

Retos en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos



MD Anderson
~~Cancer Center~~
Madrid • España

Enrique Grande

Jefe de Servicio Oncología Médica

Director de Investigación Clínica



@drenriquegrande

 **NET-TIR
CAMPUS 2022**

Hotel Meliá Castilla, Salón Escorial
Calle del Poeta Joan Maragall, 43
28020 Madrid

TNEs
26 de mayo 2022
(15.30-20.00h)

Cáncer de tiroides
27 de mayo 2022
(10.00-14.00h)

- **Honoraria for speaker engagements, advisory roles or funding of continuous medical education:**
 - Adacap, AMGEN, Angelini, Astellas, Astra Zeneca, Bayer, Blueprint, Bristol Myers Squibb, Caris Life Sciences, Celgene, Clovis-Oncology, Eisai, Eusa Pharma, Genetracer, Guardant Health, HRA-Pharma, IPSEN, ITM-Radiopharma, Janssen, Lexicon, Lilly, Merck KGaA, MSD, Nanostring Technologies, Natera, Novartis, ONCODNA (Biosequence), Palex, Pharmamar, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Sanofi-Genzyme, Servier, Taiho, Thermo Fisher Scientific
- **Research Grants:**
 - Astellas, Astra Zeneca, IPSEN, Lexicon, MTEM/Threshold, Nanostring Technologies, Pfizer, Roche
- **Leadership roles in medical societies:**
 - ENETS, GETNE and GETHI
- **Private Healthcare provider:**
 - MD Anderson Cancer Center Madrid (workplace)
- **Commercial Medical Education provider:**
 - Universidad Europea de Madrid (UEM), Universidad CEU Cardenal Herrera, Universidad Rey Juan Carlos, Oncinfo
- **Stocks or ownership interest:**
 - None

Conflictos de interés

Por qué es tan complejo el manejo de un paciente con TNE?



Por qué es tan complejo el manejo de un paciente con TNE?

Incidencia





En España, se diagnostican al año 4.000 nuevos casos de tumores neuroendocrinos

Publicado el 12/03/2018



Los tumores neuroendocrinos (TNE) son unos tipos de cánceres poco frecuentes y desconocidos entre la población. Se estima que su incidencia se sitúa entre **seis y siete casos por cada 100.000 habitantes**, llegando a diagnosticarse unos **4.000 nuevos pacientes anualmente**. Este año, entre los días 7 y 9 de marzo, Barcelona se convierte en la sede del 15º Congreso Europeo de Tumores Neuroendocrinos, un encuentro en el que ha participado el **doctor Enrique Grande, jefe del Servicio de Oncología Médica de MD Anderson Madrid**, que ha hecho referencia a las principales novedades en el abordaje y tratamiento de esta enfermedad.

Las cifras del Cáncer en España: SEOM

TIPO TUMORAL	N
Cavidad oral y faringe	8.486
Esófago	2.353
Estómago	7.865
Colon y recto	44.937
Hígado	6.499
Vesícula biliar	2.873
Páncreas	8.169
Laringe	3.305
Pulmón	29.503
Melanoma de piel	6.205
Mama	32.536
Cérvix uterino	1.987
Cuerpo uterino	6.682
Ovario	3.548
Próstata	34.394

Testículo	1.302
Riñón (sin pelvis)	7.331
Vejiga urinaria	23.819
Encéfalo y sistema nervioso	4.401
Tiroides	5.178
Linfoma de Hodgkin	1.486
Linfomas no Hodgkin	9.082
Mieloma	3.171
Leucemias	6.405
Otros	15.717
Todos excepto piel no melanoma	277.234

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

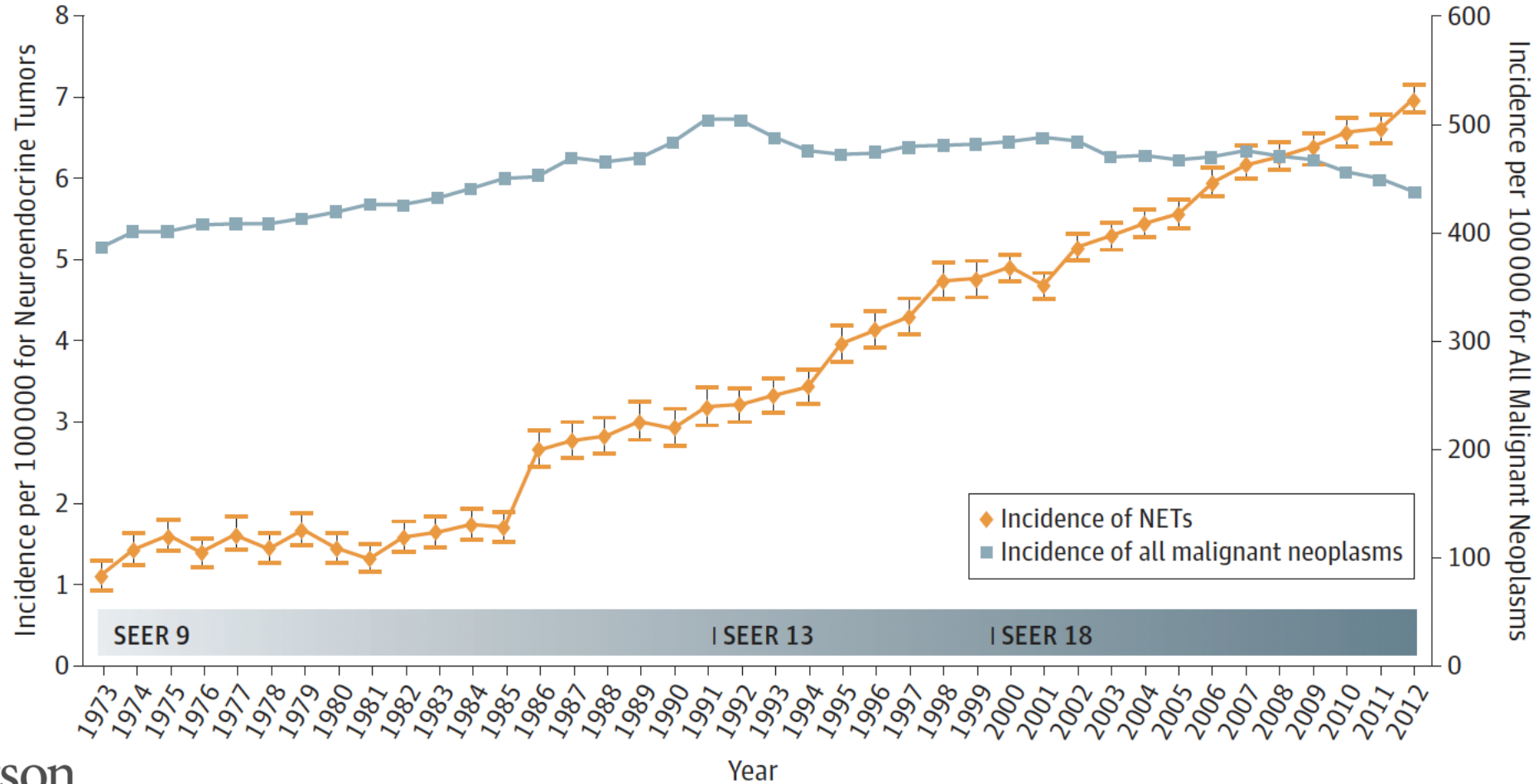
Las cifras del Cáncer en España: SEOM

TIPO TUMORAL	N
Cavidad oral y faringe	8.486
Esófago	2.353
Estómago	7.865
Colon y recto	44.937
Hígado	6.499
Vesícula biliar	2.873
Páncreas	8.169
Laringe	3.305
Pulmón	29.503
Melanoma de piel	6.205
Mama	32.536
Cérvix uterino	1.987
Cuerpo uterino	6.682
Ovario	3.548
Próstata	34.394

Testículo	1.302
Riñón (sin pelvis)	7.331
Vejiga urinaria	23.819
Encéfalo y sistema nervioso	4.401
Tiroides	5.178
Linfoma de Hodgkin	1.486
Linfomas no Hodgkin	9.082
Mieloma	3.171
Leucemias	6.405
Otros	15.717
Todos excepto piel no melanoma	277.234

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

Incidencia en Estados Unidos de los NETs desde 1973 a 2012



Les hago 2 preguntas



Les hago 2 preguntas



Con esta baja incidencia en el nº de casos, en un sistema de salud tan fragmentado y repartido como el español, se pueden tener expertos?

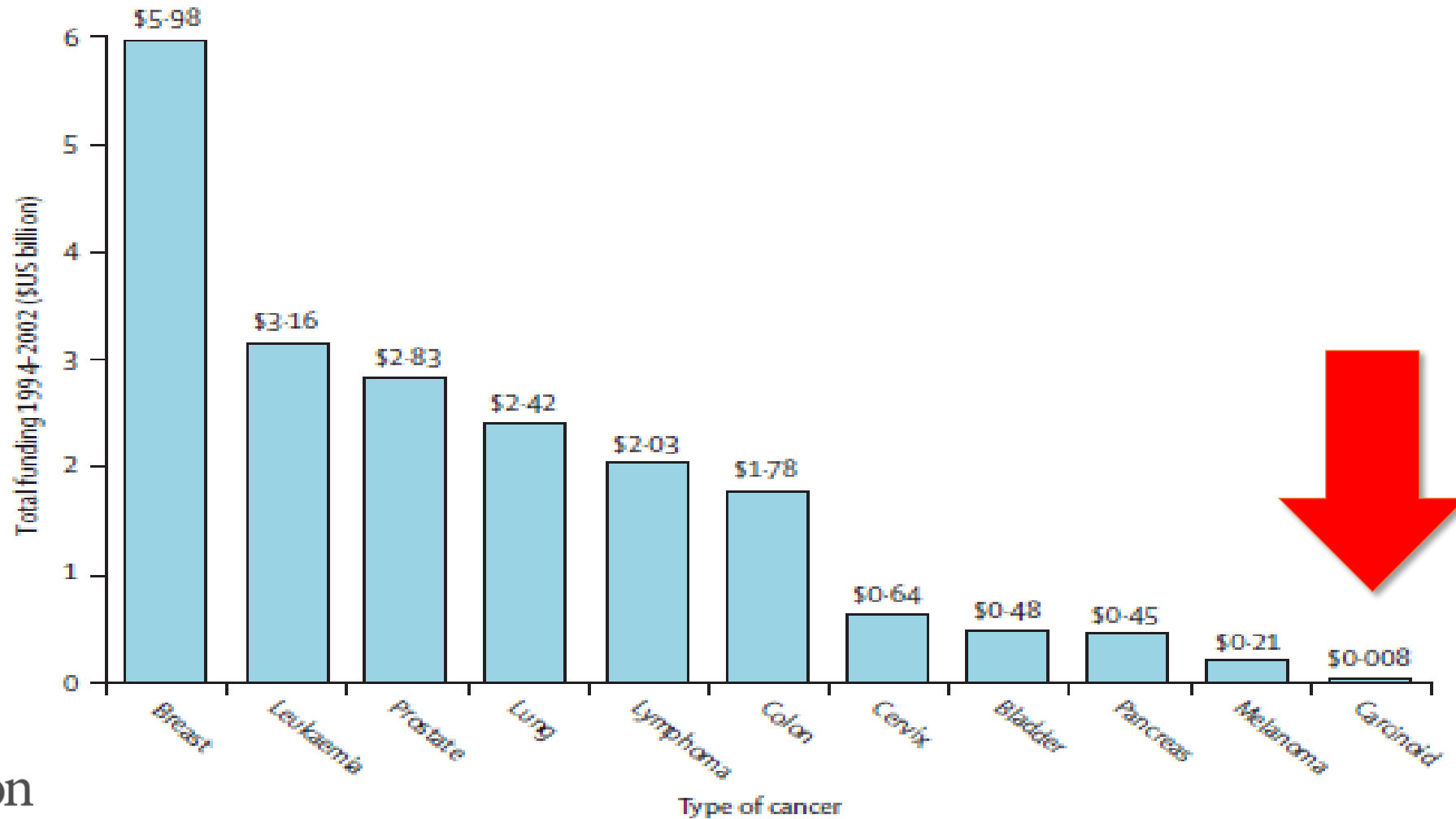
Les hago 2 preguntas



Con esta baja incidencia en el nº de casos, en un sistema de salud tan fragmentado y repartido como el español, se pueden tener expertos?

Con esta baja incidencia, interesa la investigación clínica tanto a los gobiernos como a la industria farmacéutica?

