



NET-TIR CAMPUS 2022

TNEs

17.15-18.00h

Casos clínicos

Maribel del Olmo

Endocrinología. Hospital Universitari y Politècnic La Fe, Valencia

Paula Jiménez Fonseca

Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias,
Oviedo



Antecedentes familiares

- Padre cáncer de pulmón a los 58 años (fumador)

Antecedentes personales

- Varón de 51 años
- No hábitos tóxicos
- No enfermedades ni tratamientos crónicos

Historia clínica actual

CLÍNICA:

Desde julio de 2013 alteración del hábito intestinal con diarrea y cólicos postingesta que fueron en aumento hasta consultar a su MAP en enero de 2015. No flushing ni clínica respiratoria/cardíaca.

HALLAZGOS:

En **TC** realizada en septiembre de 2015 se confirma una masa en mesenterio y múltiples loes hepáticas. Los hallazgos son compatibles con un tumor neuroendocrino **ileal** metastásico.

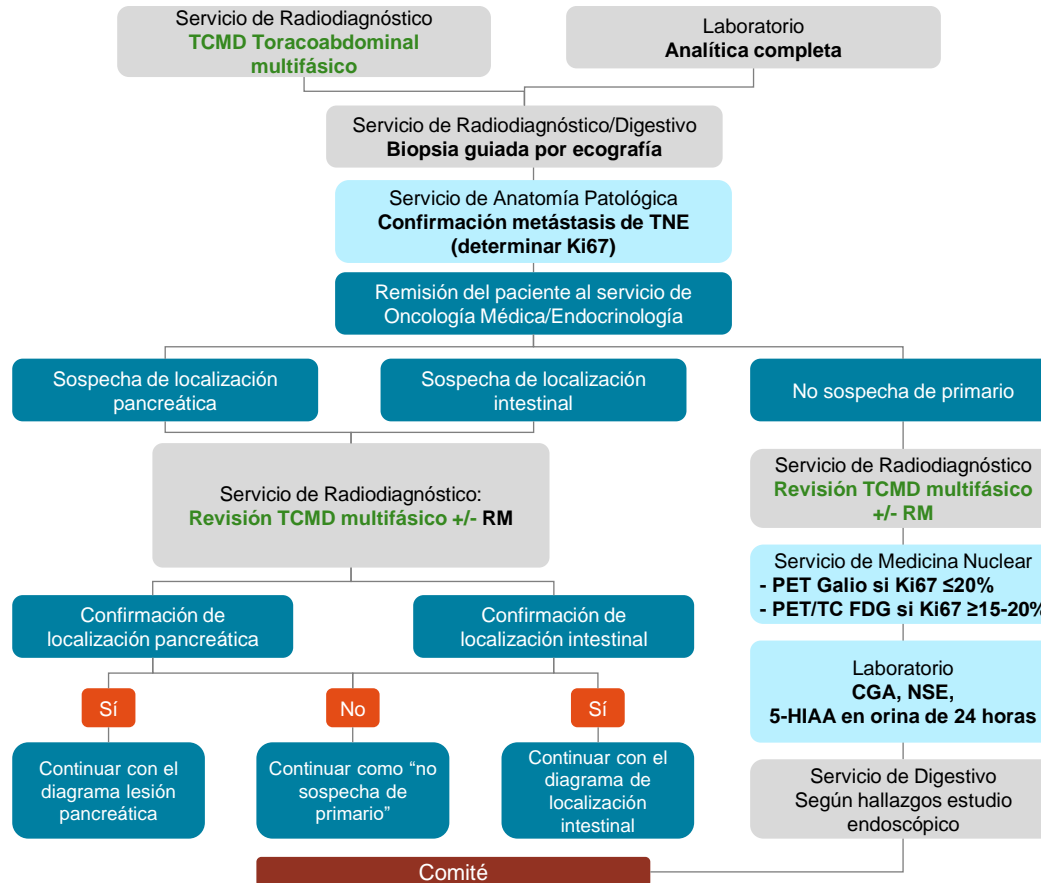
En **analítica**: LDH 287 UI/L, resto de valores en rango.



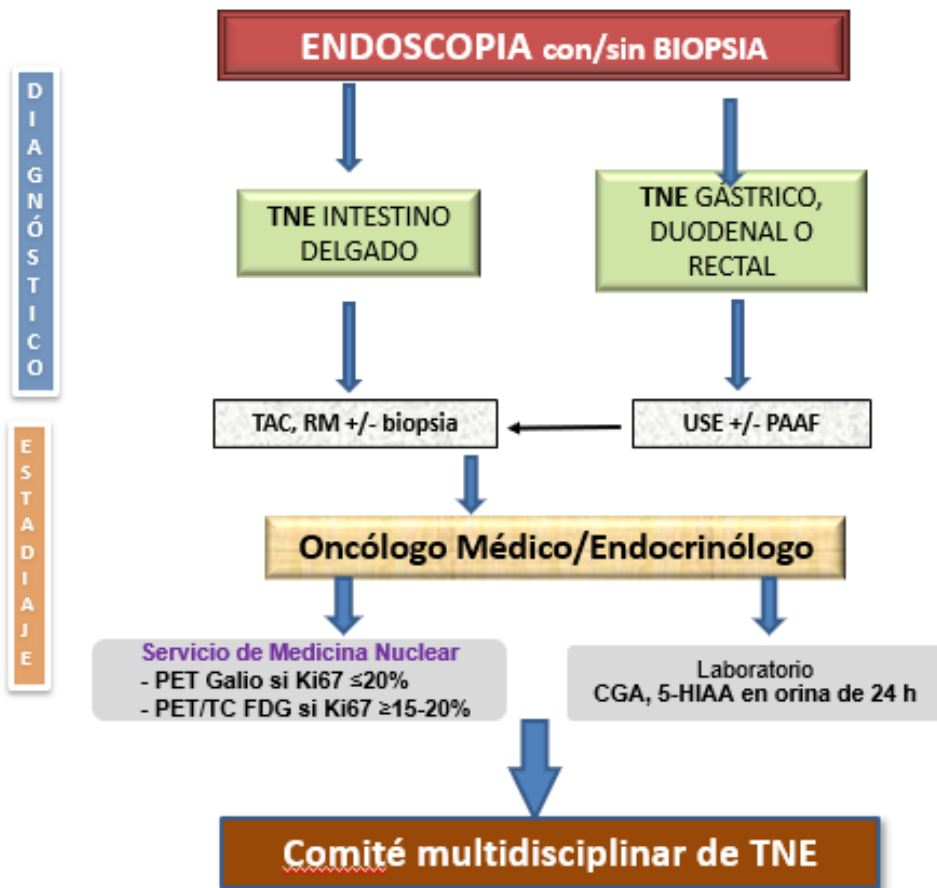
1. ¿Qué procedimientos y secuencia son necesarios para el diagnóstico y para orientar el abordaje terapéutico?

