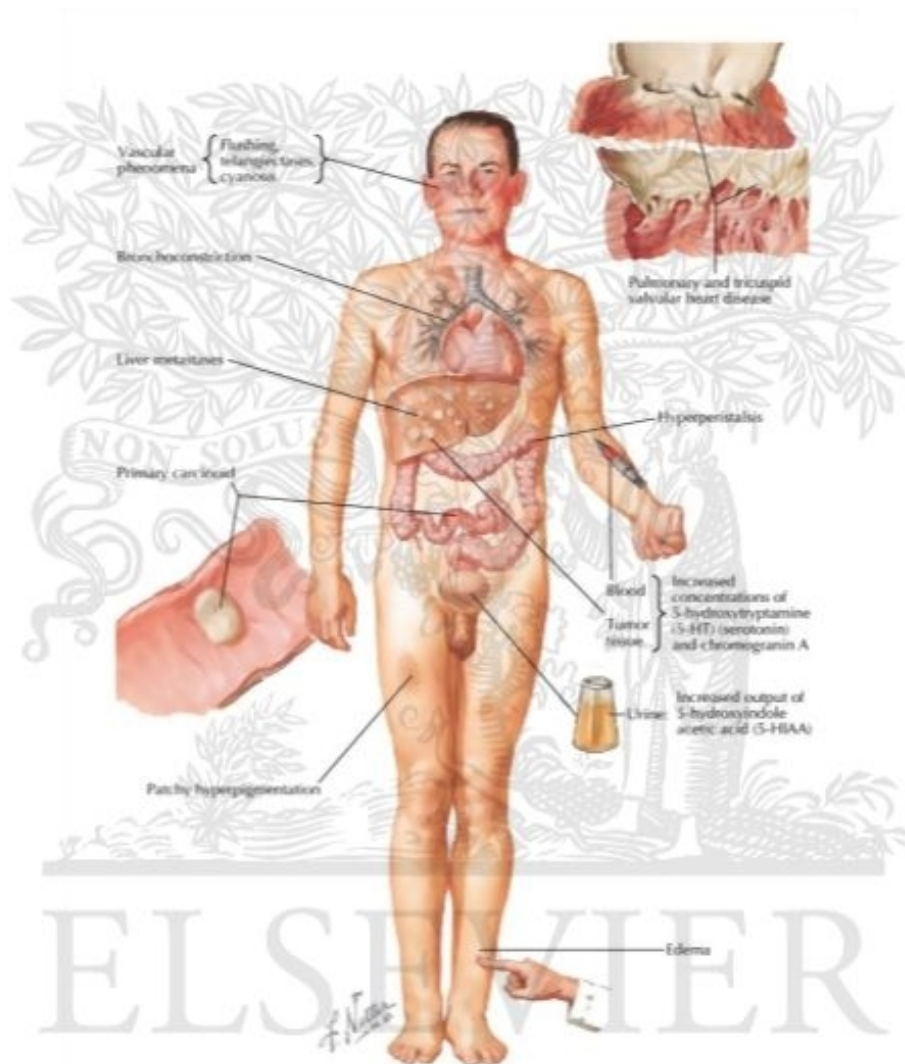
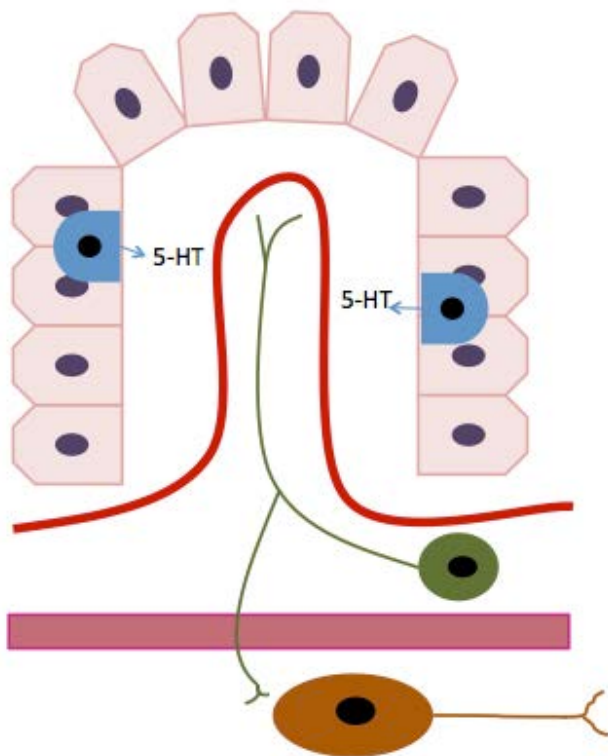
- **Derivados de la ocupación de espacio por el tumor**
 - muy diversos por su variada localización anatómica
- **Derivados de la producción de hormonas**
 - muy diversos en función de la hormona que secreten



CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS NEUROENDOCRINAS



SIGNOS Y SÍNTOMAS



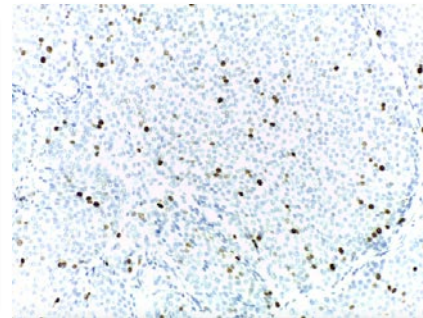
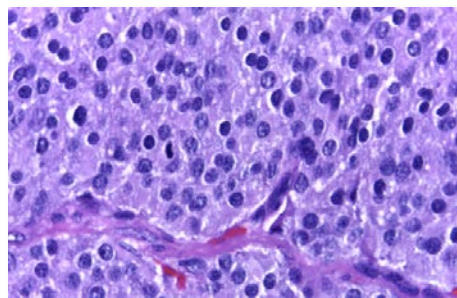


Tumor	Symptoms or signs	Medical Management
Insulinoma	Hypoglycemia with confusion, nausea, diaphoresis, weakness; possible loss of consciousness	Frequent small meals, dextrose, diazoxide, everolimus
Glucagonoma	Rash (necrotizing migratory erythema), cachexia, diabetes, deep venous thrombosis	Somatostatin analogues
VIPoma	Profound secretory diarrhea, electrolyte disturbances	Somatostatin analogues
Gastrinoma	Acid hypersecretion resulting in refractory peptic ulcer disease, abdominal pain, and diarrhea	Proton pump inhibitors, somatostatin analogues
Nonfunctioning	Typically diagnosed incidentally or with symptoms of mass effect	Local or systemic therapy, as clinical scenario dictates

CLASIFICACIÓN

GRADO DE DIFERENCIACIÓN

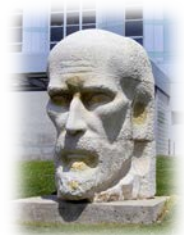
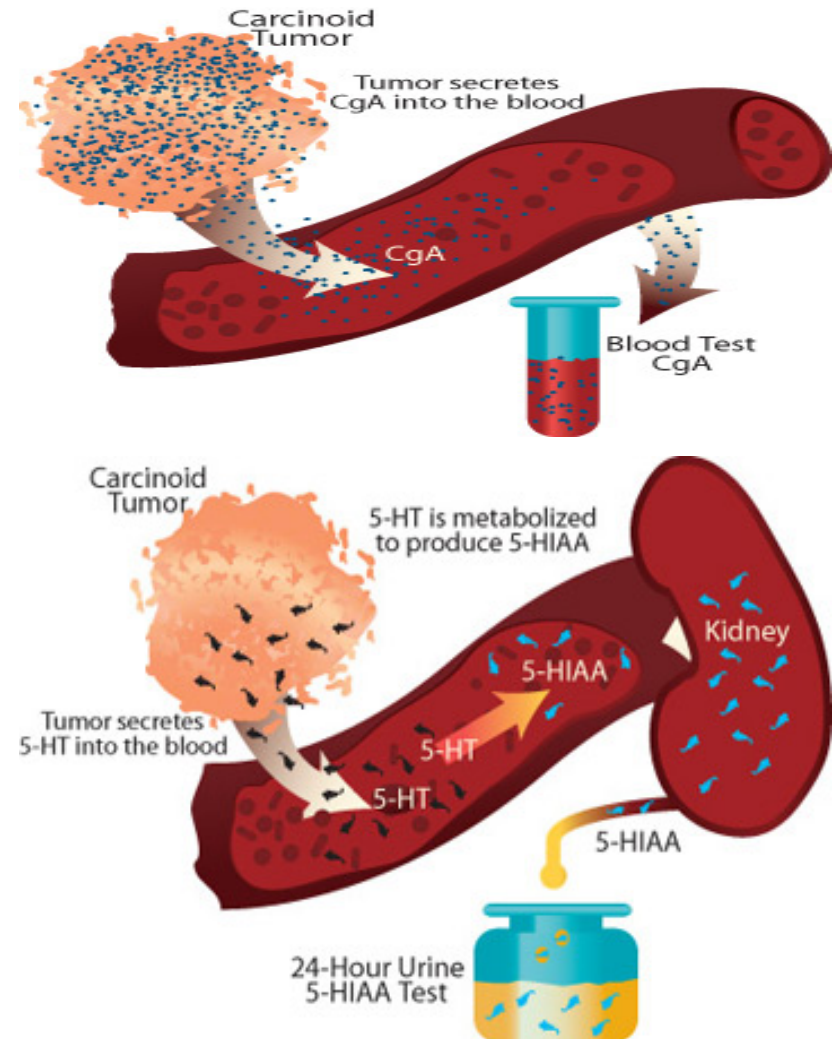
ENETS/WHO 2010



Diferenciación	Grado	Índice Mitótico	Ki67 índice	ENETS; WHO
Bien Diferenciado	Bajo Grado (G1)	<2 por 10 CGA	≤ 2%	Tumor Neuroendocrino; Grado 1
	Intermedio (G2)	2-20 por 10 CGA	3-20%	Tumor Neuroendocrino; Grado 2
Pobremente Diferenciado	Alto Grado (G3)	>20 por 10 CGA	> 20%	Carcinoma Neuroendocrino; Grado 3; Célula Pequeña
				Carcinoma Neuroendocrino; Grado 3; Célula Grande

PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO HABITUALES

- Analítica
- Cromogranina A
- 5-HIAA
- TAC
- Octreoscan
- Resonancia Magnética
- PET-TAC





EN QUÉ NOS BASAMOS PARA ELEGIR EL MEJOR TRATAMIENTO ...



