

SÍNDROME CARCINOIDE



CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA

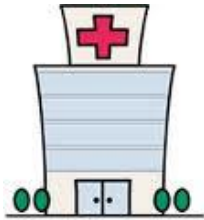
Sesión interdepartamental 30/10/2014

Rosa Monfort (Oncología Médica)

Cristina Albiach (Cardiología)

Pablo Sanz (Endocrinología y Nutrición)

Abril'14

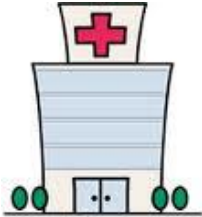


DERMATOLOGÍA

- Varón 37 años.
- No antecedentes médico-quirúrgicos de interés
- Eritema facial + telangiectasias difusas afectando inicialmente a cara y posteriormente se generalizan a cuerpo de 4-5 años de evolución
- Asocia debilidad generaliza (proximal) de 1 año de evolución
- Disnea a grandes esfuerzos

Biopsia: depósitos de colágeno IV a nivel perivascular y marcadas telangiectasias

Abril'14



DERMATOLOGÍA



Sospecha de conectivopatía

REUMATOLOGÍA



Ecocardiografía: insuficiencia tricuspídea severa PAPs 55-60

Mayo'14

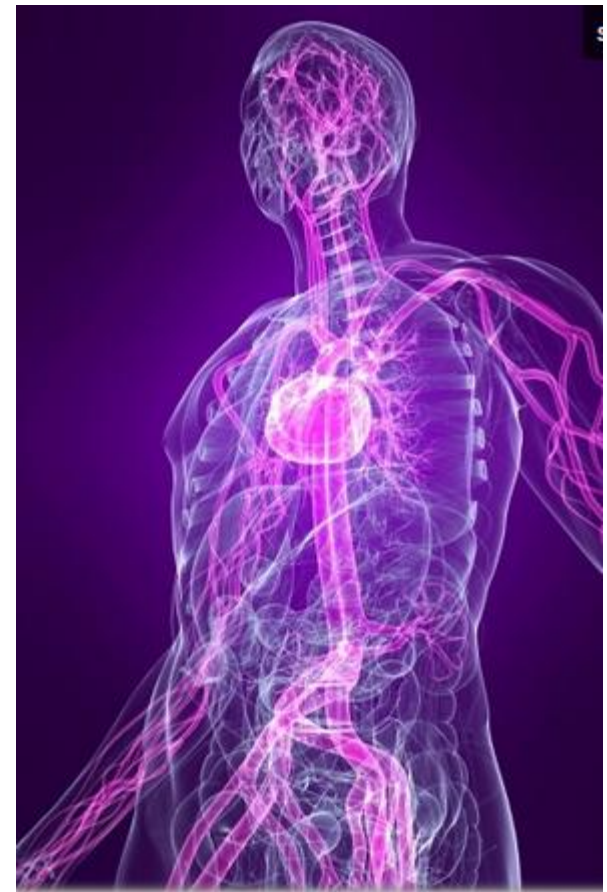
CARDIOLOGÍA

NEUMOLOGÍA



Videos de ecos

Afectación cardíaca en el Síndrome carcinoide



Introducción

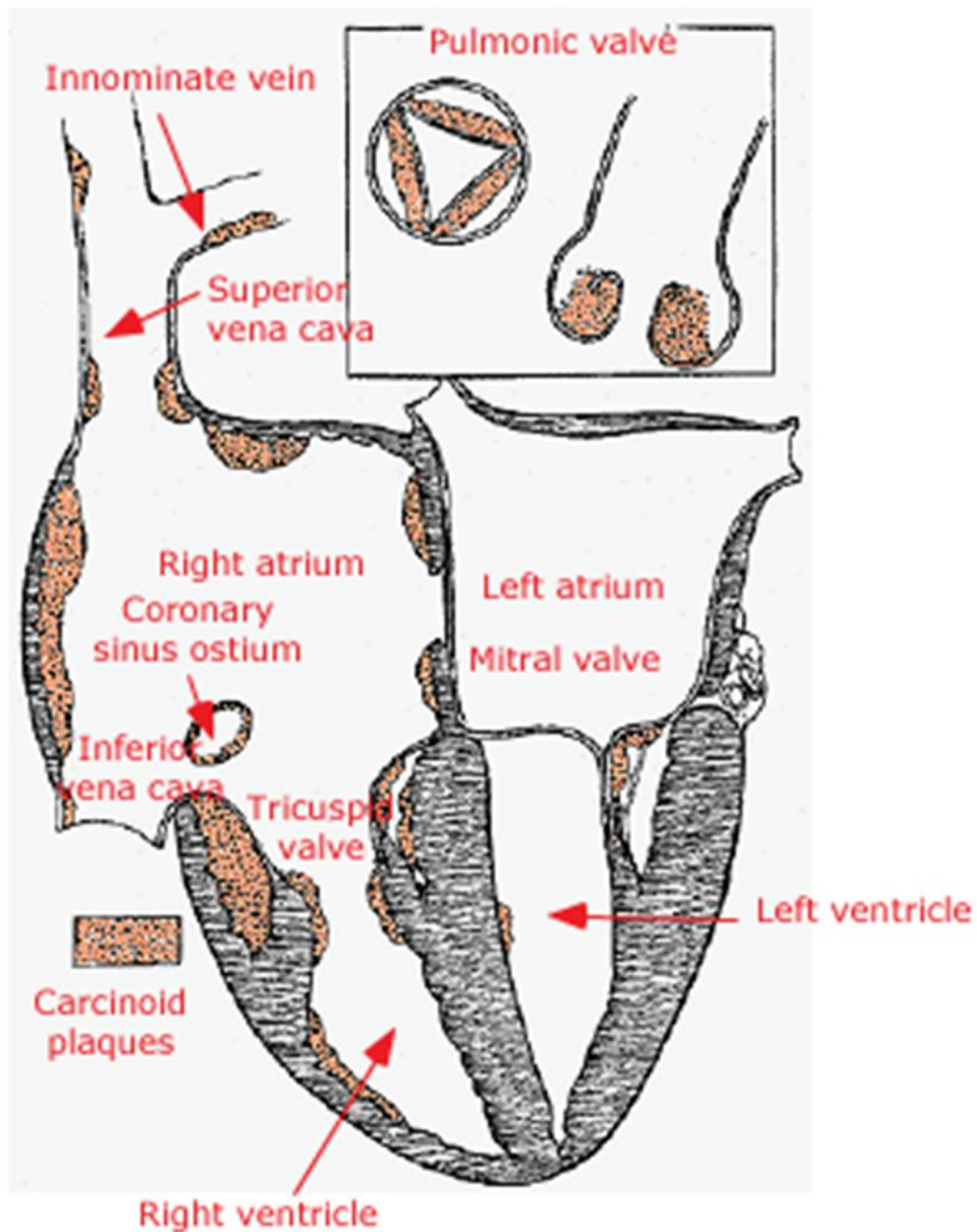
Causa rara de valvulopatía adquirida.

En el síndrome carcinoide, 50% afectación cardíaca.

Primera manifestación en 20%.

Causa de muerte habitualmente.

Metastasis cardíaca rara.



e fibroblastos y

tejido fibroso.