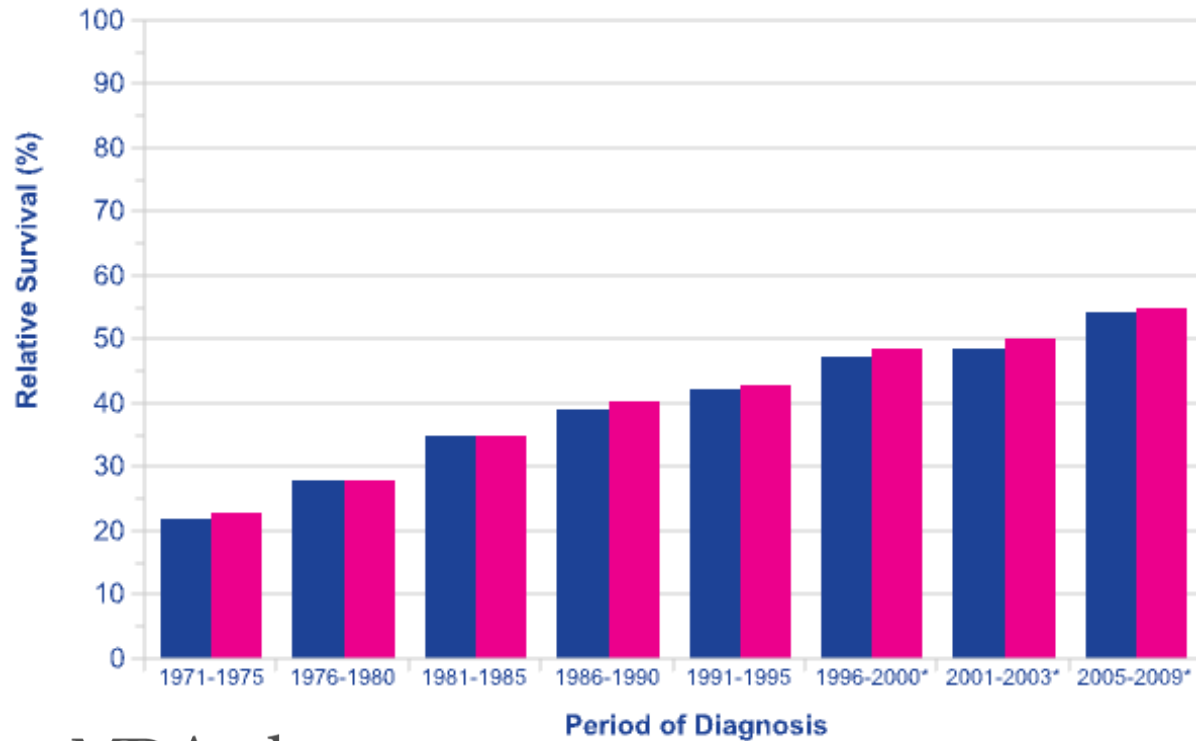
Inversión pública en investigación por tumores en USA



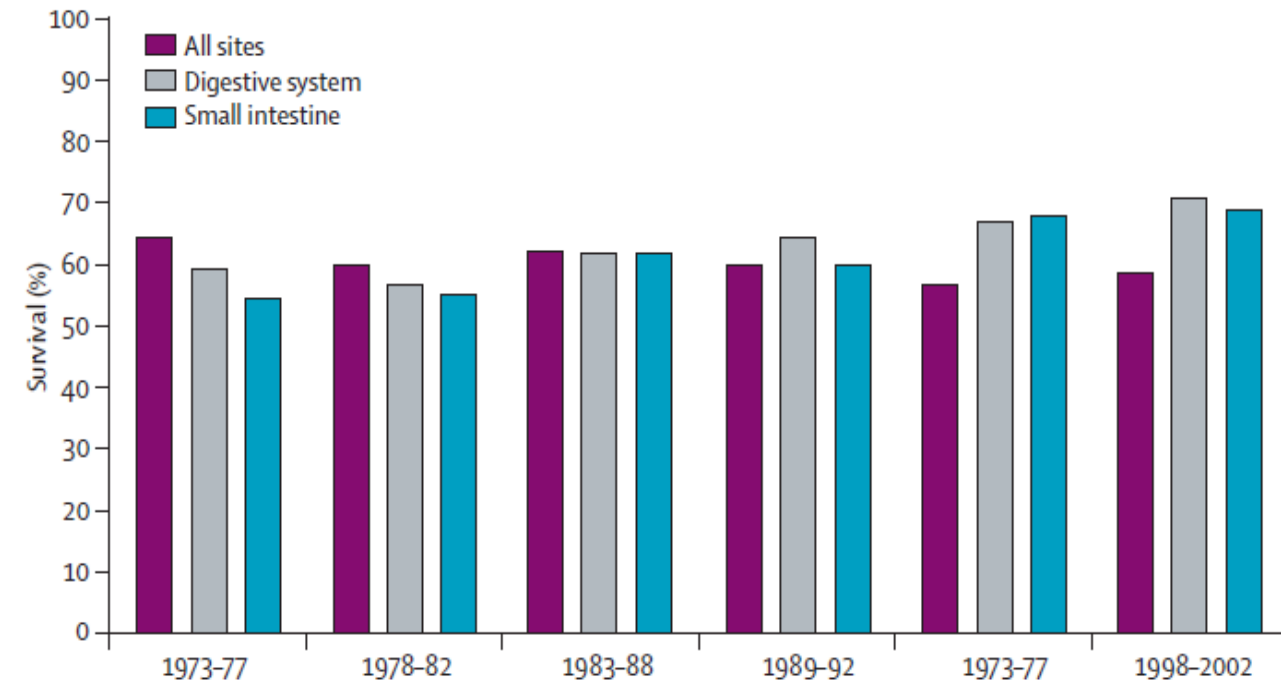
Evolución de la supervivencia en Cáncer de Colon vs TNEs



Cáncer de Colon



Tumores Neuroendocrinos



Por qué es tan complejo el manejo de un paciente con TNE?

Incidencia



Localización

Epidemiología de los Tumores Neuroendocrinos



Foregut (40-45%)

- Lungs
- Thymus
- Stomach
- Pancreas
- First part of duodenum

Midgut (20-25%)

- Second part of duodenum
- Jejunum
- Ileum
- Right colon

Hindgut (20-25%)

- Tranverse, left, sigmoid colon
- Rectum

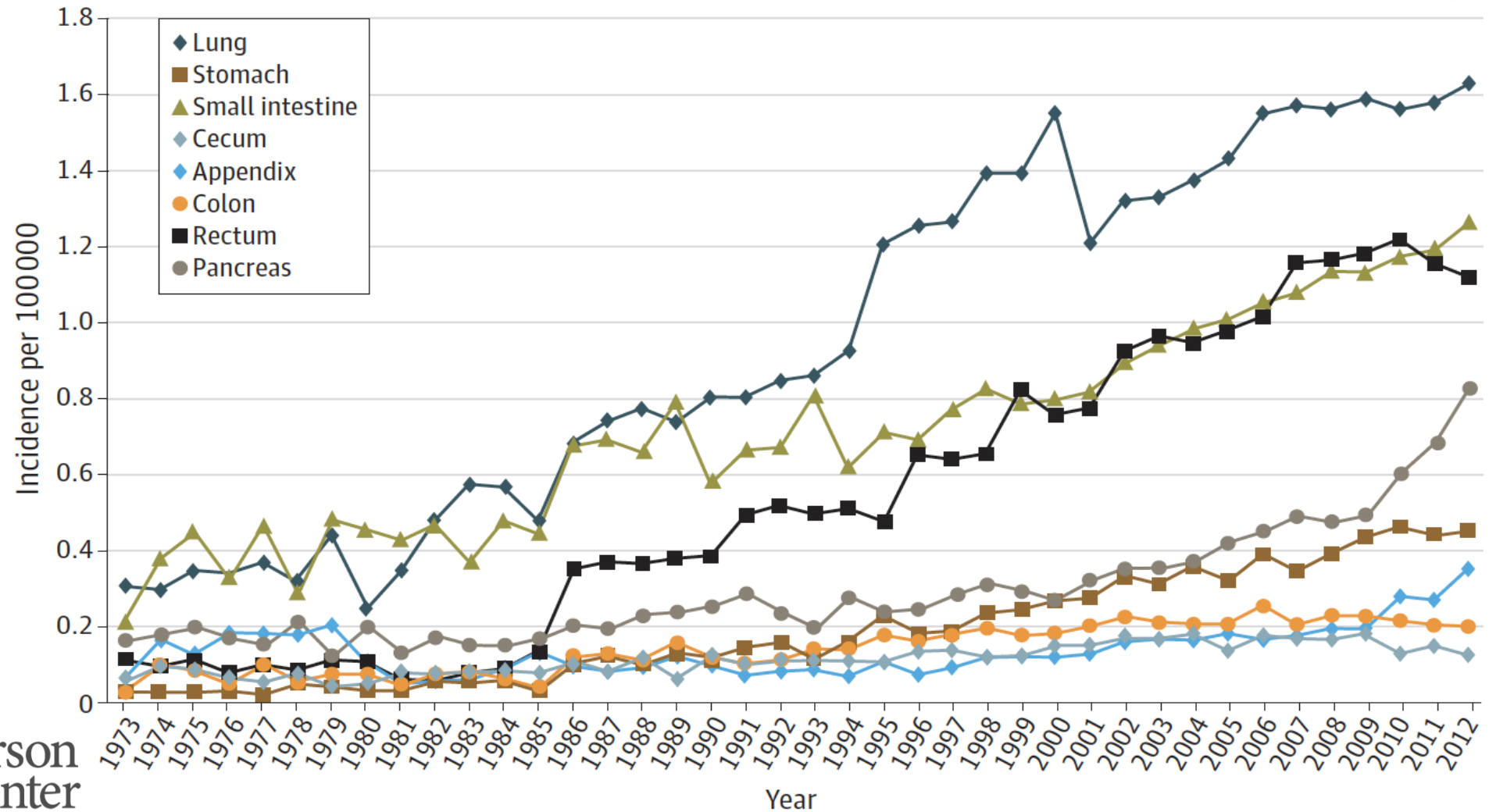
Pancreatic NETs (6-8%)

- Gastrinoma
- Insulinoma
- Glucagonoma
- Somatostatinoma
- VIPoma
- Pancreatic polypeptidoma
- Non-functioning tumours

* Includes GEP-NETs as well as non GEP-NETs. Non-GEP-NETs represent ~40% of all NETs with bronchopulmonary NETs being the most frequent (~70% of all non GEP-NETs)

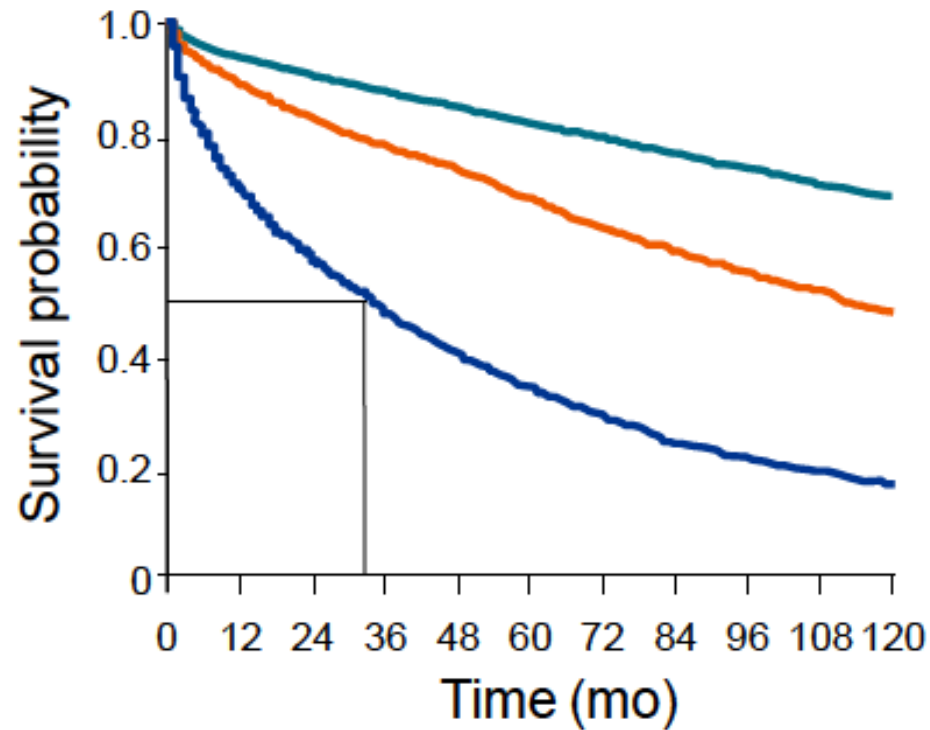
Unknown primary in 10-15% of cases

Incidencia en Estados Unidos de los TNEs según origen del tumor primario



La extensión de la enfermedad condiciona el pronóstico

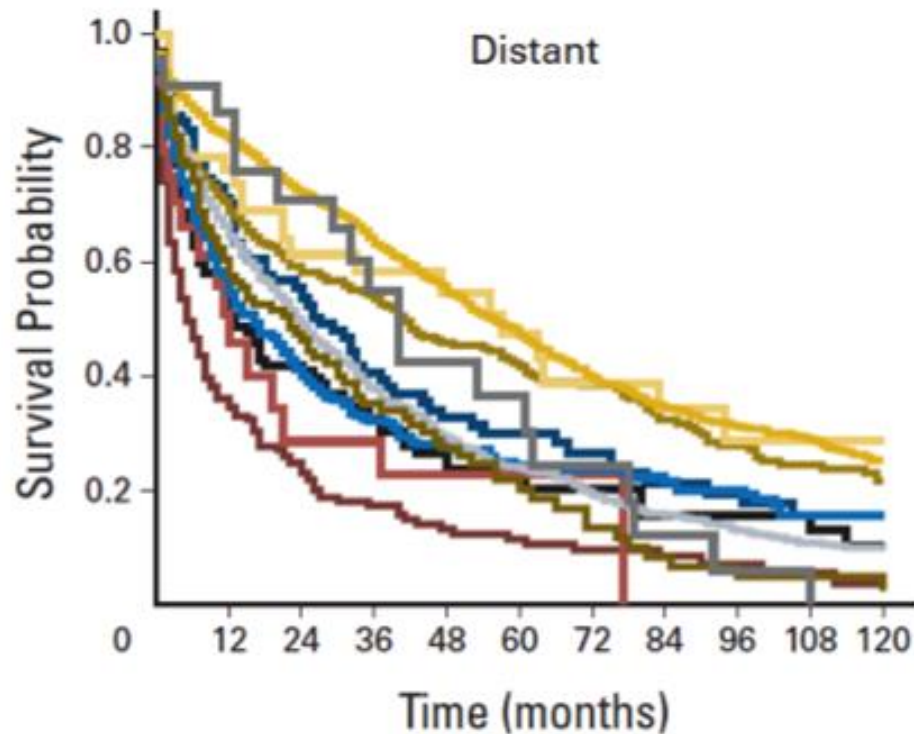
Tumores Neuroendocrinos bien y moderadamente diferenciados



Stage	Median survival	
	Month	95% CI
Localized	223	208–238
Regional	111	104–118
Distant	33	31–35

