

MEMORIA 2011

GETNE NEWS

GRUPO ESPAÑOL DE TUMORES NEUROENDOCRINOS, **GETNE**



SUMARIO

→ MENSAJE DEL PRESIDENTE	PÁG. 03
→ EL GRUPO GETNE EN CIFRAS	PÁG. 04
→ VII SIMPOSIO GETNE	PÁG. 04
→ REGISTRO GETNE DE TUMORES NEUROENDOCRINOS (RGETNE)	PÁG. 09
→ WEB GETNE	PÁG. 10
→ PROYECTOS CIENTÍFICOS Y ENSAYOS CLÍNICOS	PÁG. 11
→ LOGROS DEL GRUPO GETNE	PÁG. 12
→ SIMPOSIO GETNE 2012	PÁG. 13
→ OTRAS INFORMACIONES DEL GRUPO GETNE	PÁG. 15

MENSAJE DEL PRESIDENTE

El Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE) es un grupo cooperativo multidisciplinar ya consolidado, que se creó en el año 2004 con el fin de aunar y coordinar esfuerzos en el ámbito nacional con varios objetivos fundamentales: 1) recabar información epidemiológica sobre tumores neuroendocrinos (TNE) en nuestro país; 2) divulgar el conocimiento y facilitar la formación en el diagnóstico y tratamiento de estas patologías por los distintos especialistas implicados; y 3) fomentar la investigación clínica y traslacional que genere conocimiento y avances científico-técnicos que eventualmente puedan tener un impacto real en la evolución clínica de nuestros pacientes. Desde su creación, la dimensión y actividad del grupo ha ido creciendo exponencialmente, lo cual está contribuyendo de manera notable a dar mayor visibilidad a estas patologías de relevancia creciente, tanto por su incidencia en continuo ascenso, como por los importantes avances diagnósticos y terapéuticos alcanzados en los últimos años. Todo ello redundará en una mejora en la calidad asistencial que se brinda a los pacientes afectos de TNE.

Desde el punto de vista epidemiológico, el Registro Nacional de TNE, que desde sus comienzos desarrolló el grupo GETNE, cuenta ya con más de 1.500 casos registrados, siendo ya uno de los registros de mayor dimensión dentro del marco europeo. En este contexto, se continúan implementando modificaciones en la base de datos, con el fin de mejorar la calidad de la información recogida, y se está trabajando intensamente en el seno de ENETS para la puesta en marcha de un Registro Europeo. En cuanto a las actividades de divulgación del conocimiento, además de los múltiples cursos de formación que se han ido desarrollando en diversas autonomías, se ha potenciado mucho a lo largo del último año el desarrollo de la página web del grupo, con el fin de facilitar el acceso a la información y comunicación tanto de los profesionales como de los pacientes.

Finalmente, se ha fomentado desde GETNE de manera importante la investigación, como pilar fundamental generador de conocimiento. Así, se ha convocado y concedido por primera vez una beca a un proyecto de investigación en este ámbito; hay ya 4 ensayos clínicos activos coordinados por el Grupo que evalúan nuevos fármacos en TNE (sorafenib/ bevacizumab, everolimus/octeotride, pazopanib, axitinib), y varios proyectos de investigación en colaboración con distintos grupos de investigación básica (CNIO, IDIBELL, IBIS).

A continuación, expondremos un pequeño resumen de los logros del grupo durante el año 2011 que esperamos sea de vuestro interés, incluyendo la situación actual del Grupo y del Registro de Tumores, los proyectos de investigación en marcha y la producción científica, así como los diferentes actos y actividades desarrolladas a lo largo del último año, incluyendo el VII Simposio GETNE 2011, que tuvo lugar en Barcelona el 30 de septiembre de 2011 con gran éxito.



Dra. Rocío García-Carbonero, presidenta de GETNE

EL GRUPO GETNE EN CIFRAS

El año 2011 se ha cerrado con un número total de miembros de GETNE de 202, habiéndose presentado 26 nuevas altas durante 2011. El número de investigadores del registro RGETNE que registran 1 o más pacientes fue de 70 (4% de aumento) de 62 hospitales (periodo 2010-2011: 67 investigadores/ 53 hospitales). Se han establecidos 26 coordinadores de centros (campo nuevo en la base de datos de inscritos GETNE), para evitar duplicar pacientes en los centros registradores.