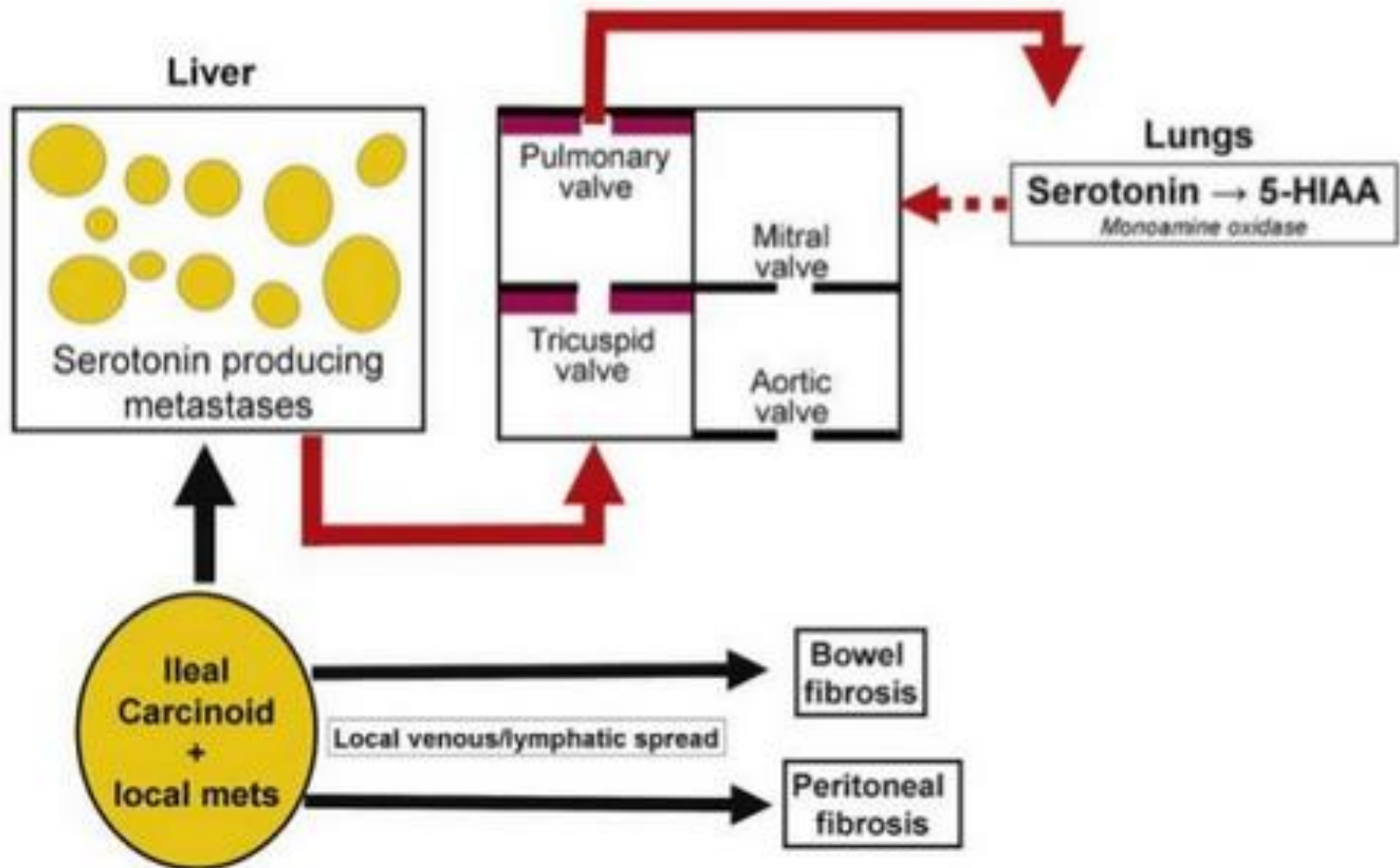
rdiacas

> VP) y

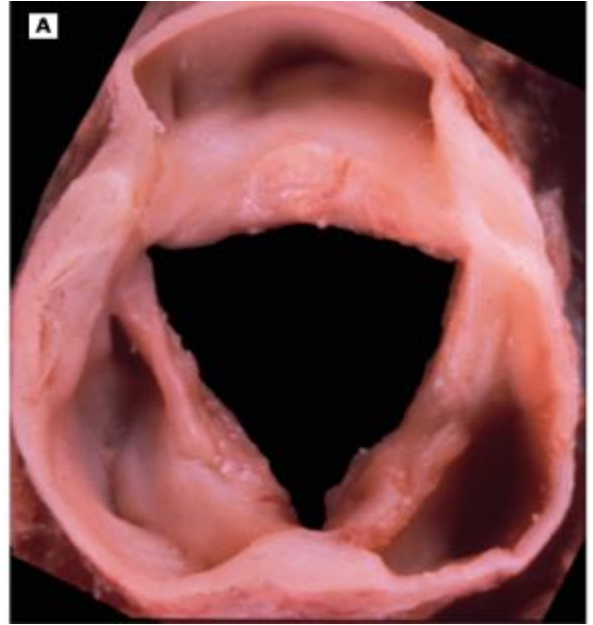
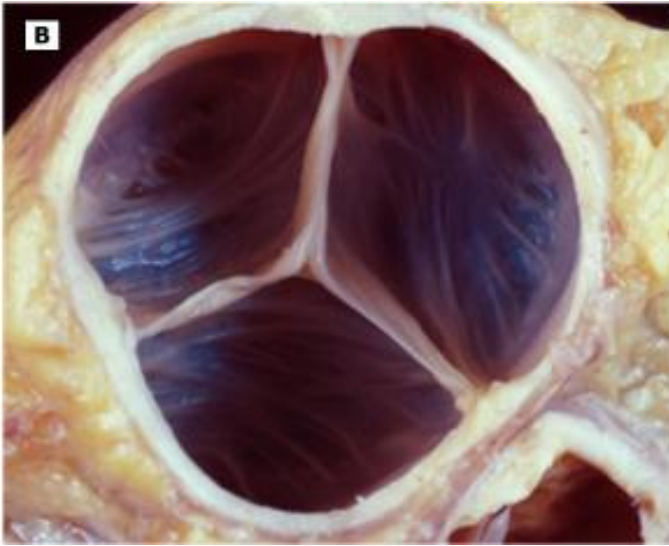
\ pulmonar,

inactivación de

The Topography of Carcinoid Fibrosis



5-HIAA urinario predice la progresión de la afectación cardiaca.



Manifestaciones clínicas

Enfermedad pulmonar o tricúspide moderada-severa, puede ser bien tolerada bastantes meses.

Síntomas de IC derecha. Disnea con el esfuerzo, edema periférico , ascitis, hepatomegalia pulsátil, caquexia cardiaca en enf. avanzada.

Labilidad en la PA.

Examen físico



Aumento de la presión venosa yugular.

Impulso ventricular derecho palpable.

Soplo pansistólico IT, soplo diastólico precoz de IP y soplo sistólico pulmonar en raras ocasiones en EP.

Carcinoides muy agresivos ----IT aguda severa.