LOCALIZACIÓN
TUMOR PRIMARIO

PULMÓN / TIMO

TRACTO GASTROINTESTINAL

PÁNCREAS

OTROS:

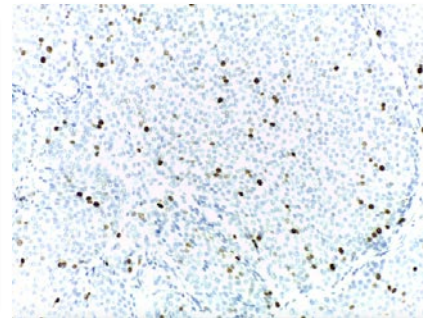
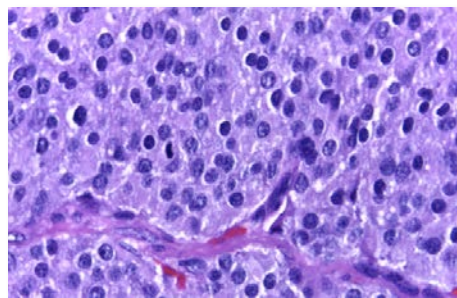
- CMT
- Paraganglioma
- Médula adrenal
- Origen desconocido



CLASIFICACIÓN

GRADO DE DIFERENCIACIÓN

ENETS/WHO 2010



Diferenciación	Grado	Índice Mitótico	Ki67 índice	ENETS; WHO
Bien Diferenciado	Bajo Grado (G1)	<2 por 10 CGA	≤ 2%	Tumor Neuroendocrino; Grado 1
	Intermedio (G2)	2-20 por 10 CGA	3-20%	Tumor Neuroendocrino; Grado 2
Pobremente Diferenciado	Alto Grado (G3)	>20 por 10 CGA	> 20%	Carcinoma Neuroendocrino; Grado 3; Célula Pequeña
				Carcinoma Neuroendocrino; Grado 3; Célula Grande

TIPOS DE TRATAMIENTO

WATCH AND WAIT

CIRUGÍA

**TERAPIAS
DIRIGIDAS AL
HÍGADO**

**ANÁLOGOS DE
SOMATOSTATINA**

RADIONÚCLIDOS



INTERFERÓN

**DIANAS
TERAPÉUTICAS**

QUIMIOTERAPIA

OBJETIVOS

**PROLONGAR LA
SUPERVIVENCIA**

**CONTROL DE
SÍNTOMAS**

**CONTROL
CRECIMIENTO
TUMORAL**

**EVITAR
COMPLICACIONES**

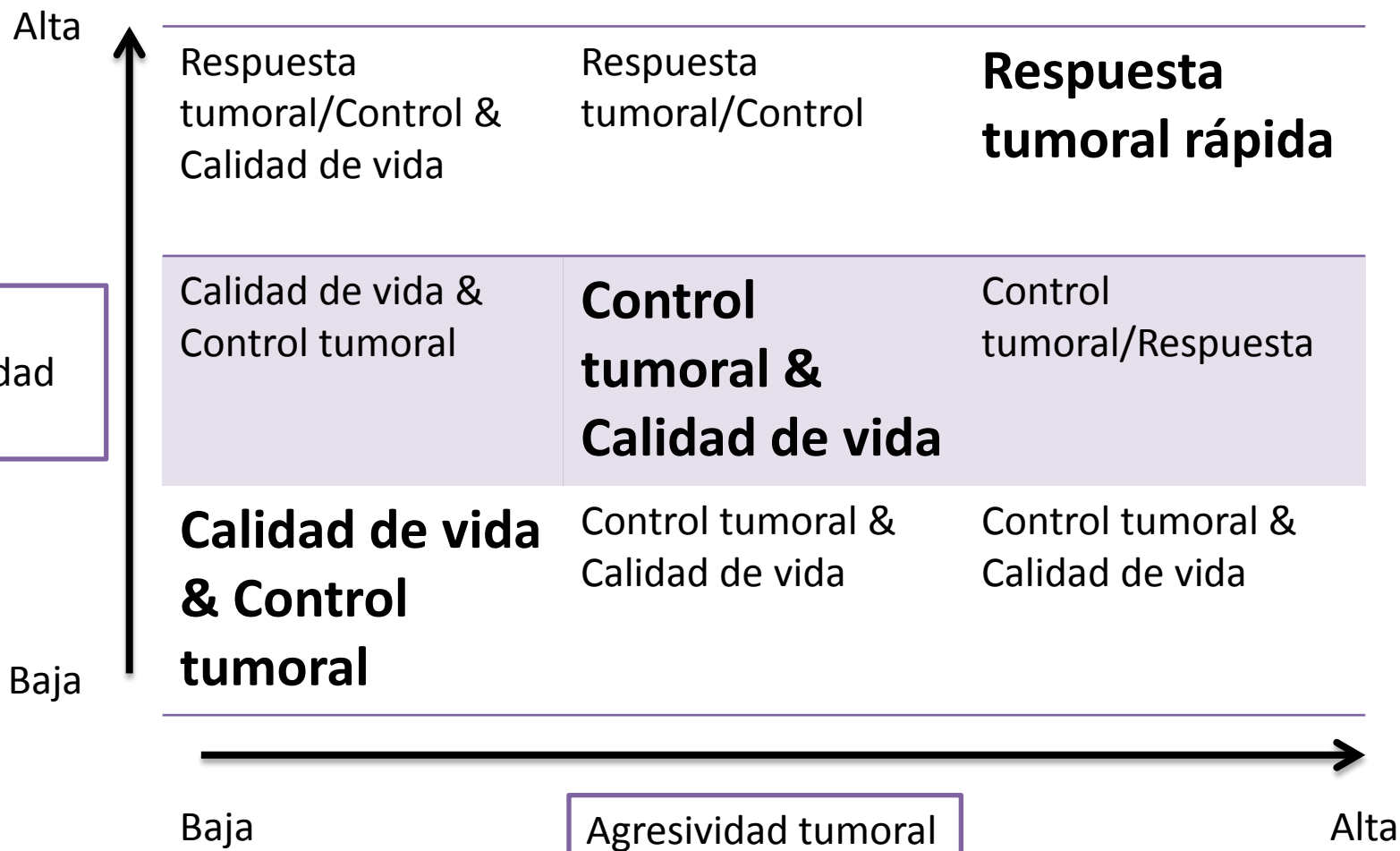
**MANTENER/MEJORA
R CALIDAD DE VIDA**

**VENTANA
OPORTUNIDAD
TERAPÉUTICA**

**ENTORNO
PERSONAL/SOCIAL/
LABORAL**



OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO



CIRUGÍA



RESECCIÓN ONCOLÓGICA RADICAL



Resección limitada



Seguimiento

G1, G2, asintomático, < 2cm, SIN invasión de estructuras adyacentes, factores del paciente, neoplasia endocrina múltiple, condiciones favorables para preservar la función del órgano

No hay datos sobre el tratamiento adyuvante

OTHER LOCOREGIONAL TREATMENTS

Quimioembolización/Radiofrecuencia

Teniendo en cuenta:

- Factores individuales (tamaño, número de lesiones, localización, vascularización)
- Experiencia del radiólogo vascular