VII SIMPOSIO GETNE

El VII Simposio GETNE tuvo lugar en Barcelona el 30 de septiembre de 2011 en el marco incomparable de La Pedrera, obra emblemática de Gaudí.

El programa contó con la participación de numerosos ponentes nacionales y extranjeros de reconocido prestigio en el campo de los TNE. Se logró

una asistencia record, con una participación de 199 asistentes de numerosas especialidades.

El programa estuvo integrado por cinco mesas redondas, que se centraron, respectivamente, en el abordaje multidisciplinar de los TNE; cuestiones diagnósticas sobre TNE, abordaje quirúrgico y terapia sistémica; terapia hormonal; antiangiogénicos para el tratamiento de los TNE, y tratamiento dirigido contra el eje IGFR-PI3K-AKT-mTOR.

Abordaje multidisciplinar de los TNE

La primera mesa redonda se ocupó del abordaje multidisciplinar de los TNE. La primera ponencia fue desarrollada por el Dr. Marco Volante, del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario San Luigi de Turín (Italia). Inició su presentación revisando las clasificaciones más recientes de los TNEs. Tomando de punto de partida la clasificación de los TNE de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2000, describió la más reciente de la OMS del año 2010. A continuación, profundizó en los marcadores inmunohistoquímicos de los TNEs

con definición del fenotipo de tumor neuroendocrino, de la producción hormonal y también del origen del tumor: la expresión de Islet 1 (Isl1) es un marcador de TNE pancreático y sus metástasis, mientras que CDX2, es un marcador de las células EC intestinales y TNE bien diferenciados relacionados. De igual forma, revisó los grados de los TNE de acuerdo a ENETS/OMS/AJCC. Una vez más precisó las características adecuadas de cuantificar el índice Ki67 y el índice mitótico. Por último, analizó la clasificación TNM de los TNEs gastroenteropancreáticos (TNEGEP) tanto de la ENETS del año 2006/2007 como las de UICC/AJCC del 2009, con sus similitudes y sus diferencias.



El Dr. Javier Arbizu, del servicio de Medicina Nuclear de la Clínica Universitaria de Navarra desarrolló las nuevas perspectivas en los estudios de imagen molecular en TNEs. Inició su disertación recordando la dificultad de localización mediante imagen convencional de los TNE-GEP. A continuación revisó las guías clínicas de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótido, tanto por lo que hace referencia al diagnóstico inicial (localización del tumor primario y estadificación de las metástasis), como al seguimiento (hallazgo de tumor residual, recidiva o progresión; monitorización de la terapia, selección de los pacientes para terapia con radionúclidos [PRRT]), y el pronóstico de la respuesta a dicha terapia. A continuación comentó el impacto de la fusión del TC y SPECT en el manejo de los TNE y el lugar que ocupa en el algoritmo del diagnóstico y tratamiento de los TNE de la región yeyuno/íleon. Posteriormente, revisó los datos más recientes del ligando DOTA-TOC, y comentó de forma comparativa la imagen molecular con análogos de somatostatina (PET/CT con ^{68}Ga -DOTA-TATE NOC) y la gammagrafía con ^{111}In -DTPA-Octreótido. Posteriormente, analizó el uso del PET FDG en la estadificación de los TNE, que no se halla incluido en las guías actuales.

Otras técnicas que se citaron fueron la fusión de ^{111}In -Octreoscan con la RM, y el PET-CT con FDOPA en la estadificación. Asimismo, comparó el ^{18}F FDOPA con el ^{18}F -FDG, con el ^{68}Ga -DOTA-NOC y el ^{68}Ga -DOTA-TATE.

Las conclusiones más relevantes fueron que la gammagrafía con ^{111}In -DTPA-octreótido mejora el rendimiento diagnóstico con SPECT/CT; el PET ^{68}Ga -DOTA-NOC, TATE, es una técnica de elección, y predice la respuesta a PRRT, aunque es de disponibilidad limitada, y por último el PET ^{18}F -DOPA está especialmente indicado en tumores secretores de serotonina en ^{68}Ga -DOTA-NOC, TATE, negativos.

Cerró esta mesa redonda el Dr Massimo Falconi, del Departamento de Cirugía de la Universidad de Verona (Italia), que abordó los nuevos enfoques de la cirugía en los TNE: de la cirugía mínimamente invasiva hasta el trasplante hepático. Desarrolló su exposición en tres apartados: las resecciones mínimas, con procedimientos ahorradores; las exéresis extendidas, siguiendo los principios oncológicos, y por último, el trasplante hepático (TH). En el primer apartado estableció un paralelismo entre las lesiones pequeñas, probablemente benignas, y las le-



Página 6

siones grandes, generalmente malignas, aunque las excepciones son frecuentes. En este punto, revisó extensamente la importancia de determinar el estadio del paciente con el sistema TNM para una mejora en los resultados esperados.