ECG y Rx tórax

30-50% de ECG normales.

Bajo voltaje de QRS.

Taquicardia sinusal

Cambios inespecíficos del ST.

P pulmonale.

BCRDHH.

Cardiomegalia, prominencia de cavidades derechas. Congestión vascular. Metastasis pleurales.

Ecocardiografía

Clave del diagnóstico y pronóstico.

Insuficiencia tricuspídea en 90% de pacientes.

Afectación pulmonar siempre coexiste con Tricuspídea.

Cavidades derechas dilatadas.

Afectación valvular izq menos severa.

Tratamiento afectación cardíaca

Sintomático: Diuréticos de asa / tiazidas.

Cirugía cardíaca: más efectivo

- ✓ Sintomáticos
- ✓ Carcinoide controlado.
- ✓ Capacidad funcional alterada.
- ✓ Disfunción ventricular derecha y valvular severa.
- ✓ Ausencia de comorbilidades significativas.

Prótesis mecánica vs biológica

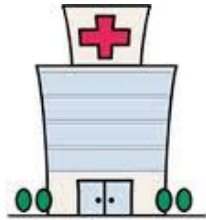
Prótesis mecánica

- Mortalidad a 30 días: +/-15%
- Considerar expectativas de vida, voluntad de paciente, procedimientos terapéuticos y riesgo de sangrado.
- Mayor riesgo de trombosis.
- Complicaciones a largo plazo determinadas por la enfermedad.
- Falta de ensayos comparativos.

Prótesis biológica

- Mortalidad 30 días: 20%
- Sobrevida a 2 años: 50%
- Sobrevidas descritas hasta 10 años.
- Beneficio con análogos de somatostatina.
- No se verían afectadas por el proceso de destrucción clásico.

Abril'14



DERMATOLOGÍA



Sospecha de conectivopatía

REUMATOLOGÍA

- Gammagrafía perfusión pulmonar: sin hallazgos valorables.
- Angio-TAC: sin alteraciones
- Eco-doppler venoso: no se observa incompetencia valvular.
- Eco-cardiografía: sugiere síndrome carcinoide

Junio'14

ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

Endocrinología

Varón de 38 años remitido por sospecha de síndrome carcinoide.

TAC: presencia de múltiples lesiones nodulares de características sólidas distribuidas de forma difusa por todo el parénquima hepático con significado realce tras la administración de contraste en todas ellas, con algunas lesiones de mayor tamaño que presentan centro necrótico, siendo estos hallazgos compatibles con patología tumoral.

Se solicita:

Bioquímica en sangre y orina.

Biopsia hepática + PAAF

Gammagrafía

Remitimos a Oncología para seguimiento compartido

Tumor carcinoide

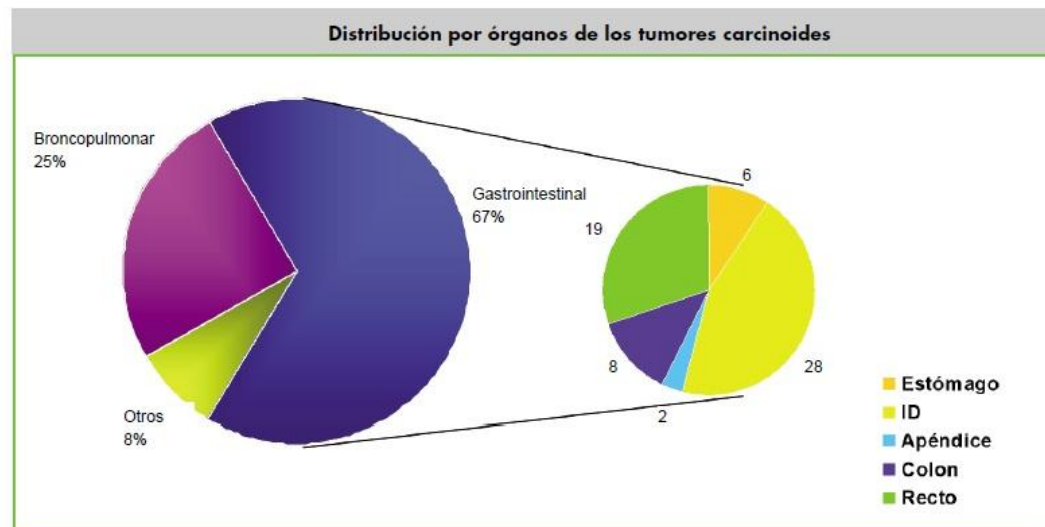
Se origina en las células enterocromafines (células glandulares productoras de hormonas endocrinas).

Incidencia: 1,5-3/100.000

Tumores de comportamiento heterogéneo cuya malignidad viene definida por la presencia de metástasis.

Síndrome carcinoide: grupo de síntomas mediados por varios factores hormonales elaborados por los tumores carcinoides.