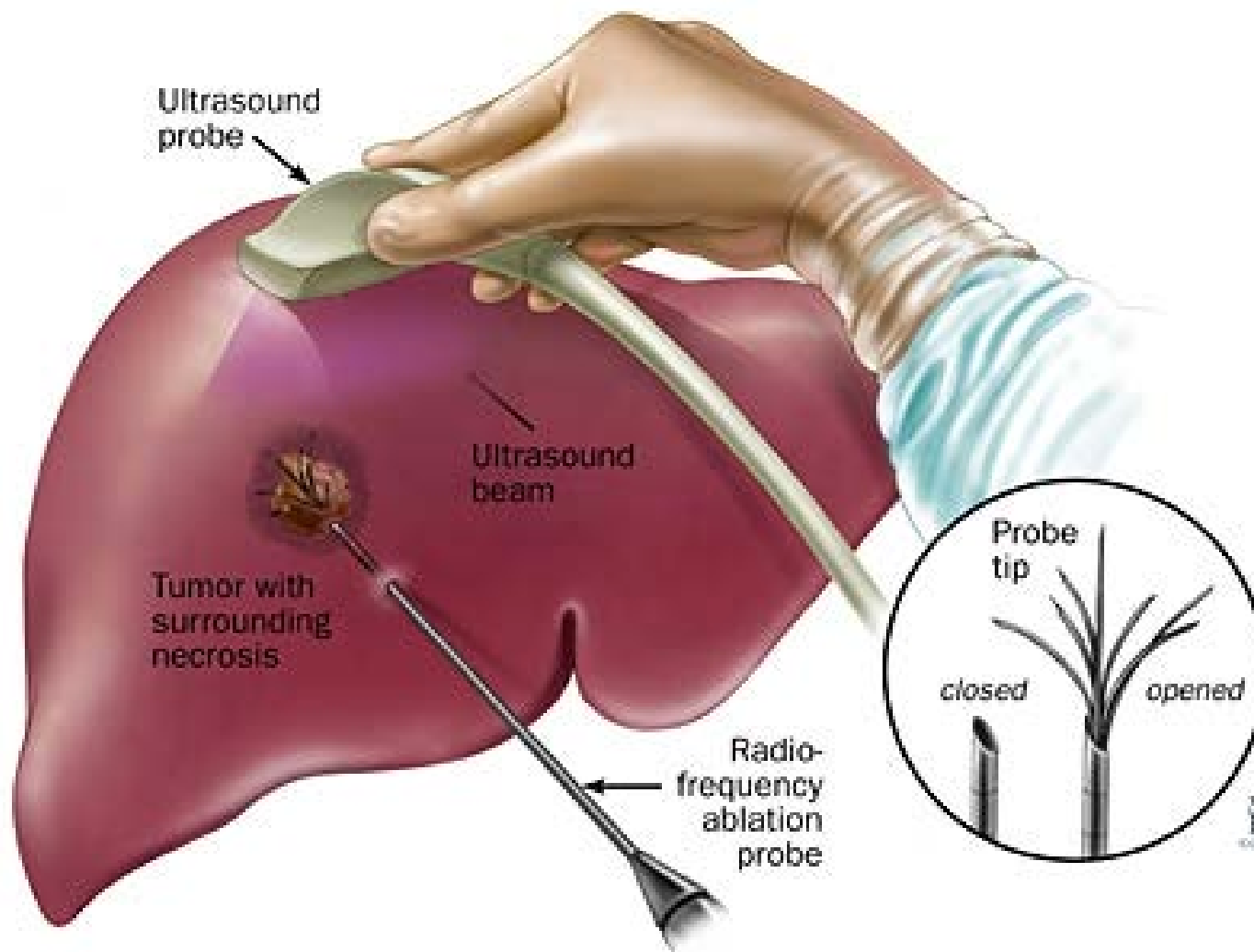
Cirugía citoreductora

Teniendo en cuenta:

- Tumores con sintomatología no controlada
- Síntomas relacionados con el efecto de masa del tumor
- Asintomáticos (?) 

100% R0

RADIOABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

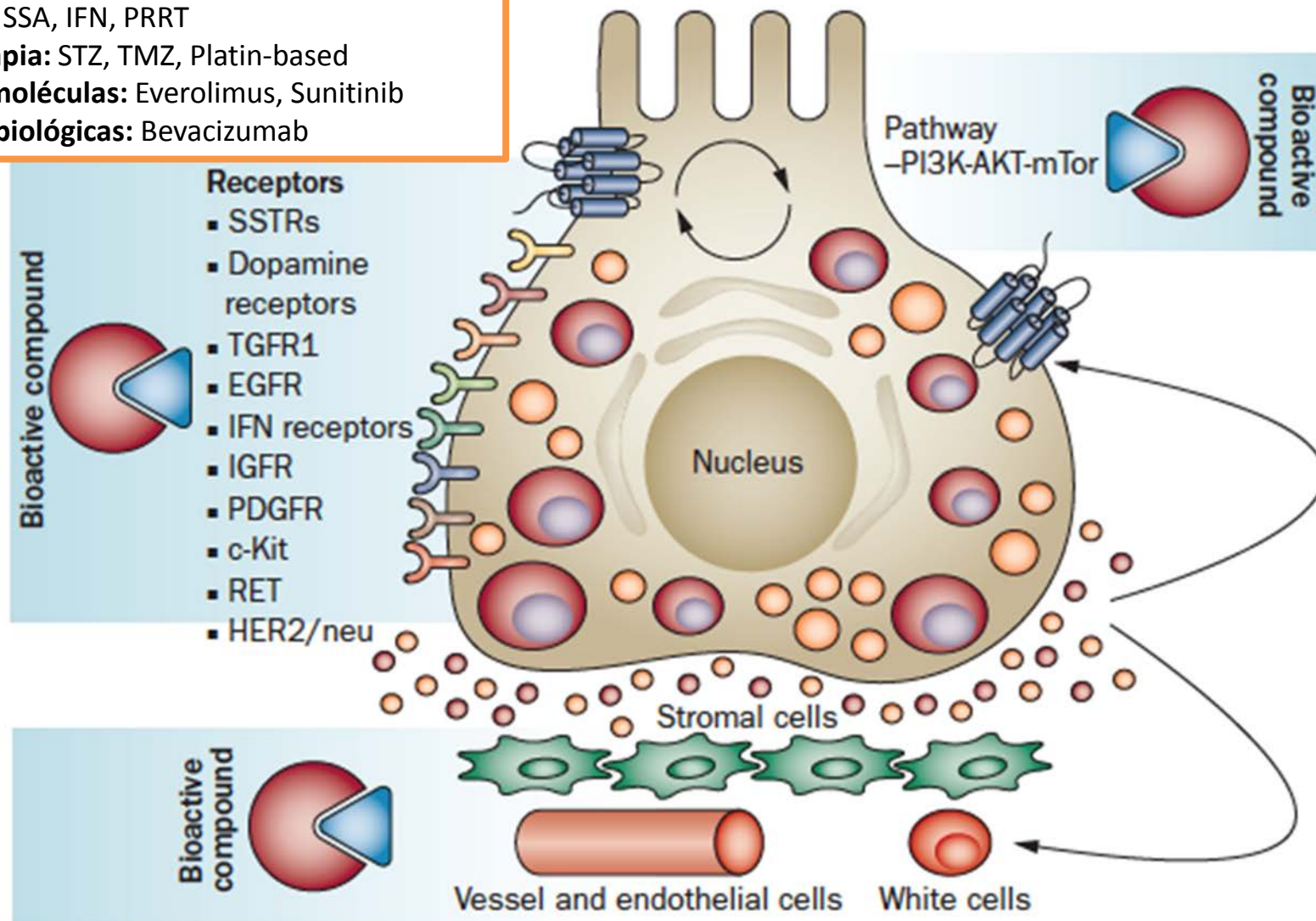


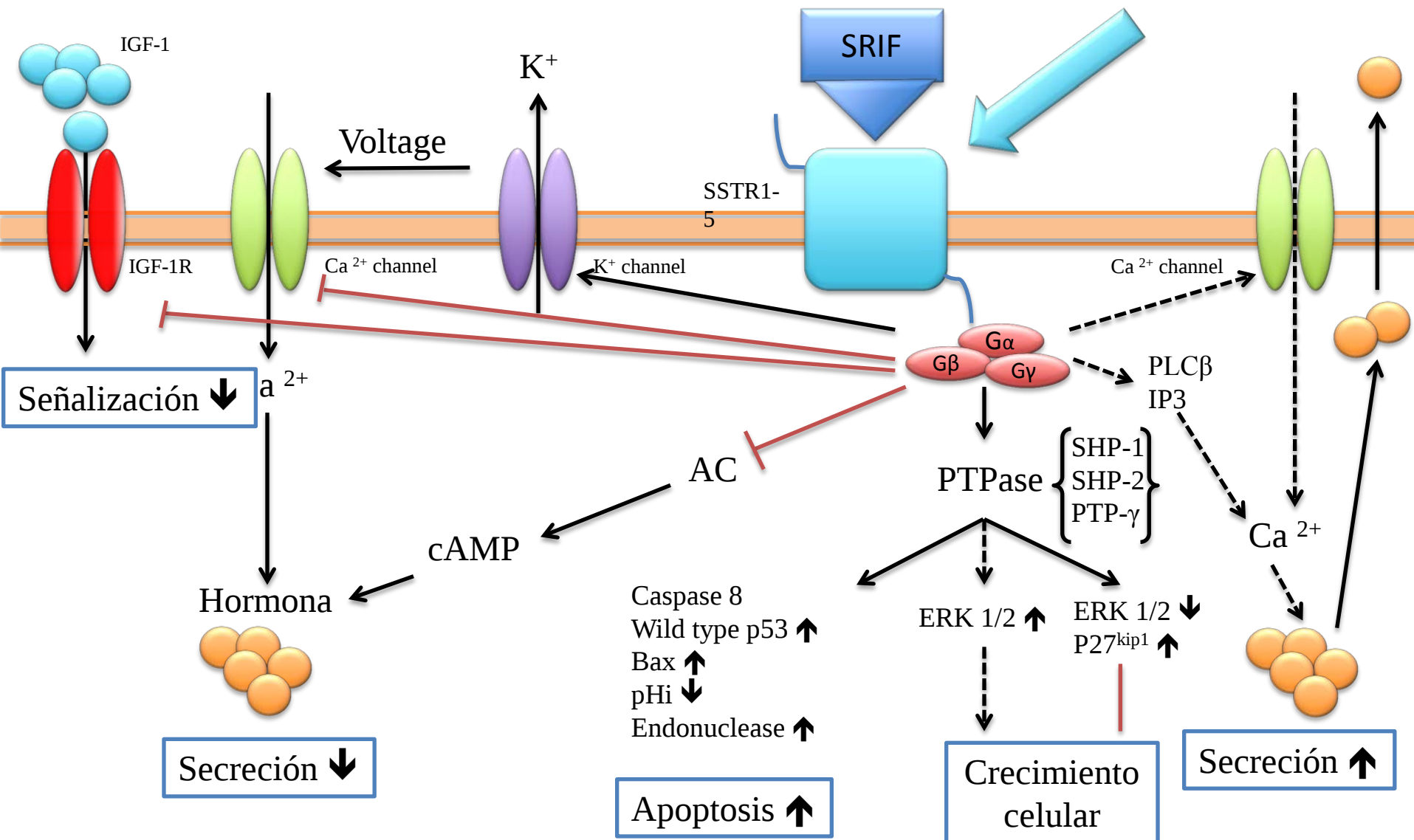
Bioterapia: SSA, IFN, PRRT

Quimioterapia: STZ, TMZ, Platin-based

Pequeñas moléculas: Everolimus, Sunitinib

Moléculas biológicas: Bevacizumab





ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA

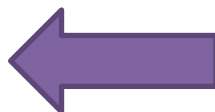
ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA



TRATAMIENTO SINTOMÁTICO



CONTROL CRECIMIENTO TUMORAL

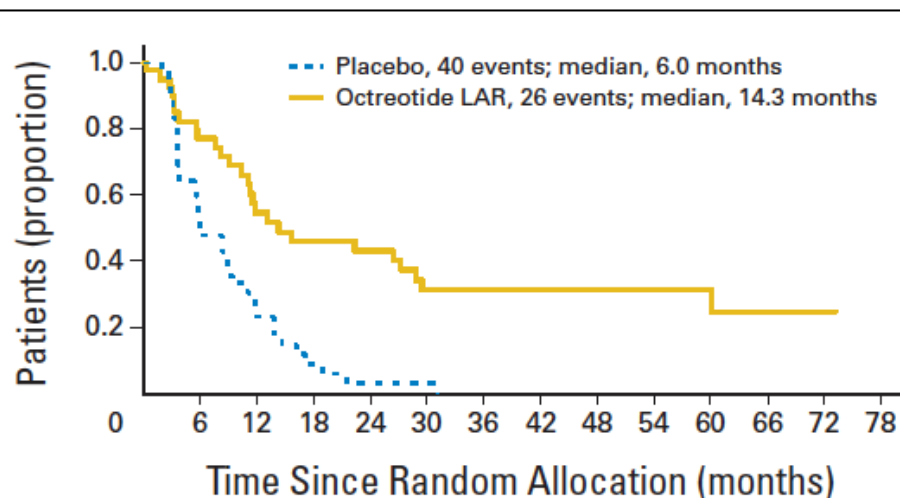


ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA



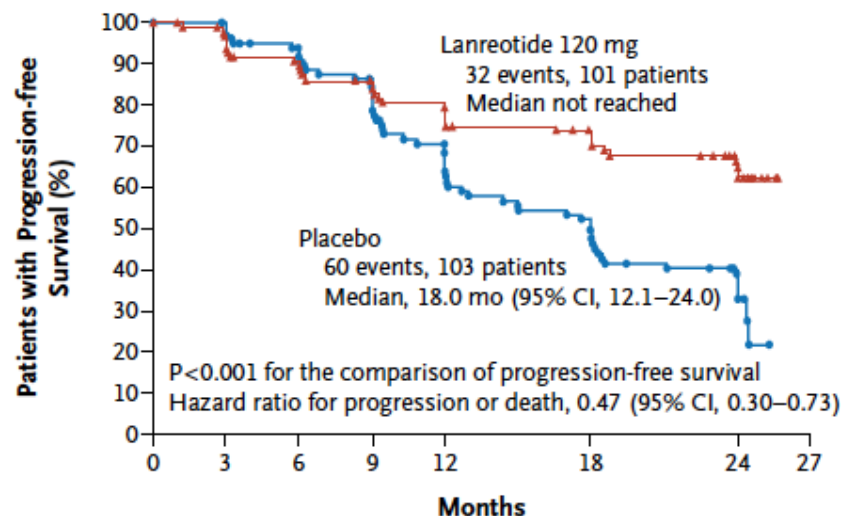
PROMID STUDY

mTTP= 14.3 (O) vs 6.0m (P) (HR0,34; $p<0.001$)



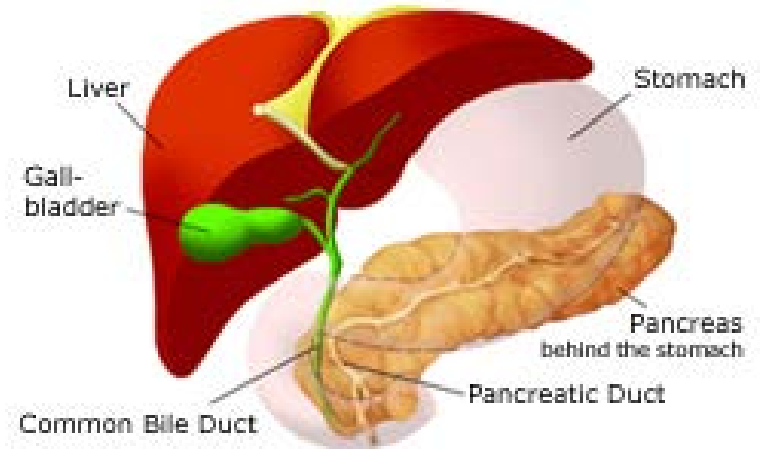
CLARINET STUDY

mPFS= NR(L) vs 18.0m (P) (HR0.47, $p<0.001$)



No. at Risk

Lanreotide	101	94	84	78	71	61	40	0
Placebo	103	101	87	76	59	43	26	0



Efecto antitumoral: estimulación células T, detención ciclo celular, inhibición angiogénesis.

Control síntomas hormonales 40-70%.

Control enfermedad= 50-60%, OR= 10-15%.

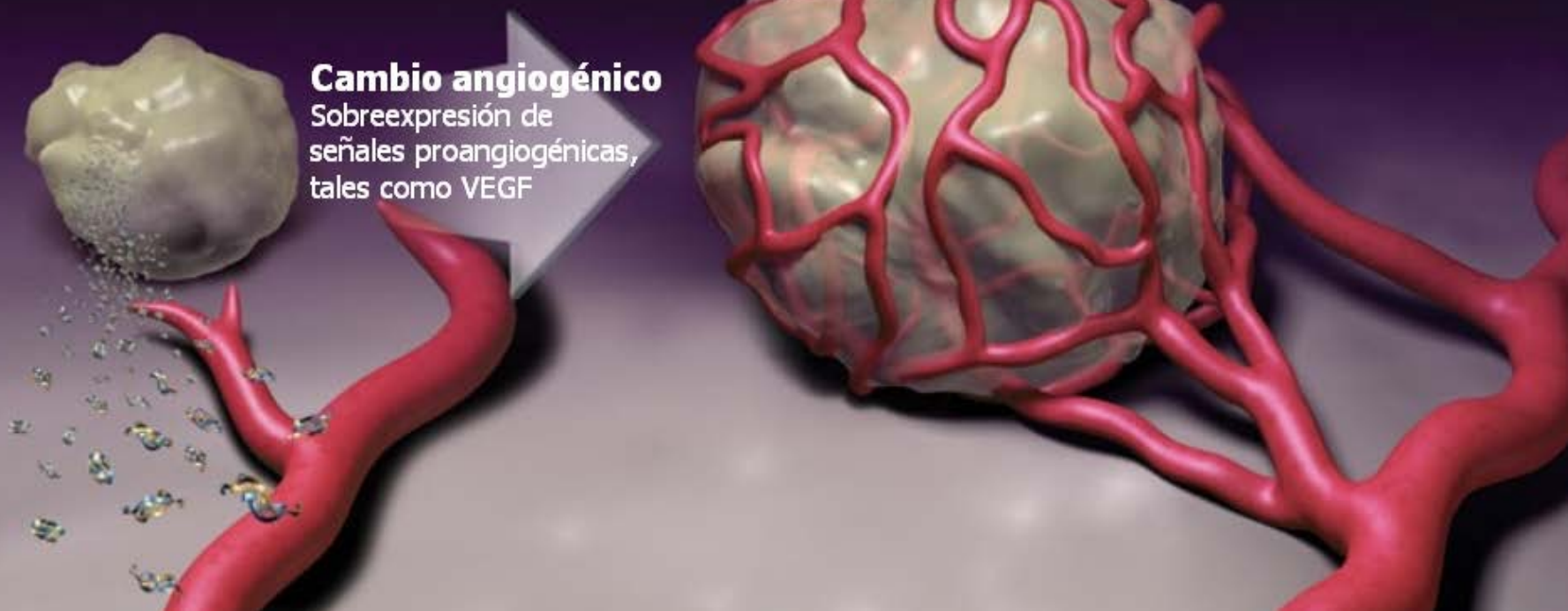
Efectos secundarios: astenia, depresión, mielosupresión, síntomas pseudogripales, pérdida de peso...

Tumor pequeño (1–2mm)

