

Diagnóstico y tratamiento de Tumores neuroendocrinos Intestinales



Por el control del cáncer

Luis Felipe Fierro Maya, MD, MSc

Unidad de Endocrinología Oncológica

Instituto Nacional de Cancerología



ASOPROCÁNCER
Asociación Pro Congreso de Cancerología

Declaración de conflictos y salvamento de responsabilidades

- Conferencista para Novartis, Sanofi e IPSEN
- La información contenida está dirigida exclusivamente al cuerpo médico, con la intención de brindar información científica.
- Las imágenes empleadas tienen fines educativos y se refieren a obras ya divulgadas en publicaciones científicas y se incluyen las respectivas referencias bibliográficas para respetar los derechos de autor

Agenda

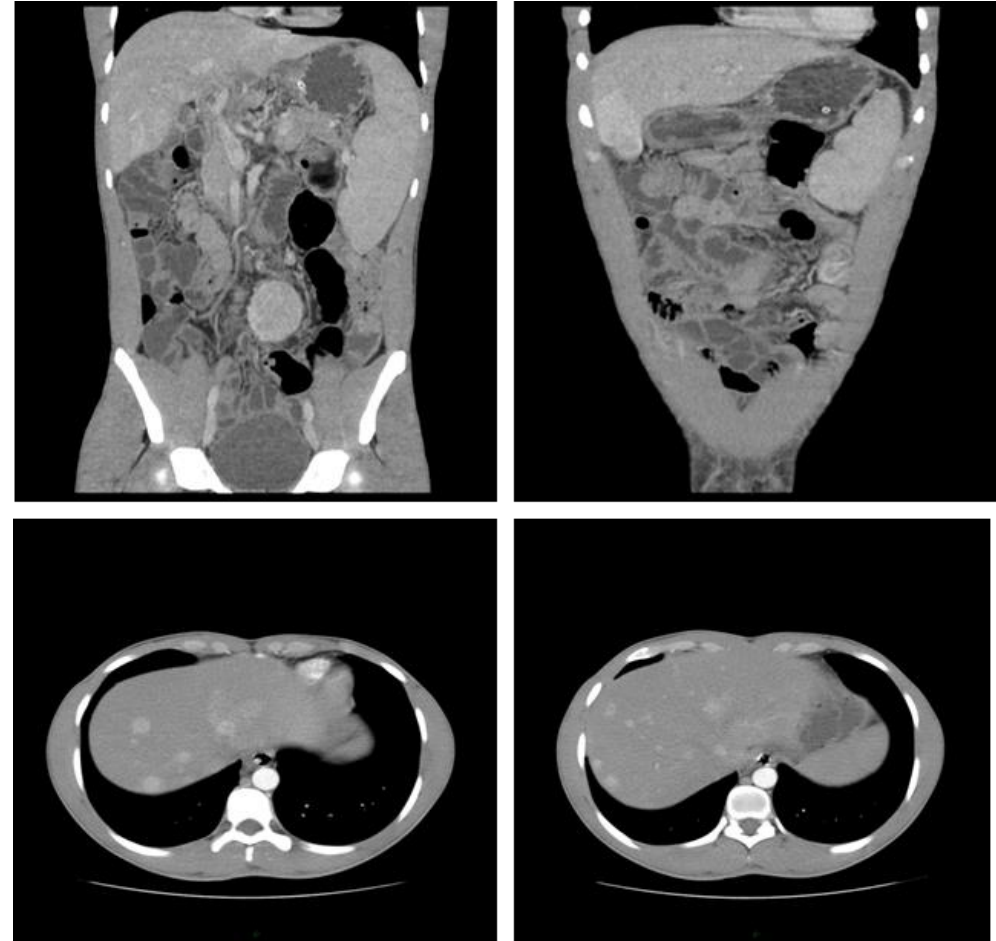
- Generalidades del diagnóstico y tratamiento de TNE intestinales
- Síndrome carcinoide
- Tratamiento sistémico de TNE en estado avanzado

¿Cuál es la información mínima que se debe tener para iniciar tratamiento?

- **Diagnóstico histopatológico:**
- Inmunohistoquímica: Ki67, Cromogranina, Sinaptofisina
- **Estadificación por imágenes**
- Pulmones: Tomografía Computarizada
- Hígado, Páncreas, Hueso: Resonancia Magnética (Fase arterial y Difusión)
- Expresión SSTR: PET Galio 68 DOTA-Péptido o Gammagrafía con octerotide
- **Determinación de niveles hormonales en los casos de sospecha de secreción**
- 5 hidroxí indol ácido acético en orina de 24 horas
- **Evaluación del estado general del paciente**
- ECOG O escala de Karnofsky

Caso clínico

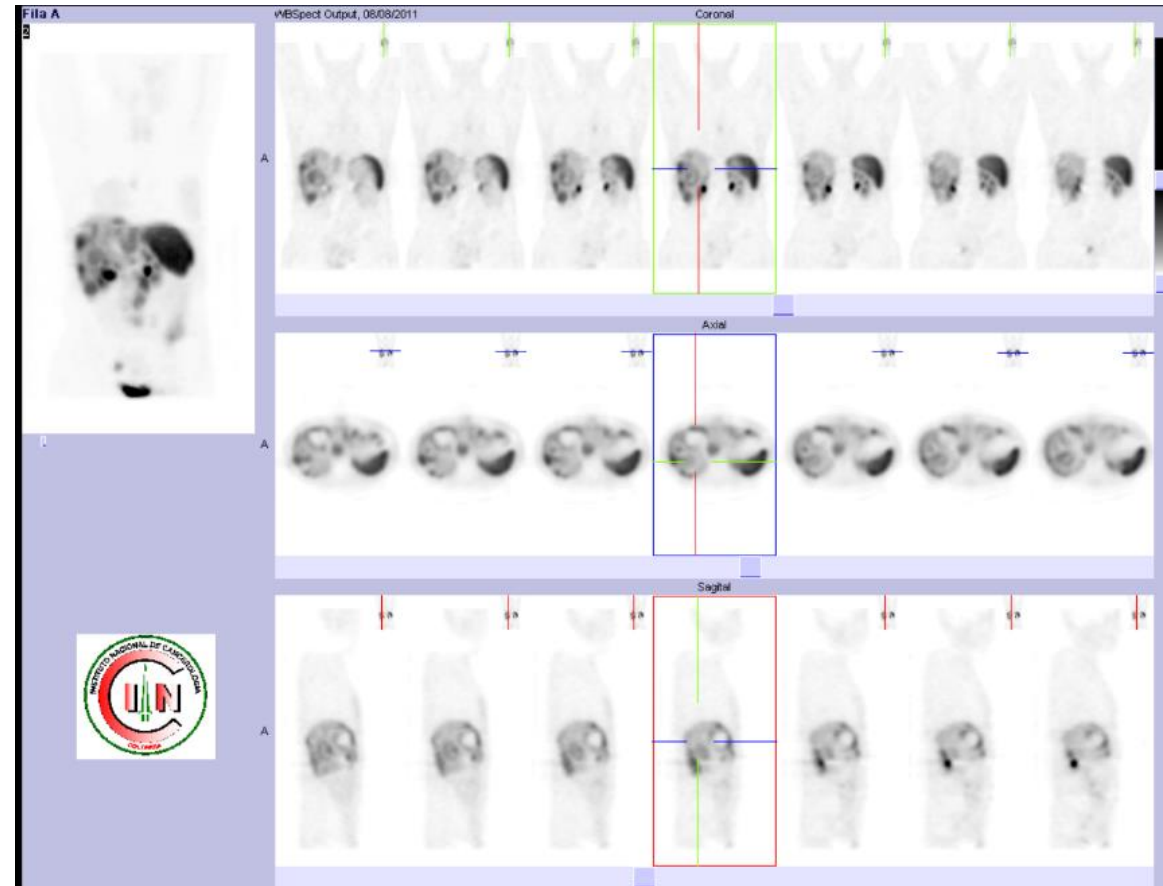
- Hombre de 23 años al momento de la primera consulta, con síntomas de casi 1 año de evolución con Dolor abdominal cólico mesogástrico, Diarrea líquida frecuente, (6 por día), no relacionada con ingesta. Consulta a urgencias por dolor abdominal agudo y emesis (feb 2014).
 - **Radiografía simple de abdomen:** hallazgos sugestivos de obstrucción intestinal
 - **Eco de abdomen:** Lesiones hepáticas sugestivas de metástasis
 - Manejo médico de la obstrucción intestinal