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO DE TNE HUCA: A. Hallazgo en estudio de imagen (ECO/TC)

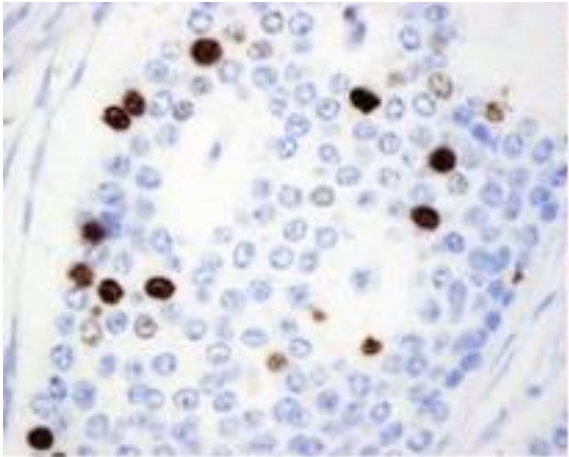
1. Lesiones metastásicas en hígado



3. Paciente con TNE del tubo digestivo



Informe patológico



IHQ: Cromogranina, sinaptofisina, CDX2: +.

Ki67: 10% (grado 2).

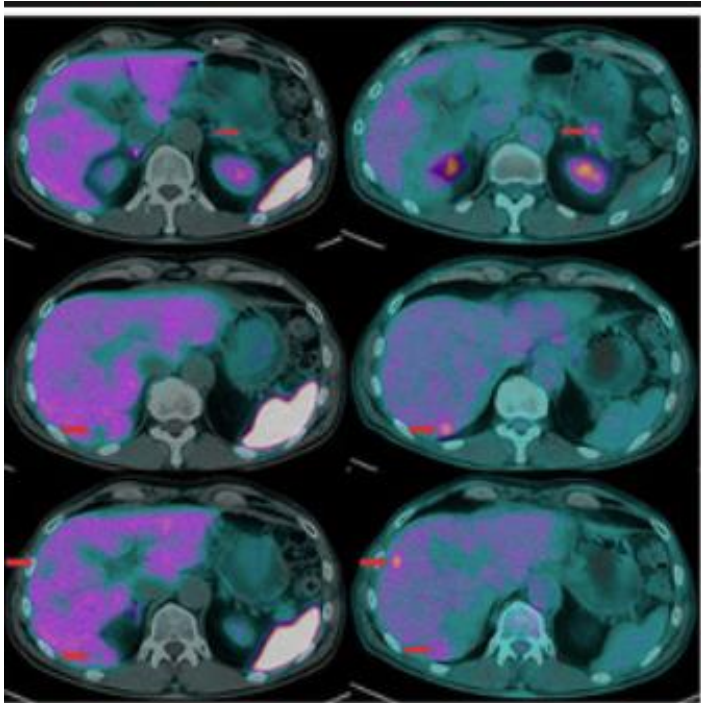
Mitosis: 8-10 x 10CGA.

Bien diferenciado

Invasión linfovascular: presente, perineural: ausente.

Diagnóstico: tumor neuroendocrino ileal estadio IV bien diferenciado, grado 2 (Ki67 10%)

PET Galio SPECT/TC ^{111}In



Informe gammagrafía con RC SST

Tumor primario en ileon y múltiples metástasis hepáticas bilobares con expresión de RC SST (Krenning 4).

Diagnóstico: tumor neuroendocrino ileal estadio IV bien diferenciado, grado 2 (Ki67 10%) con expresión de receptores de somatostatina.

<u>Estudio</u>	<u>Características y peculiaridades según el tumor</u>
Analítica	Bioquímica (pruebas hepáticas, función renal) y hemograma
Marcadores tumorales	G1-2: Cromogranina suero, 5-Hidroxiindolacético orina 24h G3: enolasa neuronal específica
Biopsia	CDX2, CGA, Sinaftofisina Grado (Ki67, mitosis), diferenciación
TC trifásico	Estadio M
PET	Galio: G1-2, bien diferenciado Glucosa: G3, indiferenciado
Estudios endoscópicos	Endoscopia baja, cápsula endoscópica, enteroscopia
Funcionante	Ecocardiograma

