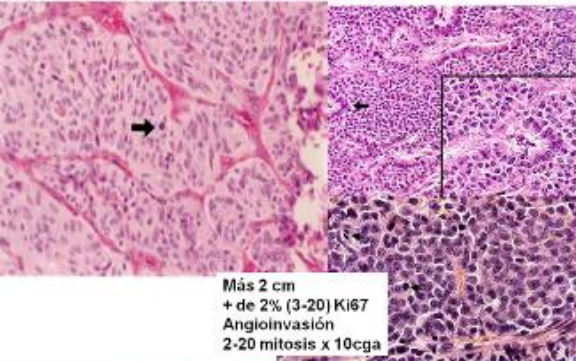
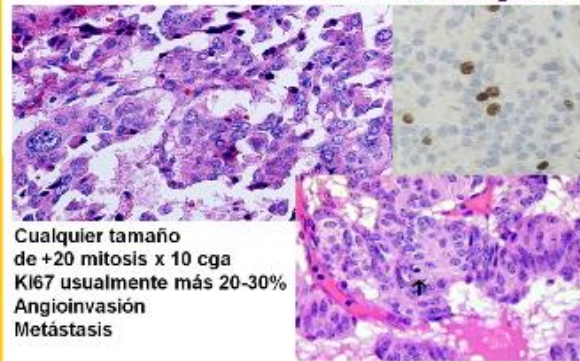


Carcinoma Neuroendocrino Bien Diferenciado



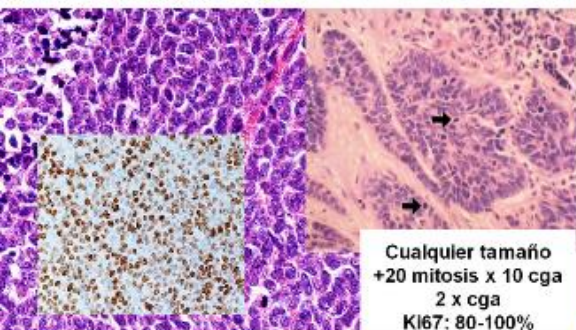
Más 2 cm
+ de 2% (3-20) Ki67
Angioinvasión
2-20 mitosis x 10cga

Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado de célula grande



Cualquier tamaño
de +20 mitosis x 10 cga
Ki67 usualmente más 20-30%
Angioinvasión
Metástasis

Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado de célula pequeña



Cualquier tamaño
+20 mitosis x 10 cga
2 x cga
Ki67: 80-100%

Predictores de sobrevida

Tamaño es el mejor indicador
Menos de 1cm usualmente
benignos
Entre 1-2 cm comportamiento
incierto
Más de 2 cm usualmente
agresivos

Otros predictores
Ki67 (+2%)
Rata mitótica (+2 x 10cga)
Necrosis
Invasión profunda
Localización

Intestino delgado
Mujer, viejos
Múltiples (30%)
Síndrome carcinoide
Metástasis a distancia



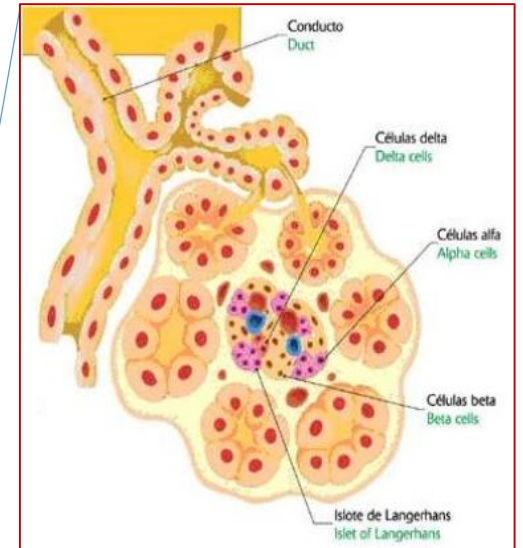
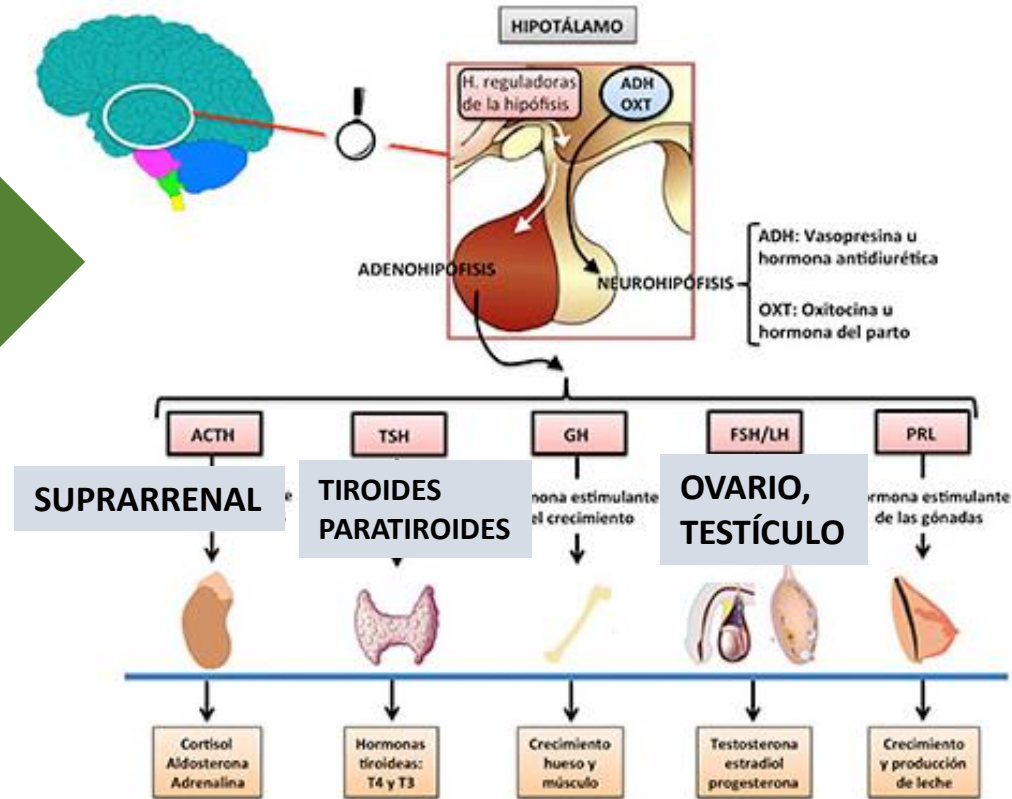
TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROINTESTINALES Y PULMONARES G1-2

MARÍA JOSÉ VILLANUEVA
SERVICIO ONCOLOGÍA MÉDICA
COMP. Hospitalario Universitario VIGO
18 ABRIL 2017

SISTEMA NEUROENDOCRINO (SNE)

NÚCLEOS CEREBRALES
EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO

GLÁNDULAS ENDOCRINAS:

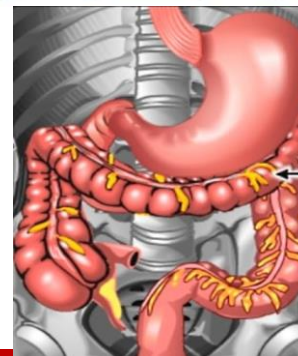


PÁNCREAS
ENDOCRINO

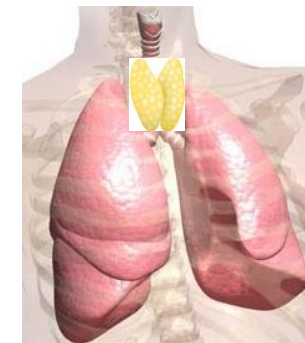


SNE DIFUSO

- **CÉLULAS ENTEROENDOCRINAS**
- ÓRGANOS REVESTIMIENTO MUCOSO
- ORIGEN ENDODÉRMICO



TRACTO DIGESTIVO
MOVIMIENTO INTESTINAL
ENZIMAS DIGESTIVOS



PULMÓN Y TIMO
REGULA FUNCIÓN RESPIRATORIA

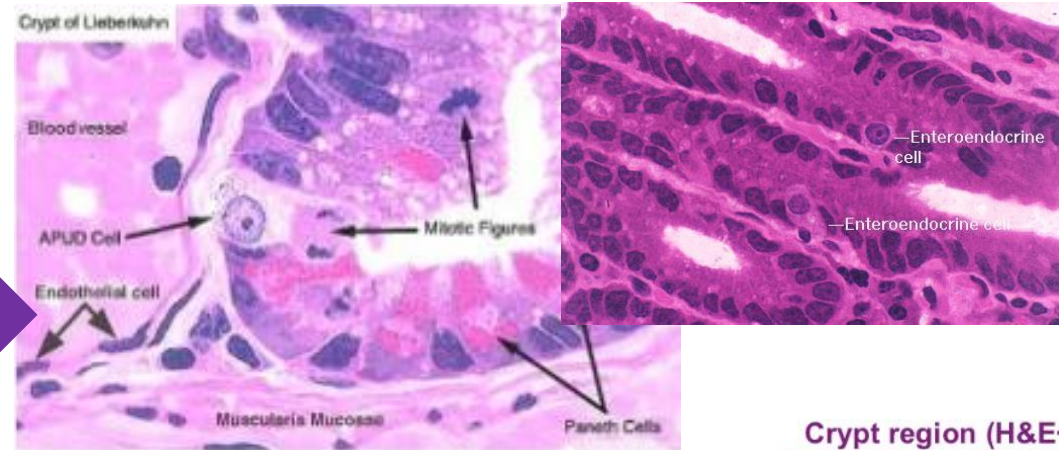
OTROS: PIEL, PRÓSTATA...