Enfatizó la importancia de la resección oncológica en aquellos tumores que invaden las estructuras adyacentes, especialmente en los tumores mayores de 2 cm y en aquellos sintomáticos. Subrayó, sin embargo, que en los tumores endocrinos pancreáticos la mayoría de las reglas utilizadas se basan en la experiencia y análisis de series retrospectivas más que en estudios clínicos prospectivos. Finalmente, revisó las indicaciones ideales del TH, y señaló las diferentes series de TH, cuyos resultados son muy dispares: el rango de recurrencia oscila entre el 23 al 91% lo que da idea de la heterogeneidad de las series estudiadas.

Taller interactivo: Cuestiones basadas en datos clínicos

En este taller, se presentaron 3 casos clínicos sobre cuestiones diagnósticas sobre TNE, abordaje quirúrgico y terapia sistémica, y participaron tres

ponentes: el Dr. Javier Aller, del Servicio de Endocrinología del Hospital Puerta de Hierro de Madrid, la Dra. Elena Martín, del Servicio de Cirugía del Hospital de la Princesa de Madrid, y la Dra. Pilar García-Alfonso, del Servicio de Oncología Médica del Hospital Gregorio Marañón de Madrid.

El Dr. Aller presentó el caso de un paciente con un tumor neuroendocrino de páncreas productor de serotonina con metástasis hepáticas. Se discutieron las posibilidades de cirugía del tumor primario y de las metástasis y la secuencia de los tratamientos médicos. El paciente inició tratamiento con análogos de somatostatina y tras la progresión sunitinib y temozolomida más capecitabina. Tras el tratamiento con sunitinib, el paciente presentó hipoglucemias con hiperinsulinismo endógeno, que podían atribuirse a una nueva secreción de insulina por el tumor o bien a un efecto secundario del sunitinib y los posibles mecanismos por los que este fármaco produce hipoglucemias.

La Dra. Martín, por su parte, presentó el caso de un paciente con metástasis hepáticas de un tumor primario neuroendocrino de origen no conocido. Se debatieron varias cuestiones, como la importancia de localizar el tumor primario en este contexto clínico, las localizaciones más frecuentes, las pruebas bioquímicas en sangre periférica y las inmunohistoquímicas en la biopsia de las metástasis que nos pueden orientar a la localización del tumor primario, las pruebas de imagen que se deben realizar, el abordaje quirúrgico de las metástasis hepáticas y las posibilidades del uso de las distintas terapias médicas y las secuencias de tratamiento ante la progresión de la enfermedad.

Finalmente, la Dra. Pilar García-Alfonso presentó un caso de un paciente con TNE pancreáticos con enfermedad avanzada, en el que se emplean varias líneas de tratamiento sistémico. Se debatió el empleo de las nuevas terapias dirigidas contra vías moleculares específicas, el sunitinib y el everolimus y los efectos secundarios y el manejo de los mismos.



En resumen, los tres casos presentados son un ejemplo de lo que aportan las diferentes especialidades en el diagnóstico y el tratamiento de los TNE, lo que apoya la necesidad de un abordaje multidisciplinar de este tipo de pacientes.

Terapia hormonal

El Prof. Michael Culler, Vicepresidente de Desarrollo Clínico de IPSEN, realizó una excelente exposición acerca de los más recientes descubrimientos en la interacción existente a nivel celular entre los receptores de la somatostatina y de la dopamina en distintas líneas celulares de tumores endocrinos. Asimismo, esbozó los primeros resultados de distintos análogos que su compañía tiene en desarrollo para estos tumores y los futuros proyectos clínicos que comienzan a llevarse a cabo con dichos fármacos.