2. Tras establecer el diagnóstico, ¿qué tratamiento indicaría en este momento?

Clinical guidelines: ESMO 2020 CIRUGÍA

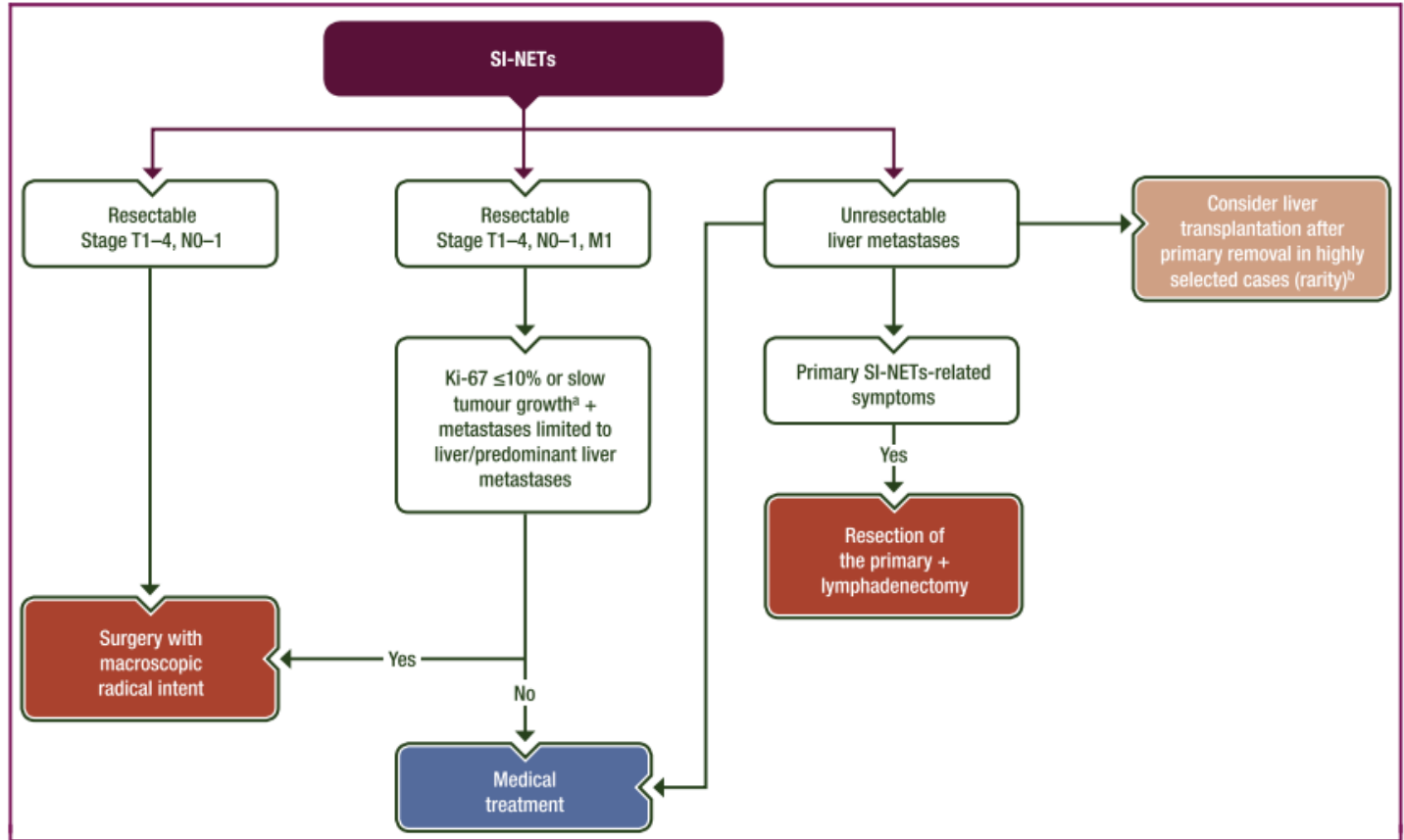


Figure 2. Surgical approach in SI-NETs.

- Podría hacerse cuando existe radicalidad o debulking (> 90% volumen tumoral) sobre todo en **funcionantes**
- ¿Es necesario reseca el tumor primario en pacientes con TNEi metastáticos no radicales? **CONTROVERSIA**
 - Valorar en aquellos casos sintomáticos (dolor, sangrado, suboclusión intestinal, riesgo de isquemia intestinal) o en aquellos que se prevé sobrevivan un largo periodo de tiempo y puedan desarrollar síntomas
- Perfil de pacientes y tumores en los que **valorar cirugía**:
 - Casos muy seleccionados
 - Características histopatológicas de baja agresividad (Ki67<<<)
 - Lenta progresión
 - Posibilidad de otros tratamientos intrahepáticos
 - Funcionantes

Tendencia hacia una supervivencia más prolongada en los pacientes que se sometieron a resección quirúrgica en todos los estudios, con una mediana de 75 y 139 meses vs 50 a 88 meses en quienes no se sometieron a resección.

Limitaciones: Dada la ausencia de aleatorización, un sesgo a favor de un enfoque más agresivo en pacientes con un mejor estado general, una enfermedad menos avanzada y un menor riesgo de complicaciones.

Cirugía del tumor primario



DECISIÓN EN COMITÉ DE TNE:

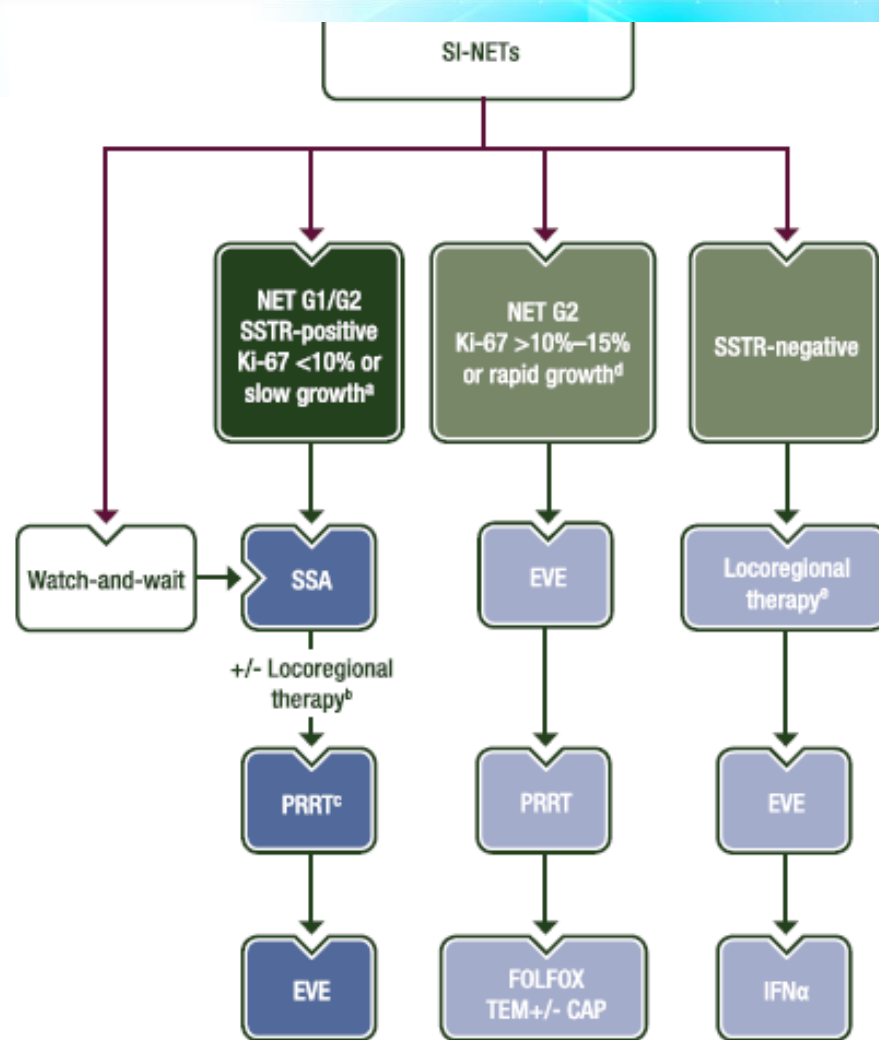
Reconstrucción de TC trifásico:
resecable.

Clínica suboclusiva con mala
tolerancia oral.