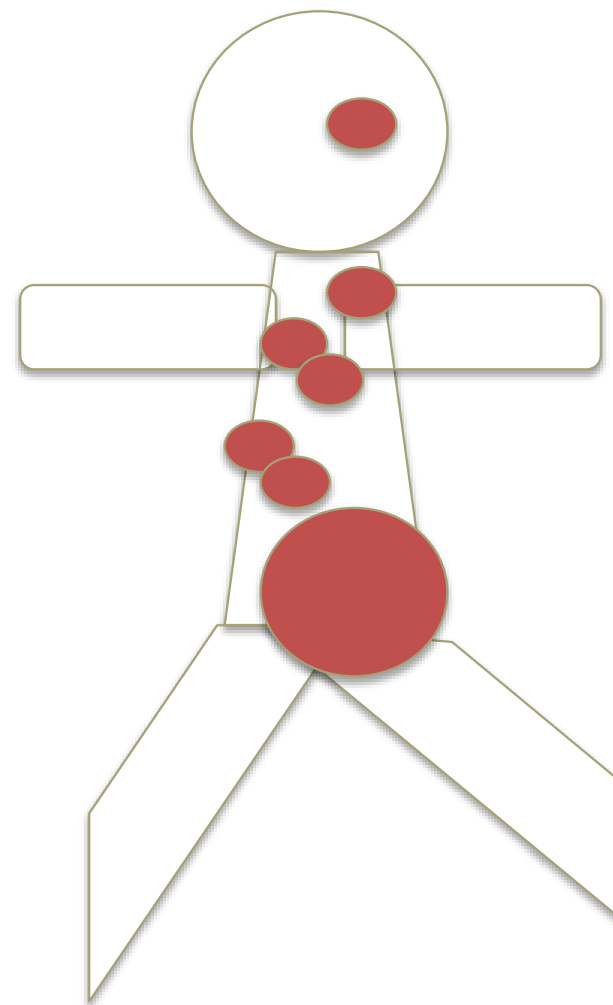
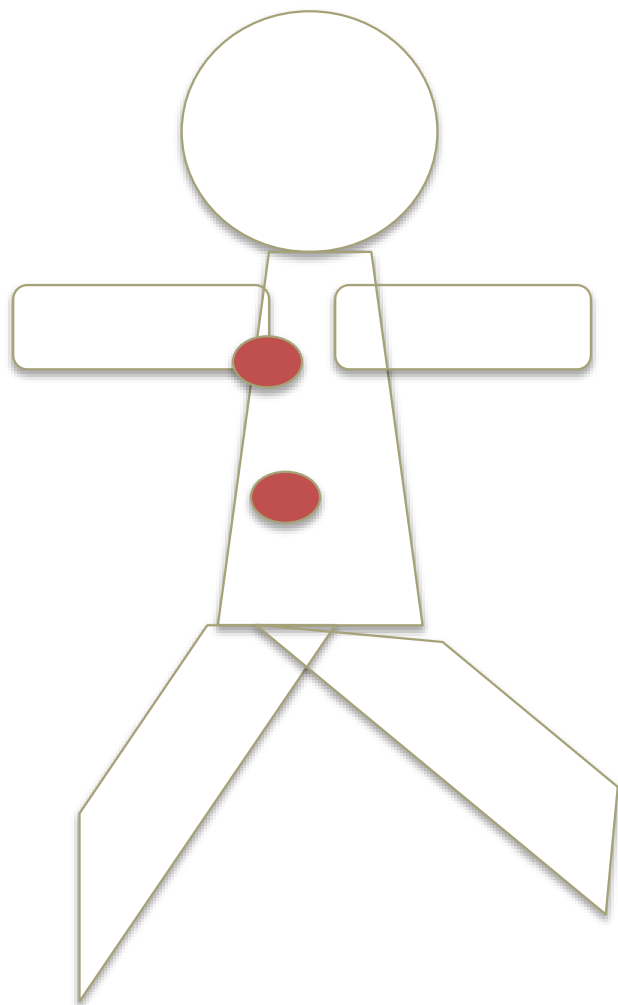
CI = confidence interval

La localización del tumor primario también condiciona el pronóstico



Median Survival (months)				
Color	Site	Localized	Regional	Distant
Dark Blue	Appendix	>360	>360	27
Gold	Cecum	135	107	41
Dark Red	Colon	261	36	5
Yellow	Duodenum	107	101	57
Black	Gastric	154	71	13
Red	Liver	50	14	12
Blue	Lung	227	154	16
Grey	Pancreas	136	77	24
Dark Green	Rectum	290	90	22
Light Yellow	Small bowel	111	105	56
Light Blue	Thymus	110	68	40

La extensión de la enfermedad condiciona el pronóstico



Les hago 2 preguntas



Les hago 2 preguntas



Creen que los síntomas de los pacientes con TNEs de origen en páncreas son los mismos que los pacientes con un TNE de origen en pulmón o estos iguales a los de un paciente con un TNE sin origen conocido?

Les hago 2 preguntas



Creen que los síntomas de los pacientes con TNEs de origen en páncreas son los mismos que los pacientes con un TNE de origen en pulmón o estos iguales a los de un paciente con un TNE sin origen conocido?

Creen que los especialistas que se dedican a cada parte del cuerpo (especialistas en digestivo, especialistas en pulmón, especialistas en Atención Primaria, especialistas en Urgencias, etc...) tienen entre sus prioridades el pensar en los TNEs?

Por qué es tan complejo el manejo de un paciente con TNE?

Incidencia

Localización

Síntomas



Síntomas más frecuentes en los TNEs



En general, los signos y síntomas del tumor neuroendocrino podrían incluir lo siguiente:

- Dolor a causa de un tumor en crecimiento
- Un bulto en crecimiento que se puede sentir debajo de la piel
- Sentirse inusualmente cansado
- Pérdida de peso sin intentarlo

Síntomas más frecuentes en los TNEs

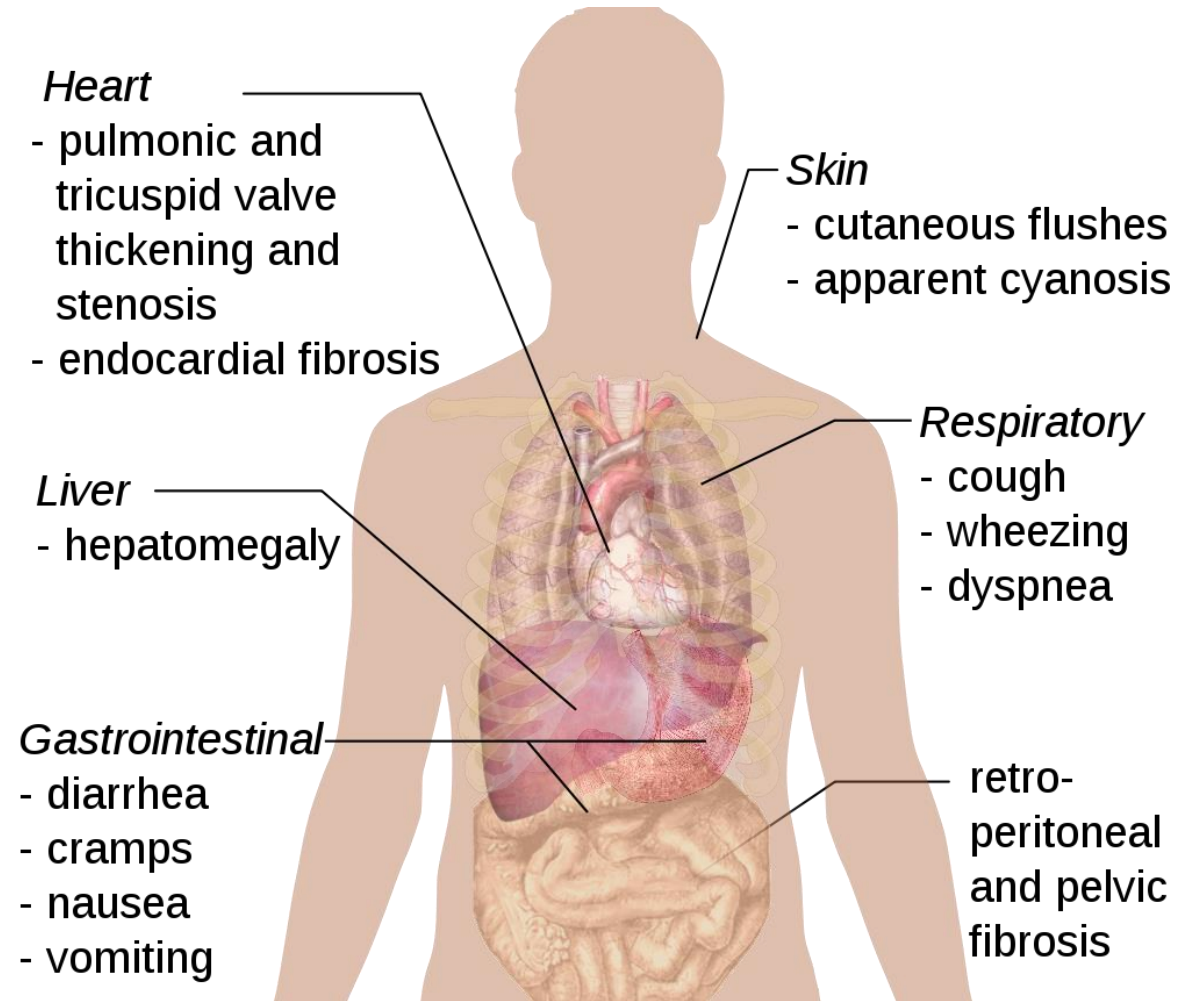
En general, los signos y síntomas del tumor neuroendocrino podrían incluir lo siguiente:

- Dolor a causa de un tumor en crecimiento
- Un bulto en crecimiento que se puede sentir debajo de la piel
- Sentirse inusualmente cansado
- Pérdida de peso sin intentarlo

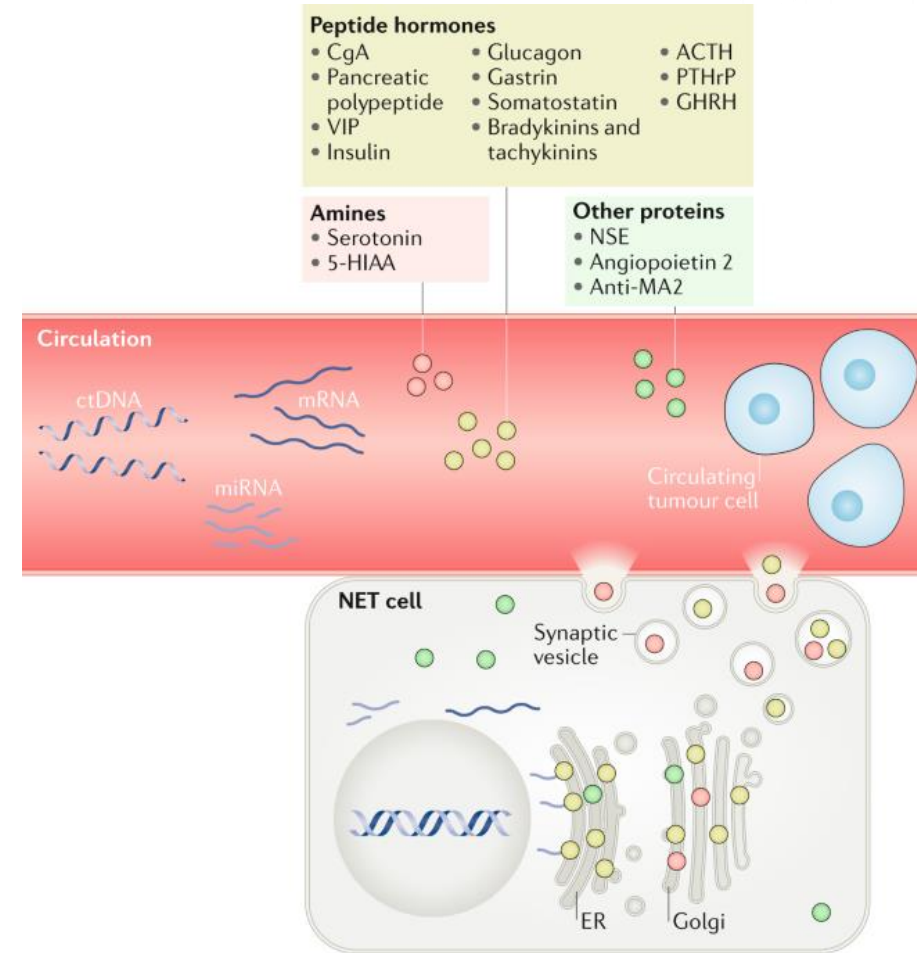
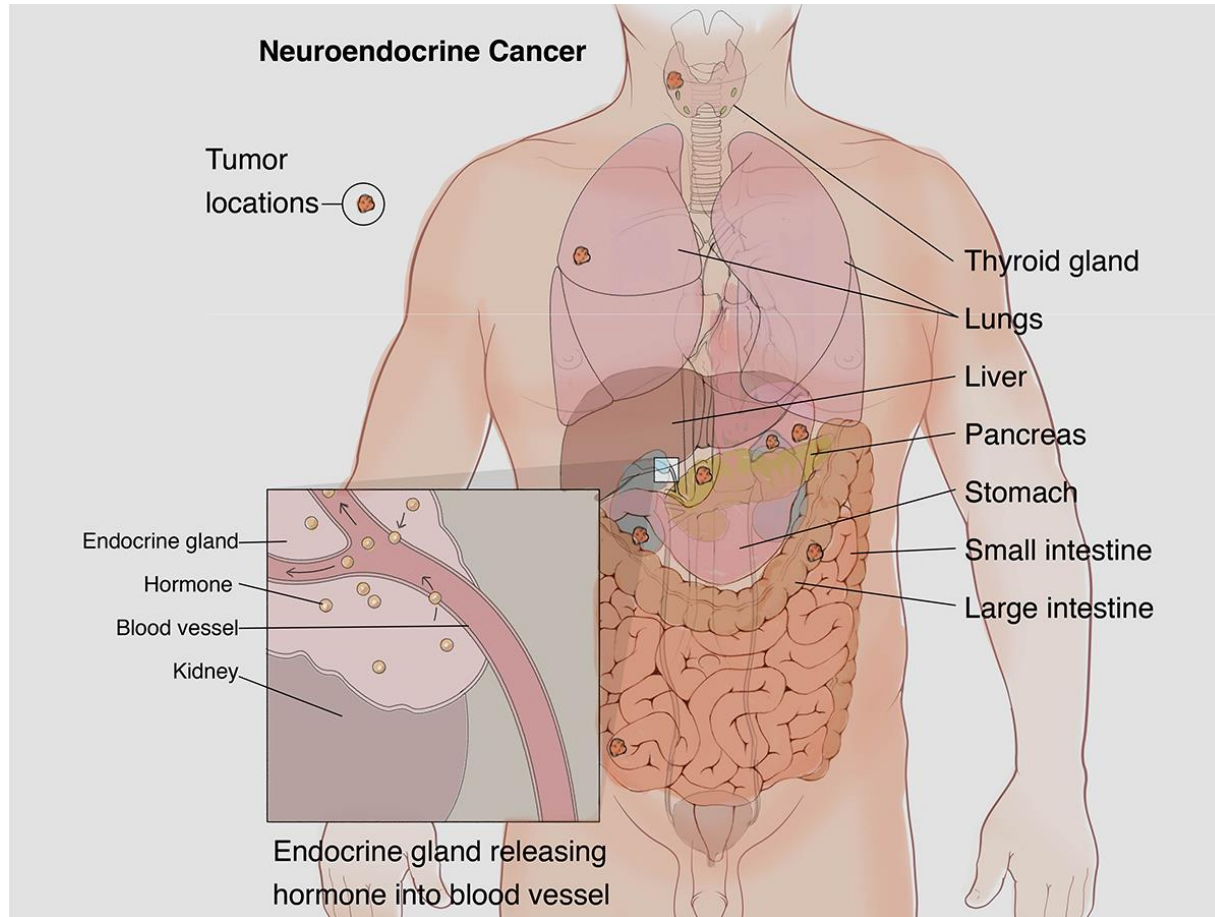
Los tumores neuroendocrinos que producen un exceso de hormonas (tumores funcionales) podrían causar lo siguiente:

- Enrojecimiento de la piel
- Diarrea
- Micción frecuente
- Aumento de la sed
- Mareos
- Temblores
- Erupción cutánea

Síndrome Carcinoide



Otros Síndromes relacionados con la liberación de hormonas



Les hago 1 pregunta



Les hago 1 pregunta



Si ustedes fuesen un médico de Atención Primaria o un Médico de Urgencias y les viene un paciente de 50 años contando que lleva un tiempo con diarreas intermitentes, usted pensaría en un TNE o pensaría en una gastroenteritis, o en un síndrome de colon irritable primero?