CÉLULAS ENTERONDOCRINAS/KULCHITSKY

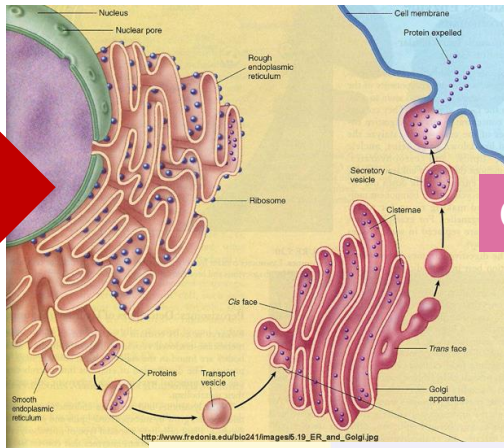
CARACTERÍSTICAS

- CÉLULAS APUD *amine precursor uptake and decarboxylation*
- Origen en CRESTA NEURAL (neuroectodermo)

MUY ABUNDANTES EN LAS CRIPTAS DE LIEBERKÜHN (INTESTINO DELGADO)



TIPOS

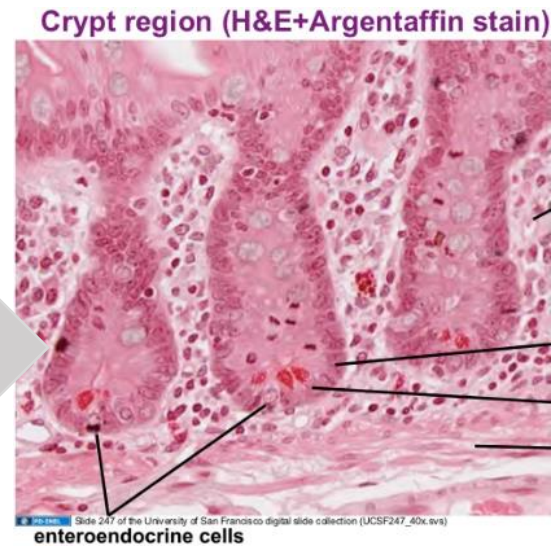


> TIPOS 20 HORMONAS Y NEUROTRANSMISORES

GRÁNULOS SECRECIÓN CITOPLÁSMÁTICOS

GRÁNULOS SEROTONINA (5-HT) → Reacción con PLATA
→ células ARGENTAFINES o ARGIROFÍLICAS

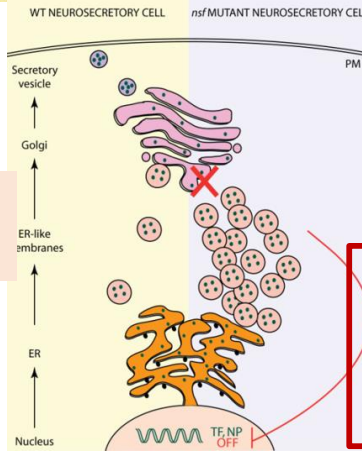
OTROS GRÁNULOS → reacción con CROMO
(ENTEROCROMAFINES-sistema nervioso periférico)



INMUNOHISTOQUÍMICA

MARCADORES DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA:
ENOLASA, CROMOGRANINA, SINAPTOFISINA, CD56
MARCADORES HORMONALES: determina tipo celular/no
implica tumor funcional –rasgo clínico–

CÉLULAS TUMORALES
MUCHAS SECRECIÓN



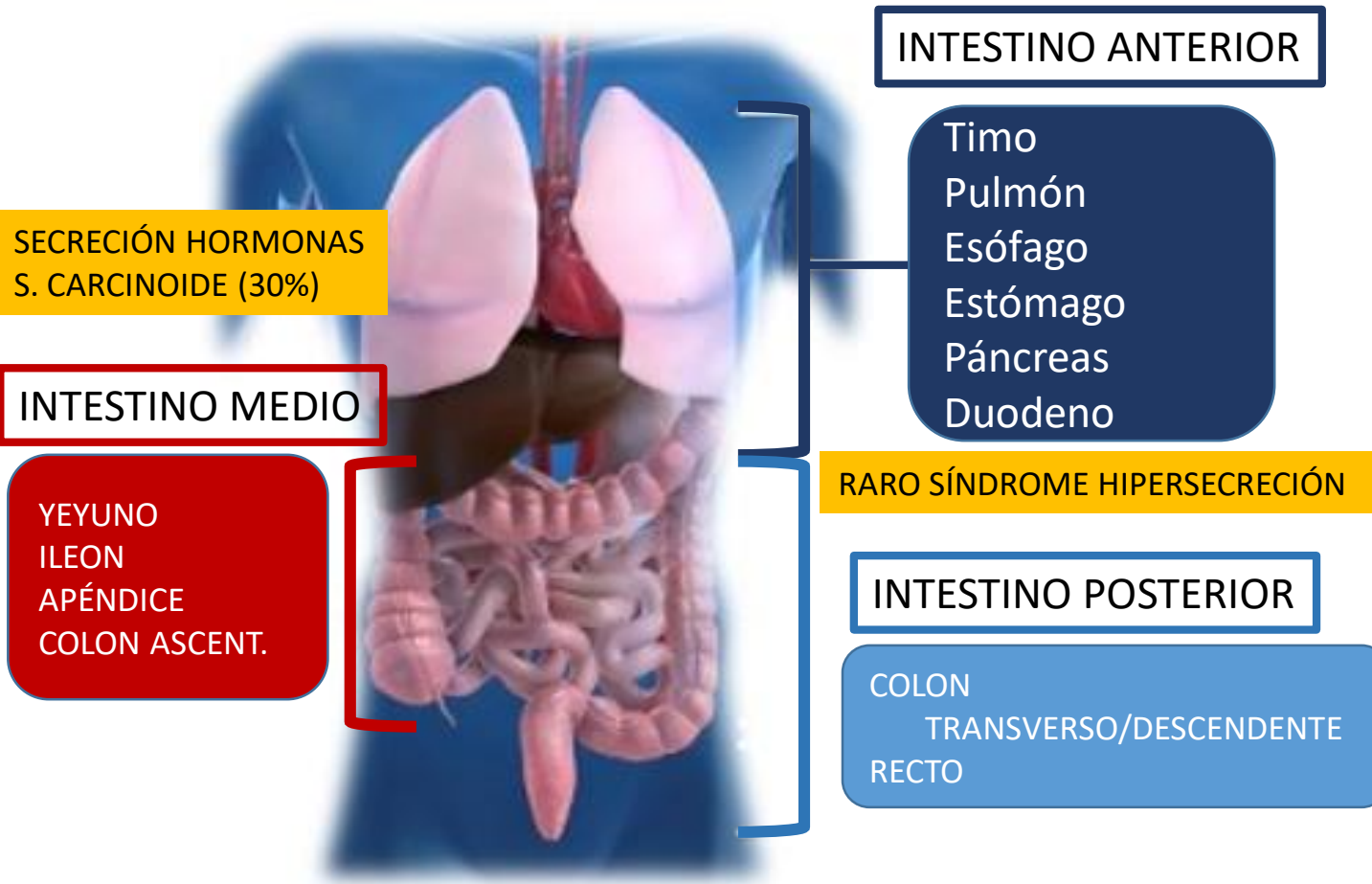
NEN: NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS:

- TUMORES NEUROENDOCRINOS: G1-G2: NET
- CARCINOMAS NEUROENDOCRINOS: G3: NEC (incluye los MANEC – mixto adenocarcinoma + neuroendocrino- ≥ 30% de cada componente)

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS (GEP-NET)