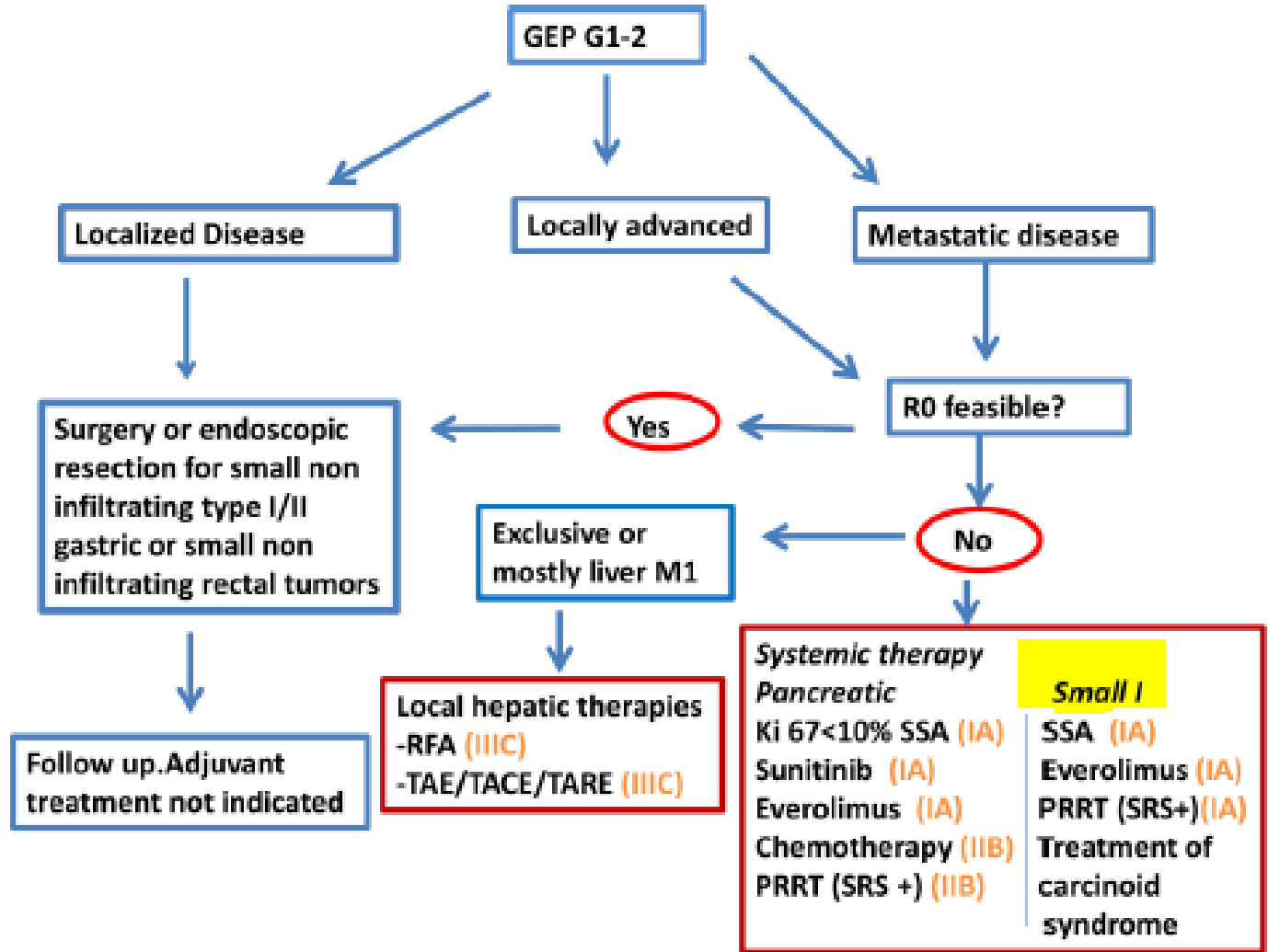
Resección: noviembre de 2015.

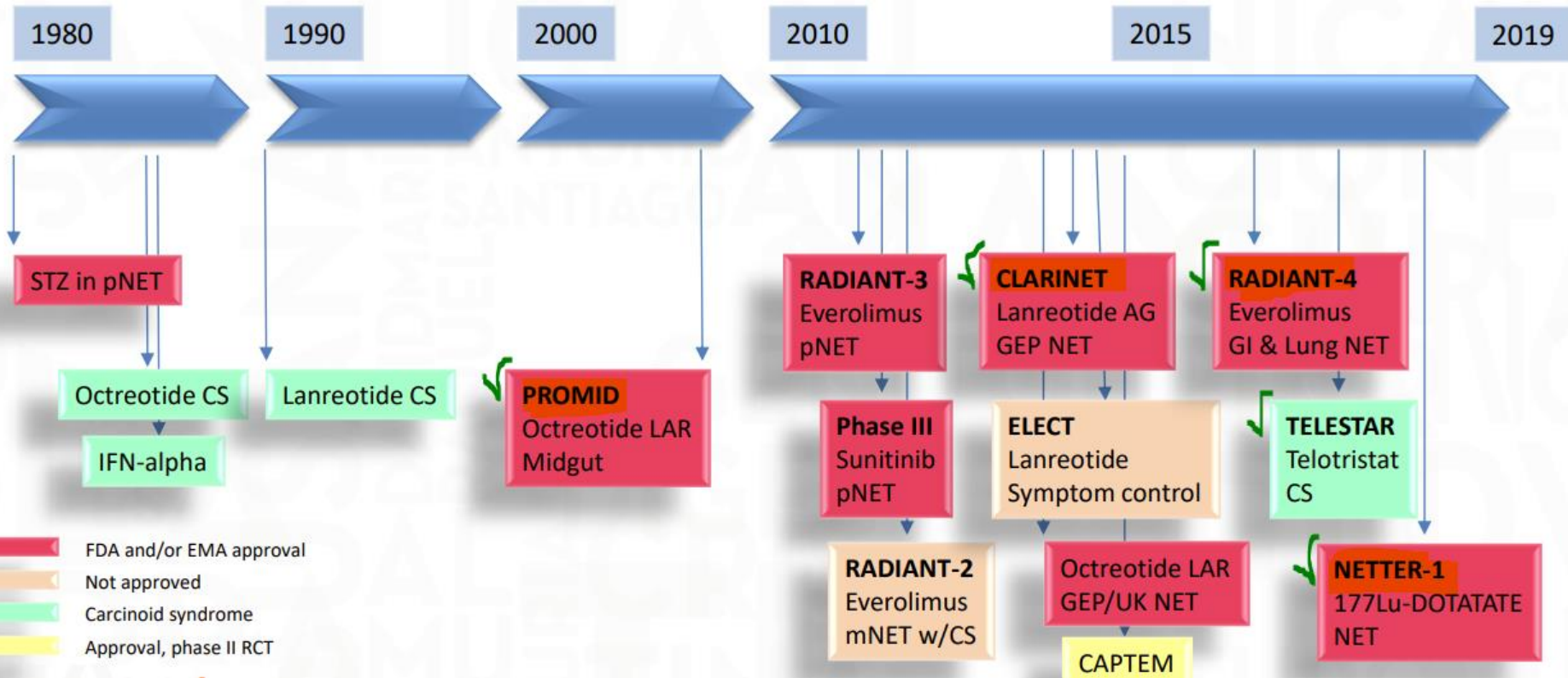
3. Tras la resección del tumor primario,
¿qué tratamiento indicaría para la
enfermedad metastásica multifocal y
bilobar?