Por qué es tan complejo el manejo de un paciente con TNE?

Incidencia

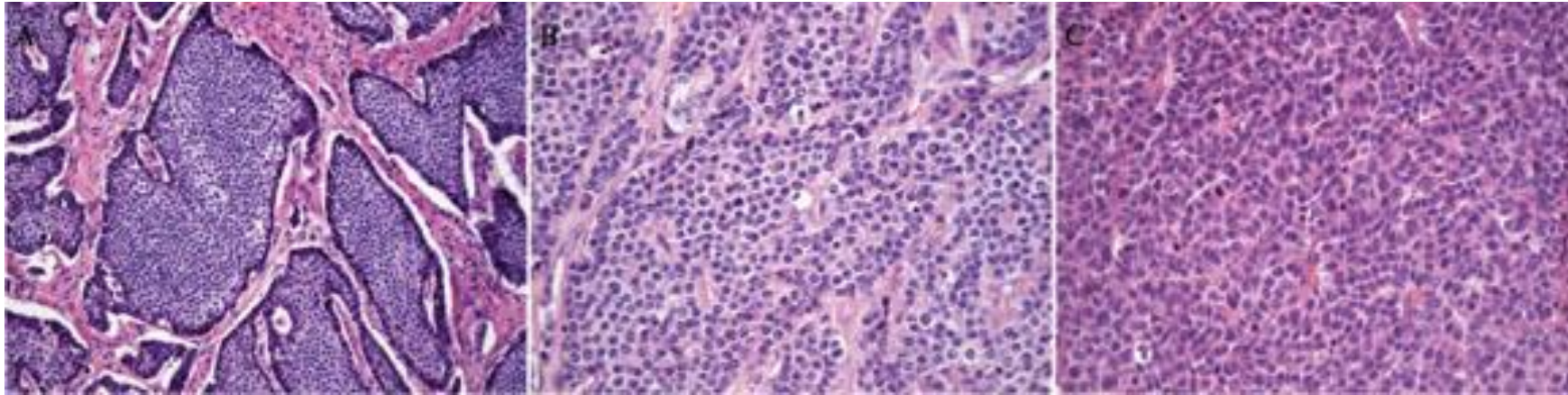
Localización

Síntomas

Tipo de célula



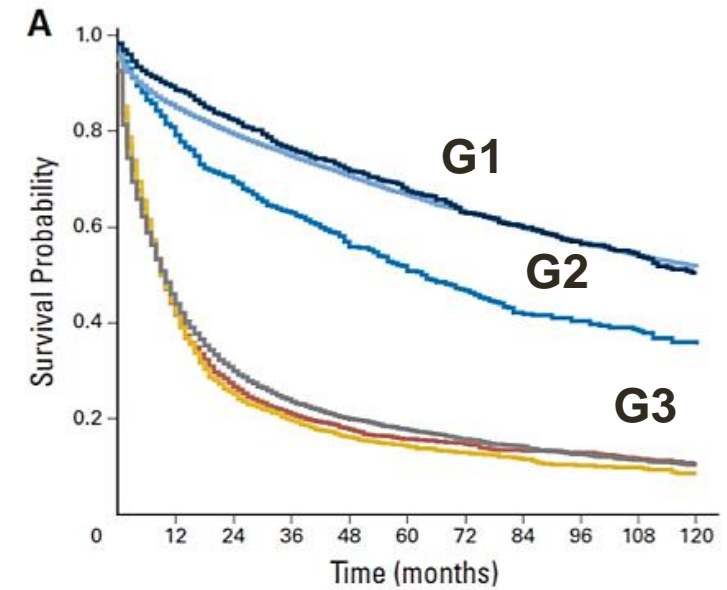
Relación entre el grado histológico y el pronóstico



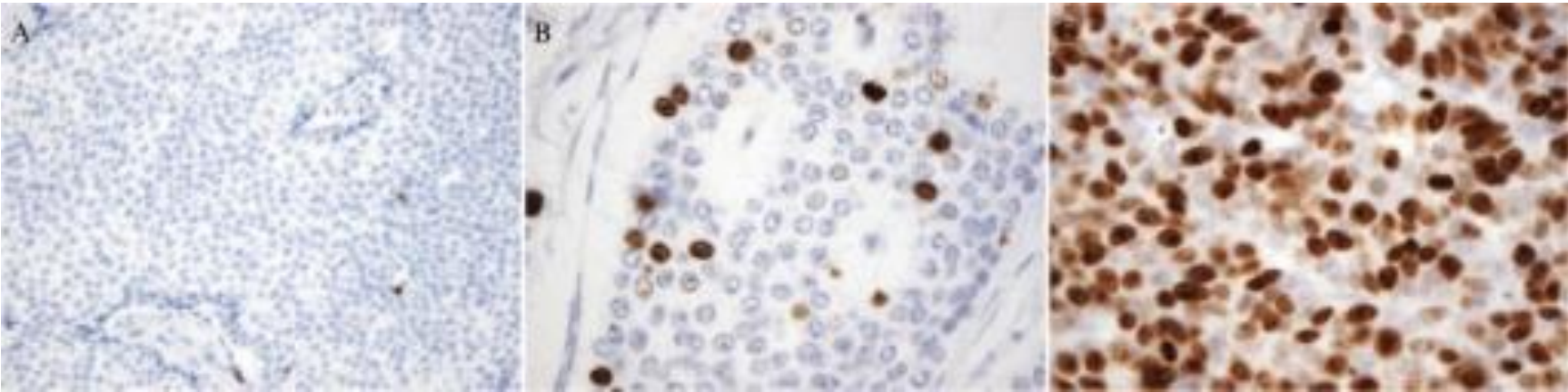
G1

G2

G3



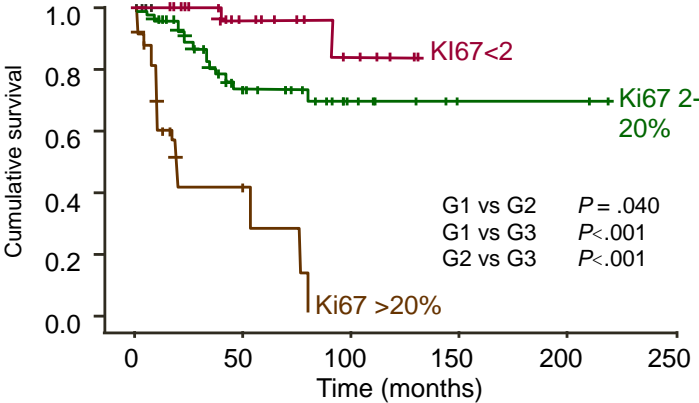
Relación entre el índice de proliferación tumoral y el pronóstico



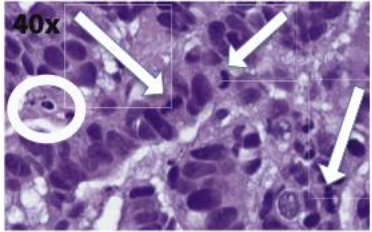
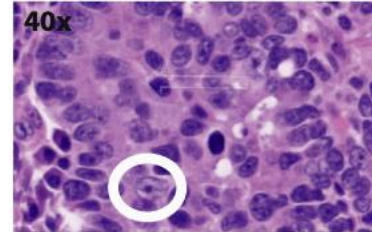
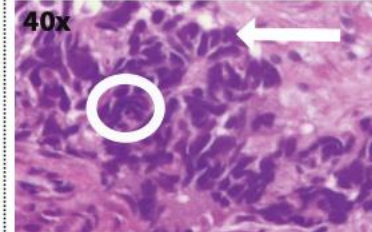
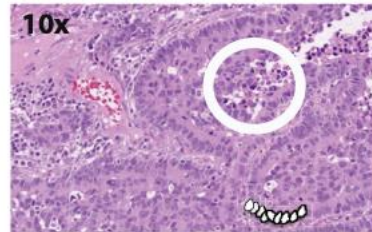
Ki67 < 2%

Ki67 2-20%

Ki67 > 20%



Retos en el diagnóstico patológico

Pathological challenges	<p>Evaluation of mitosis can be difficult. Mitotic figures (arrows) can be challenged by ominous formations (encircled) representing apoptotic bodies, pyknotic nuclei or punctate necrotic nuclear remnants.</p> 	<p>Evaluation of cell size and cytoplasm to determine LCNEC versus SCLC can be difficult. LCNEC with increase in nuclear to cytoplasm ratio and prominent nucleoli (encircled). Evaluation of cell size, nucleoli and cytoplasm can be hampered by poor tissue fixation, and crush artefact.</p> 	<p>SCLC composed of sheets of small, round to oval cells with molding nuclei and a scant cytoplasm (arrow). Nuclei show finely granular distributed chromatin and indistinct nucleoli (encircled).</p> 	<p>Neuroendocrine morphology can be difficult to recognize (on biopsy specimen). LCNEC with necrosis (circle) with trabecular structures is shown. Palisading cells (right bottom) can be interpreted as basaloid carcinoma. Nesting can be misinterpreted as acinar glandular structures of adenocarcinoma.</p> 
Current WHO classification	<p>TC</p> <p>AC</p> <p>LCNEC</p> <p>SCLC</p> <p>NSCLC (AdC or basaloid SqCC)</p> <p>WHO criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> TC vs AC: Mitosis: <2 versus ≥2 and ≤10*; Necrosis: none versus dotlike; Q1, Q2, Q3 AC vs LCNEC: Mitosis: ≤10 versus >10*; Necrosis: dotlike versus abundant; Q2 LCNEC vs SCLC: Cell size: ≤3 versus >3 lymph.; Nucleoli: prominent versus few; Cytoplasm: abd. versus scant; Q4 LCNEC vs NSCLC: Morphology: Q5 Neuroendocrine versus solid/glandular 			
Discussed clinical-pathological challenges	<p>(Q1) What is the preferred outcome parameter after curatively resected low grade NENs (carcinoid)?</p> <p>(Q2) Does the WHO classification combined with a Ki-67 proliferation index and molecular markers improve prediction of prognosis in low grade NENs?</p> <p>(Q3) What is the value of a typical/atypical carcinoid diagnosis on a biopsy specimen in local and metastatic disease?</p> <p>(Q4) What is the (ir)relevance of morphologically separating LCNEC from SCLC and the value of molecular markers to predict treatment outcome?</p> <p>(Q5) Are additional diagnostic criteria necessary to accurately separate LCNEC from NSCLC in biopsy specimens?</p>			

Les hago 1 pregunta



Les hago 1 pregunta



Se van haciendo una idea de lo complejo que resulta el manejo de un paciente con tumor neuroendocrino y todos los aspectos que van siendo necesarios a considerar desde la sospecha de diagnóstico inicial hasta el tratamiento?

Por qué es tan complejo el manejo de un paciente con TNE?