En una segunda ponencia, el Prof. Eric Baudin, médico nuclear del Instituto Goussave Roussy, resumió los principales datos clínicos que soportan el empleo de los análogos de la somatostatina en el tratamiento no sólo sintomático en cuanto a fármacos bloqueadores de la secreción hormonal sino a fármacos que limitan el crecimiento del tumor por sí mismos. Se expusieron los principales datos clínicos de pasireótide, también conocido como SOM230, así como el diseño del estudio pivotal que perseguirá el registro del fármaco frente al tratamiento con el octreótide lar disponible actualmente. El Prof. Baudin dedicó una buena parte de su ponencia a revisar los datos más actuales que conciernen al empleo de análogos de somatostatina con los nuevos agentes biológicos, principalmente everolimus y bevacizumab. Aunque los estudios no fueron diseñados exclusivamente para contestar a esta pregunta, todos los datos orientan a una actividad sinérgica de la combinación de los análogos de la somatostatina con las nuevas dianas, aunque esta afirmación deberá demostrarse de manera prospectiva en la clínica. Una esclarecedora diapositiva final resumía el futuro de los



ensayos clínicos en el mundo de los tumores neuroendocrinos y en ella se observaba como los principales estudios que se están poniendo en marcha en los últimos meses suelen contar con un análogo en combinación con un nuevo fármaco biológico, como ocurre en los estudios Cooperate 1 y 2, Luna, Sunland y RADIANT-4.

Antiangiogénicos para el tratamiento de los TNEs

El Dr. Oriol Casanovas, del Laboratori de Recerca Traslacional (Institut Català d'Oncologia-IDIBELL, L'Hospitalet, Barcelona), presentó la ponencia "El modelo RIP1TAG2 como paradigma para la investigación de nuevas dianas en oncología". El Dr. Casanovas sintetizó en su sesión diferentes mecanismos moleculares sobre la orientación terapéutica de los tumores del estroma, así como los mecanismos de la angiogénesis tumoral en diferentes modelos preclínicos en NETs para modelos animales murinos. Estos modelos fueron obtenidos utilizando MEBON, GOT1, con células inyectadas por vía subcutánea en ratones desnudos. También se ha obtenido un modelo de ratón transgénico de insulinoma. En varios modelos animales (PNET tg,

Página 8

GBM ortotópico, BRCA humanos ortotópico, RCC ortotópico humanos, Panca humanos ortotópico), se ha podido verificar que conduce a un tumor transitorio estancamiento o la contracción y la reducción de la vascularización del tumor, aunque una resistencia evasiva puede acarrear una extensión de la metástasis.

El Dr. Eric Raymond, del Department of Medical Oncology (Beaujon University Hospital, Clichy, France), sintetizó en su presentación el pasado y el presente de sunitinib para el tratamiento de los TNE y aventuró las direcciones futuras del mismo. Asimismo, presentó un algoritmo de tratamiento de NETs del periodo anterior al advenimiento de las actuales terapias dirigidas. Se comentaron defectos metodológicos de las terapias basadas en estreptozocina en TNEs pancreáticos, así como algunos resultados de ensayos clínicos de fase I y II. En el momento presente diferentes ensayos de fase III de sunitinib y everolimus están proporcionando datos fiables de eficacia, apoyando su uso en esta indicación, lo que ha permitido su licenciamiento tanto en Europa como en USA durante 2010-11. El Dr. Raymon presentó diferentes resultados de supervivencia y seguridad en los ensayos clínicos que se han realizado hasta el momento. Se ha observado que los eventos adversos se consideran más importantes en la práctica clínica de rutina con terapias dirigidas, y que sunitinib proporciona beneficios clínicos en el paciente sin afectar su calidad de vida. En el futuro se prevé la extensión de su uso a nuevas indicaciones y se espera en breve una actualización de las guías europeas de consenso para el tratamiento de los TNEs, ya que en las guías de la NCCN NET pancreático de EE.UU ya se incluyen nuevas indicaciones. Como puntos destacados de lo que veremos los próximos años, el Dr Ray-

mon señaló: a) el estudio de la actividad de sunitinib en los carcinoides del intestino medio (SUNLAND: sunitinib y lanreótida en los carcinoides) y otros tumores neuroendocrinos, b) la mayoría de los pacientes son susceptibles de recibir sunitinib, everolimus y la quimioterapia, c) cuál es la secuencia óptima de los tratamientos, y finalmente, d) si las combinaciones de sunitinib y las terapias dirigidas a hígado pueden tener potencial en TNEs. Sunitinib y everolimus han allanado el camino para que otros tratamientos específicos y las combinaciones con éstos puedan beneficiar a los pacientes con tumores neuroendocrinos.