Clinical guidelines: ESMO 2020 TNE INTESTINAL ESTADIO IV



**Clinical
guidelines:
SEOM 2019
TNE
ESTADIO IV**







- Histología: grado 2 con Ki67 >10%
- Estudio funcional: PET-Ga negativo



EVEROLIMUS
ENSAYO CLÍNICO

1ª línea de tratamiento

Análogo somatostatina: lanreotide autogel
120 mg sc profundo cada 28 días.

Mejor respuesta: estabilización.

Tiempo en tratamiento: 22 dic 2015 a 14 mayo 2018 (29 meses).

Toxicidad: ninguna.

Vida activa, comercial, estado gral: ECOG0.

Ki67=10%, bien diferenciado.
Rc SST (PET/Ga o SPECT/TC 111In)

1ª línea de tratamiento en enfermedad avanzada

Table 1. Therapeutic options and conditions for preferential use as first-line therapy in advanced NEN

Drug	Functionality	Grading	Primary site	SSTR status	Special considerations
Octreotide	+/-	G1	midgut	+	low tumor burden
Lanreotide	+/-	G1/G2 (-10%)	midgut, pancreas	+	low and high (>25%) liver tumor burden



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

Anja Rinke, Hans-Helge Müller, Carmen Schade-Brittinger, Klaus-Jochen Klöse, Peter Barth, Matthias Wied, Christina Mayer, Behnaz Aminossadati, Ulrich-Frank Pape, Michael Bläker, Jan Harder, Christian Arnold, Thomas Gress, and Rudolf Arnold

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

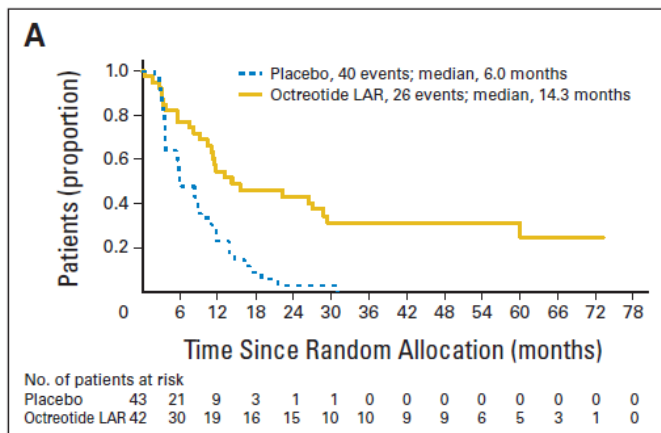
ORIGINAL ARTICLE

Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors

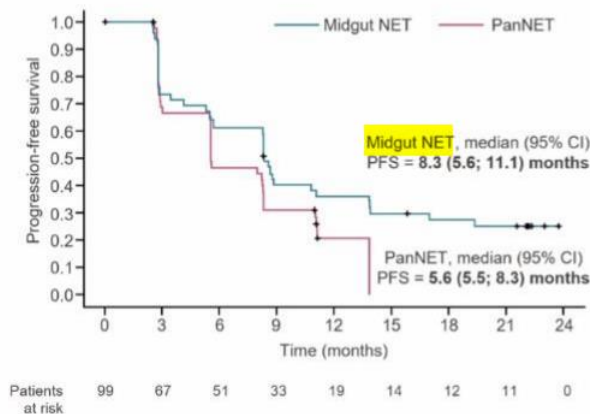
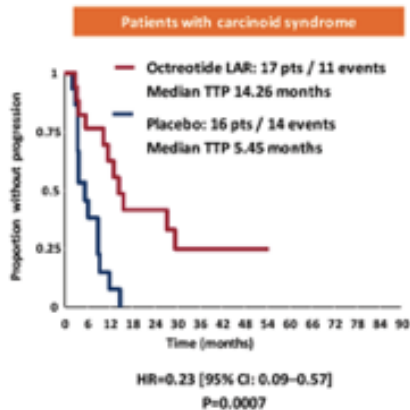
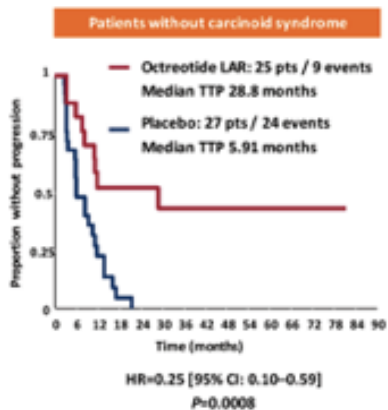
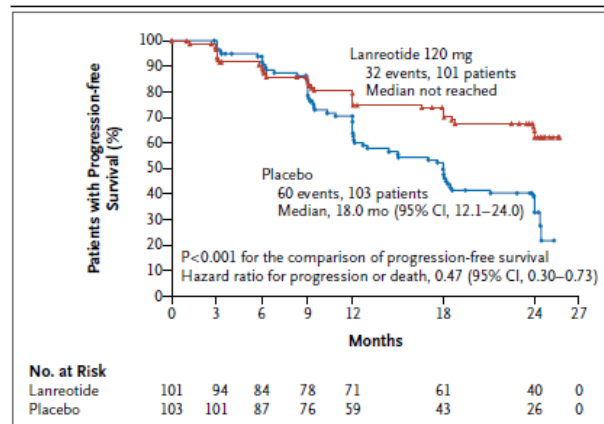
Martyn E. Caplin, D.M., Marianne Pavel, M.D., Jarosław B. Ćwikła, M.D., Ph.D., Alexandria T. Phan, M.D., Markus Raderer, M.D., Eva Sedláčková, M.D., Guillaume Cadiot, M.D., Ph.D., Edward M. Wolin, M.D., Jaime Capdevila, M.D., Lucy Wall, M.D., Guido Rindi, M.D., Ph.D., Alison Langley, M.Sc., Séverine Martinez, B.Sc., Joëlle Blumberg, M.D., and Philippe Ruszniewski, M.D., Ph.D., for the CLARINET Investigators*