Incidencia

Localización

Síntomas

Tipo de célula

Retraso en el diagnóstico



El retraso en el diagnóstico inicial es quizás el mayor de los problemas de los tumores neuroendocrinos

Basuroy et al. *BMC Cancer* (2018) 18:1122
<https://doi.org/10.1186/s12885-018-5057-3>

BMC Cancer

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Delays and routes to diagnosis of neuroendocrine tumours

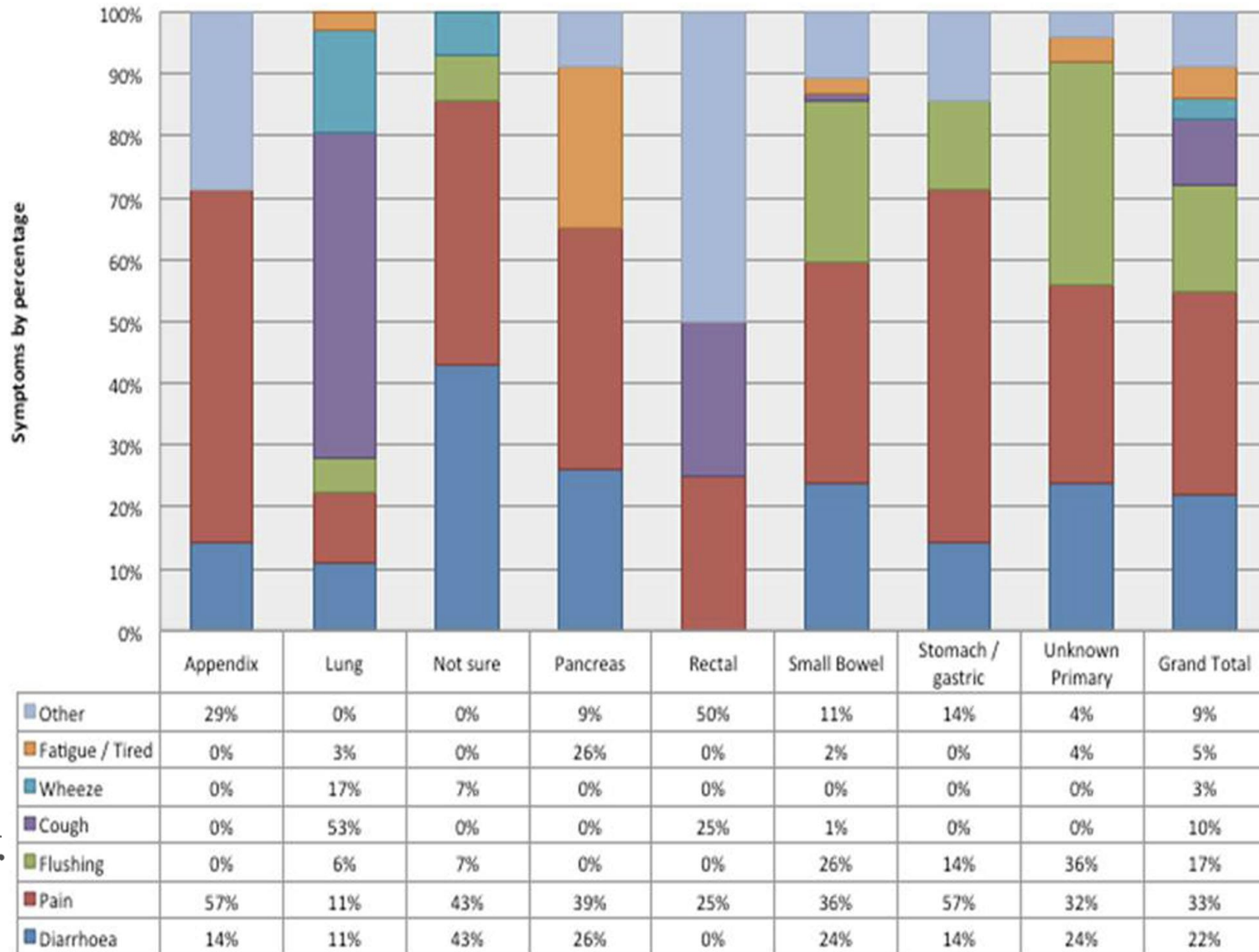


Ron Basuroy¹, Catherine Bouvier², John Keith Ramage³, Maia Sissons² and Raj Srirajaskanthan^{3,4*} 

Conclusion

In summary, this survey demonstrates a mean time of 53.8 months from onset of symptoms to diagnosis. The primary symptoms from respondents appear linked to the primary site of the tumour and associated weight loss is a common finding. Respondents are seeking healthcare but are often misdiagnosed with functional gastrointestinal disorders. Further education regarding investigation of malignancy in patients over 50 and greater use of cross sectional imaging for patients with alarm symptoms over 50 may help shorten the time to diagnosis of NETs.

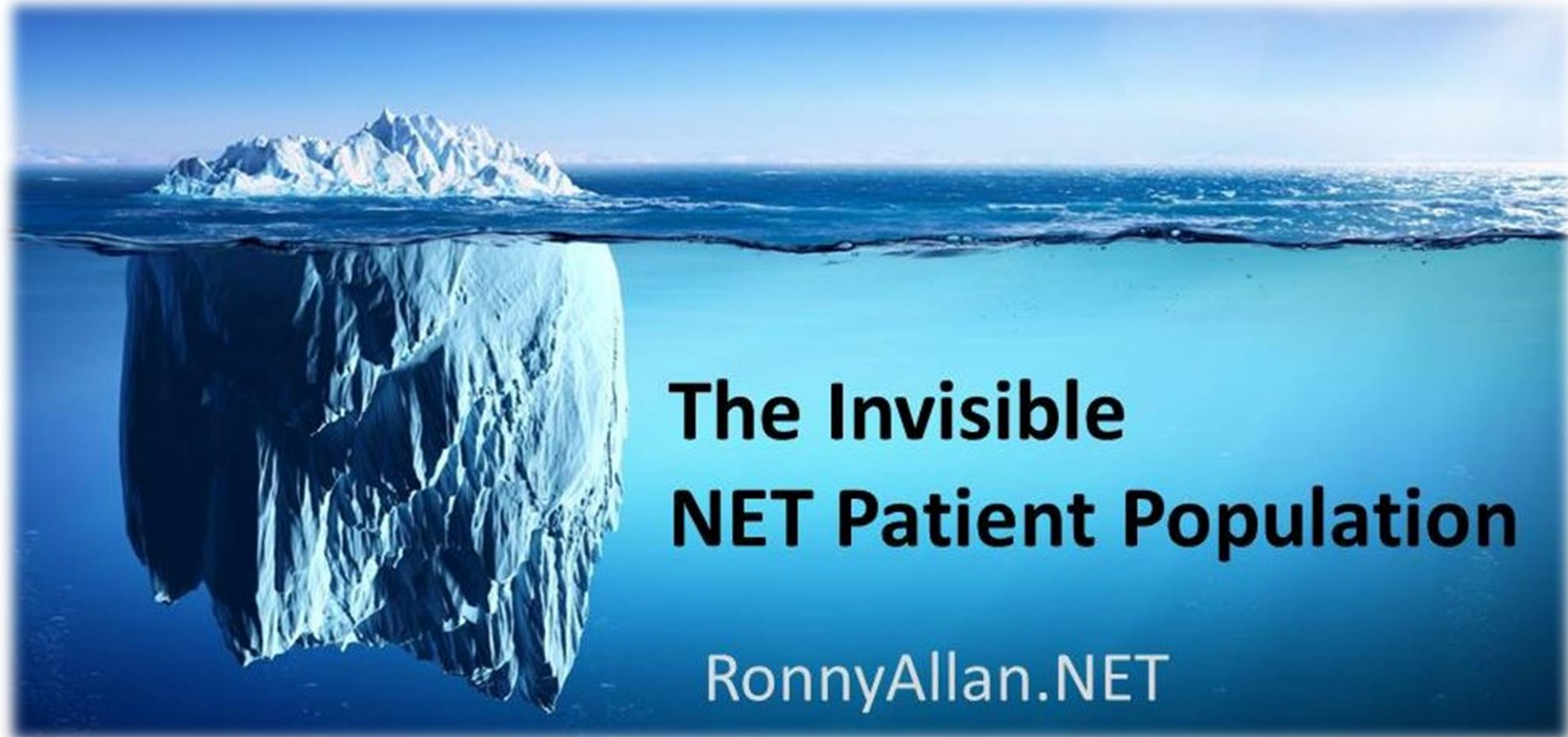
Más razones para el retraso en el diagnóstico



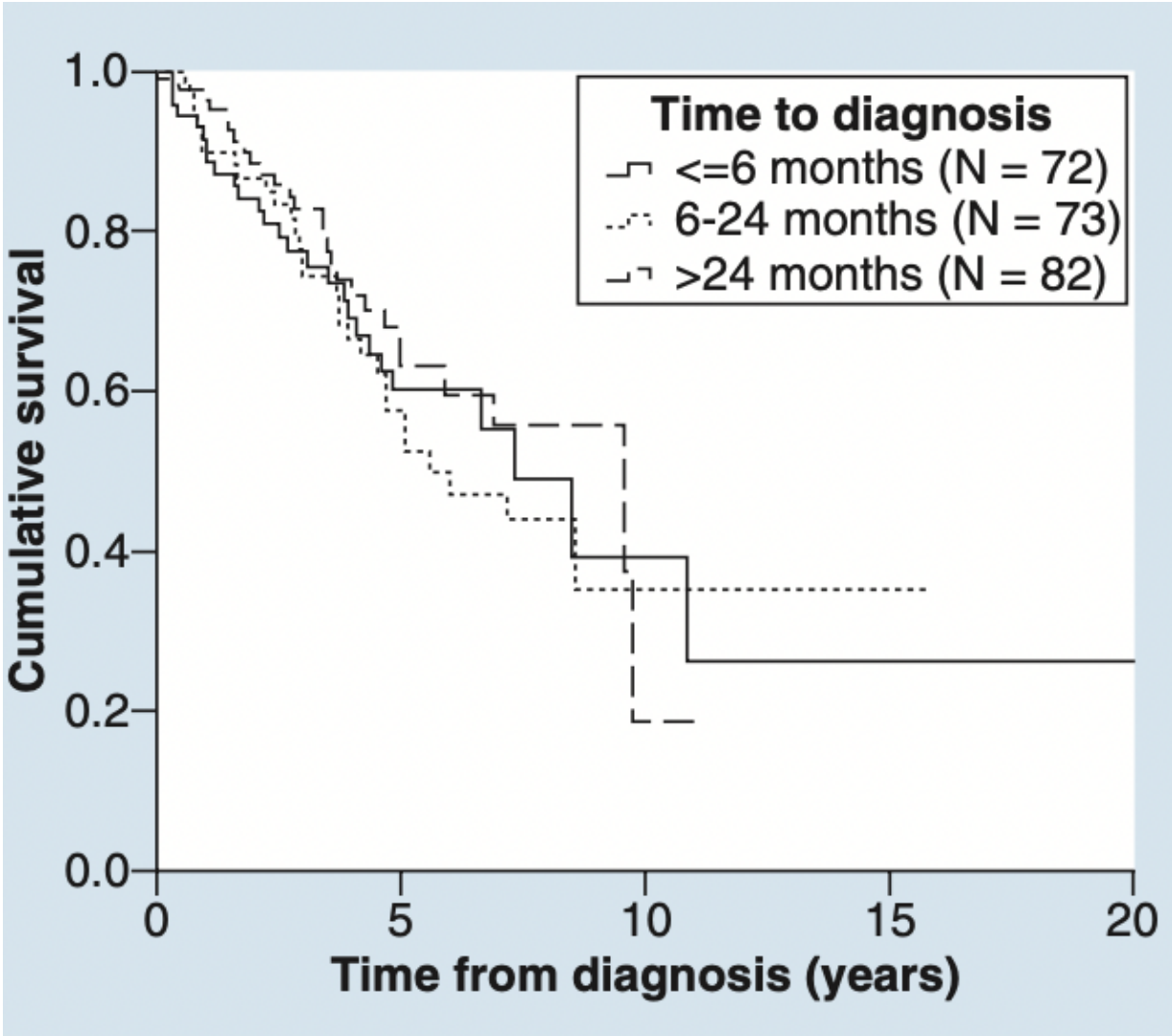
La mediana de tiempo hasta el diagnóstico según la localización del tumor primario

Type of NET	No.	Mean age at diagnosis (years, range)	Median duration of 1 st symptom prior to diagnosis (months, IQR)
Appendix	14	44.2 (15-60.2)	12.0 (10.0-60.0)
Lung	51	50.7 (25.2-71.3)	48.0 (14.8-117.0)
Not sure	20	47.5 (14.4-71.2)	36.0 (18.0-84.0)
Ovary	2	44.3 (41.6-46.9)	5.0 (4.5-5.5)
Pancreas	64	49.2 (6.9-86.8)	24.0 (10.5-53.3)
Rectal	5	45.4 (11.0-59.2)	7.0 (6.0-72.0)
Renal / Kidney	1	48.0 (-)	-
Small Bowel	99	55.2 (28.9-77.7)	36.0 (17.0-96.0)
Stomach / gastric	14	55.1 (42.7-76.3)	15.0 (6.0-60.0)
Unknown Primary	33	52.9 (35.5-77.9)	24.0 (4.5-66.0)
Total / (Mean)	303	51.6 (6.9-86.8)	30.0 (12.0-84.0)

El mayor reto en los TNEs



Overall survival curves according to the Kaplan–Meier method stratified by three groups

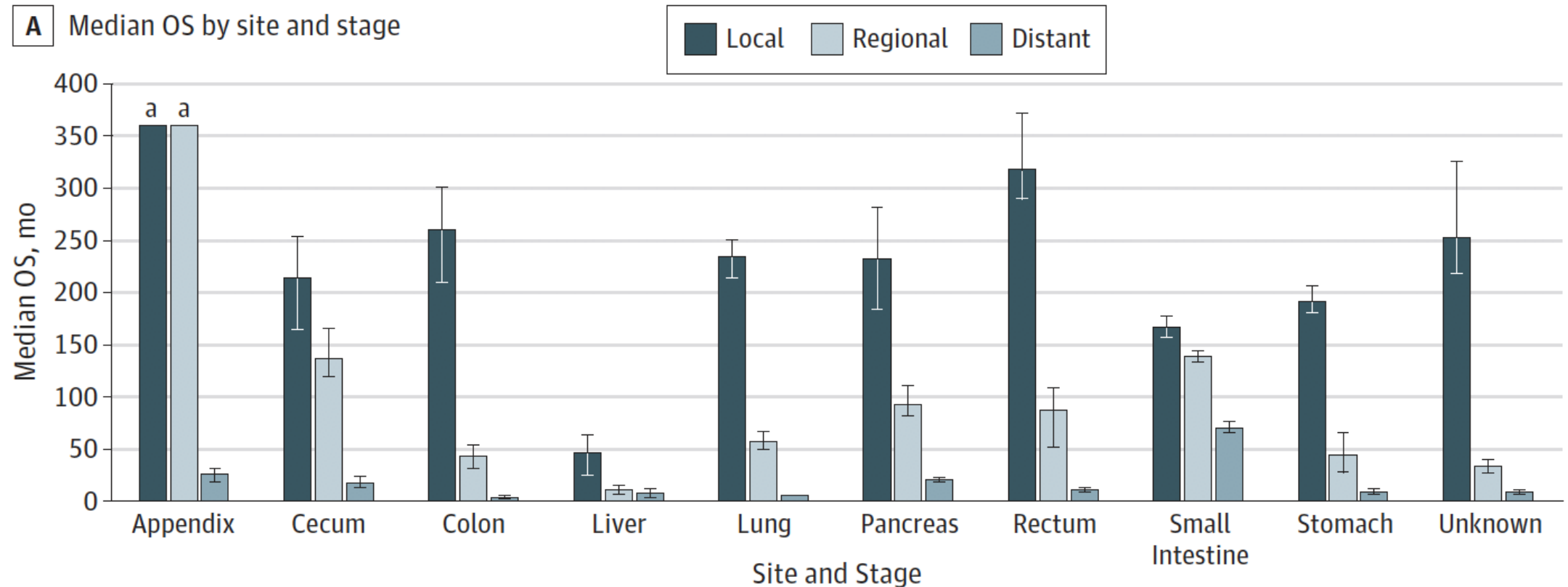


Overall survival curves according to the Kaplan–Meier method stratified by three groups



Although a longer delay does not affect survival, it may have affect quality of life. Continued research is needed to assess the effect of delay on quality of life.