TC de abdomen con contraste fase arterial

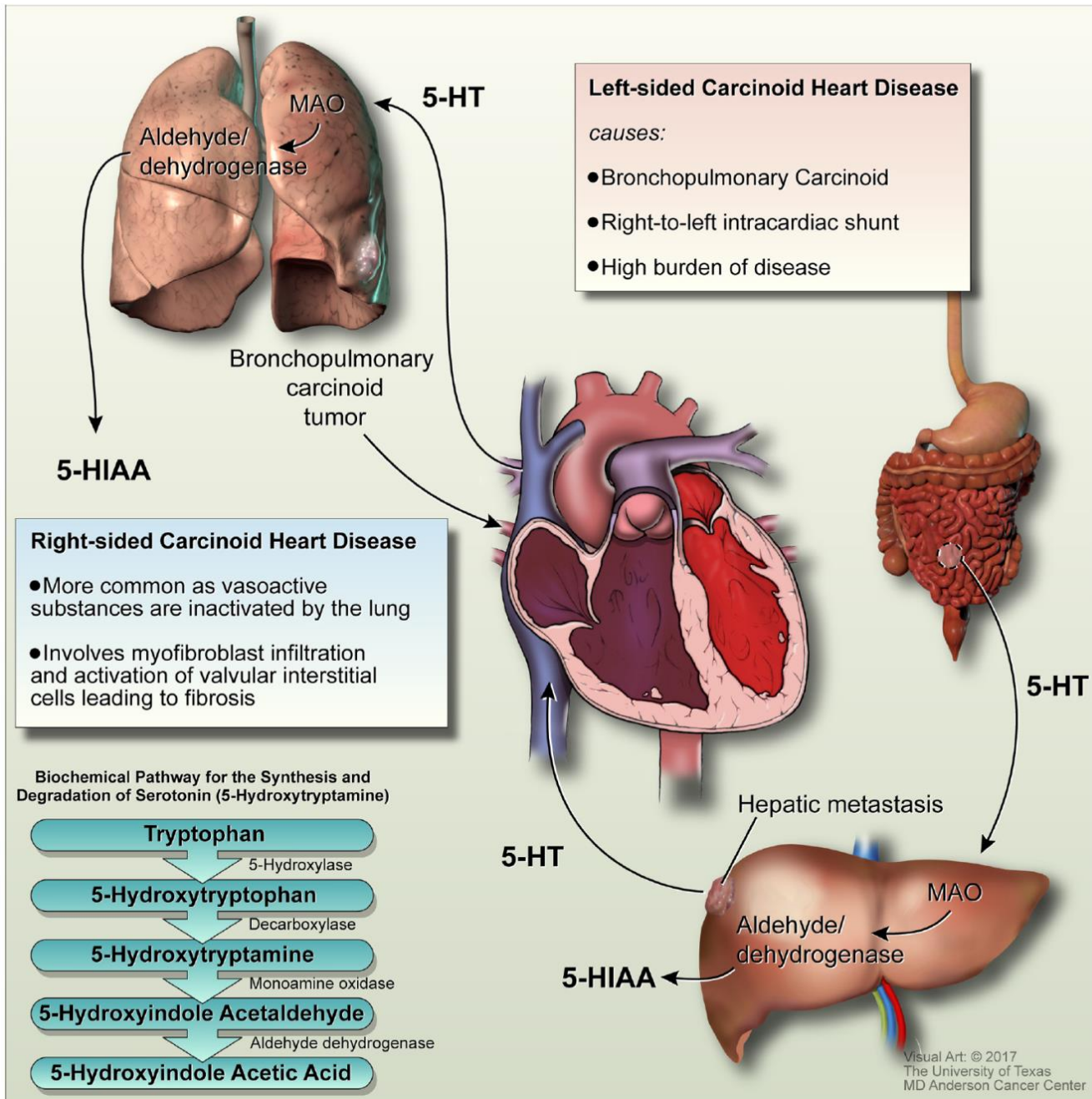
Caso clínico

- **Biopsia de hígado vía percutánea:** compromiso por tumor neuroendocrino, grado histológico 1 con IM 0 en 10 CAP, Ki67 2% Tinción positiva para Cromogranina, Sinaptofisina y CDX2
- May 2014:
- 5HIAA en orina: **114 mg/24 horas** (VR 2-10) volumen urinario 1,4L
- Cromogranina A sérica: 572,5 ng/ml (VR 0-100)
- Ecocardiograma transtorácico: normal. FEVI: 66%



Gammagrafía HYNIC -TOC

Fisiopatología de la enfermedad cardiaca carcinoide



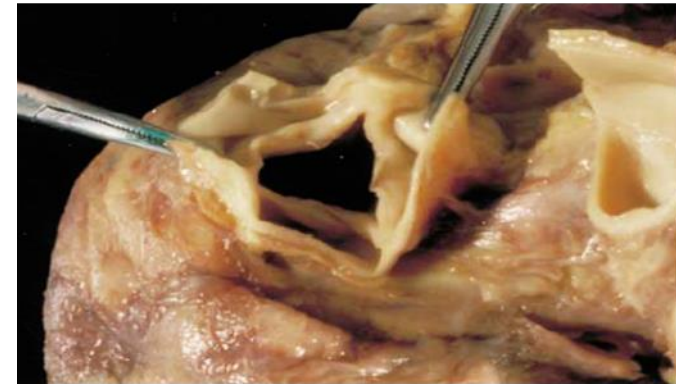
Hasta 37% de pacientes con síndrome no tuvieron metástasis hepáticas detectadas por imágenes

Supervivencia global media:
 Sin síndrome: 7.1 años
 Con síndrome: 4.7 años

Halperin, Lancet oncology 2017

Enfermedad cardiaca carcinoide

- Diagnóstico:
 - Valores elevados de fragmento N terminal de péptido natriurético pro B (ProBNP mayor 260pg/ml)
 - Ecocardiograma transtorácico
- Niveles elevados de 5-HIAA
- Factor de mal pronóstico
- ¡Hasta en 37% de pacientes, la cardiopatía es asintomática!