CONJUNTO HETEROGENEO DE NEOPLASIAS CON ORIGEN COMÚN EN CÉLULAS DEL SNE DIFUSO

CLASIFICACIÓN HISTÓRICA POR ORIGEN EMBRIONARIO

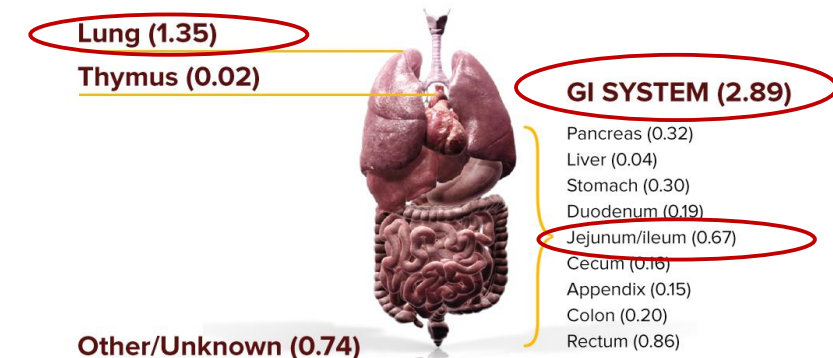


CLASIFICACIÓN ACTUAL

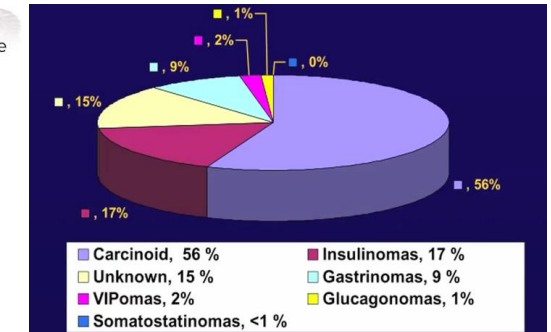
- POR LOCALIZACIÓN PRIMARIO
- POR SECRECIÓN HORMONAL
 - FUNCIONANTES
 - NO FUNCIONANTES
- GRADO DIFERENCIACIÓN

Site of Primary Tumor

(Incidence per 100,000)*



*Age-adjusted annual incidence per 100,000 in the 2000 US population; from the SEER 17 registry.



NETS: RECEPTORES Y GRADO DIFERENCIACIÓN

LA MAYORÍA DE LOS NET SOBREENPRESAN RECEPTORES DE SOMATOSTATINA

SSTR2 es el más prevalente

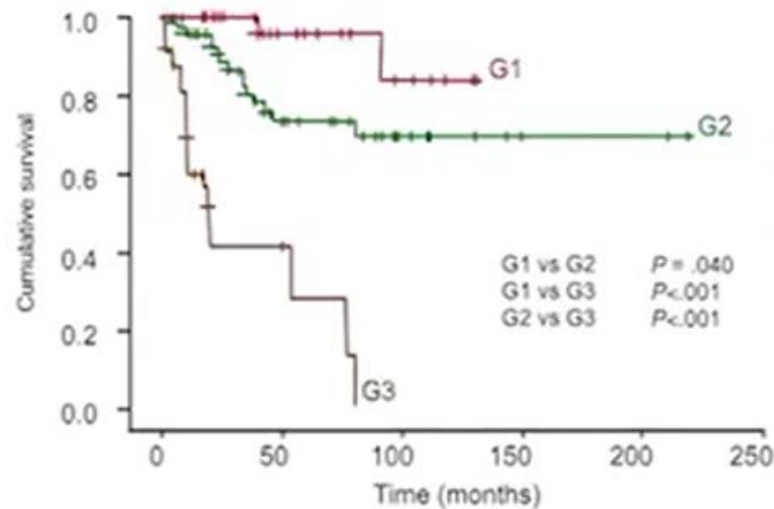


Somatostatina → eficaz en el control de síntomas hormonales

Somatostatin Receptors (SSTR) Are Expressed by the Majority of NETs

Prevalence on NET type:	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Pancreas	68%	95%	46%	93%	57%
Midgut	80%	86%	65%	35%	75%
Inhibitory effect:					
Hormone secretion	+	+			+
Proliferation	+	+	+		+
Induction of apoptosis		+	+		

Basu et al. Endocr Relat Cancer 17 (1), R75-R90. 2010



Grade	Mitotic Count (per 10 HPF)	Ki 67 Index (%)
G1	< 2	≤ 2
G2	2 – 20	3 – 20
G3	> 20	> 20

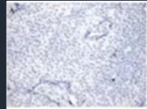
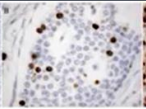
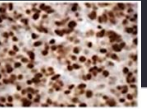
¹ENETS grading system.

²10 HPF = 2 mm² at least 40 fields (40 × magnification) evaluated in areas of highest mitotic density.

³Percentage of 2,000 tumour cells in areas of highest nuclear labeling with MIB1 antibody.

PARÁMETROS CON IMPACTO TERAPÉUTICO

HISTOLOGÍA

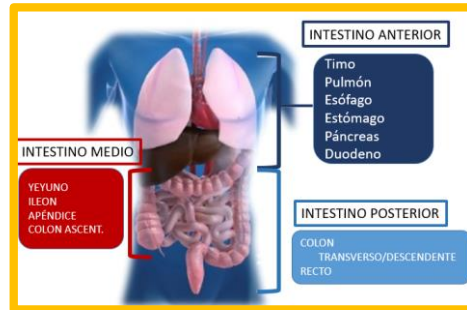
			Grade	Mitotic Count (per 10 HPF)	Ki 67 Index (%)
G1	G2	G3	G1	< 2	≤ 2
			G2	2 – 20	3 – 20
			G3	> 20	> 20

FUNCIONALIDAD

FUNCIONANTE O NO FUNCIONANTE

VELOCIDAD CRECIMIENTO

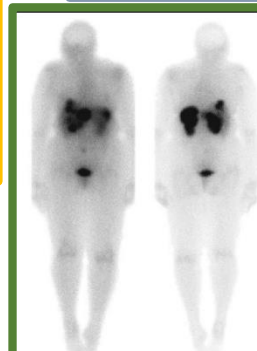
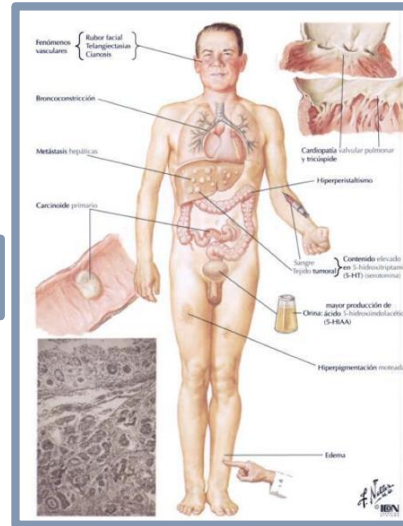
LOCALIZACIÓN DEL PRIMARIO



EXPRESIÓN RECEPTORES DE SOMATOSTATINA

CARGA TUMORAL/PRESENCIA ENFERMEDAD EXTRAHEPÁTICA

OBJETIVO TERAPÉUTICO
→ CURATIVO/PALIATIVO



SÍNDROME CARCINOIDE

MAYORES

- ▶ Rubefacción (90%)
- ▶ Diarrea (70%)
- ▶ Pelagra (5%)
- ▶ Telangiectasias (15%)
- ▶ Broncoespasmo (25%)
- ▶ Cardiopatía (70%-30%)
- ▶ Hepatomegalia

MENORES

- ▶ Úlcera péptica
- ▶ Hipoalbuminemia
- ▶ Atrofia Muscular
- ▶ Artralgia
- ▶ Miopatía, Fibrosis
- ▶ Edema Sin Fóvea
- ▶ Hiperglucemia

LOCALIZACIONES METASTÁSICAS EXTRAHEPÁTICAS

FRECÜENTES

GANGLIOS, CARCINOMATOSIS PERITONEAL, PULMÓN, HUESO

RARAS

CEREBRO, CORAZÓN, OVARIOS

ESTUDIO EXTENSIÓN

ANALÍTICA (INTERFIERE IBPs)

GENERAL + CROMOGRANINA A (Alterada IBPs, gastritis atrófica, insuficiencia hepática/renal...)/ENOLASA

FUNCIONANTES:

INTESTINALES (30%): 5 HIAA ORINA 24 H; RECTALES (RAROS): SOMATOSTATINA, PYY

GÁSTRICOS: GASTRINA + vitamina B12

PULMONARES/TÍMICOS: Cortisol urinario, ACTH plasmática (Cushing: 50% tímicos, raro pulmonares); IGF-1 (acromegalia)

PRUEBAS IMAGEN

RADIOLÓGICAS: TC TRIPLE FASE/ RM/ANGIOGRAFÍA

ENDOSCOPIAS: BRONCOSCOPIA/GASTROSCOPIA/COLONOSCOPIA/CÁPSULA ENDOS./ENDOS. DOBLE BALÓN/ECOENDOSCOPIA (BRONQUIAL/PANCREÁTICO/RECTAL).