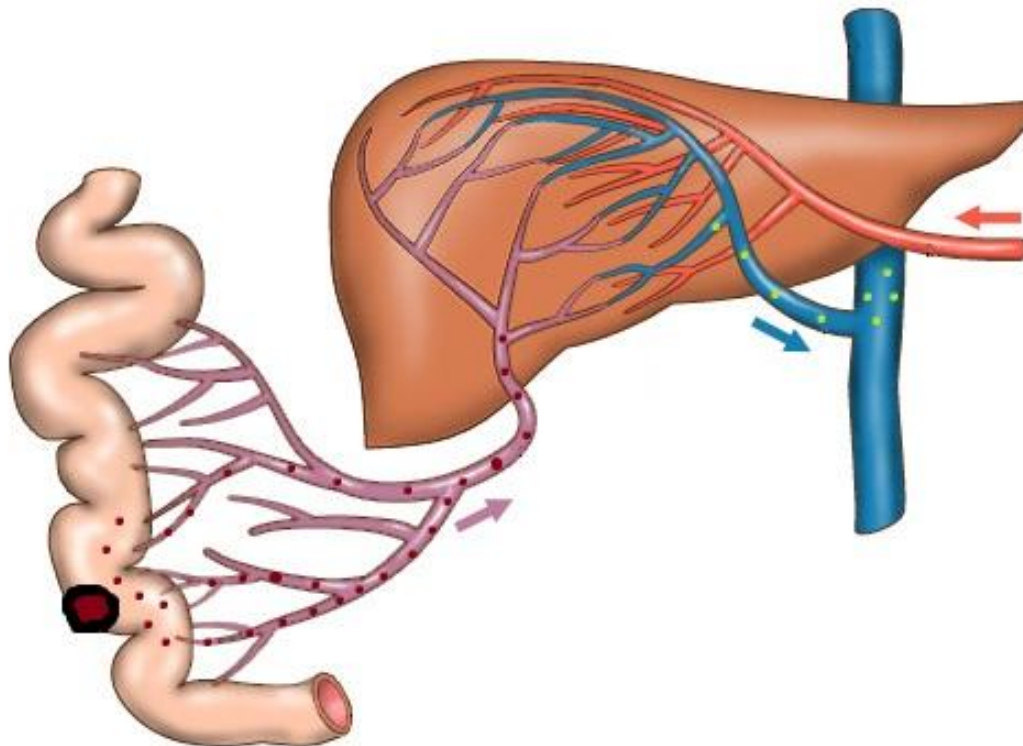
10% tumores carcinoides: síndrome carcinoide (st. yeyuno, íleon)



CLÍNICA

Los tumores carcinoides sintetizan, almacenan y liberan diferentes sustancias.

El hígado inactiva los productos bioactivos de los tumores carcinoides.



Productos secretores de los carcinoides

Aminas bioactivas

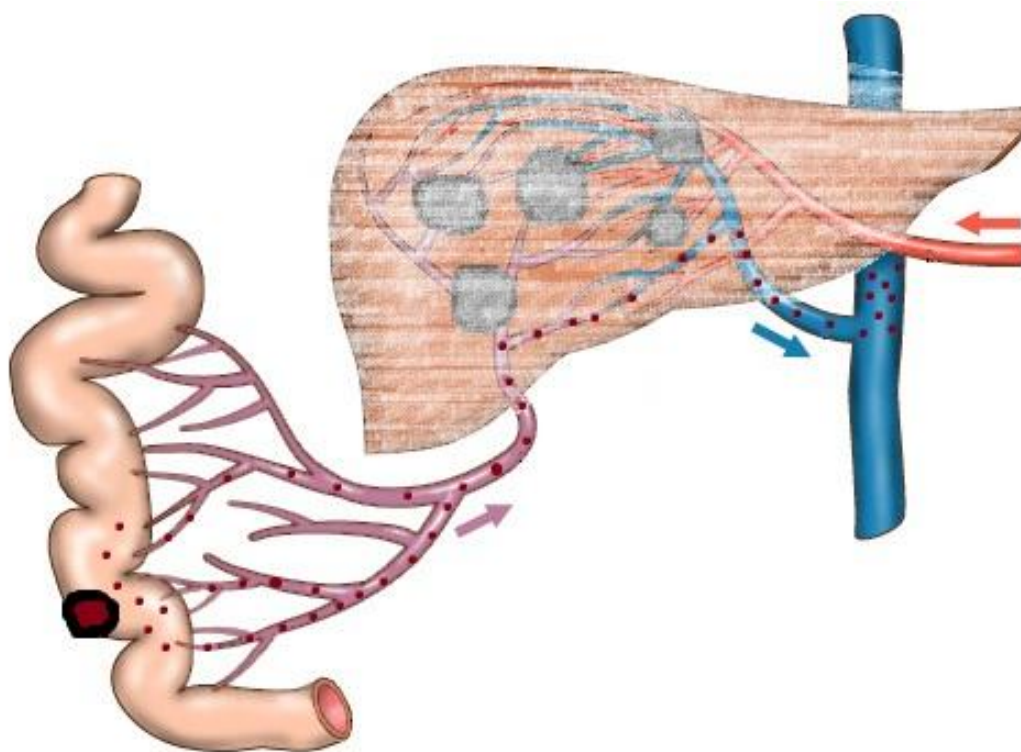
- Serotonina
- Histamina
- Dopamina
- Noradrenalina, adrenalina