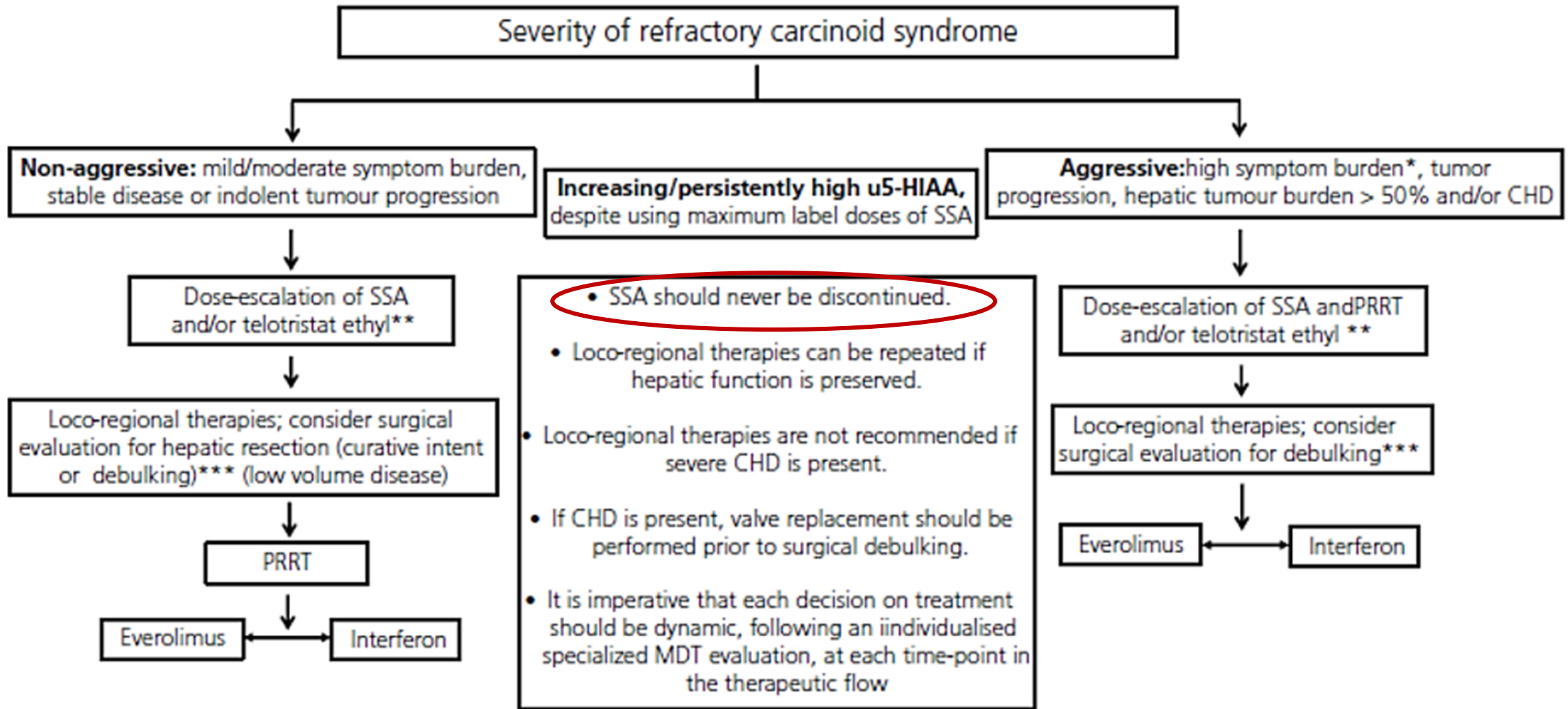
Formación de placas en el endocardio y las válvulas que provocan retracción y engrosamiento.

Caso clínico

- Jun 2015
 - Inicia tratamiento con Octreotide LAR 30mg intramuscular cada 28 días
 - Cirugía con extirpación de 60 cm de intestino delgado y masa del mesenterio; Anastomosis yeyuno-ileal termino-terminal
- Ago 2015
 - Persistencia de 4 -6 deposiciones diarreicas y ruborización facial frecuente
 - **5HIAA en orina** 84 mg/24 horas, (VR 2-10) Vol urinario 1,6L

Recomendaciones para la recolección de Orina 24h:

Dieta baja en triptófano, 3 días antes
Suspender Tabaco y Licor 3 días antes
Suspender ciertos medicamentos
Mantener muestra refrigerada



Prevención de crisis carcinoide en procedimientos invasivos.

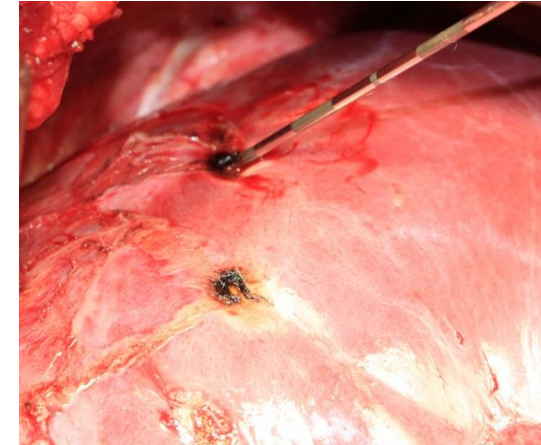
- Evento potencialmente fatal
- Secreción excesiva de serotonina, bradi/taquiquininas, prostaglandinas e histamina
- Roboración, broncoespasmo, taquicardia, presión arterial inestable
- Desencadenantes: Anestesia, cirugía, procedimientos de radiología intervencionista

- Octreótide amp. 0,1mg/ 1ml
Uso intravenoso en infusión
(5 ampollas en 495 ml de solución salina)
- **Preoperatorio:**
Bolo 100 -500ug en pacientes que no vengan con aSST de acción larga
Infusión a 50ug – 100ug/hora, 12 horas antes del procedimiento
- **Intraoperatorio:**
Infusión 100 a 500ug/h
- **Post operatorio (24h)**
Infusión 50- 100ug/h

Caso clínico:

Sep 2015

Hepatectomía derecha, resección en cuña de lesión izquierda y ablación por radiofrecuencia de lesiones pequeñas para disminuir carga tumoral con el propósito de mejorar control sintomático