GAMMAGRAFÍA RECEPTORES SOMATOSTATINA/PET 68Gallium-DOTA-péptidos (-TOC/-NOC/-TATE): MTX ocultas/caracterización primario/Predicción respuesta/Selección pacientes ASS y radionúclidos/seguimiento

ECOCARDIOGRAMA EN S. CARCINOIDE (S. HEDINGER); Síntomas cardíacos, preoperatorio cirugía mayor

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

DEL PRIMARIO

EN FUNCIÓN LOCALIZACIÓN

DE LAS METÁSTASIS

RESECCIÓN RADICAL: SIN ENFERMEDAD RESIDUAL

COMBINADA CON OTROS TRATAMIENTOS LOCALES/SISTÉMICOS

CITORREDUCTORA (POSIBILIDAD RESECCIÓN > 70-90% CARGA TUMORAL):

- TUMORES FUNCIONANTES NO CONTROLADOS
- TUMORES NO FUNCIONANTES CON SÍNTOMAS DERIVADOS DE LA CARGA TUMORAL (SIN progresión en los 6 meses anteriores)

ANÁLOGOS SOMATOSTATINA:

- ESTABILIZACIÓN PREOPERATORIA HIPERSECRECIÓN HORMONAL
- PROFILAXIS DE CRISIS CARCINOIDE

TUMORES NEUROENDOCRINOS INTESTINALES

50% DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS ENTEROGASTROPANCREÁTICOS

INTESTINO MEDIO

YEYUNO/ILEON/APÉNDICE/COLON ASCENDENTE

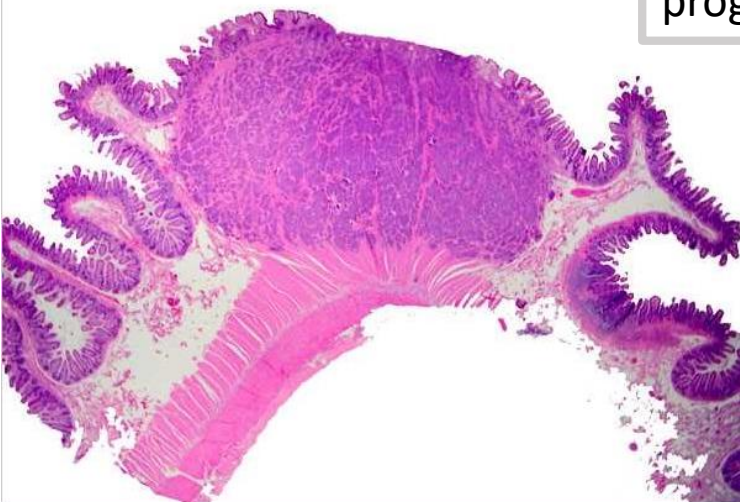
MAYOR POTENCIAL METASTÁSICO

INTESTINO POSTERIOR

TRANSVERSO/DESCENDENTE/RECTO

MENOR POTENCIAL METASTÁSICO
(Sin embargo, en fase metastásica
progresan más rápidamente)

PATHPEDIA.COM



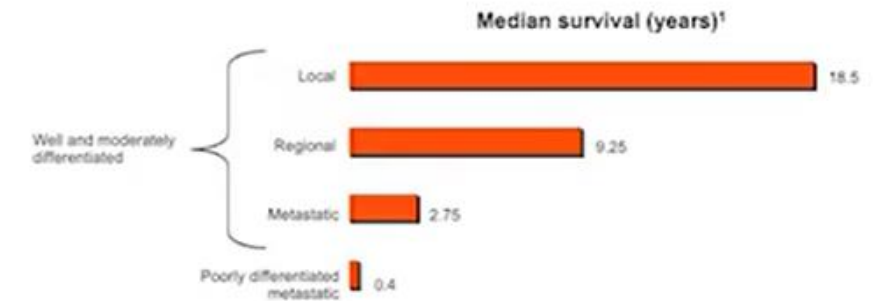
FUNCIONALIDAD

FUNCIONANTES
30%-50%

NO FUNCIONANTES

S. CARCINOIDE:
ENROJECIMIENTO, DIARREA, FIBROSIS
ENDOCÁRDICA, SIBILANCIAS (LIBERACIÓN
SEROTONINA POR MTX HEPÁTICAS),
PELAGRA

	M ₁ at Dx:	SV 5 and M ₁ :
Carcinoids		
• Small intestine	70%	55 %
• Colon	71%	20 %
• Appendix	10%	34 %
• Rectum	15%	30 %
Pancreatic NETs	50-60%	30-50 %



Yao JC et al. J Clin Oncol 2008
Soga J Cancer 2005
Alexiev BA et al. Diagn Pathol 2007
Modlin et al. Lancet 2008

TRATAMIENTO TUMOR PRIMARIO INTESTINAL

CIRUGÍA: TIPO Y EXTENSIÓN DEPENDE DE LA LOCALIZACIÓN

APÉNDICE/ILEON DISTAL	HEMICOLECTOMÍA DERECHA. APENDICECTOMÍA: <1 cm/ 1-2 cm: G1; INVASIÓN MESOAPÉNDICE ≤ 3 mm; SIN INFILTRACIÓN LINFVASC; BORDES LIBRES)
INTESTINO MEDIO/COLON	INTESTINO DELGADO: RESECCIÓN + GANGLIOS RETROPERITONEALES/MESENTÉRICOS. COLON: COLECTOMÍA PARCIAL
RECTO	≤ 1 CM, G1-G2 Y <u>GANG NEG</u> : RESECCIÓN ENDOSCÓPICA (T1) O TRANSANAL (T2) (ENDOSCOPIA A LOS 6 Y 12 M); 1-2 CM G1-G2 SIN INVASIÓN MUSCULAR (T1): RESECCIÓN TRANSANAL > 2 CM/T3-T4: RESECCIÓN ANTERIOR O AMPUTACIÓN AP

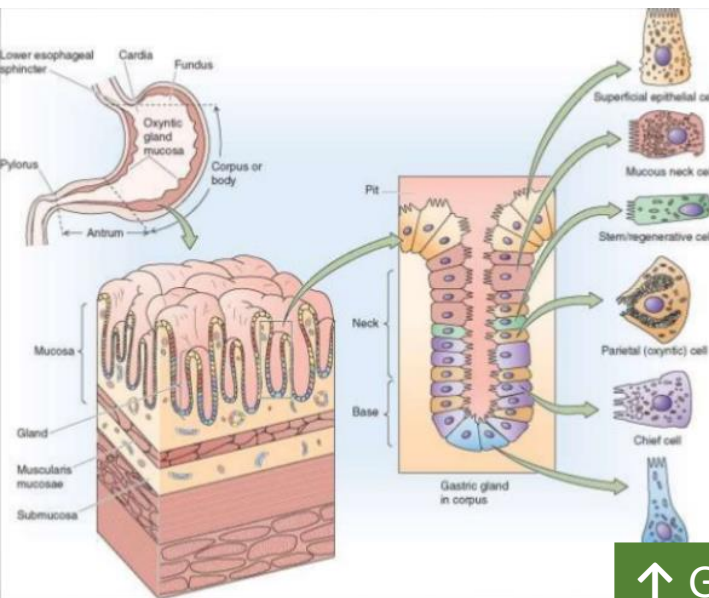
TRATAMIENTO ADYUVANTE: NO INDICADO

**RESECCIÓN PRIMARIO EN
MTX IRRESECABLES**

PREVENCIÓN fibrosis mesentérica, obstrucción intestinal o isquemia. Obstrucción rectal.
Se valorará colecistectomía profiláctica.

NETS GÁSTRICOS

4 TIPOS



Features	ASOCIACIÓN GASTRITIS ATRÓFICA	ZOLLINGER-ELLISON/MEN1	ESPORÁDICO	
	Type I GNET	Type II GNET	Type III GNET	Type IV GNET
Proportion of GNETs	70%-80%	5%-6%	14%-25%	Rare
Tumor features	Usually multiple, small (1-2 cm), polypoid or intramucosal	Usually multiple, small (1-2 cm), polypoid	Single, large (> 2 cm, mean 5.1 cm)	Single, large (largest 16 cm)
Risk of metastases	2%-5%	10%-30%	50%-100%	100%
Tumor-related death	< 0.5%	< 5%	Well-differentiated: 25%-30%, poorly differentiated: 75%-87%	100% (Mean survival of 6.5-14.9 mo)
Proliferation (Ki67)	< 2% G1	< 2% G1-G2	> 2% G2-G3	> 30%
Immunohistochemistry	CgA, NSE, VMAT 2 positive	CgA positive	CgA negative	Synaptophysin, NSE, PGP9.5 positive; CgA negative
Histology	Mitoses (absent or occasionally)	mitoses < 1 per 2 HPFs	Mitoses > 1 per HPF	Severe grade 3 histology

↑ GASTRINA SÉRICA

pH muy ALTO

pH muy BAJO

GNET: Gastric neuroendocrine tumor; CgA: Chromogranin A; NSE: Neuron specific enolase; VMAT: Vesicular monoamine transporter; HPF: High power field.