Péptidos

- Corticotropina (ACTH)
- Calcitonina
- Polipéptido pancreático
- Secretina
- Colecistocinina
- Calicreína
- Gastrina
- Insulina
- Proteína relacionada con la hormona paratiroidea
- Sustancia P
- Neurocinina A
- Neuropéptido K
- Encefalinas/endorfinas
- Neurotensina
- Cromogranina
- ADH (vasopresina)
- Somatostatina
- Péptido afín al TRH
- Péptido intestinal vasoactivo
- Motilina

CLÍNICA

Pacientes con tumores carcinoides intestinales raramente presentarán síndrome carcinoide en ausencia de metástasis hepáticas.



Productos secretores de los carcinoides

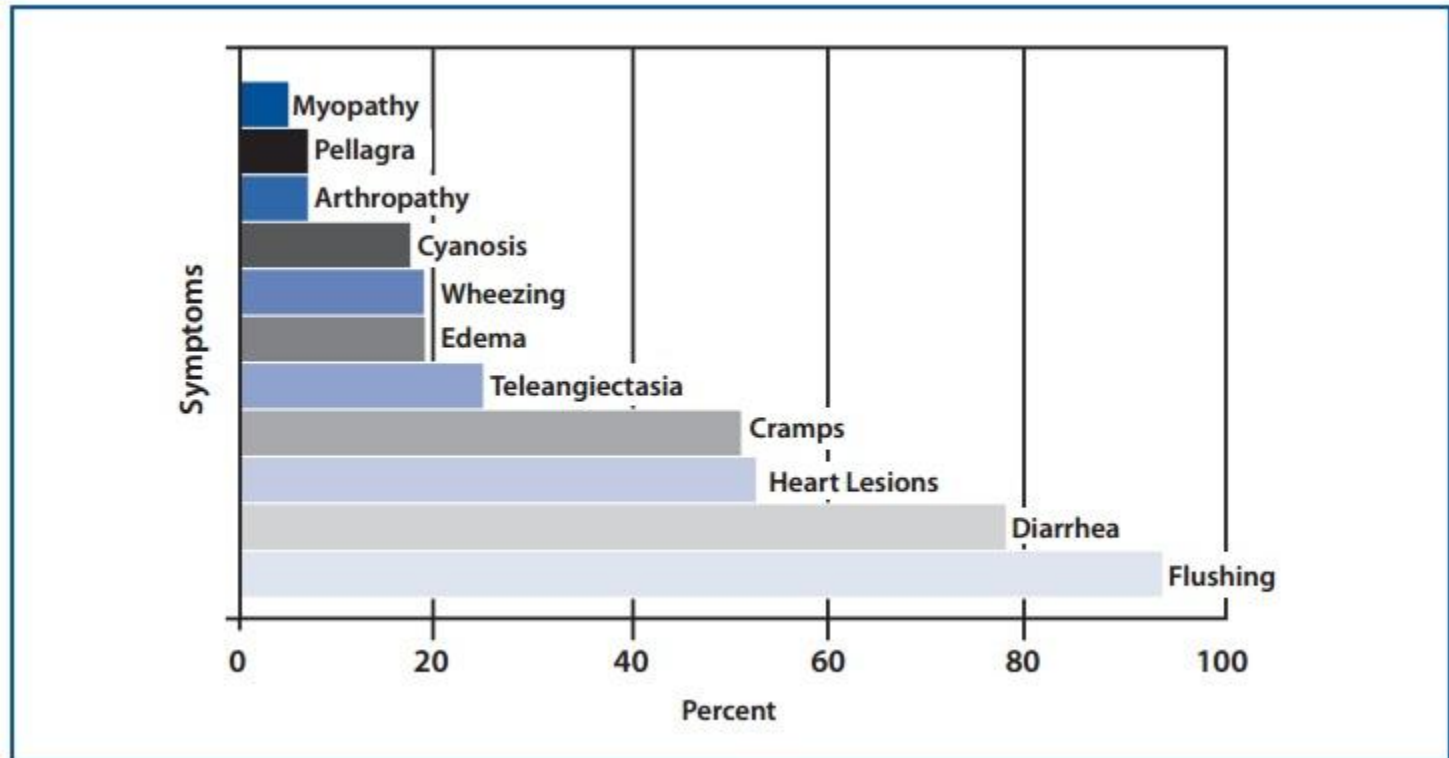
Aminas bioactivas

Serotonina
Histamina
Dopamina
Noradrenalina, adrenalina

Péptidos

Corticotropina (ACTH)
Calcitonina
Polipéptido pancreático
Secretina
Colecistocinina
Calicreína
Gastrina
Insulina
Proteína relacionada con la hormona paratiroidea
Sustancia P
Neurocinina A
Neuropéptido K