	CLARINET Lanreotide 120 mg vs placebo	PROMID Octreotide LAR 30 mg vs placebo
N° patients	N=204	N=85
Tumor types	Pancreatic (45%) Midgut (36%) Hindgut (7%) Unknown (13%)	"Midgut type" 100%
Functioning vs non-functioning	100% non-functioning	67% non-functioning
"Tumor growth" at inclusion	SD (96%) Ki67 <10%	Progressive or stable 95% of patients Ki67 < 2%
Clinical data	Treatment naive (81%)	Treatment naive (100%)
Hepatic tumor load	>25% in 33%	< 10% in 75%
Primary tumor removed	Unknown	66%
PFS	>27 mo vs 18 mo, HR 0.47	14.3 vs 6.0 mo, HR 0.34

PROMID

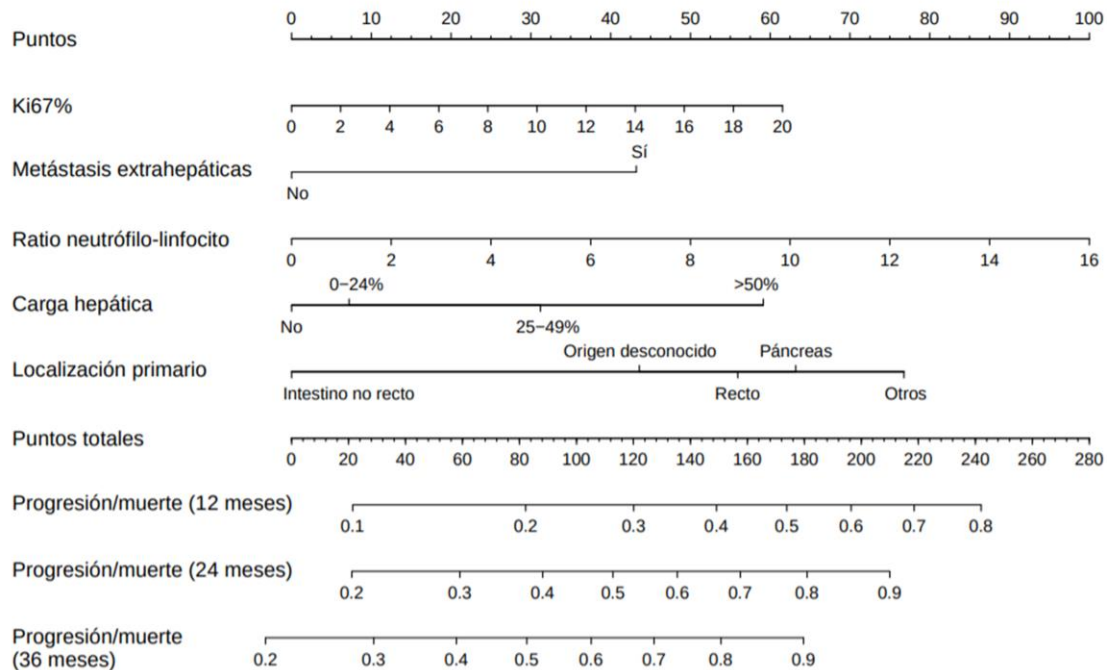


CLARINET



4. ¿Existe algún modo de estimar el beneficio (SLP) con el análogo de somatostatina?

NONOMOGRAMA TRASGU-RGETNE



original report

Prediction of Progression-Free Survival in Patients With Advanced, Well-Differentiated, Neuroendocrine Tumors Being Treated With a Somatostatin Analog: The GETNE-TRASGU Study

Alberto Carmona-Bayonas, MD, PhD¹; Paula Jiménez-Fonseca, MD, PhD²; Ángela Lamarca, MD, PhD³; Jorge Barriuso, MD, PhD^{1,4}; Ángel Castaño, MD, PhD⁵; Marta Benavent, MD, PhD⁶; Vicente Alonso, MD, PhD⁷; María del Carmen Riesco-Martínez, MD, PhD⁸; Teresa Alonso-Gordoa, MD⁹; Ana Custodio, MD, PhD¹⁰; Manuel Sánchez Cánovas, PhD¹; Jorge Hernando Cubero, MD, PhD¹¹; Carlos López, MD, PhD¹²; Adelaida Lacasta, MD, PhD¹³; Ana Fernández Montes, MD¹⁴; Mónica Marazuela, MD, PhD¹⁵; Guillermo Crespo, MD, PhD¹⁶; Pilar Escudero, MD, PhD¹⁷; José Ángel Díaz, MD, PhD¹⁸; Eduardo Feliciangeli, MD¹⁹; Javier Gallego, MD, PhD²⁰; Marta Llanos, MD, PhD²¹; Ángel Segura, MD²²; Felip Vilardell, MD, PhD²³; Juan Carlos Percovich, MD²⁴; Enrique Grande, MD, PhD²⁵; Jaume Capdevila, MD, PhD¹; Juan W. Valle, MD, FRCP^{1,4}; and Rocío García-Carbonero, MD, PhD²⁶



CALCULATOR

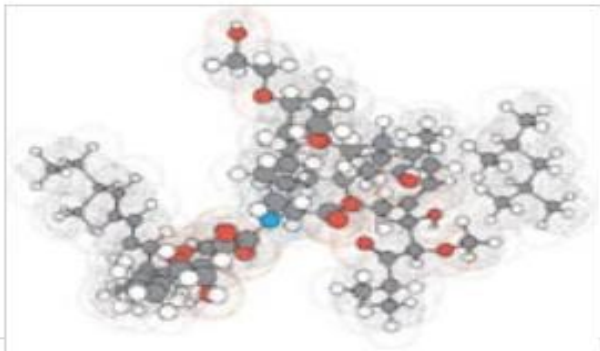
<http://www.iricom.es/prognostictools/trasgu/calculator/calculator.aspx>

Ki67%	10 ▾
Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)	4 ▾
Primary tumor location	Small intestine ▾
Hepatic burden disease	>0-24% ▾
Peritoneal metastases	Yes No
Bone metastases	Yes No
Alkaline phosphatase	Normal ▾
Documented progression status prior to SSA	Stable disease not documented, or <3 months ▾
Symptoms from the tumor	Tumor or endocrine-related symptoms ▾
Clear	Calculate

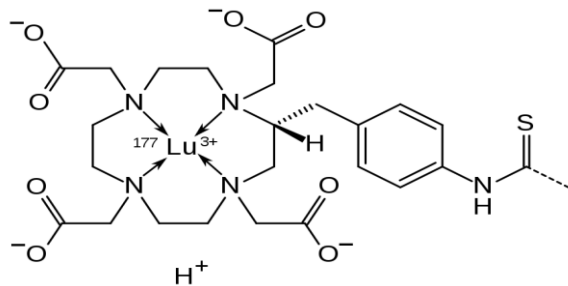
Median progression-free survival: **31.9 months**

12-month progression-free survival rate: **82.7%**

5. ¿Qué tratamiento indicaría a la
progresión?