La gastritis crónica puede asociarse a pólipos hiperplásicos o inflamatorios, adenomas, adenocarcinomas y a ECLomas

TRATAMIENTO TUMOR PRIMARIO GÁSTRICO

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

HIPERGASTRINEMIA

TUMOR $\leq$ 2 CM SOLITARIO O MÚLTIPLE:

- **OBSERVACIÓN** (TIPO I) O **POLIPECTOMÍA ENDOSCÓPICA** + BIOSIA TUMOR Y MUCOSA ADYACENTE.
- **ANTRECTOMÍA** EN CASO CRECIMIENTO, GANGLIOS POSITIVOS (+/-afectación submucosa y borde positivo).
- **ANÁLOGOS LHRH** EN PACIENTES CON ZOLLINGER-ELLISON (+ TTO DEL GASTRINOMA)

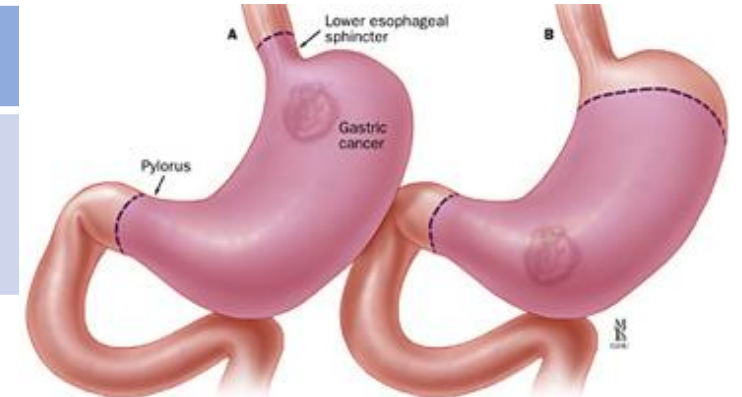
TUMOR $>$ 2 CM SOLITARIO O MÚLTIPLE:

- **RESECCIÓN ENDOSCÓPICA O QUIRÚRGICA**,
- **ANÁLOGOS LHRH** EN PACIENTES CON ZOLLINGER-ELLISON

GASTRINA NORMAL

TUMORES $<$ 2 CM: RESECCIÓN GÁSTRICA PARCIAL

TUMORES $>$ 2 CM: **GASTRECTOMÍA + LINFADENECTOMÍA**
(MISMOS CRITERIOS QUIRÚRGICOS QUE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO).



ADYUVANCIA: NO INDICADA



NETS PULMONARES Y TÍMICOS

CLASIFICACIÓN NET PULMÓN (70% BRONQUIOS PRINCIPALES -60% BD Y LM-) Y TIMO

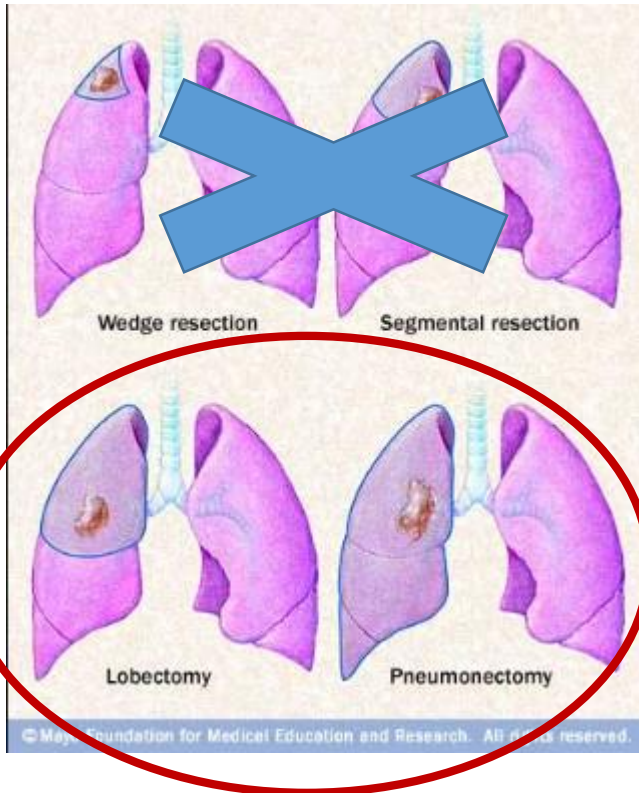
TIPO HISTOLÓGICO	NECROSIS	RECuento MITÓTICO	INMUNOHISTOQUÍMICA
CARCINOIDE TÍPICO	AUSENTE	OMS < 2/10 HPF /Moran ≤3	CROMOGRANINA A, SINAPTOFISINA, CD56, KI-67
CARCINOIDE ATÍPICO	FOCAL	OMS 2-9/10 HPF /Moran 4-10	
CARCINOMA NEUROENDOCRINO CÉLULAS GRANDES	EXTENSA	>9/10 HPF	
CARCINOMA MICROCÍTICO	EXTENSA	>50/10 HPF	

CRISIS CARCINOIDE (BRONCOESPASMO POTENCIALMENTE MORTAL)	POSIBLES DESENCADENANTES	TRATAMIENTO
	MANIPULACIÓN ENDOBRONQUIAL	INFUSIÓN PLASMA FRESCO OCTREÓTIDE IV (300 mcg) OCTREÓTIDE PERFUSIÓN (50-100 mcg/h) posterior si precisa.
	CIRUGÍA	
	PRRT	

CARCINOIDE TÍPICO Y ATÍPICO PULMONAR Y TÍMICO	ANALÍTICA (INTERFIERE IBPs)	GENERAL + CROMOGRANINA A, ENOLASA	
	FUNCIONANTES:	5 HIAA urinario (S. carcinoide)	
		Cortisol urinario, ACTH PLASMÁTICA (Cushing: 50% tímicos, raro en pulmonares) GHRH PLASMÁTICA, IGF-1 (acromegalia)	
	BRONCOSCOPIA (SUBEPITELIALES –MUCOSA INTACTA; SANGRADO -RICA VASCULARIZACIÓN). EBUS		



TRATAMIENTO TUMOR PRIMARIO PULMÓN/TIMO



CIRÚGÍA CARCINOIDE TÍPICO/ATÍPICO PULMÓN

EXCISIÓN BRONCOSCÓPICA LASER: SUBÓPTIMA

- TRATAMIENTO DESOBSTRUCTIVO PREQUIRÚRGICO –neumonitis distal-
- CASOS INOPERABLES.

LOBECTOMÍA O RESECCIÓN CON MANGUITO (margen quirúrgico adecuado > 5 mm)

NEUMECTOMÍA en casos seleccionados

LINFADENECTOMÍA en todos los casos (25% + en CT; 50%+ en CA)

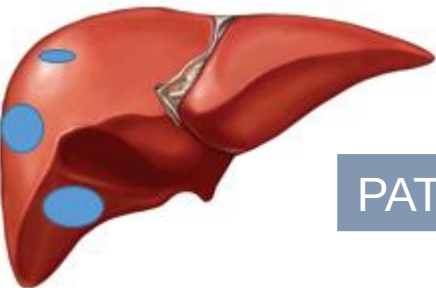
TRATAMIENTO LOCORREGIONAL CARCINOIDE TÍPICO/ATÍPICO TÍMICO

- RESECCIÓN COMPLETA. NO TTO ADYUVANTE
- RESECCIÓN INCOMPLETA: RT ADYUVANTE +/- QT (G1: CAPECITABINA RADIOSENSIBILIZANTE; G2-G3: CDDP-ETOPÓSIDO)

CIRUGIA HEPÁTICA NETS G1-G2 (CUALQUIER ORIGEN)

PATRONES INFILTRACIÓN HEPÁTICA

DESCRIPCIÓN Y TRATAMIENTO



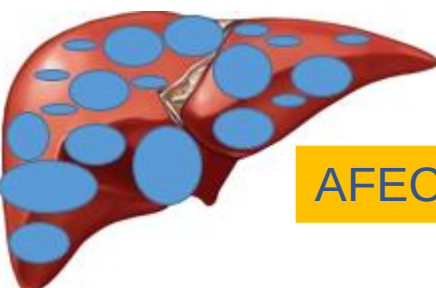
PATRÓN SIMPLE (20–25%)

AFECCIÓN 1 LÓBULO O DOS SEGMENTOS ADYACENTES,
RESECABLES POR PROCEDIMIENTOS ESTÁNDAR



PATRÓN COMPLEJO (10–15%)

AFECCIÓN 1 LÓBULO + PEQUEÑAS LESIONES SATÉLITES
CONTRALATERALES
TTO QUIRÚRGICO + TÉCNICAS ABLATIVAS.