Encefalinas/endorfinas
Neurotensina
Cromogranina
ADH (vasopresina)
Somatostatina
Péptido afín al TRH
Péptido intestinal vasoactivo
Motilina

CLÍNICA



Frecuencia de síntomas del síndrome carcinoide

CLÍNICA

Rubefacción (85-90%):

Enrojecimiento súbito de cara, cuello y tórax superior.

Segundos a minutos de duración.

Puede asociarse a disnea-broncoconstricción, sudoración profusa, caída de TA y aumento de la frecuencia cardíaca.

Aparición espontánea o provocada (alcohol, estrés, alimentos ricos en tiramina, fármacos).

Sustancias implicadas: serotonina, histamina, sustancia P, prostaglandinas.



CLÍNICA

Diarrea (70-80%)

Puede ocurrir independientemente de la rubefacción.

Diarrea secretora. Dolor abdominal.

Sustancias implicadas: serotonina, histamina, VIP, PGs.

Cardiopatía carcinoide

Telangiectasias (15%)

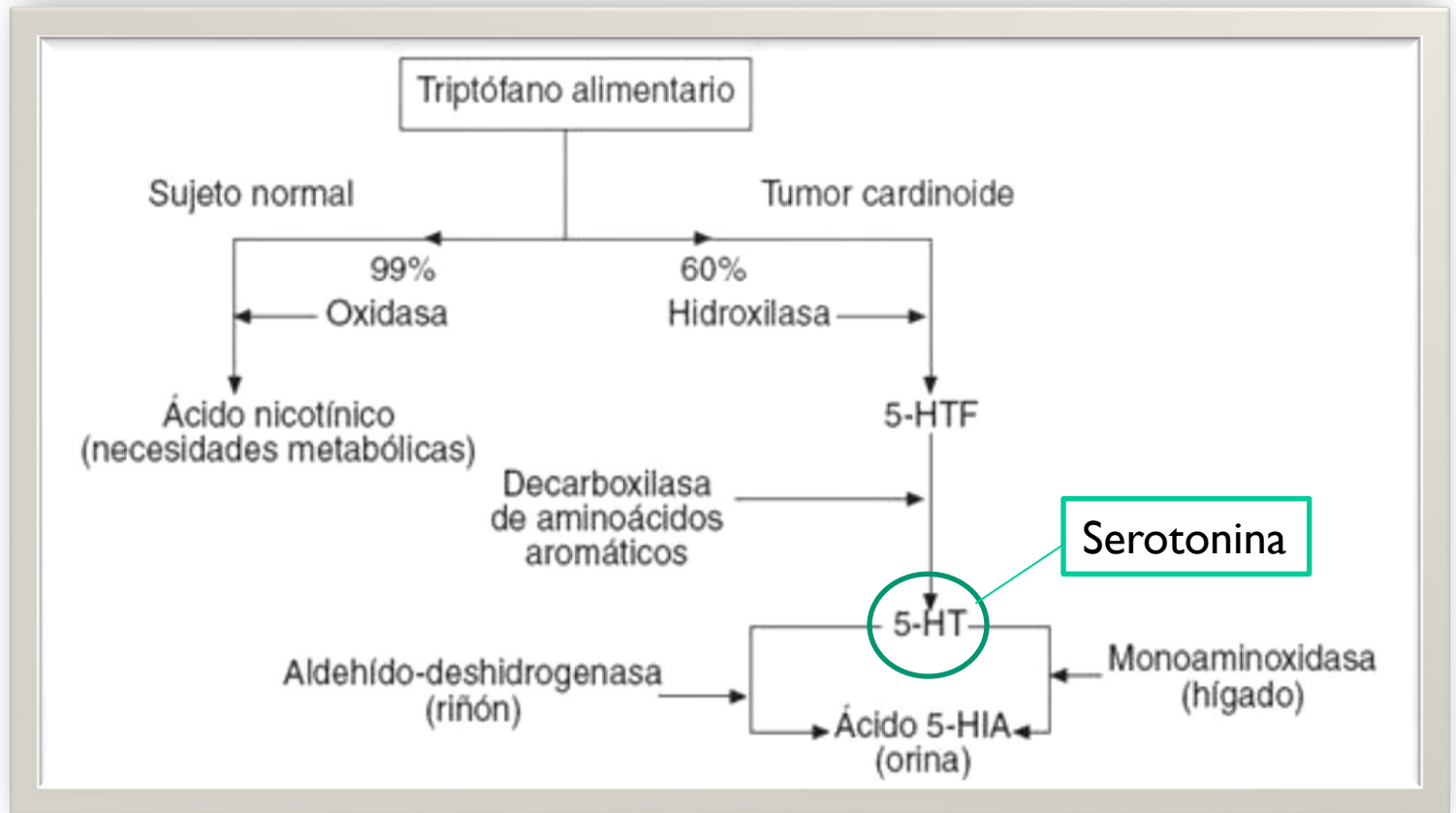
Debido a la prolongada vasodilatación.