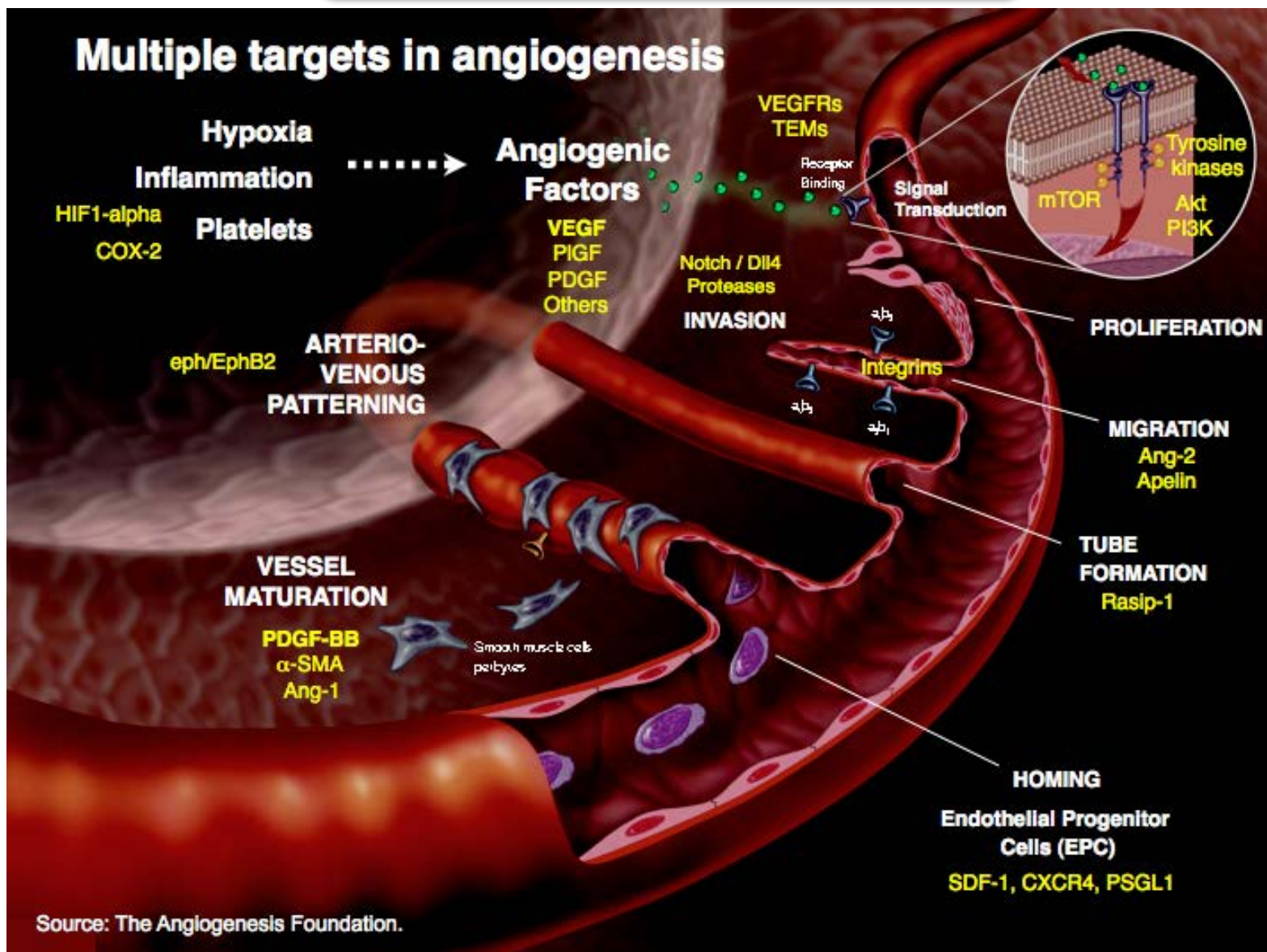
- avascular
- inactivo

Tumor grande

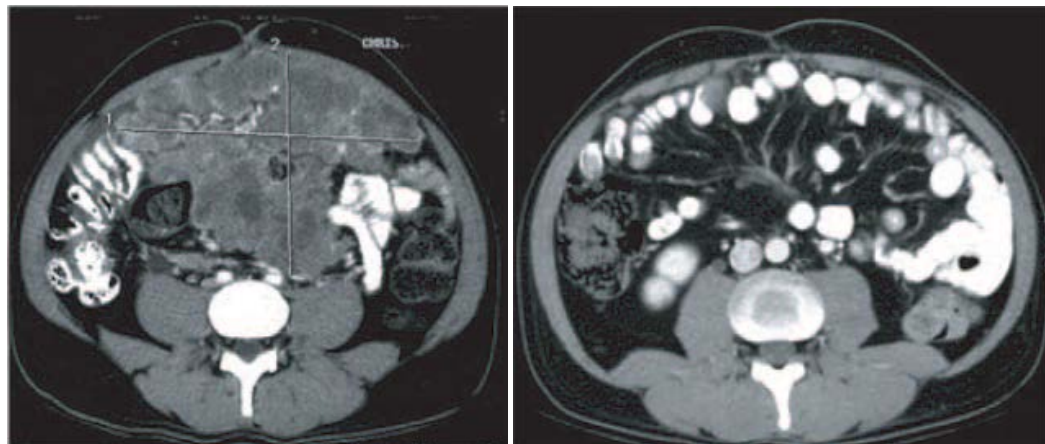
- vascularizado
- potencial metastásico



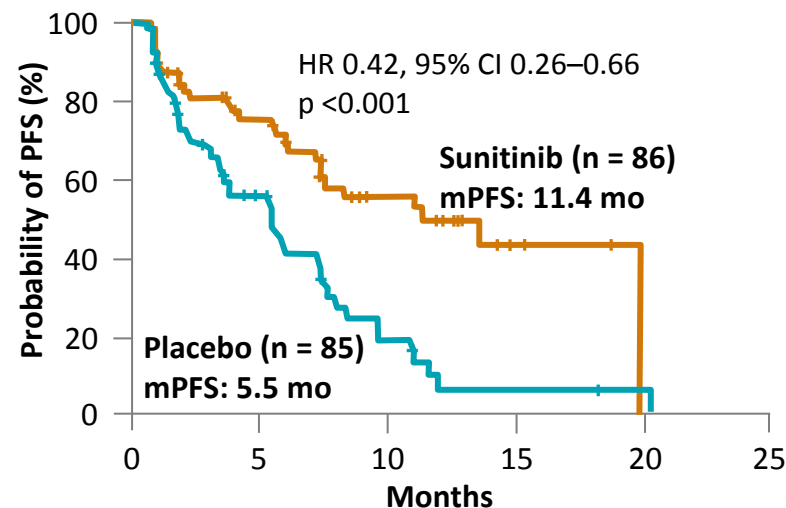
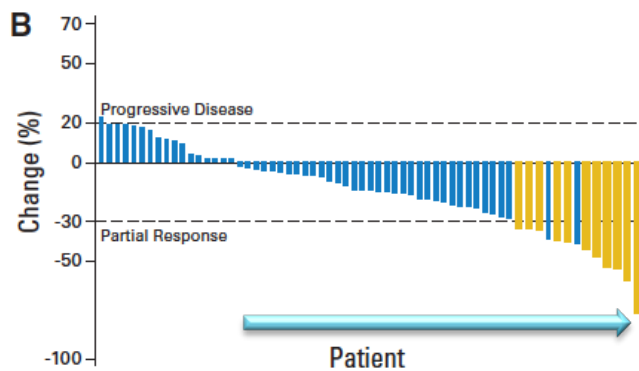
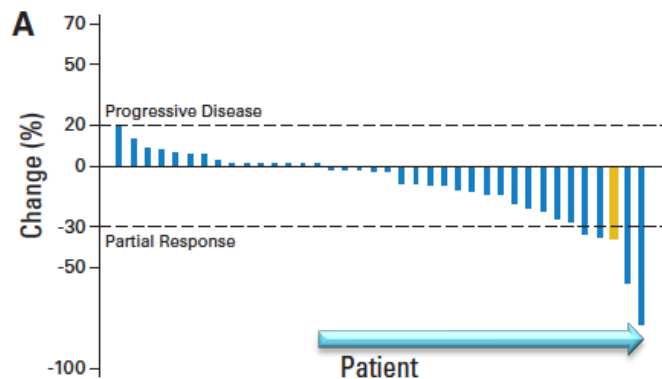
Cambio angiogénico
Sobreexpresión de
señales proangiogénicas,
tales como VEGF