AFECCIÓN DIFUSA MULTIFOCAL (60–70%)

NO TTO QUIRÚRGICO

**EN TUMORES FUNCIONANTES PROFILAXIS CRISIS CARCINOIDE EN
CIRUGÍA CON ANÁLOGOS SOMATOSTATINA:** octreótida 300 mcg
IV. INMEDIATAMENTE ANTES CIRUGÍA

OTROS TRATAMIENTOS LOCORREGIONALES

INDICACIONES

- CONTRAINDICACIÓN CIRUGÍA
(PATRÓN SIMPLE G1-G2)
- COMPLEMENTARIA CIRUGÍA
(PATRÓN COMPLEJO G1-G2)
- TRAS TTO SISTÉMICO/LENTA EVOLUCIÓN (PATRÓN DIFUSO)

IMPACTO EN SUPERVIVENCIA DESCONOCIDO
MAYOR RIESGO RECIDIVA EN KI 67 > 5%

TIPOS

RADIOFRECUENCIA (RFA)

TUMORES < 5 CM; ausencia de estructuras vitales adyacentes

TERMOTERAPIA POR LASER

TUMORES < 7 cm

EMBOLIZACIÓN ARTERIAL SELECTIVA (TAE)
QUIMIOEMBOLIZACIÓN (TACE; con adriamicina)

CONTRAINDICADAS EN:

- ✓ TROMBOSIS COMPLETA PORTA
- ✓ MALA FUNCIÓN HEPÁTICA
- ✓ WHIPPLE (otras: shunt hepatopulmonar; enf concomit graves (renal, cardiaca...))

RADIOTERAPIA INTERNA SELECTIVA (SIRT)

INVESTIGACIONAL (MICROESFERAS ITRIO 90-EMISIÓN BETA)

CIRUGÍA CARDIACA → SUSTITUCIÓN VALVULAR TRICÚSPICE/PULMONAR/MITRAL

EN FX GRADIENTE

DESCARTAR FORAMEN OVAL

PÉPTIDO NATRIURÉTICO

TRATAMIENTO SISTÉMICOS

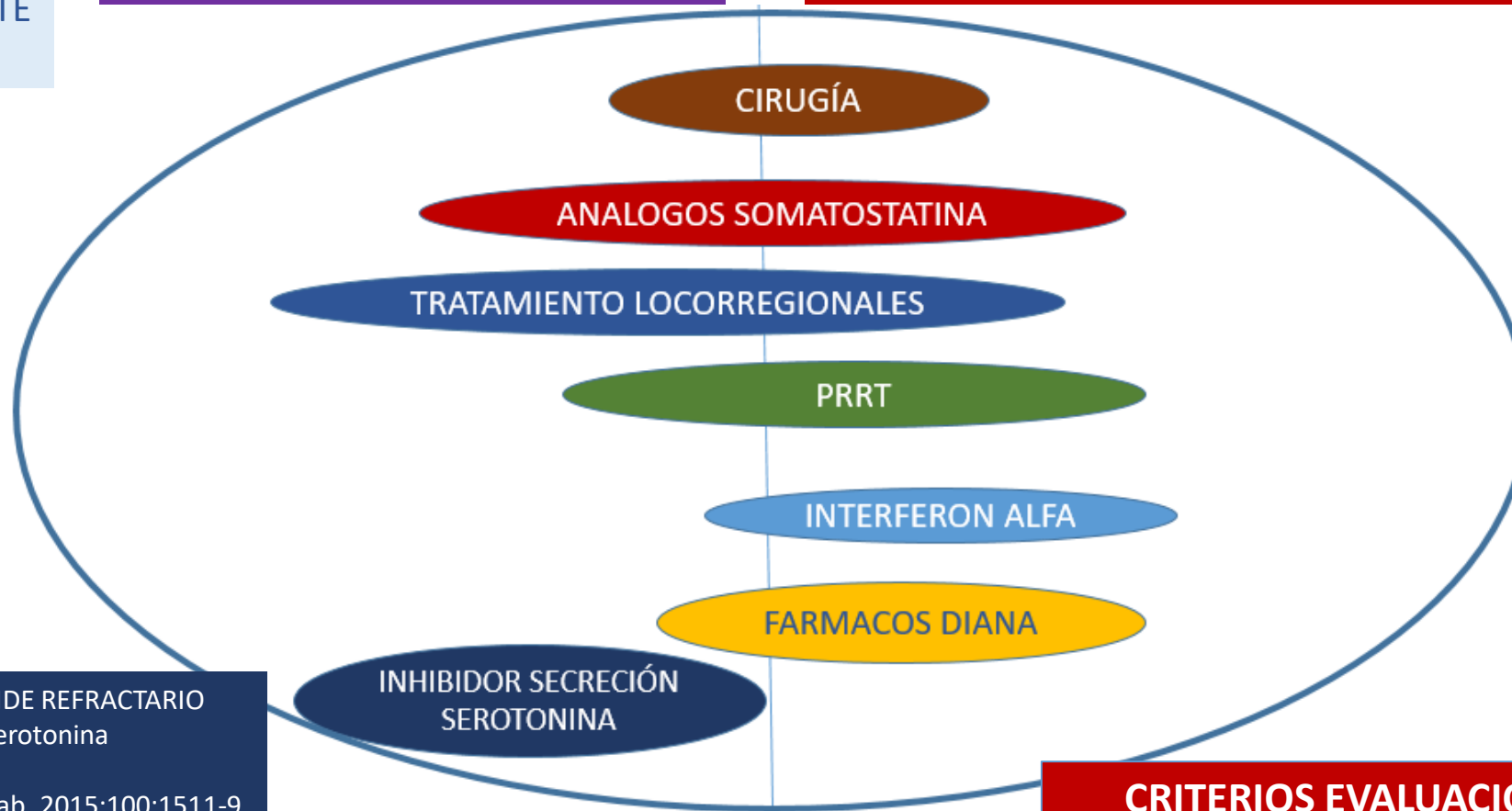
CONTROL SÍNTOMAS

CONTROL PROLIFERACIÓN TUMORAL

TRATAMIENTO SOPORTE ANTIDIARREA

ASS
Loperamida
Ondansetron
Anticolinérgicos

SÍNDROME CARCINOIDE REFRACTARIO
Inhibidor Secreción serotonina
Telotristato
J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:1511-9



CRITERIOS EVALUACIÓN RESPUESTA NETs

CRITERIOS CHOI:

➤ Basados en reducción captación/densidad y tamaño (10%)

Criterios PERSIST 1.0:

➤ Basados en disminución SUV máximo

TRATAMIENTOS ANTIPROLIFERATIVOS NET G1-G2 (NO PANCREÁTICOS)

OCTREÓTIDO

30 mg IM/4 semanas

Rinke et al. PROMID trial.
J Clin Oncol. 2009;27:4656-63.

LANREÓTIDO

120 mg SC profunda/4 s

Caplin et al. CLARINET trial.
N Engl J Med. 2014; 371:224

ANÁLOGOS SOMATOSTANINA

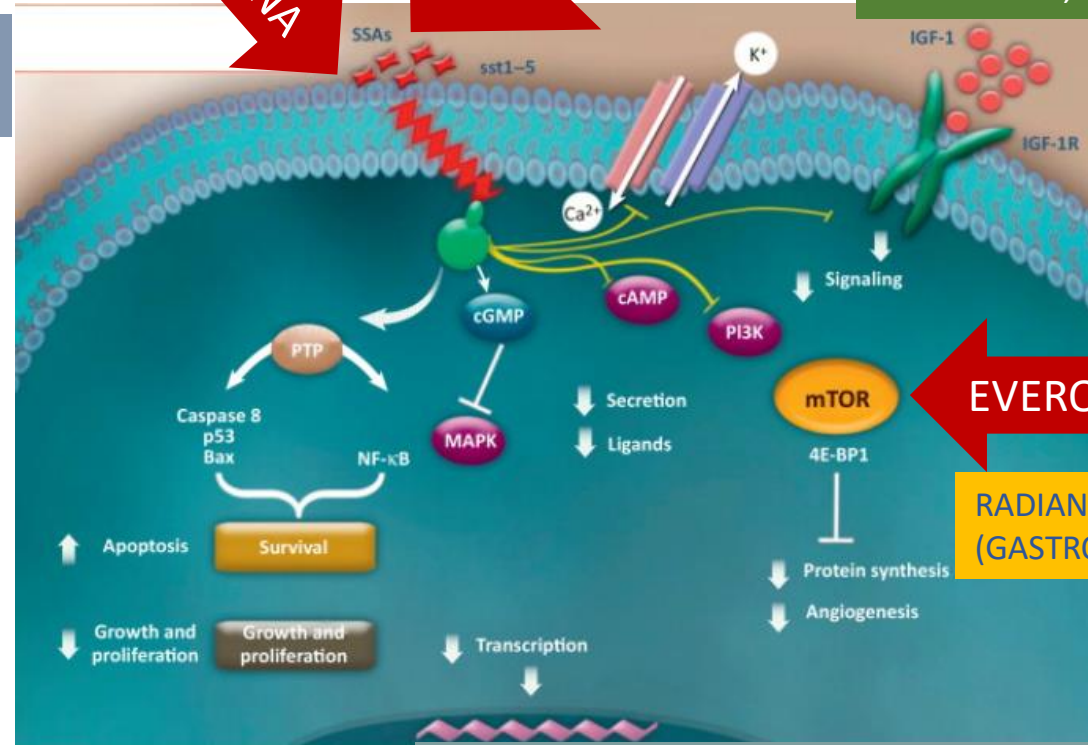
RT dirigida por
receptor peptídico (PRRT)