Qué implica este retraso en el tiempo del diagnóstico?



Por qué es tan complejo el manejo de un paciente con TNE?

Incidencia

Localización

Síntomas

Tipo de célula

Retraso en el diagnóstico

Tratamientos



“El fármaco más activo que tenemos en TNE es el centro en el que te tratas”

■ La variedad existente en los tumores neuroendocrinos exige un abordaje aún más multidisciplinar



Para Enrique Grande, jefe del Servicio de Oncología Médica de MD Anderson Cancer Center Madrid, el principal mensaje “es que cada vez conocemos más la biología de estos tumores”.

- 1 9 de cada 10 ensayos de la industria están enfocados al cáncer de mama
- 2 ¿Eres un paciente activo? Diez 'tips' para conseguirlo en la era digital
- 3 El SNS da la bienvenida a las dos terapias celulares 'made in Spain'
- 4 Las escalas de valor de ESMO y ASCO muestran menos diferencias que antes
- 5 Primaria denuncia que las agresiones están alcanzando un nivel "inadmisible"
- 6 El primer fármaco público ateriza en el SNS con las mismas dudas económicas
- 7 “Estamos tramitando la creación de 307 plazas para incorporar a Primaria”
- 8 La reconstrucción autóloga es la técnica “más duradera” tras el cáncer de mama
- 9 Seleccionar a los pacientes candidatos a trombectomía “es el quid de la cuestión”
- 10 “La inmunoncología representa un salto cuántico para la terapia contra el cáncer”

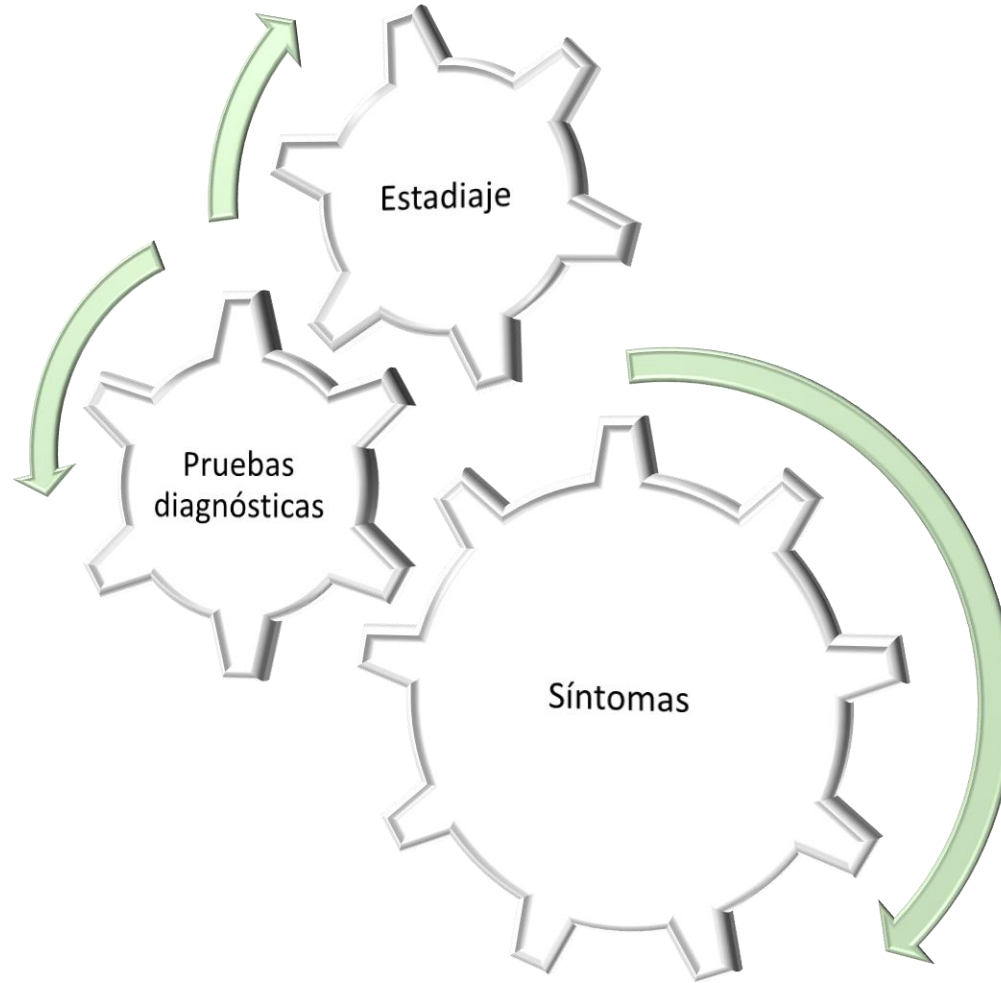
Por qué es tan complejo el manejo de un paciente con TNE?



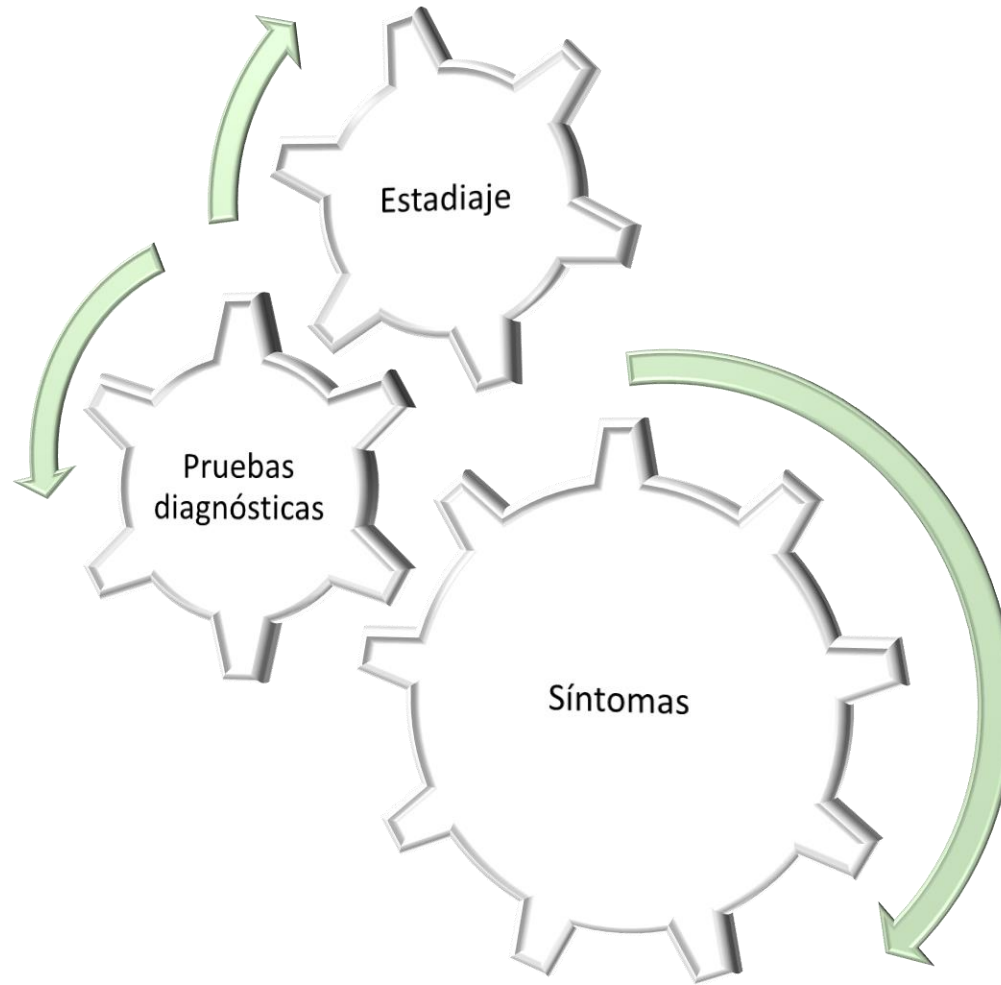
La multidisciplinaridad es clave en el manejo de los TNEs



La multidisciplinaridad es clave en el manejo de los TNEs



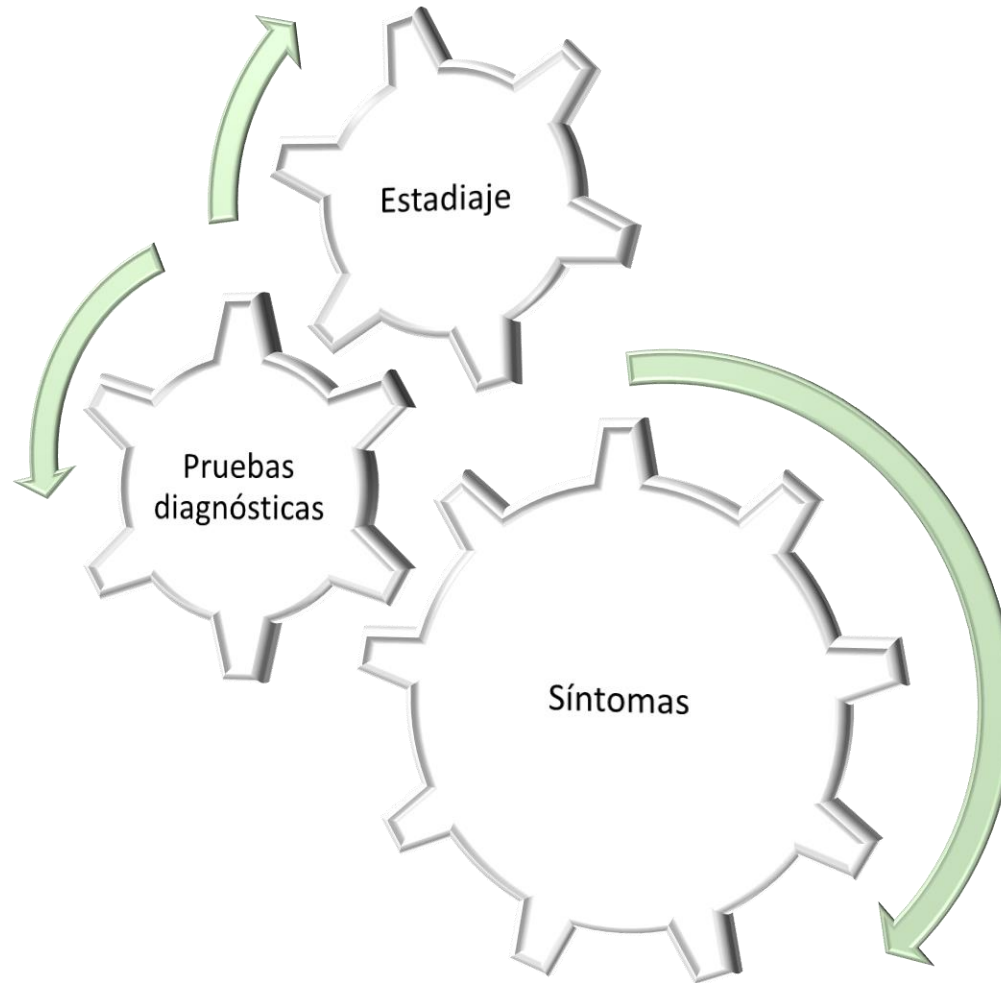
La multidisciplinaridad es clave en el manejo de los TNEs



Médico Atención Primaria
Médico Internista
Urgencias
Endocrinología

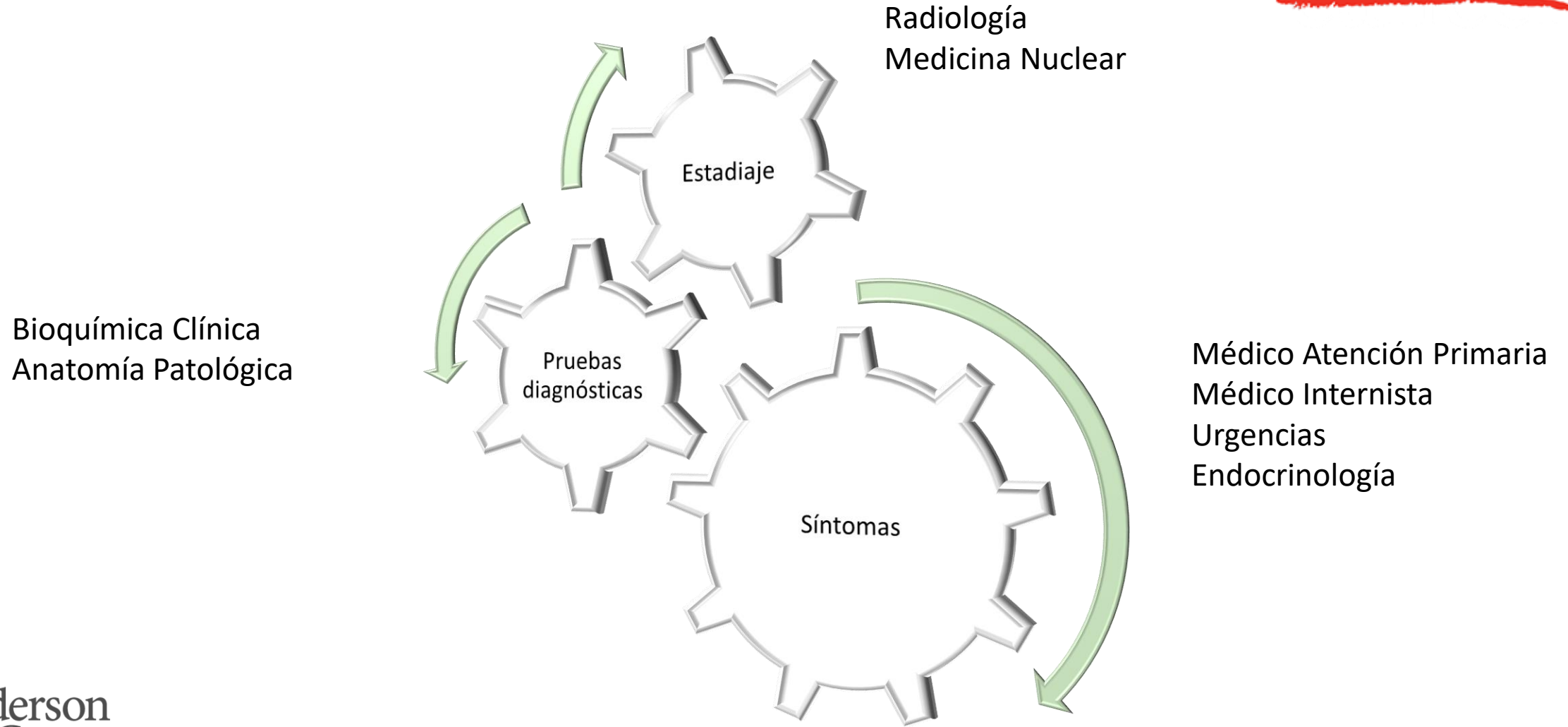
La multidisciplinaridad es clave en el manejo de los TNEs