Everolimus



177-Lutecio

2ª línea de tratamiento

177-Lutecio: decisión en comité.

- Rc SST (PET/Ga o SPECT/TC 111In)
- Beneficio 29 meses con ASS

4 dosis cada 8 semanas entre agosto 2018 y febrero 2019.

Mantenimiento con lanreotide autogel entre marzo 2019 y la actualidad.

Respuesta parcial (TC) mantenida hasta mayo 2022.

Table 1. Demographic and Baseline Clinical Characteristics of All Patients Who Underwent Randomization.*

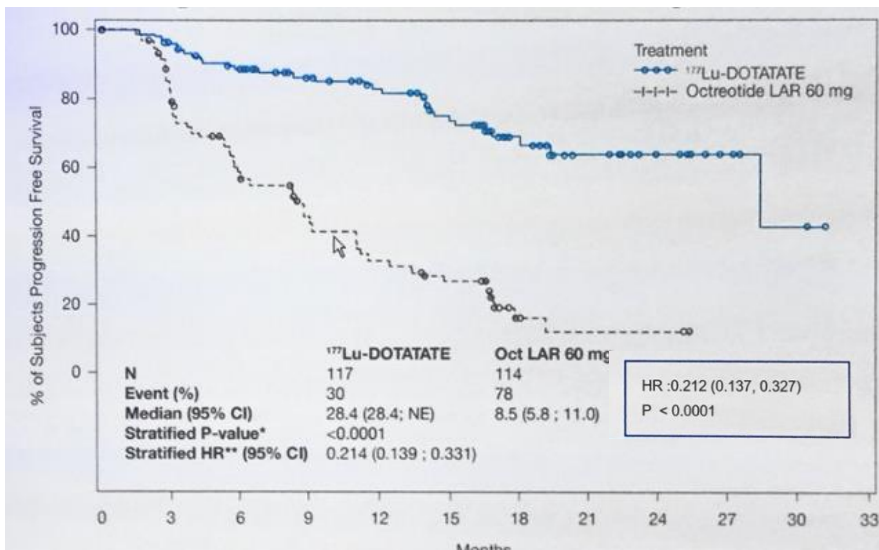
Characteristic	NETTER1	¹⁷⁷ Lu-Dotatate Group (N=116)	Control Group (N=113)
Sex — no. (%)			
Male		63 (54)	53 (47)
Female		53 (46)	60 (53)
Age — yr		63±9	64±10
Body-mass index†		25±5	26±7
Median time since diagnosis — yr		3.8	4.8
Primary tumor site — no. (%)			
Ileum		86 (74)	82 (73)
Small intestine, not otherwise specified		11 (9)	12 (11)
Midgut, not otherwise specified		9 (8)	7 (6)
Jejunum		6 (5)	9 (8)
Right colon		3 (3)	1 (1)
Appendix		1 (1)	2 (2)
Site of metastasis — no. (%)			
Liver		97 (84)	94 (83)
Lymph nodes		77 (66)	65 (58)
Mesentery		17 (15)	8 (7)
Bone		13 (11)	12 (11)
Other		15 (13)	10 (9)
Peritoneum		7 (6)	10 (9)
Lungs		11 (9)	5 (4)
Ovaries		1 (1)	9 (8)
Somatostatin receptor scintigraphy, Krenning scale — no. (%)‡			
Grade 2		11 (9)	12 (11)
Grade 3		34 (29)	34 (30)
Grade 4		71 (61)	67 (59)

RADIANT 4: Characteristic	EVE N = 205	Placebo N = 97
Primary tumor site		
Lung	31%	28%
Ileum	23%	25%
Rectum	12%	16%
Jejunum	8%	6%
Stomach	3%	4%
Duodenum	4%	2%
Colon	2%	3%
NET of unknown primary	11%	13%
Tumor grade		
Grade 1 / grade 2	63% / 37%	67% / 33%
Metastatic extent of disease†		
Liver	80%	78%
Lymph node or lymphatic system	42%	46%
Lung	22%	21%
Bone	21%	16%
Prior treatments		
Somatostatin analogues§	53%	56%
Surgery	59%	72%
Chemotherapy	26%	24%
Radiotherapy including PRRT	22%	20%
Locoregional and ablative therapies	11%	10%

NETTER1

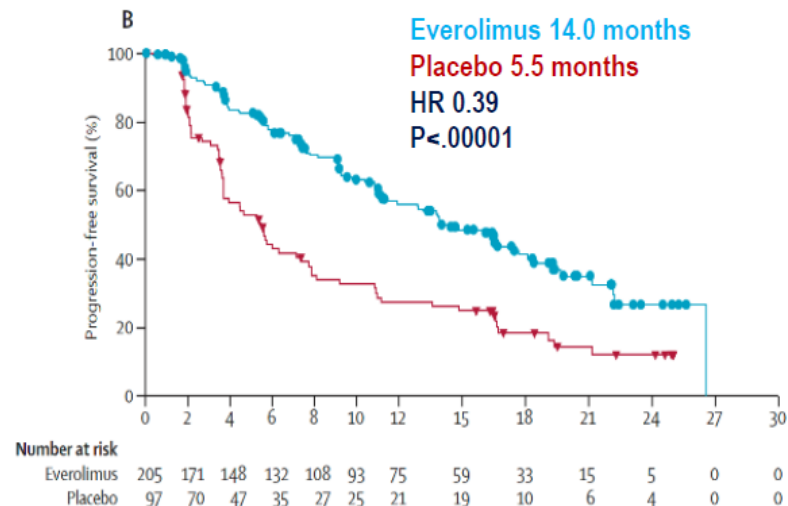
Table 2. Objective Tumor Response.*

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



RADIANT4

Overall Response	Everolimus N = 205, n (%)	Placebo N = 97, n (%)
ORR (CR + PR)	4 (2.0)	1 (1.0)
DCR (CR + PR + SD)	169 (82.4)	63 (64.9)
PD	19 (9.3)	26 (26.8)
Unknown	17 (8.3)	8 (8.2)



Patients with well-differentiated (G1/G2), advanced, progressive, nonfunctional NET of lung or GI origin (N=302)

- Absence of active or any history of carcinoid syndrome
- Pathologically confirmed advanced disease
- Radiologic disease progression in ≤ 6 months