El Dr. Enrique Grande, del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, se refirió en su ponencia a otras opciones en desarrollo clínico para la inhibición de la angiogénesis. La angiogénesis tumoral juega un papel esencial en el desarrollo inicial, crecimiento y expansión a distancia de los tumores neuroendocrinos. Los modelos preclínicos en ratones nos demuestran una elevada vascularización tumoral que puede ser bloqueada mediante inhibidores de tirosina quinasa dirigidos contra los receptores del principal factor de crecimiento proangiogénico conocido hasta la fecha, el VEGF. Se ha demostrado una actividad sinérgica cuando se combinan estrategias anti-VEGF con las que inhiben otros



receptores proangiogénicos como el del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) o el del factor de crecimiento derivado de fibroblastos (FGFR). En pacientes, el grupo GETNE está intentando demostrar que el tratamiento secuencial de los pacientes con TNEs con pazopanib a la progresión de otro inhibidor multidiario o de un inhibidor de mTOR presenta actividad y puede revertir la resistencia al antiangiogénico previo.

Tratamiento dirigido contra el eje IGFR-PI3K-AKT-mTOR

Sin duda alguna, la vía metabólica más estudiada en tumores neuroendocrinos es la que involucra la proteína mTOR. En esta mesa, tres de los científicos de referencia en la investigación de esta vía discutieron los mecanismos moleculares, los avances más recientes y el futuro desarrollo de fármacos inhibidores de la vía mTOR en tumores neuroendocrinos.

El Prof. Aldo Scarpa, del Servicio de patología del Hospital Universitario de Verona, líder del Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer para tumores neuroendocrinos y con amplia experiencia en la investigación traslacional de la vía mTOR, desarrolló los aspectos más relevantes de los avances en los análogos de la somatostatina, remarcando los efectos antiproliferativos de octreótida LAR y del futuro del pananálogo pasireotida. Asimismo, expuso la base molecular para la inhibición de la vía de mTOR en tumores neuroendocrinos, señalando la importancia de proteínas como TSC, PTEN, Menina, o los microRNA (miR-21). Por último, puso en contexto los datos sobre receptores con actividad tirosina quinasa relacionados con la vía de mTOR, como EGFR, HER2, Kit o PDGFRa.

El Prof. James C. Yao, responsable de la unidad de tumores neuroendocrinos de MD Anderson de Houston y líder mundial del desarrollo de everolimus en tumores neuroendocrinos con programa

RADIANT, resumió los resultados de los estudios RADIANT-2 y RADIANT-3, siendo este último el que ha permitido la aprobación de everolimus para tumores neuroendocrinos de origen pancreático. Asimismo, presentó los datos de la combinación de everolimus con bevacizumab y el diseño del estudio fase II randomizado que comparará esta combinación con everolimus en tumores neuroendocrinos pancreáticos.

La Profa. Marianne Ellen Pavel desarrolló el futuro en la investigación de los inhibidores de la vía mTOR, centrándose en la base para bloquear la vía de IGFR y PI3K-AKT-mTOR. Discutió los resultados preliminares de los estudios dirigidos contra la vía de IGFR, como MK-0646 o AMG479. También mostró los datos más recientes de las nuevas moléculas inhibidoras de mTOR y PI3K y las posibles combinaciones entre ellas, así como combinaciones con análogos de la somatostatina y otros inhibidores de vías moleculares relacionadas, como la de RAS-RAF-MAPK.

Gracias a todos por haber hecho posible este simposio tan exitoso.

REGISTRO GETNE DE TUMORES NEUROENDOCRINOS (RGETNE)

El número de casos de tumores del registro RGETNE continúa creciendo año a año, siendo ya de 1.560 tumores a finales de 2011, que han sido registrados por 70 investigadores.

Como novedad, durante el pasado año 2011 se han presentado diferentes mejoras:

- Implementación de las clasificaciones internacionales TNM, OMS y CIE-O-3 (tipo histológico, localización tumor primario) en la sección de mortalidad y seguimiento, así como también en la sección de tipo histológico

Página 10

Se ha realizado una modificación de los medicamentos quimioterápicos a propuesta del Dr. Capdevila.

Con el fin de mejorar la calidad de los datos de RGETNE, se decidió depurar la información contenida en la base de RGETNE, por lo cual la Junta Directiva ha dado potestad al Dr. Ángel Castaño para su realización. Próximamente se incluirá la información de las muestras del proyecto de colección de muestras GETNE, así como nuevas mejoras en base de datos para evitar errores mediante automatización de cambios. Se informará próximamente con una circular de los cambios y novedades en RGETNE.