TUMORES CON EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE SOMATOSTATINA

Funcionantes y no funcionantes.
TAMBIÉN CON ENFERMEDAD EXTRAHEPÁTICA.
PATRÓN DIFUSO G1-G2 (Ki67 < 30%) BUENA FX RENAL

177 Lutecio -DOTOTATE (TERANÓSTICO γ)
7.4 GBq/8 semanas x 4 dosis

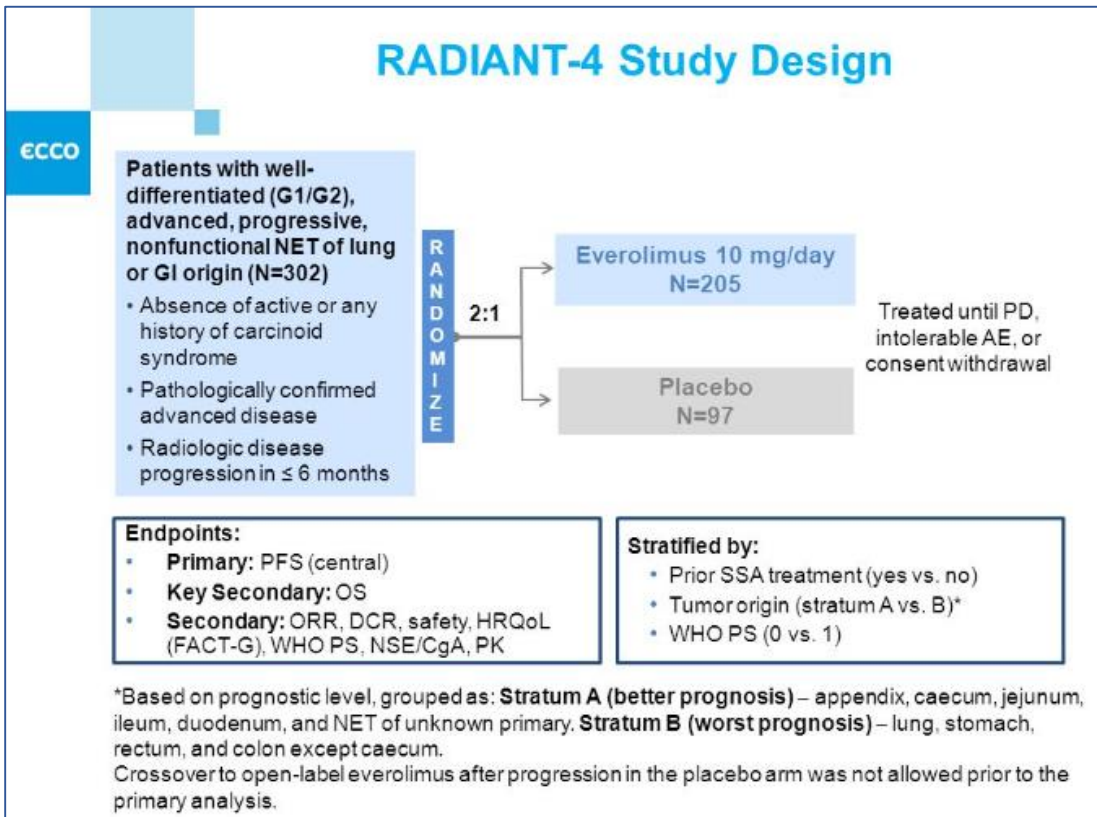
Strosberg J. NETTER-1 trial. N Engl J
Med. 2017; 376:125-135.



EVEROLIMUS 10 mg/día

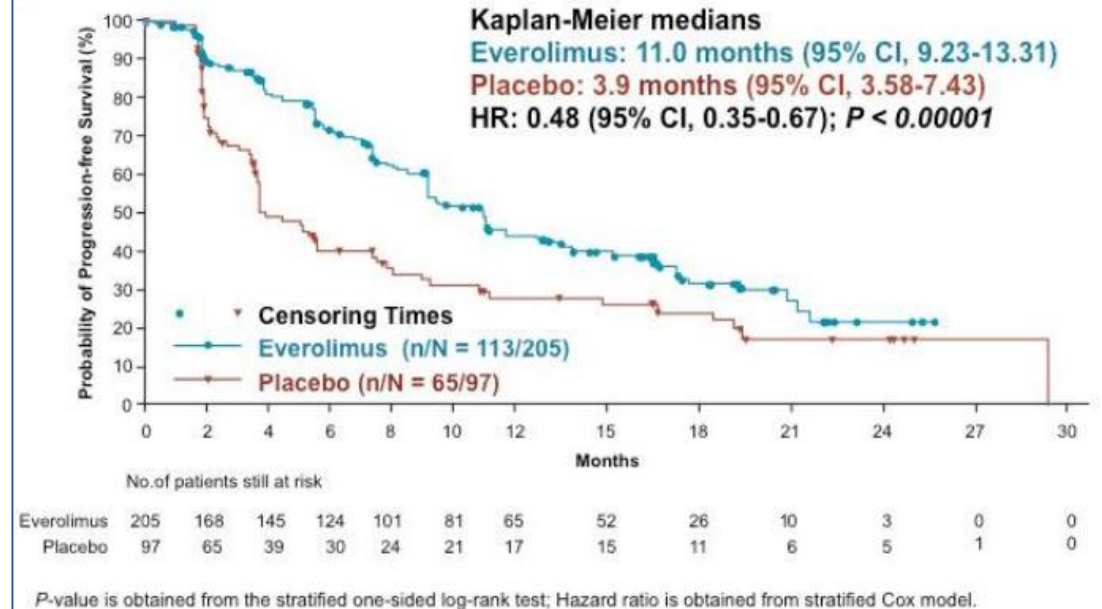
RADIANT 4. Lancet. 2016;387:968-977
(GASTROINTESTINAL Y PULMONAR)