Oct 2015

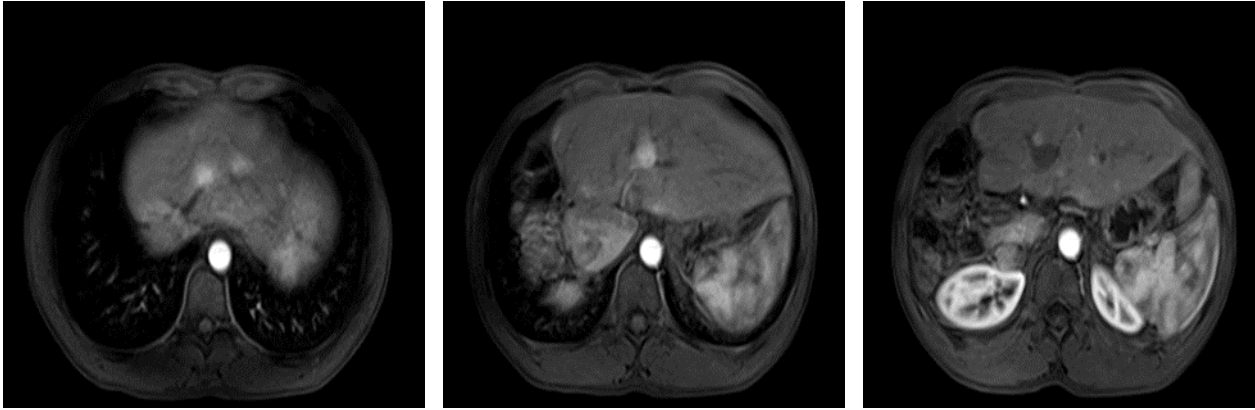
Mejoría de ruborización y de diarrea en un 50%

5 HIAA 58mg/24h (VR 2 – 10) Volumen 1,1L

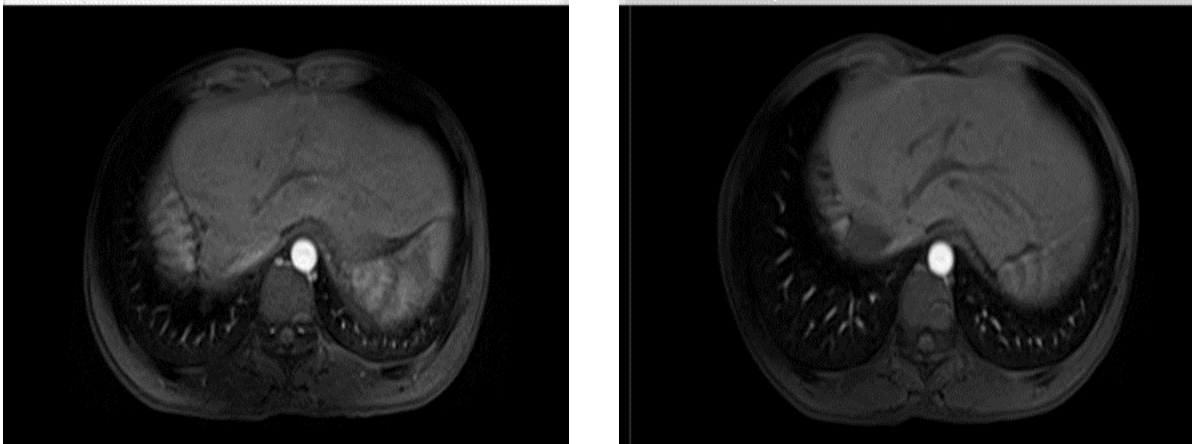
Se **augmenta** Octreotide LAR 40mg cada 28 días



Caso clínico:

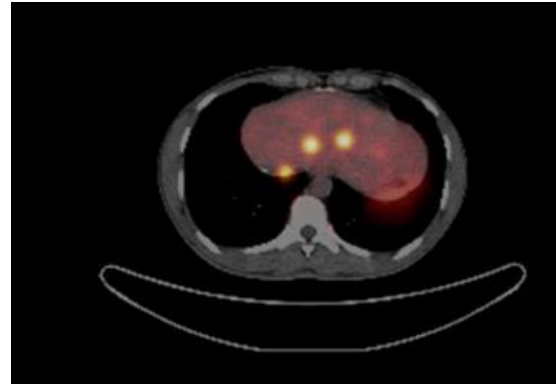


Marzo 2016:
Asintomático. Pequeñas lesiones estables
5 HIAA 22 mg /24 horas



Feb 2017
Asintomático
5HIAA 14mg/24h (VR 2 – 10)
Lesiones no visibles por Resonancia
Se reduce dosis de octreotide a 30mg cada 28 días

Caso clínico:



Mayo 2018

Asintomático

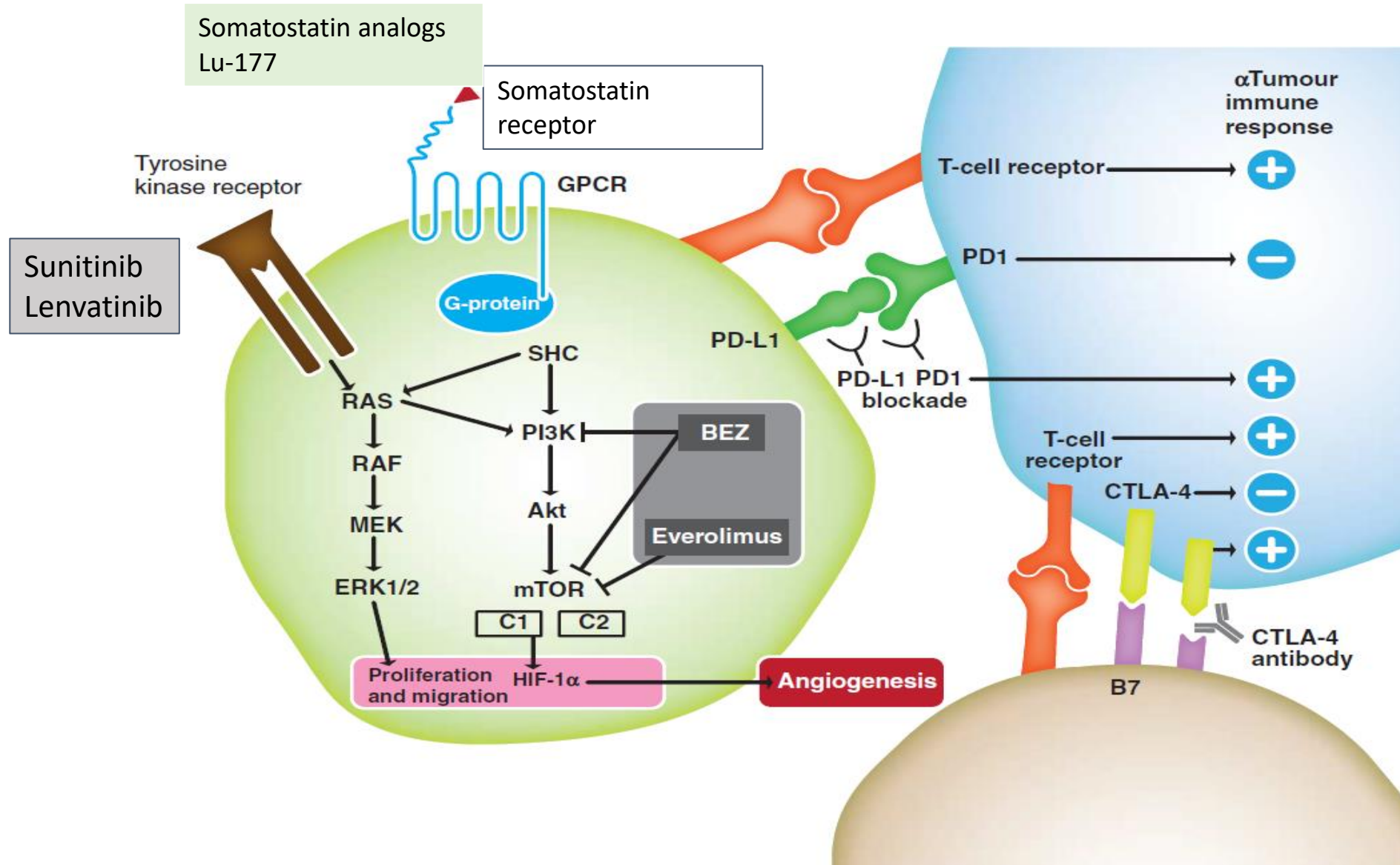
Tratamiento con Octreótide LAR 30mg cada 28 días