Como propuestas de análisis estadístico y estudio sobre RGETNE, la Dra. Elena Martín presentó el póster "Prognostic Factors and Survival in 481 Patients with Pancreatic and Peripancreatic Endocrine Tumors: Results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE)" en el Congreso de la ENETS 2011.

Con respecto al registro europeo ENETS (Contrato GETNE-ENETS), parece que el proyecto ha tomado fuerza. La Dra. García-Carbonero indica que se ha diseñado durante 2011 la primera plataforma informática del registro europeo del ENETS y que en estos momentos está en pruebas con el registro alemán; si está prueba piloto es positiva, se empezará una segunda fase con los registros de otros países como el de España, Polonia y Francia. Se ha solicitado un estudio de la posible adaptación y traslado de los datos de RGETNE, y en primer lugar se ha realizado una traducción del mapa de variables de RGETNE.

Finalmente, indicar que durante los meses de julio y agosto de 2011 se enviaron 855 consultas a los diferentes investigadores, constatándose una gran aceptación de las mismas. Se ruega a todos los registradores que actualicen periódicamente los datos de sus pacientes y modifiquen convenientemente las consultas que se les han enviado; la calidad de la base de datos y los trabajos de inves-

tigación que se derivan dependen de ello. La Junta Directiva del grupo decidió recientemente que cada año se realice un envío de consultas durante el mes de septiembre; previamente se enviará un mensaje a todos los registradores indicando que deben actualizar los pacientes y 15-20 días después del envío de las consultas, un recordatorio.

WEB GETNE

El Grupo GETNE ha mejorado notablemente su web, modificándola y actualizándola durante 2011, un proyecto del cual es responsable el Dr. Enrique Grande. Es ahora más ágil e informativa, aunque según nos comenta es necesario mejorar la posición del grupo GETNE dentro del buscador Google; próximamente se mejorará el ranking de la web entre los buscadores más utilizados.

La web contiene información relevante para los profesionales del grupo, tanto en cuanto a los ensayos clínicos que están o en marcha o los que están en proyecto, como en cuanto a cursos educativos, congresos y artículos que puedan ser de interés. Asimismo, puesto que el Grupo GETNE se halla totalmente comprometido con los pacientes afectados por tumores neuroendocrinos, pone



a su disposición un área de pacientes, que incluye una sección informativa sobre el cáncer y este tipo de tumores, una sección de grupos de ayuda, que constituyen una pieza fundamental en la labor de aportar servicio a los pacientes, y diferentes foros de pacientes habilitados para compartir experiencias y potenciar el conocimiento teórico-práctico sobre este grupo de patologías. Próximamente se completarán secciones de la web y se producirá una notable mejoría.



PROYECTOS CIENTÍFICOS Y ENSAYOS CLÍNICOS

En el transcurso del año 2011, el grupo GETNE ha mantenido activos, ha puesto en marcha o ha propuesto el inicio de algunos estudios clínicos y científicos, que resumimos a continuación.

Ensayos clínicos activos o de próxima puesta en marcha

Con respecto al ensayo clínico de fase II, multicéntrico, abierto, no controlado para evaluar la eficacia de la combinación de Sorafenib y bevacizumab en el tratamiento de pacientes con tumor neuroendocrino avanzado y/o metastásico, se han presentado los primeros resultados de seguridad, y el Dr. Daniel Castellano envió un abstract al congreso de ESMO 2011: "Sorafenib and Bevacizumab combination targeted therapy in advanced neuroendocrine tumor: a phase II study of Spanish Neuroendocrine Tumor Group (GETNE-0801) (D. Castellano, J. Capdevilla, R. Salazar, J. Sastre, V. Alonso, M. Llanos, R. García-Carbonero, A. Abad, I. Sevilla).

El Dr. Enrique Grande presentó la actualización y estado actual del ensayo clínico de fase II de pazopanib (GSK) en TNEGEP (GETNE – 1002), cuya inclusión finalizó en 2011. Durante el congreso de la ASCO 2011 se presentó el trabajo "A phase II trial of Pazopanib in patients with metastatic NETS who may previously have received antiangiogenic or mTOR treatment, on behalf the GETNE group" (J. Capdevila, A. Teule, D. E. Castellano, J. Sastre, R. García-Carbonero, I. Sevilla, I. Duran, P. Escudero, J. Fuster, E. Grande).