INTESTINALES Y PULMONARES: RADIANT-4

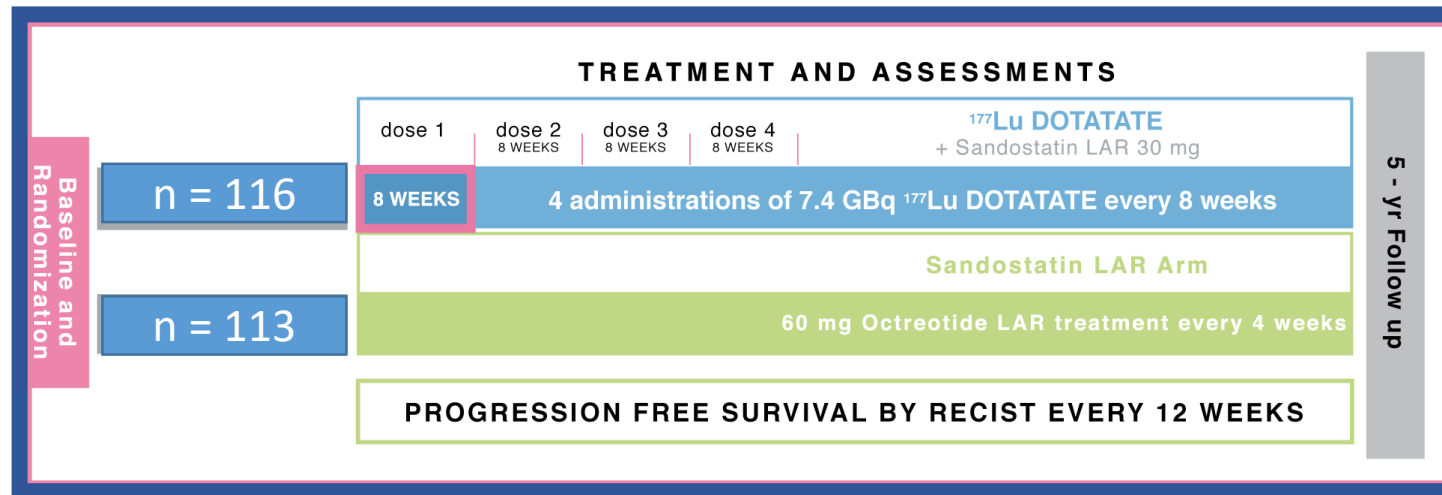


Primary Endpoint: PFS by Central Review

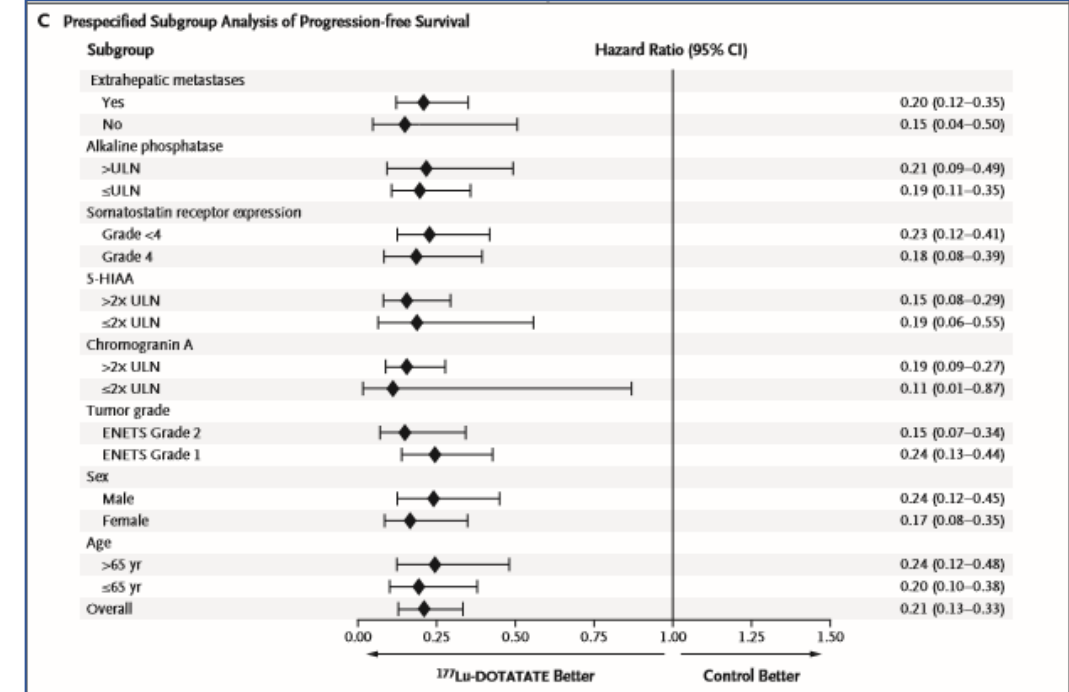
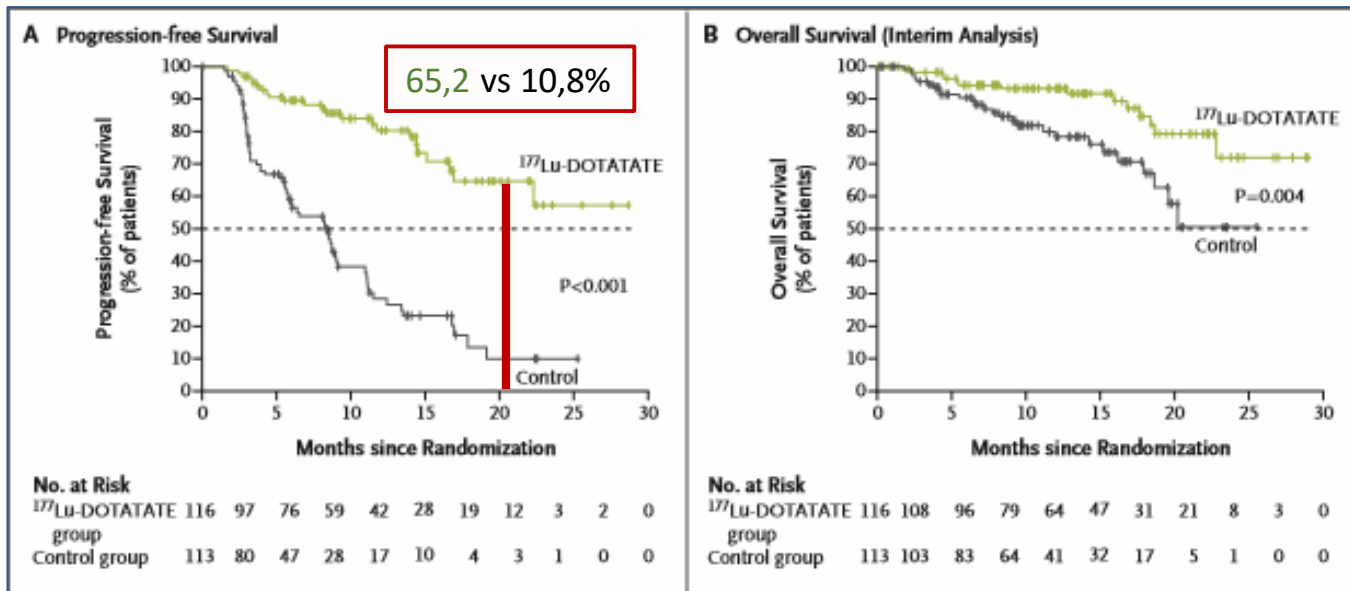
52% reduction in the relative risk of progression or death with everolimus vs placebo



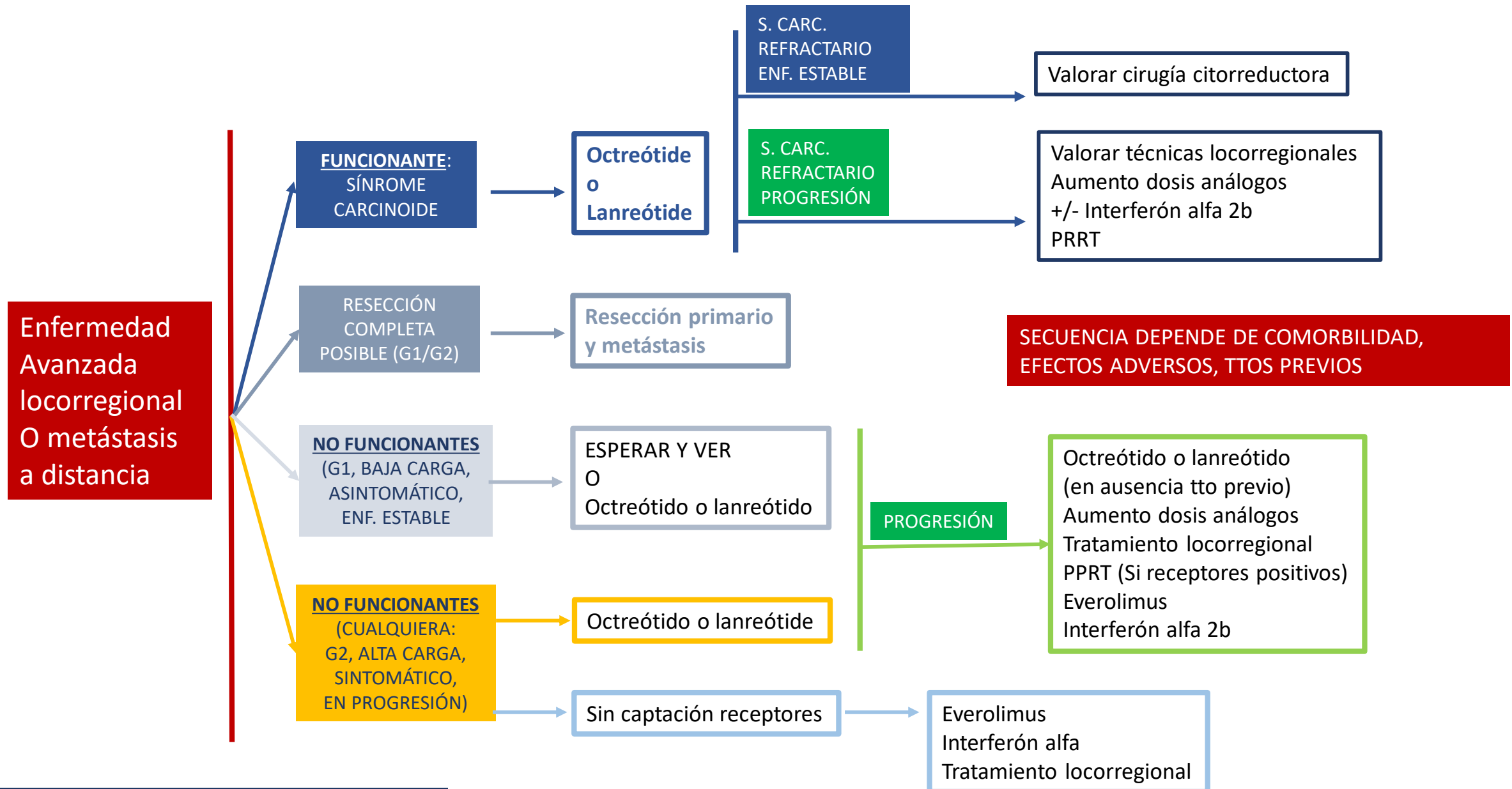
INTESTINO MEDIO: NETTER-1



Tasa respuestas
18% (lutecio) 3%
(placebo)



ALGORITMO TERAPÉUTICO NETS INTESTINALES Y PULMONARES G1/G2





GRACIAS