SUNITINIB



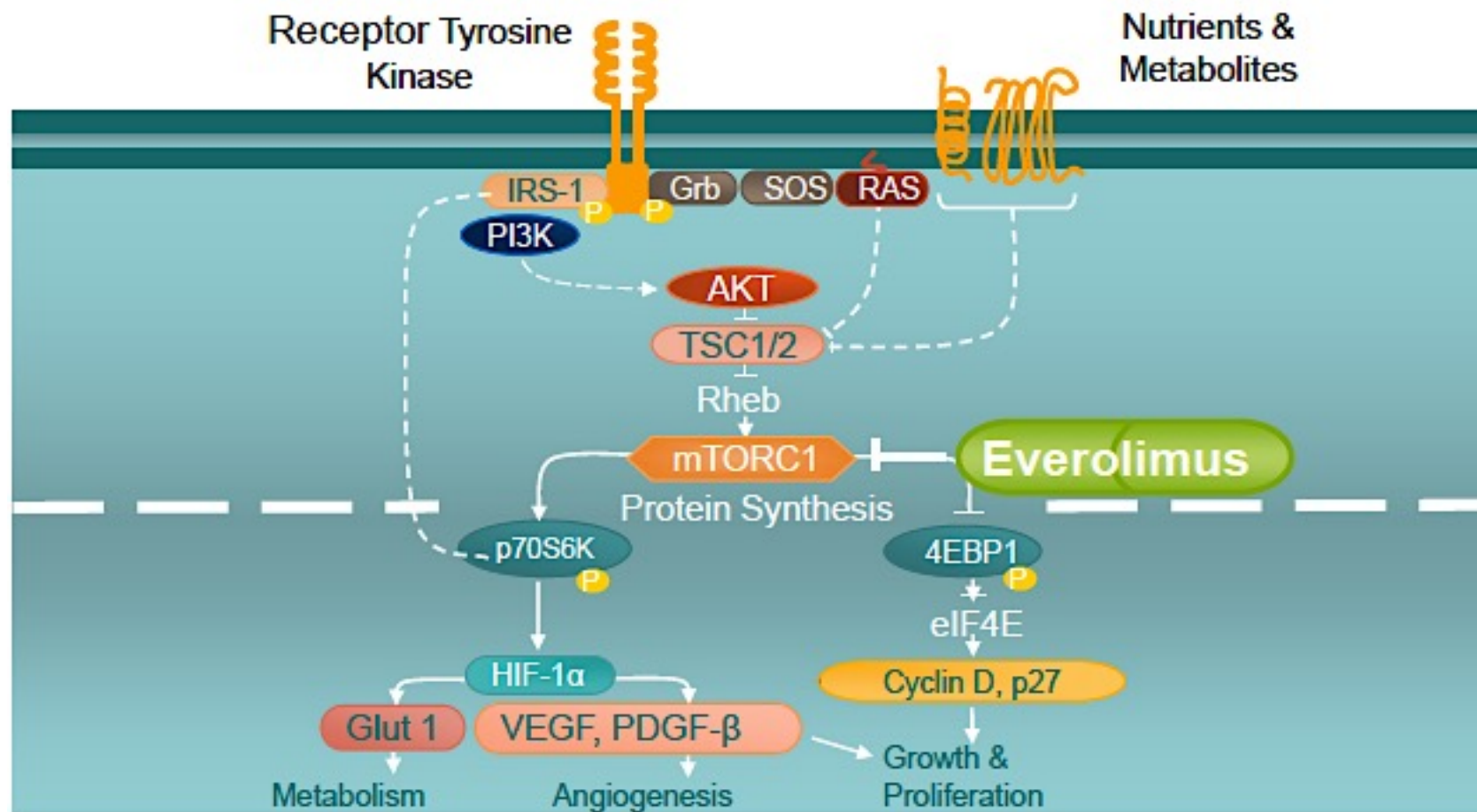
Sunitinib Study A618111



EVEROLIMUS

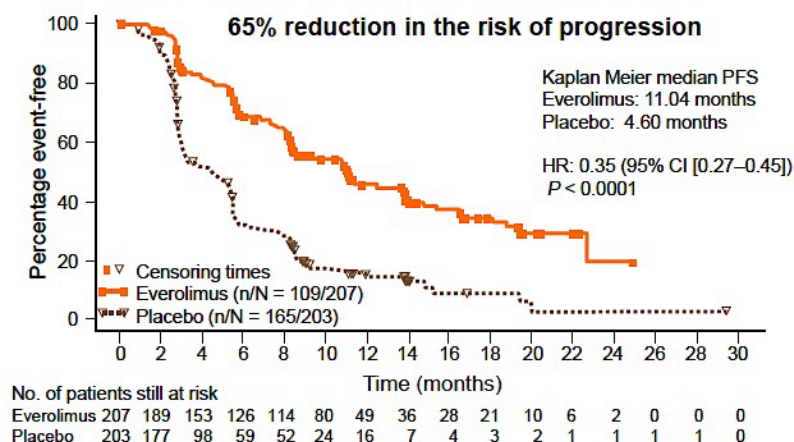
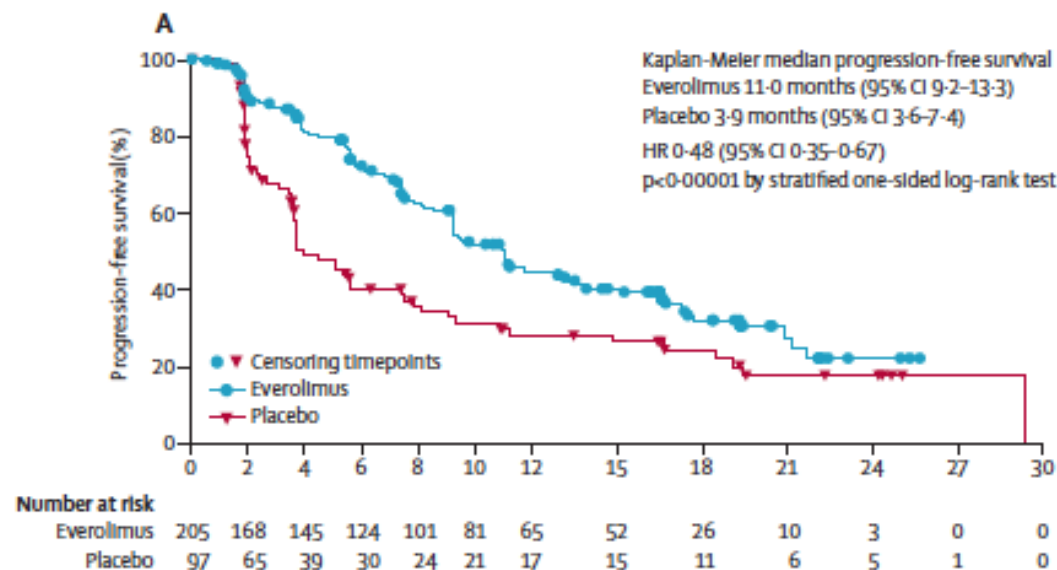


EVEROLIMUS



EVEROLIMUS

Localización	Everolimus
Pulmón	RADIANT4
Estómago	RADIANT4
Duodeno	RADIANT4
Páncreas	RADIANT 1,3
Intestino Delgado, Apéndice	RADIANT4
Colon	RADIANT4
Recto	RADIANT4
Origen desconocido	RADIANT4

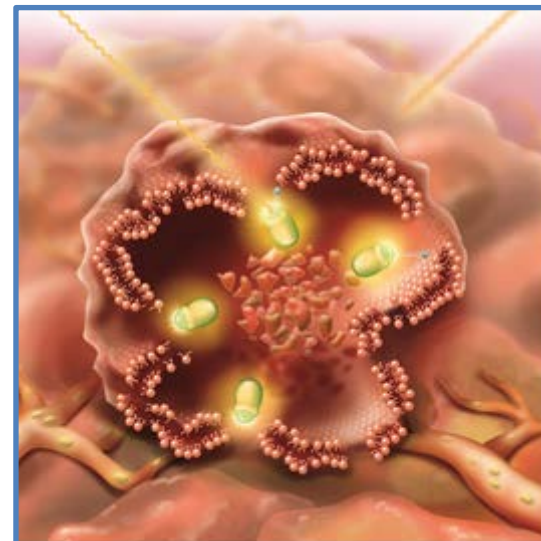
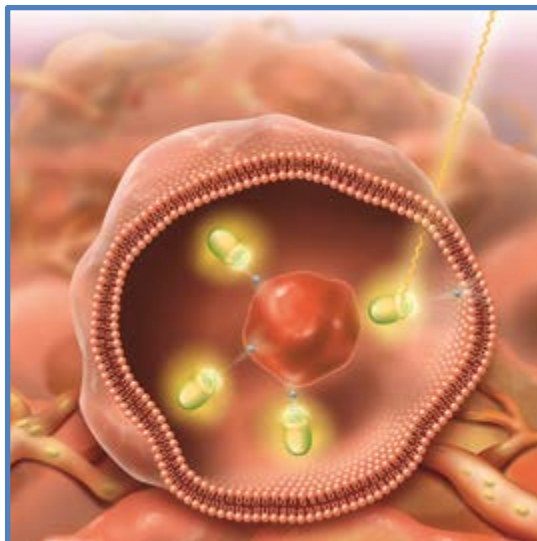
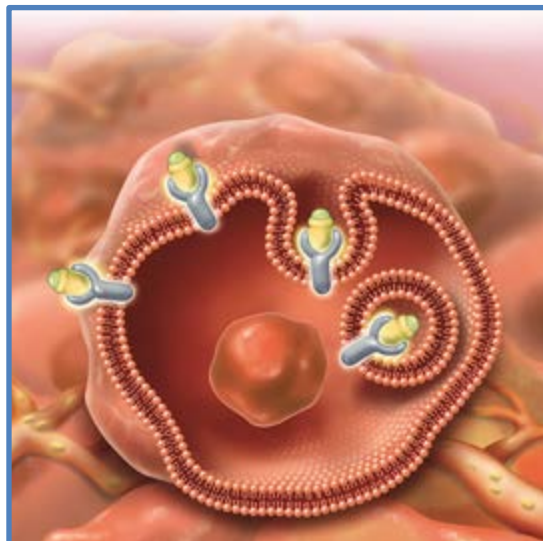


• P-value obtained from stratified one-sided log-rank test; HR obtained from stratified unadjusted Cox model

Adverse Events	SSA (N=42) (PROMID)	Everolimus (N=202) (RADIANT-4)	Eve + SSA (N=215) (RADIANT-2)	Sunitinib (N=107)(phase II)
Fatigue	19%	31%/3%	31%/7%	64%/24.3%
Diarrhea	11.9%	31%/7%	27%/6%	61%/4.7%
Nausea		17/1%	20%/0.5%	51%/5.6%
Vomiting			11%/0.5%	25%/6.5%
Stomatitis		63%/9%	62%/7%	32%/1.9%
Rash		27%1%	37%/1%	26%/0.9%
Decreased weight			15%/0.5%	
Decreased appetite		16%/1%	13%/0%	25%/2.8%
Hyperglycaemia		10%/3%	12%/5%	
Pulmonary events		16%/1%	12%/2%	
Anemia	14.2%	16%/4%	15%/1%	42%/2.8%
Leucopenia				39%/14%
Thrombocytopenia				30%/8.4%
Infections		29%/7%	20%/5%	
cholelitisias	11.9%			
Skin/Hair color changes				32%/0%
Hand-Foot Syndrome				15%/1.9%
Hypertension				5.6%/10.3%
Periorbital edema				15.9%/0%
Cardiac Failure				0%/0.9%

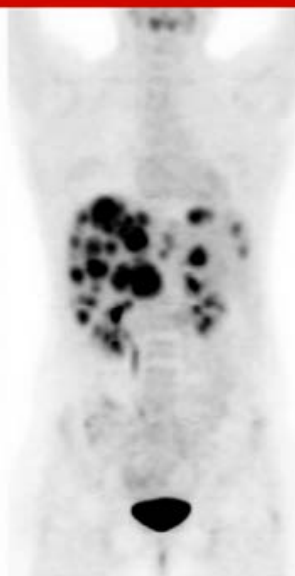
EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A DIANAS TERAPÉUTICAS