Con respecto al ensayo clínico de fase II RAD001+Oxeótrida LAR (GETNE-1003) en TNEs gastrointestinales bien diferenciados no funcionantes, el Dr. Salazar indica que éste se inició durante la segunda mitad de 2011 y que ya se han incluido diversos pacientes.

Página 12

La Dra. García-Carbonero señala que el ensayo clínico: "Phase II randomized double-blind study of Axitinib versus Placebo in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine carcinomas of non-pancreatic origin" ha sido aprobado en todos los centros y en estos momentos se están incluyendo pacientes.

Estudios traslacionales activos y propuestas

Con respecto al estudio de colaboración con el CNIO de Investigación de resistencia farmacológica a análogos de somatostatina, que viene realizándose desde 2010, el Dr. Ángel Díaz indicó que en 2011 se estudiaron 107 muestras de ADN de pacientes con TGEP. Se han estudiado los receptores de somatostatina SSTR2 y SSTR5 en 106 casos (ADN de saliva) de pacientes con TGEP. El objetivo es evaluar si los SNPs encontrados están presentes en la población general con la misma frecuencia y valorar si alguno de ellos tiene relación con la respuesta o taquifilaxia a los análogos de somatostatina.

El Dr. Ramón Salazar comentó el proyecto de la creación de una seroteca y colección tumoral (NET-Discovery: GETNE 1104). Este proyecto fue aprobado y está pendiente de su inicio a principios de 2012. El Dr. Castaño ha elaborado un proyecto técnico de los cambios necesarios en el registro GETNE para permitir la colección de muestras y se está a la espera de que se inicie el proyecto para su implementación informática en RGETNE.

Los Dres. Díaz y Villabona informaron sobre un nuevo proyecto GENEX (GENe EXpression study), sobre la caracterización de la expresión génica en TNEs GEP. Se trata de un estudio GETNE, observacional, no intervencionista, multicéntrico con 40 muestras de TNE GEP bien diferenciados y que precisan un procedimiento quirúrgico o una biop-

sia, bien con fines diagnósticos, bien con fines terapéuticos. Se presentaron los diferentes criterios de inclusión/exclusión, listado de genes, estudios complementarios a realizar, y objetivos primarios y secundarios.

LOGROS DEL GRUPO GETNE

El grupo GETNE ya tiene su propia beca de investigación. En la primera Junta Directiva de 2011 se aprobó destinar 20.000 € a una beca para subvencionar un proyecto de investigación en tumores neuroendocrinos, dando prioridad a los proyectos de investigación traslacional con aplicabilidad clínica. Se recibieron diversas propuestas de trabajos de investigación y, tras el correspondiente informe de los evaluadores externos del CNIO, se falló la convocatoria de la beca GETNE 2011 el pasado septiembre de 2011. La beca correspondió al proyecto presentado por el Dr. Capdevila (Hospital Vall d'Hebron): "Obtención del perfil mutacional somático de 70 genes involucrados en el proceso de carcinogénesis en muestras de pacientes con tumores neuroendocrinos extrapancreáticos". El equipo de investigación estuvo formado por los Dres. Jaume Capdevila, Ana Vivancos, Josep Tabernero y Stefania Landolfi. El resumen presentado fue: "Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos son un grupo heterogéneo de tumores con características clínicas, patológicas y genéticas distintas. El manejo clínico de estos tumores se basa en clasificaciones clínico-patológicas con escaso valor pronóstico y sin valor predictivo de respuesta a los tratamientos empleados. Al constituir un grupo de tumores poco frecuentes el conocimiento de las aberraciones genéticas involucradas en el proceso de carcinogénesis de los tumores neuroendocrinos es escaso. El objetivo del presente estudio es analizar el genotipo de más de 700

mutaciones distintas en 70 de los genes principales involucrados en la carcinogénesis de distintos tumores. Entre los genes analizados, se incluyen genes que se conocen involucrados en la patogénesis de los tumores neuroendocrinos, como NF o VHL, y otros genes de vital importancia en el desarrollo de distintos tipos tumorales cuya implicación en la patogénesis de los tumores neuroendocrinos se desconoce. Se utilizarán muestras de tumores neuroendocrinos en parafina para extraer ADN y amplificar por PCR las regiones genómicas que contienen los locus que van a ser genotipados mediante Sequenom (MassARRAY). Los objetivos principales del estudio son identificar la presencia de las mutaciones estudiadas en este subgrupo de pacientes, cuantificar su prevalencia, correlacionarlas con el pronóstico de los pacientes e identificar posibles dianas terapéuticas para el tratamiento dirigido de los pacientes afectados de tumores neuroendocrinos de origen extrapancreático.”