Lesiones no visibles por RM, únicamente PET Galio DOTA NOC

Agosto 2021

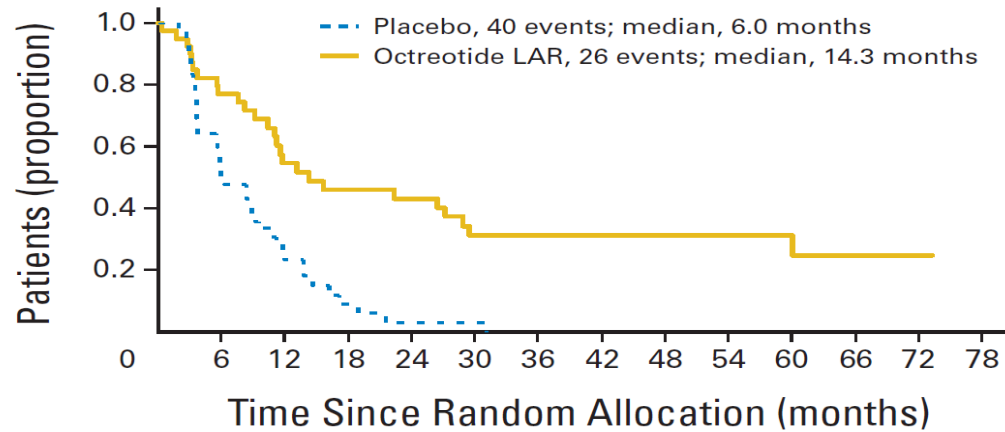
Ultima cita endocrino INC, asintomático, 5HIAA 8mg/24h

Dianas terapéuticas en los tumores neuroendocrinos: implicaciones para el tratamiento



Análogos de somatostatina en TNE intestinales

Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group



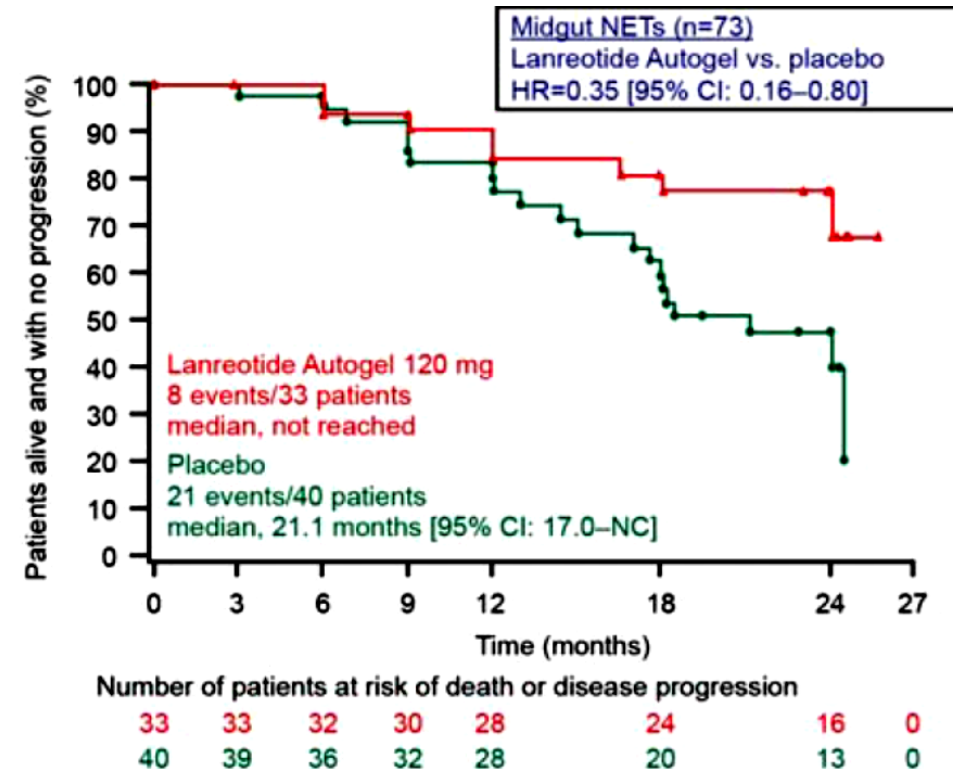
No. of patients at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
Placebo	43	21	9	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Octreotide LAR	42	30	19	16	15	10	10	9	9	6	5	3	1	0	

J Clin Oncol. 2009;27:4656e4663.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors

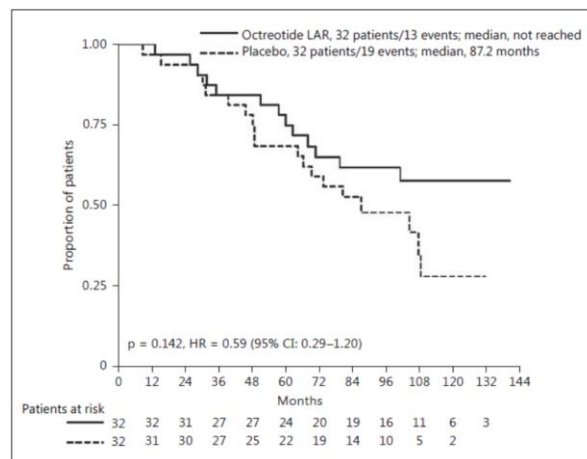
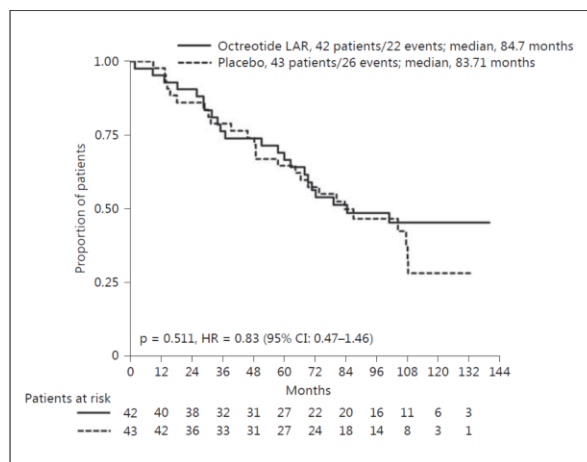


Number of patients at risk of death or disease progression								
33	33	32	30	28	24	16	0	
40	39	36	32	28	20	13	0	

N Engl J Med. 2014;371:224e233.

Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival

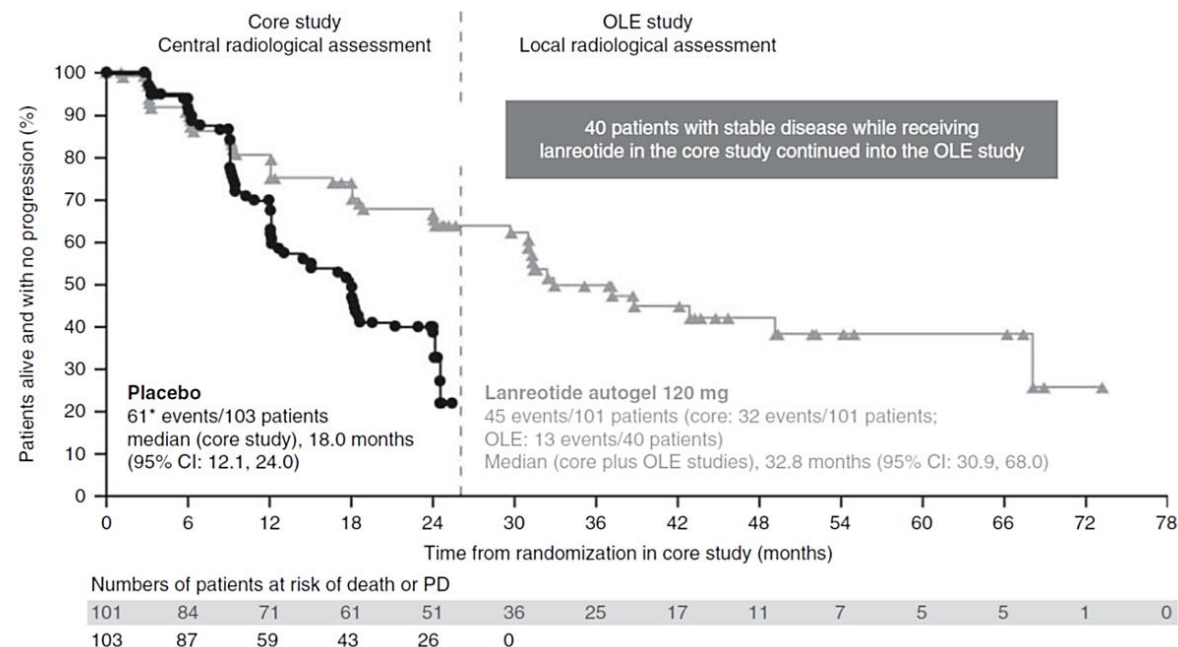
Anja Rinke^a Michael Wittenberg^b Carmen Schade-Brittinger^b
Behnaz Aminossadati^b Erdmuthe Ronicke^b Thomas M. Gress^a
Hans-Helge Müller^c Rudolf Arnold^d for the PROMID Study Group



Neuroendocrinology. 2017;104:26e32.

Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study

Martyn E Caplin¹, Marianne Pavel², Jarosław B Ćwikła³, Alexandria T Phan⁴, Markus Raderer⁵, Eva Sedláčková⁶, Guillaume Cadiot⁷, Edward M Wolin⁸, Jaume Capdevila⁹, Lucy Wall¹⁰, Guido Rindi¹¹, Alison Langley¹², Séverine Martinez¹², Edda Gomez-Panzani^{13,1}, Philippe Ruszniewski^{14,15} and on behalf of the CLARINET Investigators



Grupo LAN-LAN: PFS: 32.8 meses (desde aleatorización)
Grupo Placebo –LAN: PFS : 14 meses (luego de progresión)

Endocr Relat Cancer. 2016 Mar;23(3):191-9.

ORIGINAL ARTICLE

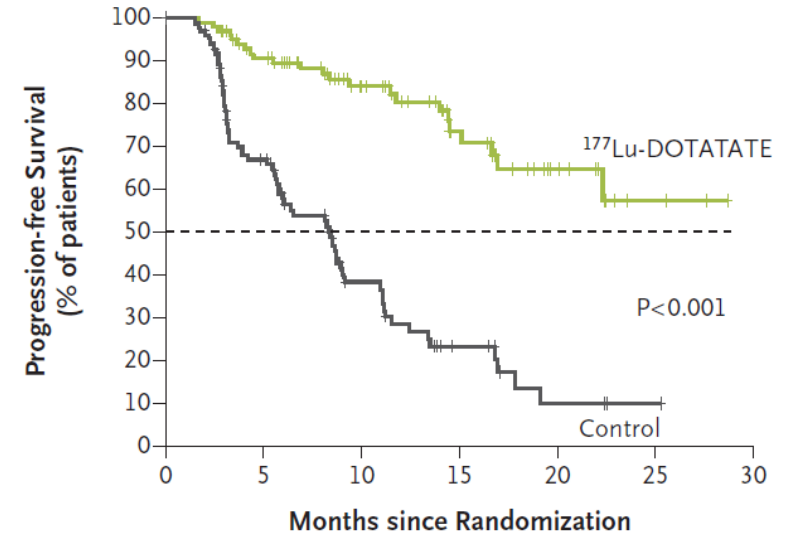
Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors

J. Strosberg, G. El-Haddad, E. Wolin, A. Hendifar, J. Yao, B. Chasen, E. Mitra, P.L. Kunz, M.H. Kulke, H. Jacene, D. Bushnell, T.M. O’Dorisio, R.P. Baum, H.R. Kulkarni, M. Caplin, R. Lebtahi, T. Hobday, E. Delpassand, E. Van Cutsem, A. Benson, R. Srirajaskanthan, M. Pavel, J. Mora, J. Berlin, E. Grande, N. Reed, E. Seregni, K. Öberg, M. Lopera Sierra, P. Santoro, T. Thevenet, J.L. Erion, P. Ruzniewski, D. Kwekkeboom, and E. Krenning, for the NETTER-1 Trial Investigators*