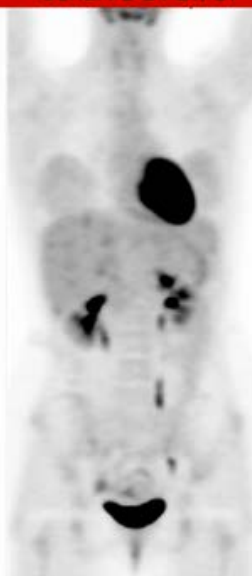


Serial FDG PET/CT

GaTate PET/CT



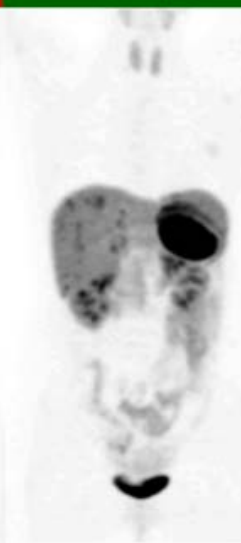
Baseline



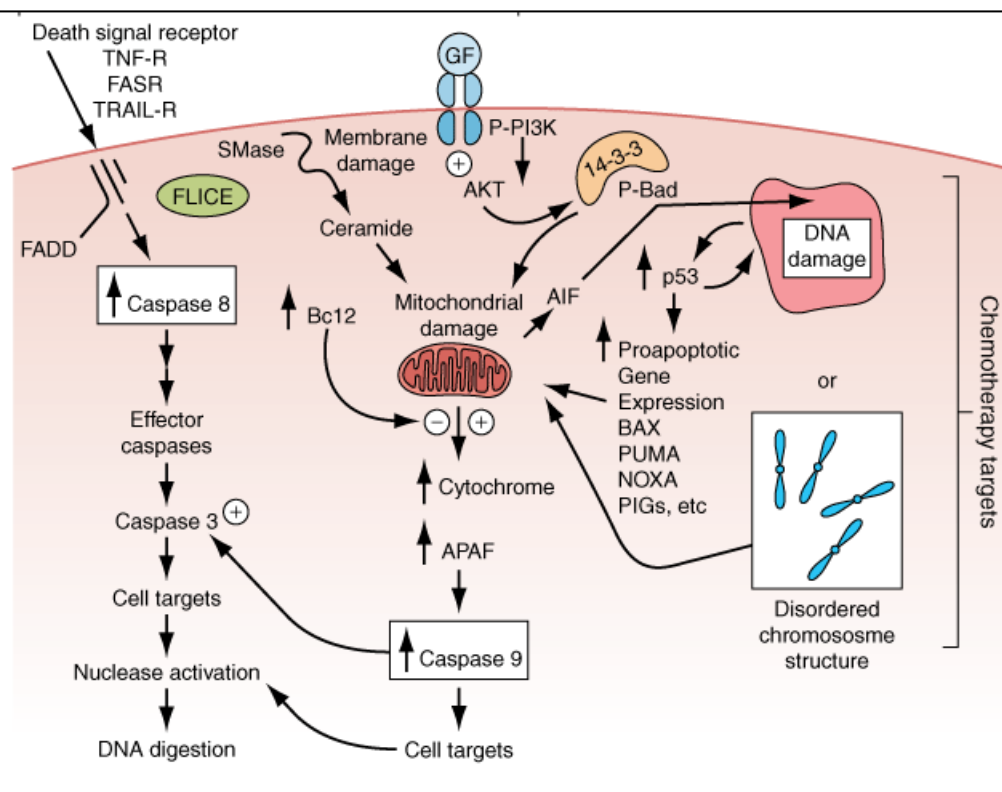
9 months post PRRT



4 years post PRRT



QUIMIOTERAPIA

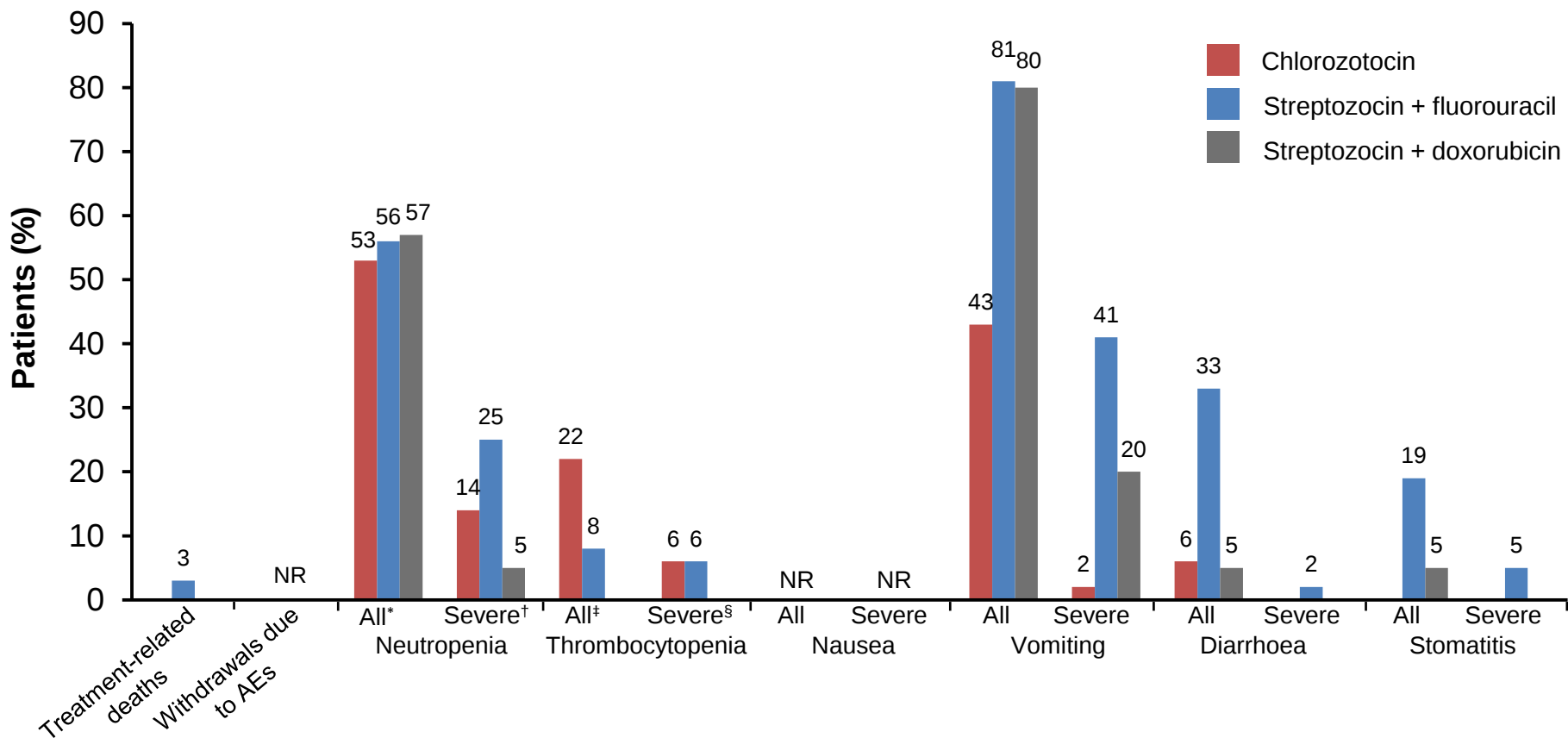


CISPLATINO/CARBOPLATINO
ETOPÓSIDO
FLUOROPIRIMIDINAS
TEMOZOLAMIDA
ADRIAMICINA
ESTREPTOZOCINA
OXALIPLATINO
IRINOTECAN

QUIMIOTERAPIA

	Drug	N	ORR (%)	mOS (months)
Moertel , CG. NEJM 1980	STZ +/- 5FU	84	63 vs 36	26 vs 16
Moertel, CG. NEJM 1992	STZ +/- DOX vs 5FU vs CLZ	105	69 vs 45 vs 30	26.4 vs 16.8 vs 18
Kouvaraki MA. JCO, 2005	STZ + DOX + 5FU	84	39	37
Ekeblad S. Clin Cancer Res, 2007	TEM single agent	36	8	16
Strosberg JR. Cancer 2011	TEM + CAP	30	70	NA (2yOS: 92%)
Crespo G. Fut Oncol 2016	TEM + CAP	65	52	38.3
Moertel CG. Cancer, 1991	CDDP + VP16 (47.8% <1 line)	18	14-50	15-19
Mitry E. BJC, 1999	CDDP + VP16 (71% 1 st line)	41	41.5	15
Hentic O. ERC, 2012	FOLFIRI	19	31	18
Hadoux J. ERC, 2015	FOLFOX4 (60% 2 nd , 40% 3 rd)	20	29	9

EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A QUIMIOTERAPIA



PANORAMA ACTUAL EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS

Pancreatic NETs			Non-Pancreatic NETs		
Study	Treatment	PFS (HR; CI95%)	Study	Treatment	PFS (HR; CI95%)
CLARINET	Lanreotide	0.58 (0.32-1.04)	CLARINET	Lanreotide	0.47 (0.30-0.73)
RADIANT-3	Everolimus	0.35 (0.26-0.44)	PROMID	Octreotide	0.34 (0.20-0.59)
SUN-1111	Sunitinib	0.42 (0.26-0.66)	RADIANT-2	Everolimus + Octreotide	0.77 (0.59-1.0)
Phase III	Streptozocin	20 vs.6.9;p = 0.001			

18th ECCO - 40th ESMO
European Cancer Congress
Reinforcing multidisciplinary
 VIENNA, AUSTRIA, 25 - 29 SEPTEMBER 2015



Non-Pancreatic NETs (ESMO 2015)		
Study	Treatment	PFS (HR; CI95%)
TELESTAR	Telotristat	NA
RADIANT-4	Everolimus	0.48 (0.35-0.67)
NETTER-1	Lutetium	0.21 (0.13-0.34)

CLARINET: Caplin M, et al. NEJM. 2014
 RADIANT 3: Yao, J et al. N Engl J Med. 2011
 SUN-1111: Raymond E, et al. N Engl J Med. 2011
 PROMID: Rinke A, et al. J Clin Oncol. 2009
 RADIANT 2: Pavel M, et al. Lancet. 2011
 TELESTAR: Kulke M, et al ECC 2015
 RADIANT 4: Yao J, et al. ECC 2015
 NETTER-1: Strosberg J, et al. ECC 2015



¿CÓMO REVERTIR LA RESISTENCIA A LOS TRATAMIENTOS?