Se ha convocado una nueva edición de la beca GETNE para 2012, dotada con 40.000€. Ha de ser un proyecto de investigación original, sin financiación adicional, de temas relacionados con los tumores neuroendocrinos y se dará prioridad a los proyectos de investigación traslacional con aplicabilidad clínica. La memoria del proyecto deberá enviarse, junto con el CV del investigador principal y co-investigadores, antes del día 1 de junio de 2012 (último día de envío: 31 de mayo de 2012) a la secretaría técnica del grupo GETNE (email: getne@getne.org; dirección postal: C/ París 162, Pral-1ª, 08036-Barcelona).

SIMPOSIO GETNE 2012

Se ha decidido que el VIII Simposio GETNE se celebre el próximo 19 de octubre de 2012 en Sevilla.

Como en ediciones anteriores, este simposio nos servirá para ponernos al día de los avances más relevantes en la investigación de tumores neuroendocrinos. Nuestra intención es centrarnos en los asuntos más relevantes y polémicos sobre el diagnóstico, la biología y los futuros tratamientos.

El simposio se estructurará en cuatro sesiones. En la primera, dedicada a las bases moleculares de los TNE, se hablará de la integración del diagnóstico histopatológico y molecular en la práctica clínica, nuevos biomarcadores en TNEs, el papel



Página 14

de los pericitos y fibroblastos peritumorales, y las implicaciones clínicas de la ultrasecuenciación de TNEs pancreático.

En la segunda sesión, dedicada a los TNEs gastrointestinales, se comentará el papel actual y perspectivas futuras de los análogos de somatostatina, la inmunoterapia, las nuevas dianas potenciales para terapia con radionúclidos, y la evaluación del beneficio clínico mediante las técnicas de imagen.

La tercera sesión girará en torno a los TNEs pancreáticos, y en ella se debatirá el papel actual de la quimioterapia y las terapias dirigidas.

Finalmente, la cuarta sesión, sobre el futuro de los TNEs gastroenteropancreáticos, se centrará en la selección de pacientes y estrategias terapéuticas secuenciales en el manejo de los TNEs diseminados, así como en los nuevos fármacos en desarrollo.

Al final del simposio, se celebrará la Asamblea General del Grupo GETNE.

El programa científico del simposio puede consultarse en la web de GETNE (www.getne.org).



OTRAS INFORMACIONES DEL GRUPO GETNE

Durante la pasada Asamblea General del grupo (30 de septiembre del 2011, Barcelona) se votó la nueva Junta Directiva del Grupo, que renueva a la Junta saliente, quedando aprobada por mayoría absoluta de los miembros de la asamblea la nueva Junta Directiva del grupo GETNE para el periodo 2011-2014. Está formada por los siguientes miembros de GETNE:

- 1) Rocío García Carbonero (ONCO) – Presidenta, Hospital Virgen del Rocío de Sevilla
- 2) Carles Villabona (END) – Vicepresidente, Hospital de Bellvitge, Barcelona
- 3) Jaume Capdevila (ONCO) - Secretario y Tesorero, Hospital Vall d´Hebron, Barcelona
- 4) Daniel Castellano (ONCO) – Vocal, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid
- 5) Isabel Sevilla (ONCO) – Vocal, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga
- 6) Enrique Grande (ONCO) – Vocal, Hospital Ramón y Cajal, Madrid
- 7) Ruth Vera (ONCO) – Vocal, Hospital de Pamplona
- 8) Encarnación Gonzalez (ONCO) – Vocal, Hospital Virgen de las Nieves, Granada
- 9) Angel Díaz (END) – Vocal, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid
- 10) Mónica Marazuela (END) – Vocal, Hospital de la Princesa, Madrid
- 11) Javier Aller (END) – Vocal, Hospital Puerta de Hierro, Madrid
- 12) Javier Tebar (END) – Vocal, Hospital de la Arrixaca, Murcia
- 13) Elena Martin (CIR) – Vocal, Hospital de la Princesa, Madrid
- 14) Angel Castaño (AP) – Vocal, Hospital de Fuenlabrada, Madrid
- 15) Aurora Astudillo (AP) – Vocal, Hospital Central de Asturias, Asturias.

GETNE NEWS

GRUPO ESPAÑOL DE TUMORES NEUROENDOCRINOS, GETNE