Bioquímica Clínica
Anatomía Patológica

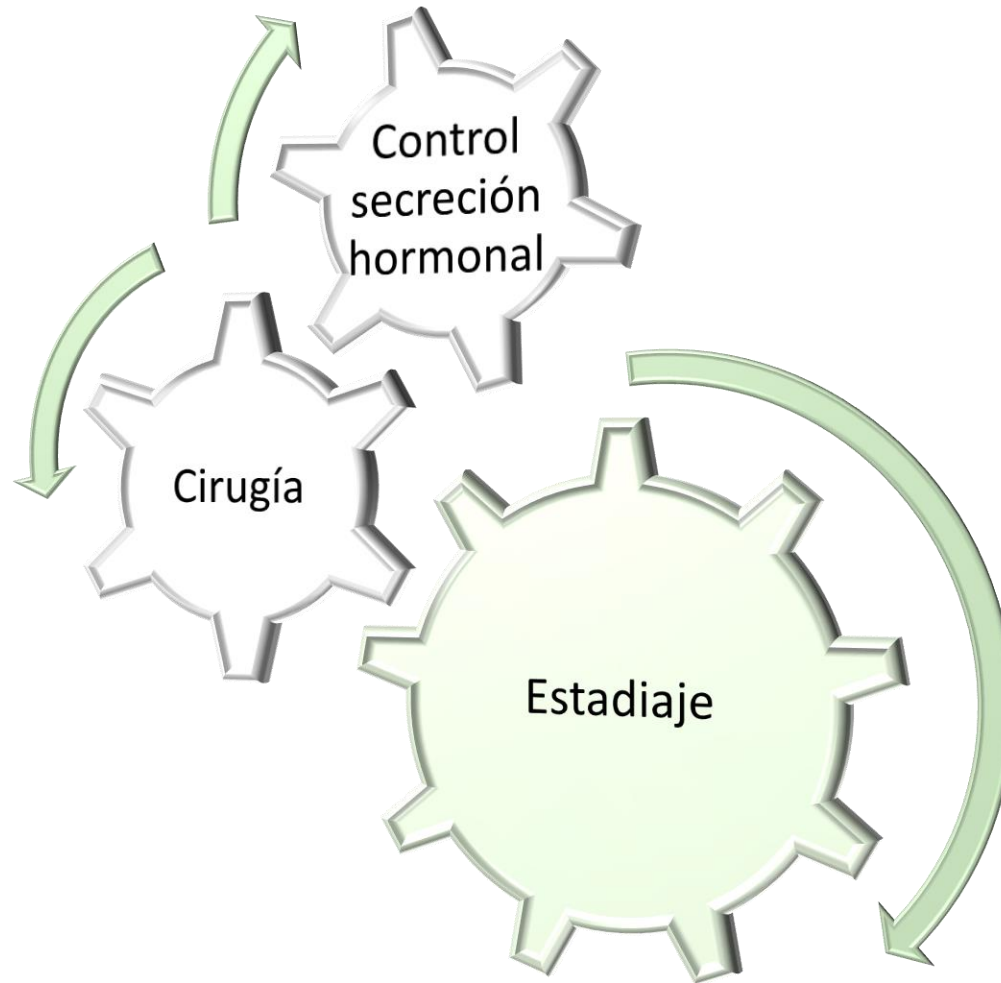


Médico Atención Primaria
Médico Internista
Urgencias
Endocrinología

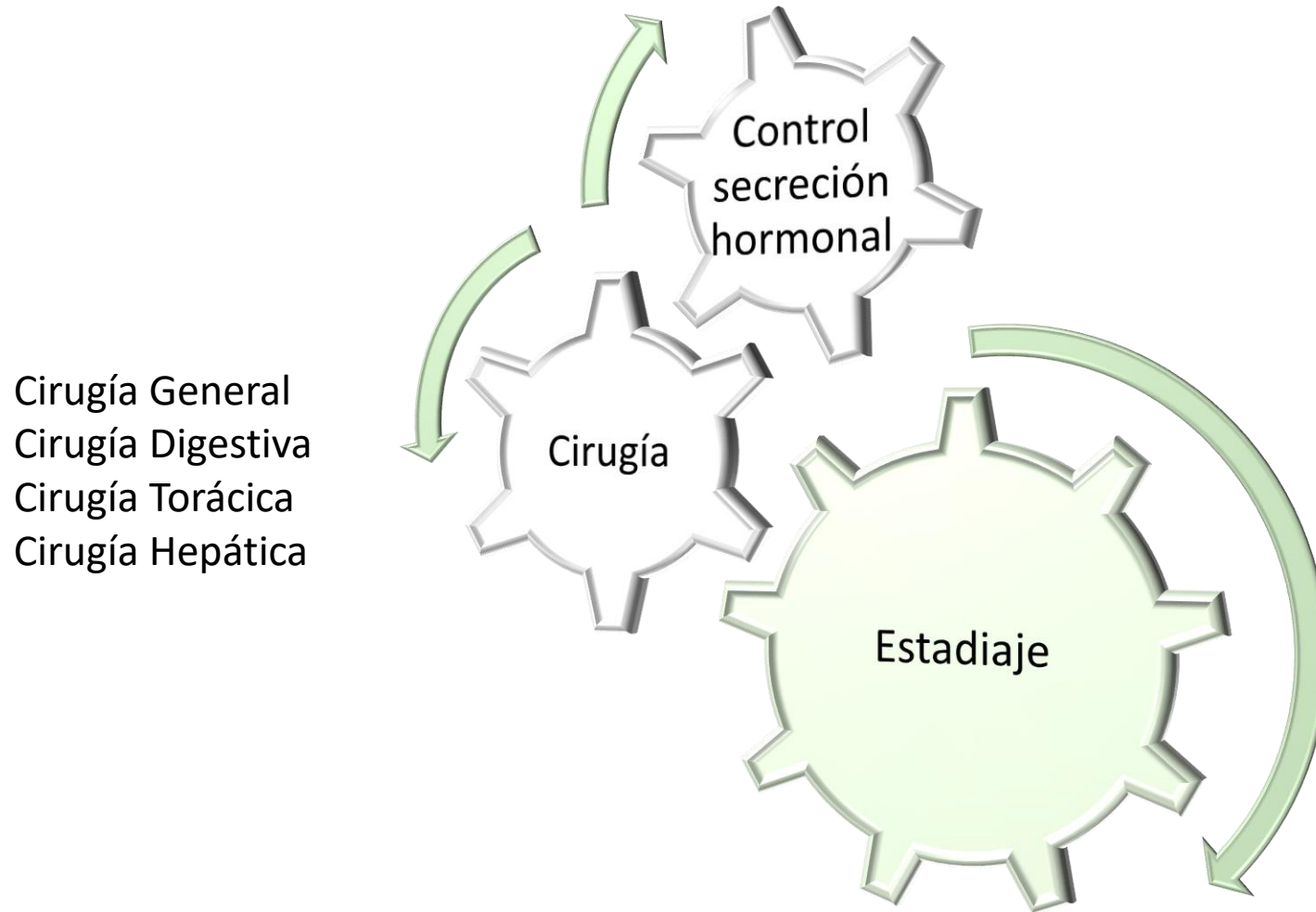
La multidisciplinaridad es clave en el manejo de los TNEs



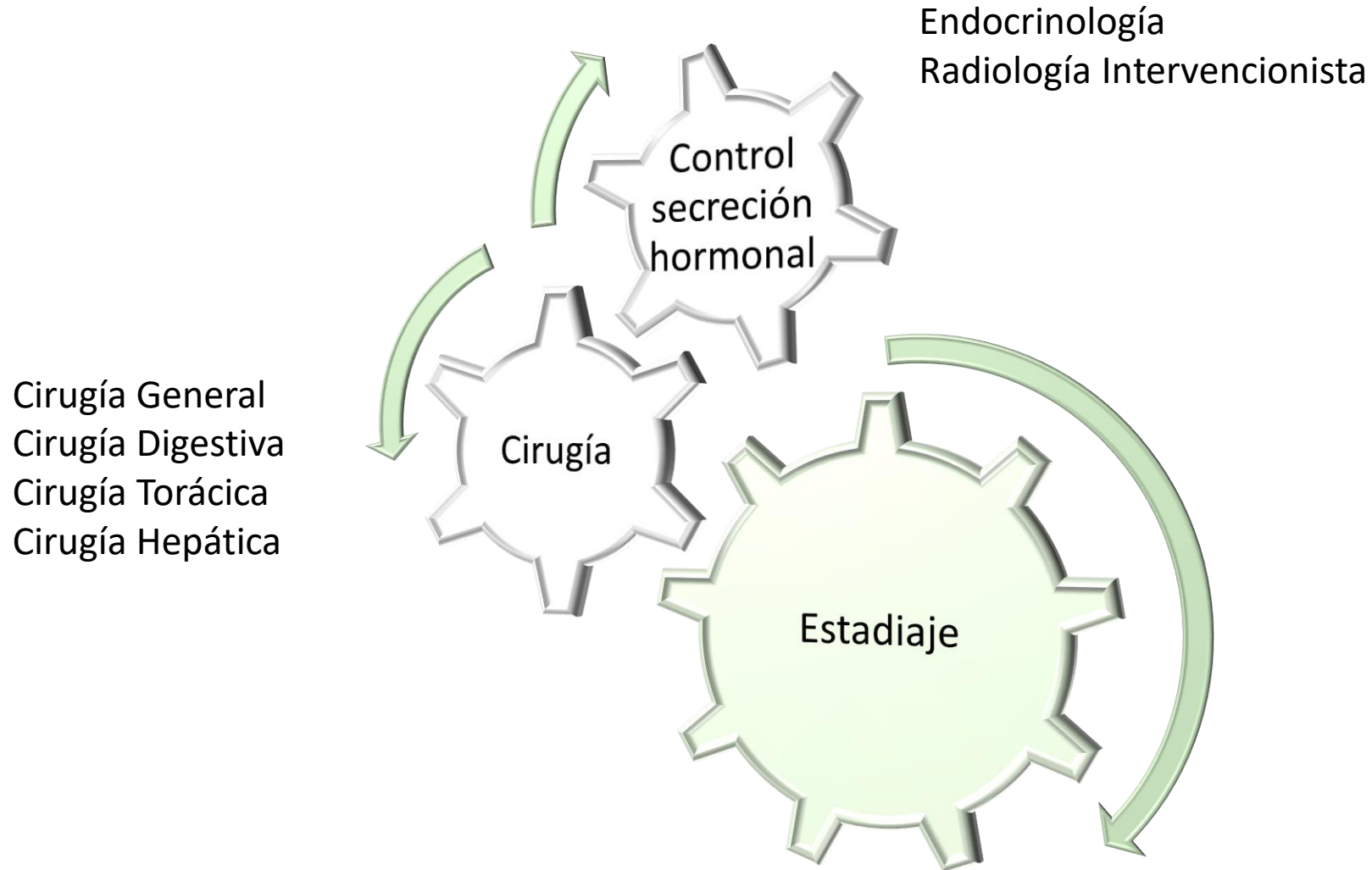
La multidisciplinaridad es clave en el manejo de los TNEs



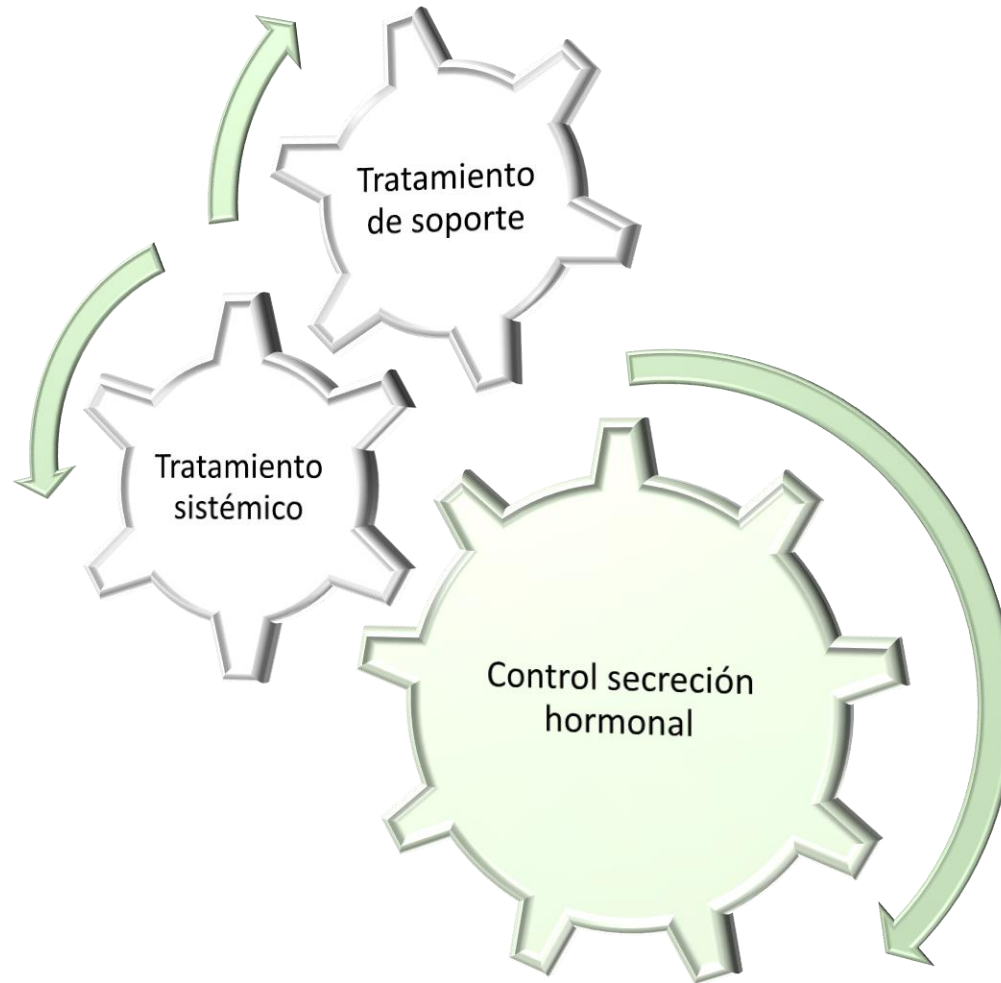
La multidisciplinaridad es clave en el manejo de los TNEs