**HACIA DONDE VAN LOS ENSAYOS
CLÍNICOS**

SECUENCIACIÓN

INHIBIR DOS VÍAS DIFERENTES A LA VEZ

INHIBICIÓN DUAL DE VÍAS ANGIOGÉNICAS

INHIBICIÓN DUAL DE VÍA mTOR

TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

STUDY	DRUGS	ENDPOINT	NCT IDENTIFIER
ECOG E2211	Temozolamide +/- Capecitabine	PFS	NCT01824875
OCCLURANDOM	Lutathera vs sunitinib	12m-PFS	NCT02230176
REMINET	Lanreotide vs Placebo maintenance after induction therapy	6m-PFS	NCT02288377
SEQTOR	Everolimus → STZ/5FU vs STZ/5FU → Everolimus	Second PFS	NCT02246127
TALENT	Lenvatinib	ORR	NCT02678780
GETNE-1408	Sunitinib + TH302	ORR	NCT02402062
CBYL719Z2102	Everolimus + BYL719	Safety	NCT02077933
CLARINET FORTE	High dose Lanreotide	PFS	NCT02651987
15-C-0040 STUDY	Sunitinib/Everolimus mutation-targ	PFS	NCT02315625
RESUNET	Sunitinib rechallenge	6m-PFS	NCT02713763
MK3475_158	Pembrolizumab	ORR	NCT02628067
084511 STUDY	Everolimus + erlotinib	ORR	NCT00843531

Other agents in development: BKM120, MK2206, cixutumumab, ganitumab, nintedanib, dovitinib, AMG706, cabozantinib.

TUMORES NEUROENDOCRINOS NO PANCREÁTICOS

STUDY	DRUGS	ENDPOINT	NCT IDENTIFIER
SUNDLAND	Lanreotide +/- Sunitinib	PFS	NCT01731925
AXI-IIG-02	Octreotide +/- Axitinib	PFS	NCT01744249
LUNA	Pasireotide/Everolimus	PFS	NCT01562254
SPINET	Lanreotide/Placebo	PFS	NCT02683941
TALENT	Lenvatinib	ORR	NCT02678780
CASTOR	¹⁷⁷ Lu-DOTATE/Interferon α -2b	PFS	NCT01860742
CONTROL NETS	PRRT/CAPTEM	PFS	NCT02358356
CLARINET FORTE	High dose Lanreotide	PFS	NCT02651987
GI-NEC G3	Temozolomide + Everolimus	DCR	NCT02248012
GI-NEC G3	CDDP + VP16/Tem + Cap	PFS	NCT02595424
MK3475_158	Pembrolizumab	ORR	NCT02628067

IDENTIFICAR LA MEJOR SECUENCIA DE TRATAMIENTO PARA CADA PACIENTE



↑ de Sobrevida sin Progresar en 1ª Línea + 2ª Línea + 3ª Línea +..... = ↑Sobrevida Global



QUÉ ESPECIALISTAS MÉDICOS ESTÁN IMPLICADOS EN EL TRATAMIENTO DE UN PACIENTE CON TNE

ONCÓLOGO MÉDICO

RADIÓLOGO

ENDOCRINO

Med Clin (Barc). 2015;145(1):36-41



ELSEVIER

MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



ANÁL

Artículo especial

Abordaje multidisciplinar en el diagnóstico y tratamiento de pacientes
con tumores endocrinos



CrossMark

Multidisciplinary approach in the diagnosis and therapy of patients with endocrine tumors

Juan J. Díez^{a,b,*}, Enrique Grande^c, Teresa Alonso^c y Pedro Iglesias^a

^a Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares, Alcalá de Henares, Madrid, España

^c Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

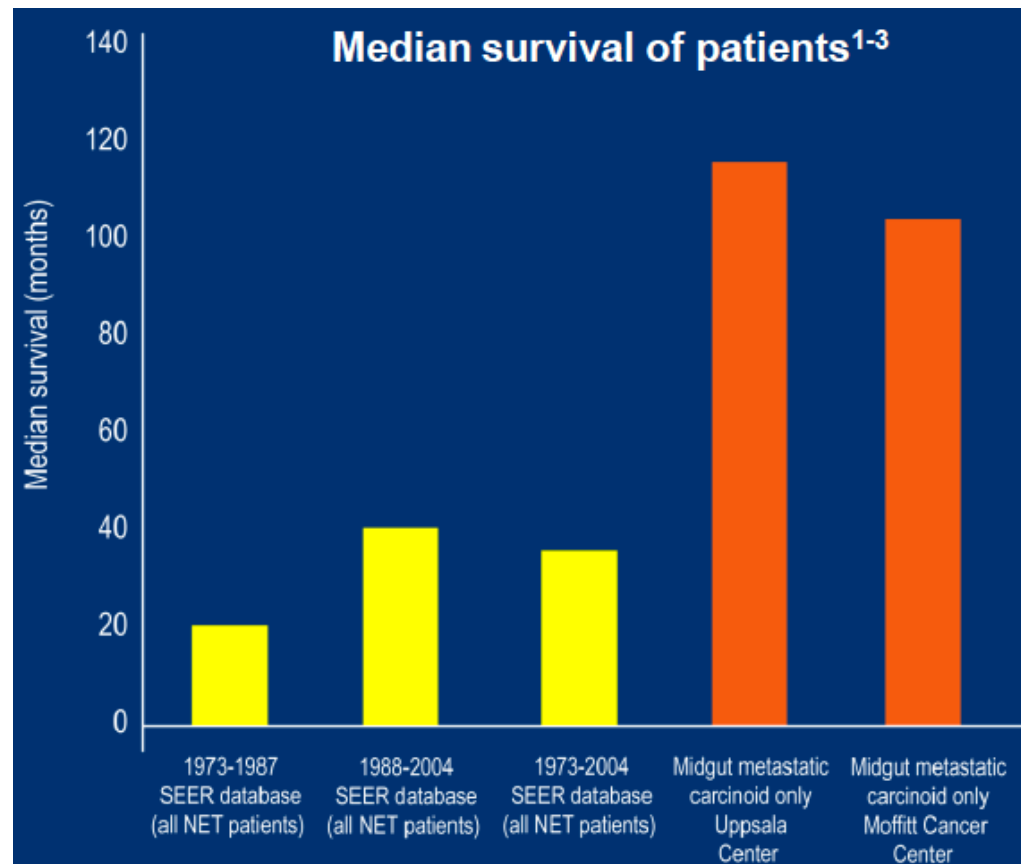
PATOLOGO

MEDICO NUCLEAR

DIGESTIVO

CENTROS DE REFERENCIA

La mediana de Supervivencia de los pacientes con TNEs metastásicos tratados en “centros de excelencia” es 3 veces superior que los datos arrojados en la base SEER



CONCLUSIONS: BUILDING ON SUCCESS

Los nuevos tratamientos dirigidos contra los TNE han cambiado la historia natural de estos tumores

Los ensayos clínicos actuales o futuros podrán incrementar las opciones terapéuticas de los pacientes.

Selección de tratamientos que permita a los pacientes alcanzar respuestas duraderas.

Explorar potenciales biomarcadores predictivos de respuesta dentro de ensayos clínicos y que puedan validarse para la práctica clínica.

Aportar información en la elección del mejor tratamiento o mejor secuencia de tratamientos en enfermedades con varias opciones terapéuticas disponibles.



I Jornada NETs. 10 de Noviembre de 2016

DÍA MUNDIAL DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

10

razones para participar



1. Apoyo
2. Información
3. Implicación
4. Comunicación
5. Formación
6. Conocimiento
7. Orientación
8. Comprensión
9. Activación
10. Superación



Lugar: Sede de GEPAC. C/ San Nicolás, 15. 28013 Madrid. De 16 a 20 h



NET- ESPAÑA @Netespana · 2 nov.

10 Noviembre, 10 razones para participar en la I Jornada NETs. Puedes contactar en info@netespana.org.

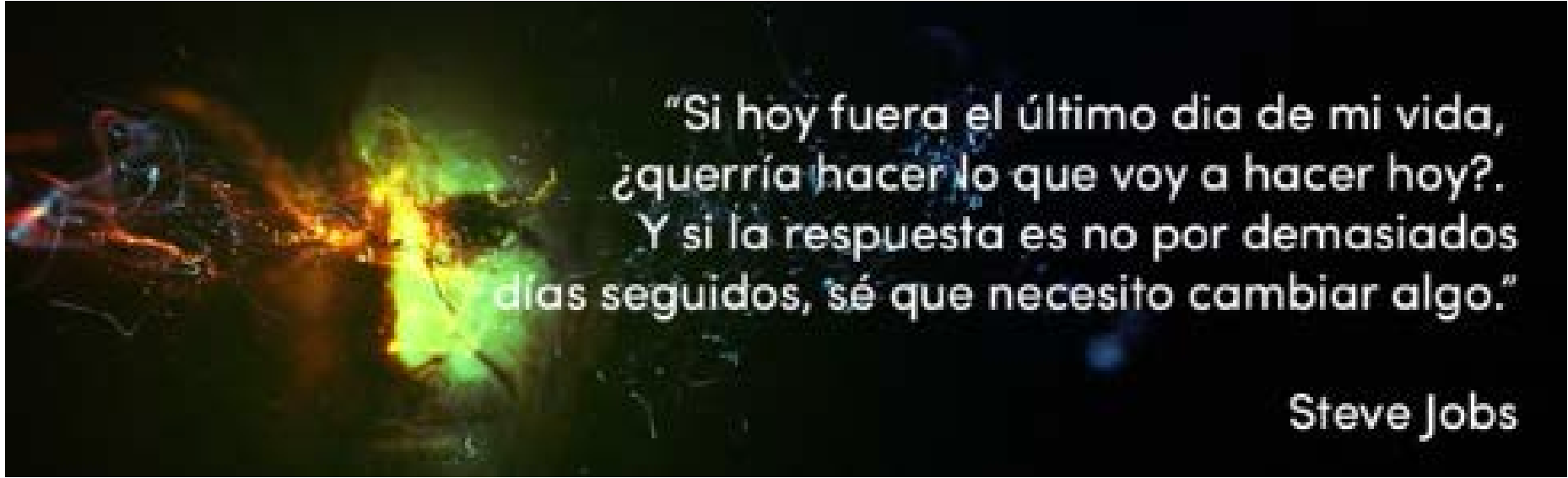


Collaboration for optimal patient management



MUCHAS GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN

talonso@oncologiahrc.com



**"Si hoy fuera el último día de mi vida,
¿querría hacer lo que voy a hacer hoy?
Y si la respuesta es no por demasiados
días seguidos, sé que necesito cambiar algo."**

Steve Jobs