Table 2. Objective Tumor Response.*

Response Category	¹⁷⁷ Lu-Dotatate Group (N=101)	Control Group (N=100)	P Value†
Complete response — no. (%)	1 (1)	0	
Partial response — no. (%)	17 (17)	3 (3)	
Objective response			
No. with response	18	3	
Rate — % (95% CI)	18 (10–25)	3 (0–6)	<0.001

A Progression-free Survival



No. at Risk

177Lu-DOTATATE group	0	5	10	15	20	25	30				
177Lu-DOTATATE	116	97	76	59	42	28	19	12	3	2	0
Control group	113	80	47	28	17	10	4	3	1	0	0

Resultados finales: La SG fue de 48,0 meses en el brazo de 177Lu-DOTATATE y de 36,3 meses en el brazo de control.
Alta tasa (36 %) de entrecruzamiento

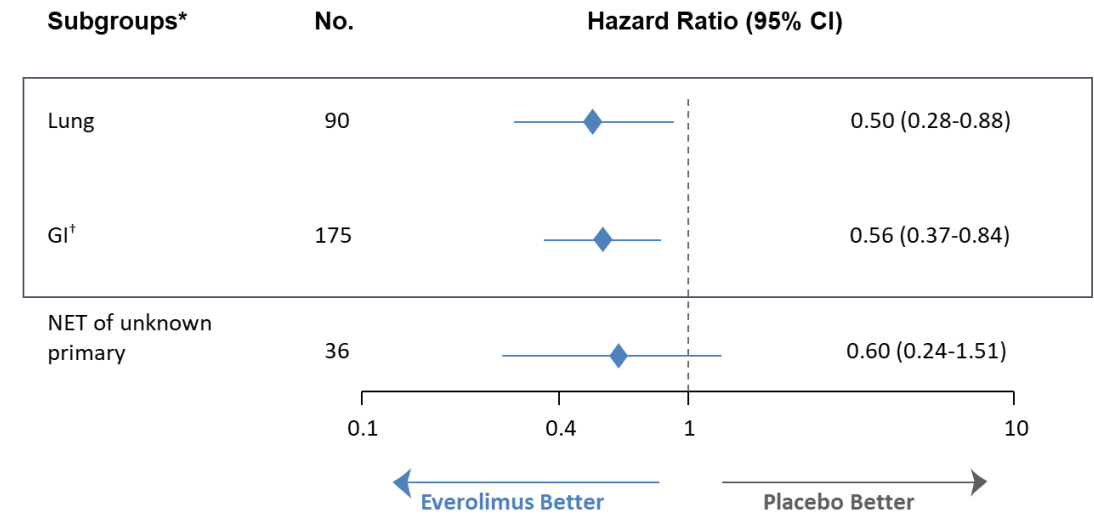
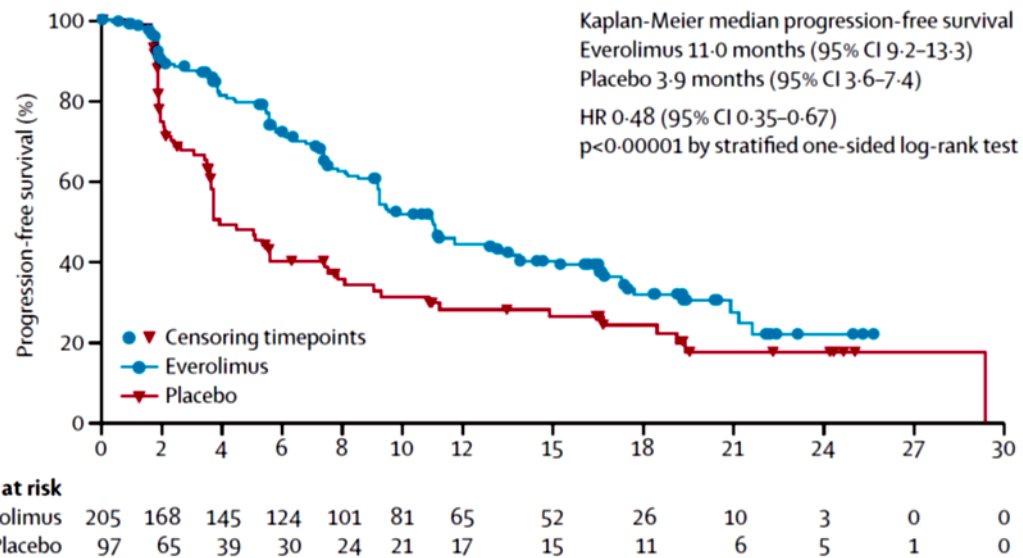
N Engl J Med 2017;376:125-35.

Lancet Oncol. 2021 Dec;22(12):1752-1763.

Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study

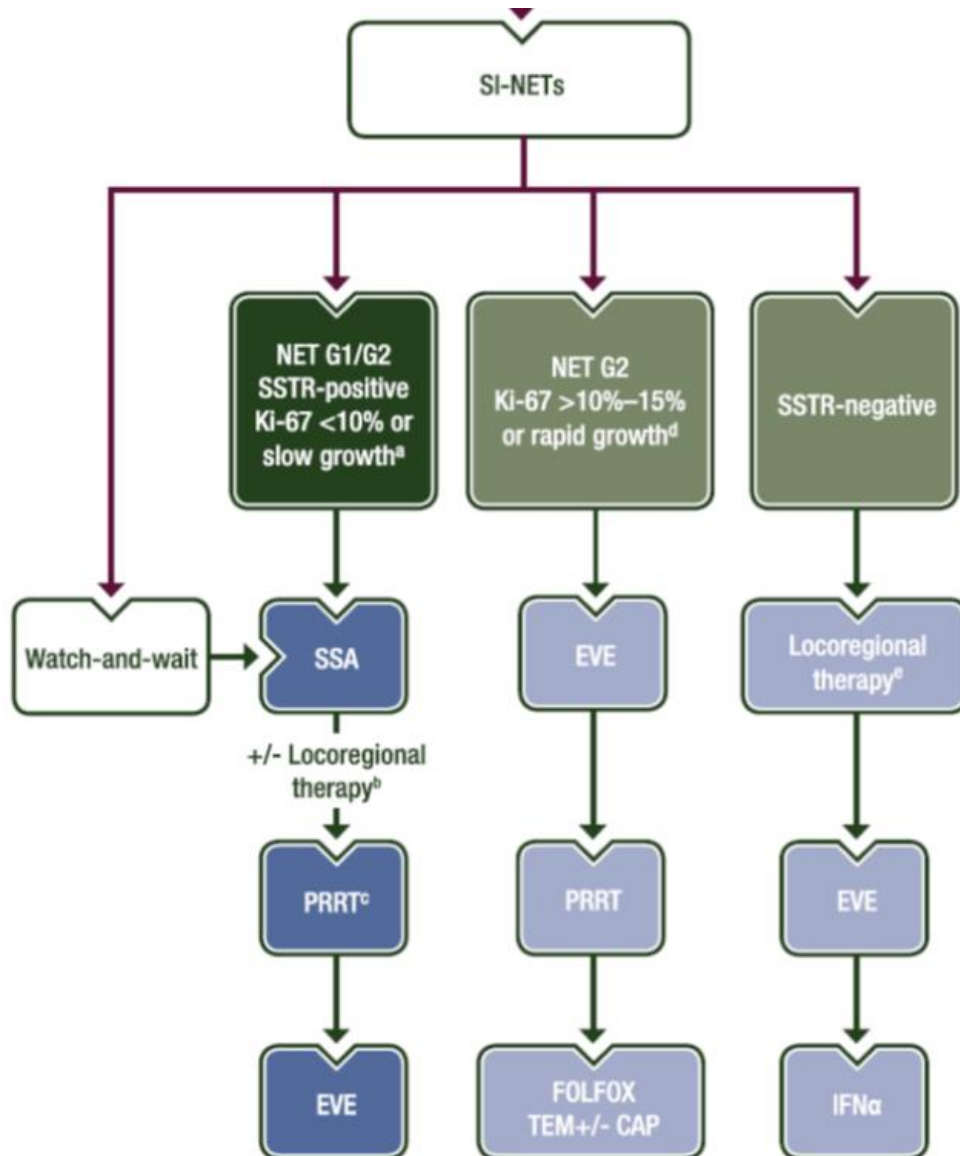
James C Yao, Nicola Fazio, Simron Singh, Roberto Buzzoni, Carlo Carnaghi, Edward Wolin, Jiri Tomasek, Markus Raderer, Harald Lahner, Maurizio Voi, Lida Bubuteishvili Pacaud, Nicolas Rouyrre, Carolin Sachs, Juan W Valle, Gianfranco Delle Fave, Eric Van Cutsem, Margot Tesselaar, Yasuhiro Shimada, Do-Youn Oh, Jonathan Strosberg, Matthew H Kulke, Marianne E Pavel, for the RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group*

PFS por sitio de tumor primario, Análisis Retrospectivo, Revisión Central



*One patient with thymus as primary tumor origin was not included.
 †Stomach, colon, rectum, appendix, cecum, ileum, duodenum, and jejunum are grouped under GI.
 Hazard ratio obtained from unstratified Cox model.
 GI, gastrointestinal; NET, neuroendocrine tumors.

Tratamiento médico sistémico en TNE intestinales metastásicos



Slow tumour growth is defined as stable disease by RECIST criteria for >1 year.

5-FU, 5-fluorouracil; EVE, everolimus; IFN- α , interferon alpha; ORR, overall response rate; PRRT, peptide receptor radionuclide therapy; RECIST, response evaluation criteria in solid tumours; SSA, somatostatin analogue; SSTR, somatostatin receptor.

Resultados del tratamiento multidisciplinario de tumores neuroendocrinos de intestino delgado

Luis Felipe Fierro-Maya^{a,*}, Carolina Prieto^b, Gloria Garavito-G^c,
 Angélica María González-C^d, Yeinnyer Muleth^e y José Alexander Carreño^e

Estadio	N	Porcentaje
Estadio I (T1 N0 M0)	2	4,2%
Estadio IIa (T2 N0 M0)	0	0%
Estadio IIb (T3 N0 M0)	0	0%
Estadio IIIa (T4 N0 M0)	3	6,3%
Estadio IIIb (cualquier T, N1 M0)	12	25%
Estadio IV (cualquier T, cualquier N, M1)	31	64,5%

Tabla 3 Estado del paciente al momento de la última valoración

Estado del paciente última valoración o contacto	N	Porcentaje
Libre de enfermedad	12	25
Enfermedad persistente estable	18	37,5
Enfermedad persistente en respuesta parcial	0	0
Enfermedad en progresión	4	8,3
Fallecido	14	29,2

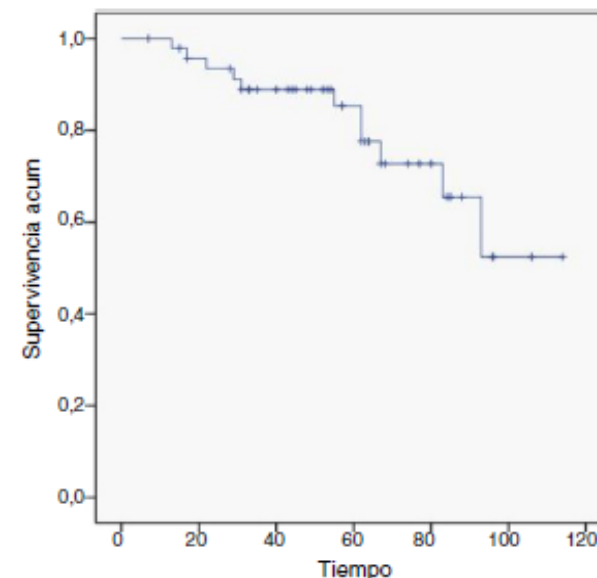


Figura 1 Supervivencia global. Se describe la supervivencia global de los 48 casos. Se presentaron 14 fallecimientos; la mediana estimada de supervivencia fue de 56 meses (IC 95% 49,7 - 65,7).

Conclusiones

- Hasta un 20% de los pacientes con TNE pueden tener síndrome carcinoide, representando un reto terapéutico adicional
- En pacientes con TNE y 5-HIAA elevado, se debe hacer tamización y seguimiento de cardiopatía carcinoide
- El tratamiento médico en pacientes con síndrome carcinoide, tiene 3 objetivos: alivio de síntomas, mantener el 5HIAA en el nivel más bajo posible y el control del crecimiento tumoral

Conclusiones

- Los factores de pronóstico más relevantes en TNE intestinales son la estratificación TNM y el grado histológico
- La cirugía tiene un papel preponderante en el tratamiento de los TNE bien diferenciados, incluso con compromiso metastásico, aunque es difícil eliminar el sesgo de selección de pacientes
- Los análogos de somatostatina son la primera línea en pacientes con TNE no operables, con grado histológico 1 y 2 (ki67 hasta el 10%) y baja a moderada carga de enfermedad
- Las decisiones respecto a tratamientos de segunda línea deben tomarse en juntas multidisciplinarias

Agradecimientos



- Unidad de Endocrinología oncológica
- Unidad de cirugía gastrointestinal
- Radiología - Intervencionismo
- Medicina Nuclear
- Cirugía de Tórax
- Unidad de Oncología clínica
- Laboratorio clínico
- Patología
- Genética clínica

ffierro@cancer.gov.co; ffierrom@hotmail.com



Por el control del cáncer