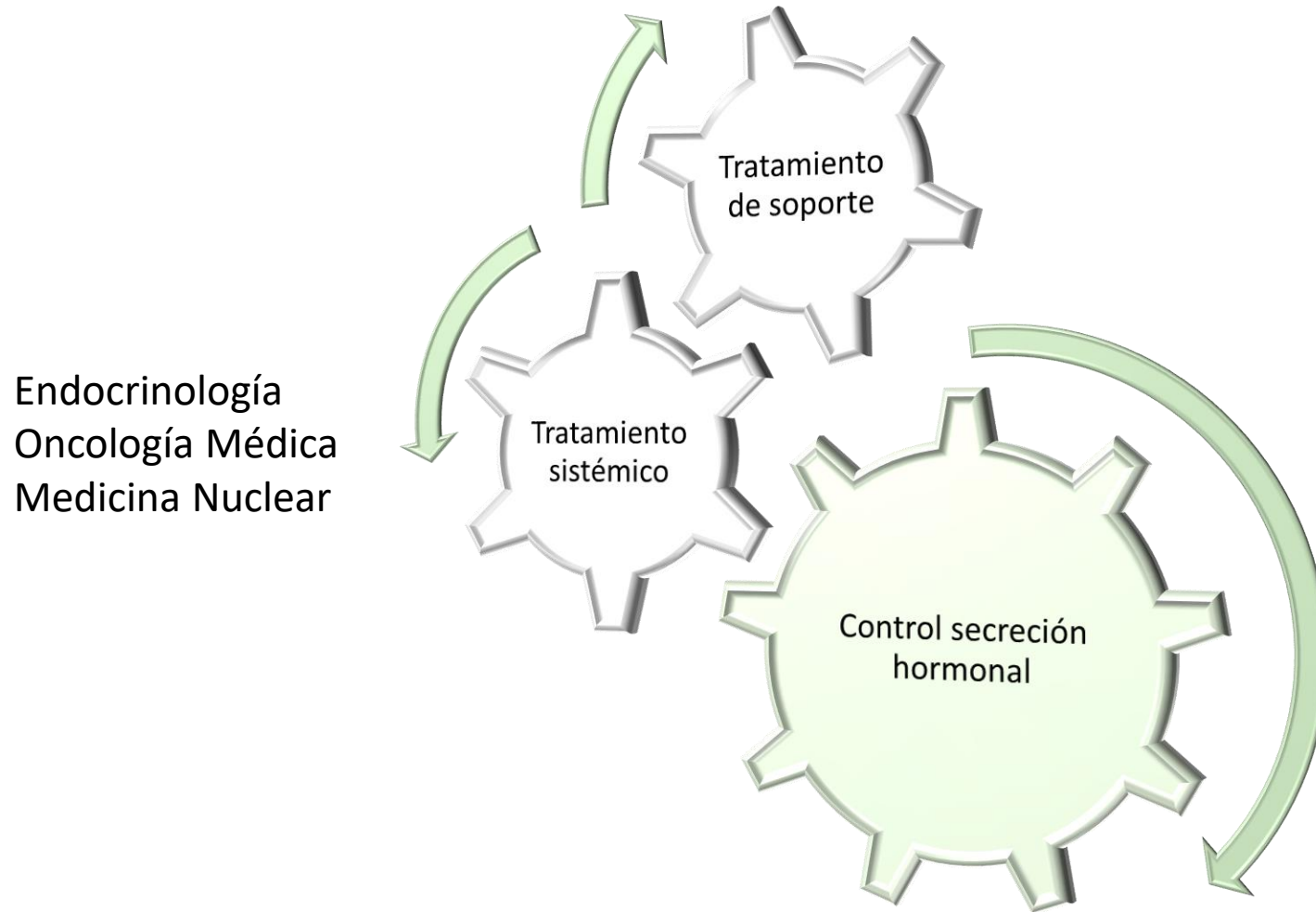
La multidisciplinaridad es clave en el manejo de los TNEs



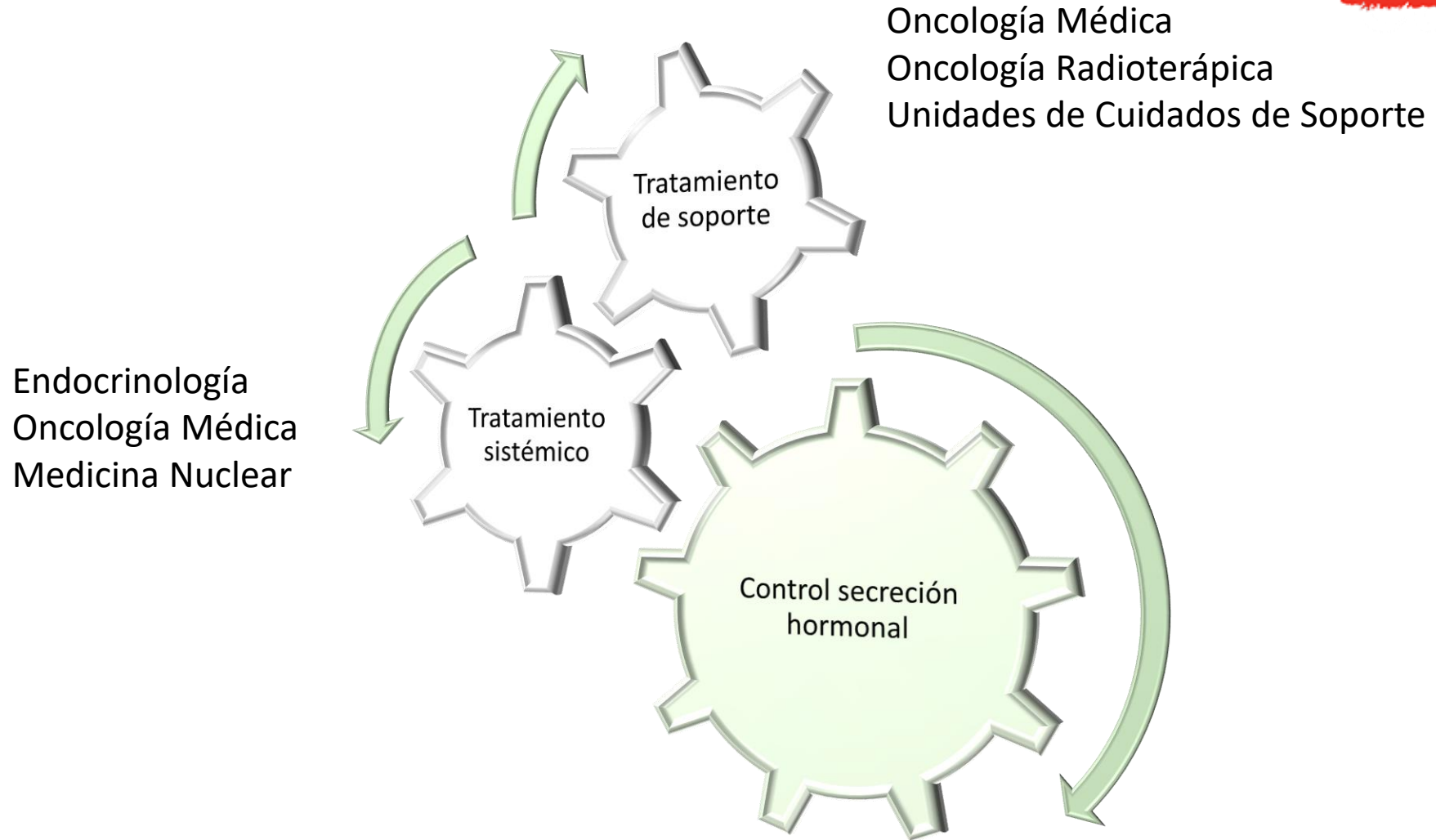
La multidisciplinaridad es clave en el manejo de los TNEs



La multidisciplinaridad es clave en el manejo de los TNEs



La multidisciplinaridad es clave en el manejo de los TNEs



En el año 2022 no puede haber hombres orquesta



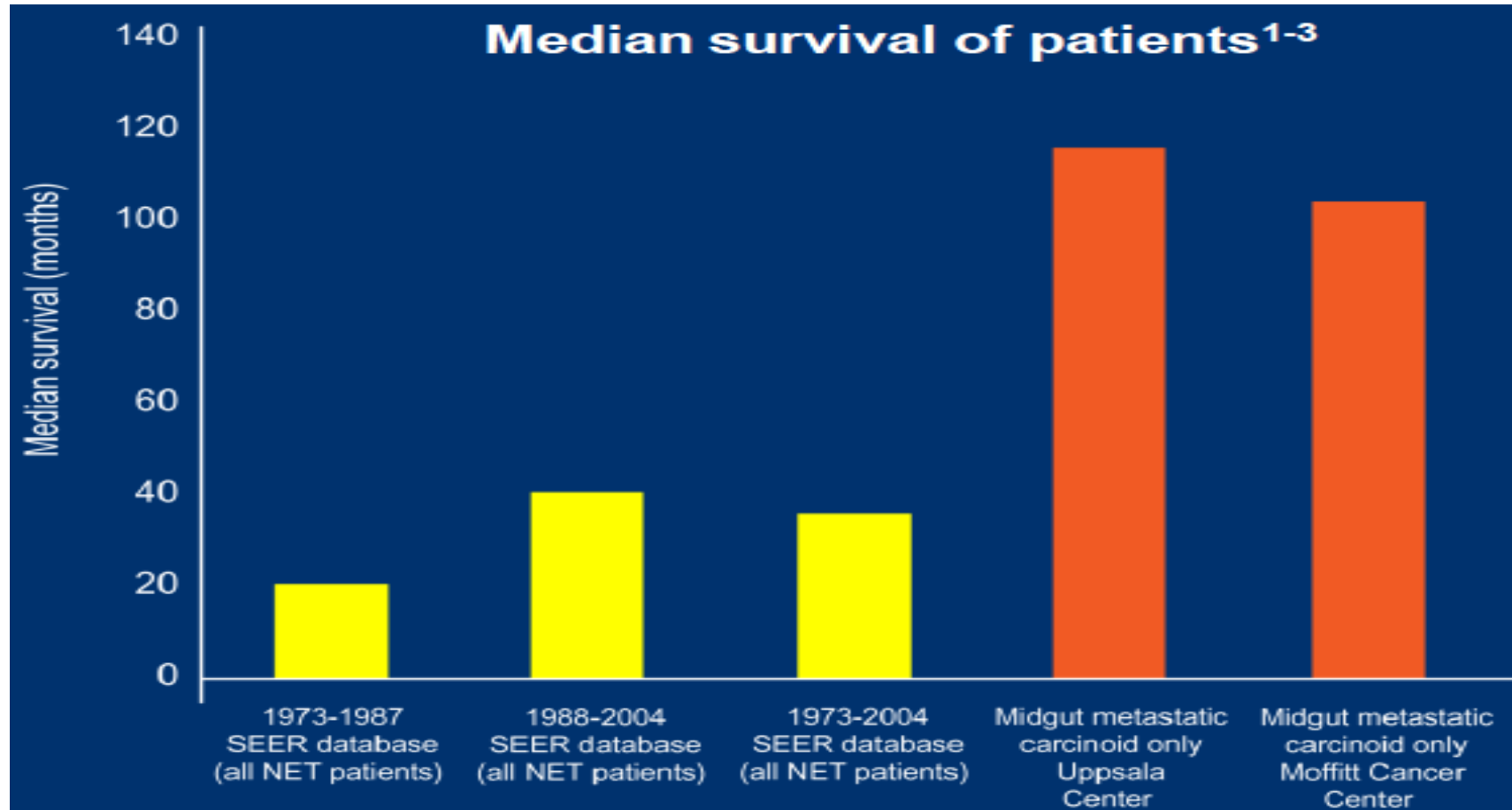
VS



=



En qué se traduce esto para el paciente?



About NETRF

The Neuroendocrine Tumor Research Foundation (NETRF) is the leading private funder of research into causes and treatments of neuroendocrine tumors (NETs) to improve and extend the lives of those living with NETs.


[More about us](#)

~~Cancer~~ Center
Madrid • España

Delayed NET Diagnosis is a Worldwide Problem

[HOME](#) » DELAYED NET DIAGNOSIS IS A WORLDWIDE PROBLEM

 November 18, 2020

 Blog, Patient Care



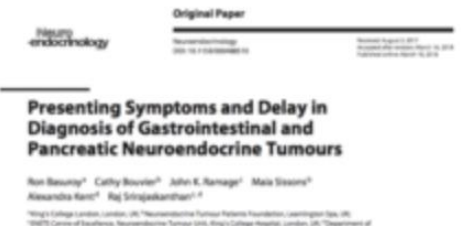
DONATE

Presenting Symptoms and Delay in Diagnosis of Gastrointestinal and Pancreatic NETs

May 5, 2021

Presenting Symptoms and Delay in Diagnosis of Gastrointestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours – the first survey to establish a median time to diagnosis of 36 months for Small Bowel NETs and 24 months for Pancreatic (pNETs).

Read the full report here <https://www.neuroendocrinecancer.org.uk/wp-content/uploads/2021/01/delays->



*"Si oyes ruido de cascos...
piensas en caballos, no
olvides que también
pueden ser cebras"*



 **NET**
E S P A Ñ A

<https://www.netespana.org/>



@Netespana

MD Anderson
~~Cancer~~ Center
Madrid • España

**Compromiso
con los pacientes**

Cancer

egrande@oncomadrid.com

 @drenriquegrande