RANDOMIZE

2:1

Everolimus 10 mg/day
N=205

Placebo
N=97

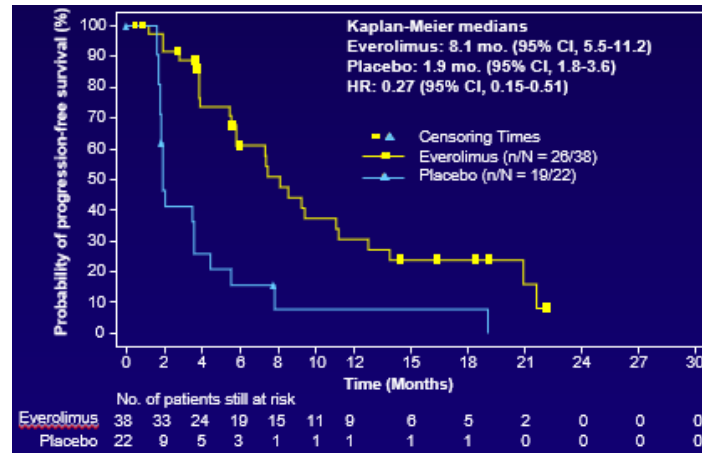
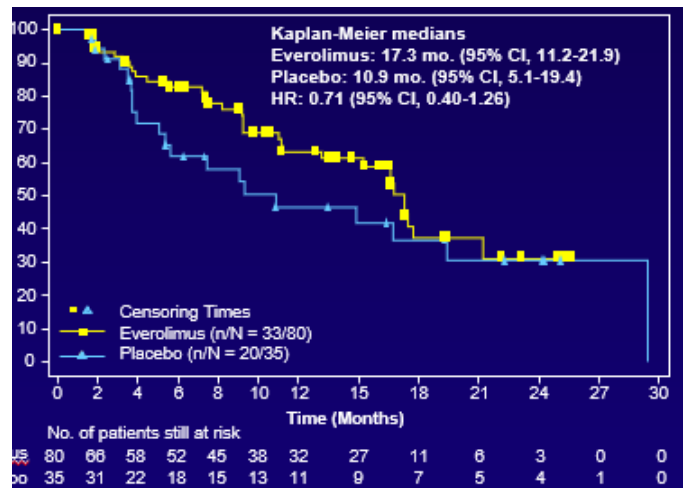
Treated until PD,
intolerable AE, or
consent withdrawal

Endpoints:

- **Primary:** PFS (central)
- **Key Secondary:** OS
- **Secondary:** ORR, DCR, safety, HRQoL (FACT-G), WHO PS, NSE/CgA, PK

Stratified by:

- Prior SSA treatment (yes vs. no)
- Tumor origin (stratum A vs. B)*
- WHO PS (0 vs. 1)



Prior SSA Treatment

Yes	157	0.52 (0.34-0.81)
No	145	0.60 (0.39-0.94)

Tumor Origin*

Stratum A	153	0.63 (0.40-1.02)
Stratum B	149	0.43 (0.28-0.66)

WHO PS

0	216	0.58 (0.41-0.84)
1	86	0.50 (0.28-0.91)

0.1 0.4 1 10

← Everolimus Better Placebo Better →

*Based on prognostic level, grouped as: **Stratum A (better prognosis)** – appendix, caecum, jejunum, ileum, duodenum, and NET of unknown primary. **Stratum B (worst prognosis)** – lung, stomach, rectum, and colon except caecum. Crossover to open-label everolimus after progression in the placebo arm was not allowed prior to the primary analysis.



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida (Lutathera®) en el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos bien diferenciados

IPT, 18/2019. V1

Fecha de publicación: 27 de mayo de 2019†

CONCLUSIÓN

El lutecio (^{177}Lu) oxodotretotida está indicado en adultos para el tratamiento de TNE-GEP con expresión de SSTR, bien diferenciados (G1 y G2), irresecables o metastásicos, y que han progresado con el tratamiento estándar.

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio ERASMUS MC en fase I/II en el subgrupo de 360 pacientes holandeses con tumores gastro-entero-pancreáticos y tumores neuroendocrinos bronquiales

Tipo tumoral	n	ORR (respuesta completa + respuesta parcial)	Duración de la respuesta (meses)	Supervivencia libre de progresión (meses)	Supervivencia global (meses)
		% (IC 95%)	Mediana (IC 95%)	Mediana (IC 95%)	Mediana (IC 95%)
Pancreático	133	61% (52%-69%)	16,3 (12,1-21,8)	30,3 (24,3-36,6)	66,4 (57,2-80,9)

EVEROLIMUS

Tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal o pulmonar

Afinitor está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal o pulmonar no funcionantes, no resecables o metastásicos, bien diferenciados (Grado 1 o Grado 2), en pacientes adultos con enfermedad en progresión (ver las secciones 4.4 y 5.1).

6. Si tras análogo de somatostatina y radionúclido recibe everolimus, ¿qué alternativa terapéutica tendríamos a la progresión?

	Cabozantinib <i>(Chan, ASCO 2017)</i>		Lenvatinib <i>(Capdevila, ASCO 2020)</i>		Pazopanib <i>(Grande, The Oncologist 2020; Bergsland ASCO 2019)</i>		Surufatinib <i>(Xu, ESMO 2020; Xu, Lancet 2020)</i>	
Trial design	Phase II_NR	Phase II_NR	Phase II_NR	Phase II_NR	Phase II_NR	Phase II_R	Phase III_R	Phase III_R
Primary tumor origin	GI NET 41	Pnet 20	GI NET 56	pNET 55	GEPNET	Carcinoid 97 + 74	pNET 172	ExtrapNET 198
Follow-Up (m)	23.3		19		17	44	Early term.	13.8 vs 16.6
Previous treatment (SSA + others) (%)	98 + NA 1 (0-6)	75% + NA 3 (0-8)	98 + 0	84 + 100	82 + 100	94 + 26	≈ 45 + 30	≈ 30 + 40
ORR (%)	15	15	16.3	42.3	9.5	2.1 vs 0	19.2 vs 1.9	10 vs 0
SD (%)	75 (10% UK)	63 (17% UK)	74	50	50.0	72.2 vs 73.0	61.5 vs 64.2	76 vs 66
PD (%)	0	5	0	0.02	40.5	4.1 vs 18.9	7.7 vs 30.2	10 vs 28
mPFS (m)	31.4	21.8	15.4	15.5	9.5	11.6 vs 8.5	10.9 vs 3.7	9.2 vs 3.8
mOS (m)	NA	NA	NR	29.2	NR	41.3 vs 42.4	Immature (16.9% even)	Immature Nº events

Conclusión: Tratamiento sistémico de TNE ileal IV irresecable

1st Treatment option

PROMID & CLARINET:

- Functioning & non-functioning
- Octreoscan +ive & -ive
- **Ki67 up to 10%**

2nd Treatment option



3rd Treatment option

RADIANT-4 (RADIANT-2)

- Non-functioning (functioning)
- Octreoscan +ive & -ive
- High & low tumor burden

NETTER-1

- Functioning & non-functioning
- Octreoscan +ive





Turno de preguntas