Otras

Pelagra (por déficit de niacina), pérdida masa muscular, fibrosis mesentérica, disnea, sibilancias...

Fisiopatología



Diagnóstico bioquímico

Excreción urinaria de **5-HIAA**

24 horas

+ E

En intestino medio

Considerar FP y FN (alimentos, fármacos...)

782

VN: 2-9

Cromogranina A (**CgA**)

+ S

En intestino medio

Proteínas liberadas con péptidos y aminos en tejidos neuroendocrinos

Progresión enfermedad, respuesta a tratamiento, recurrencias tras cirugía

2499

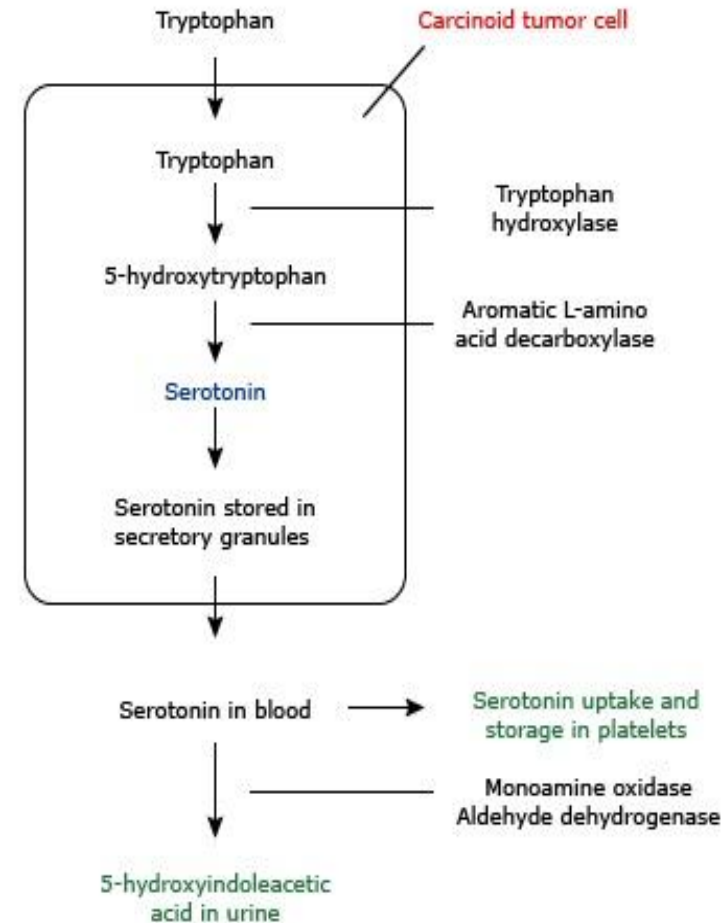
VN: 0-100

Histamina y metabolitos

Serotonina

No es fácil su medición

Interferencia con serotonina plaquetaria



Análogos de la somatostatina

Unión a receptores de somatostatina, expresados en la mayoría de carcinoides (80%).

Inhiben la liberación de aminas bioactivas.

- *Octreotide (Sandostatin®)*
- *Lanreotide (Somatuline®)*: 60-120 mg cada 2-4 semanas.
- *Pasireotide*: en estudio
- *Telotristat*

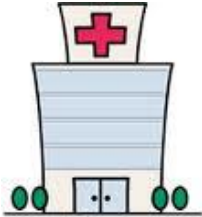
Controlan la progresión de la enfermedad. Posible regresión tumoral.

Mejoría sintomática. Mejor calidad de vida.

Disminución 70-80% diarrea y flushing.

Efectos adversos: náuseas, calambres, colelitiasis, esteatorrea, arritmias, otros trastornos endocrinos...

Abril'14



DERMATOLOGÍA



Sospecha de conectivopatía

REUMATOLOGÍA

Mayo'14

CARDIOLOGÍA

NEUMOLOGÍA

Junio'14

ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

ONCOLOGÍA MÉDICA

ONCOLOGÍA MÉDICA

- Varón 38 años, sospecha de tumor carcinoide metastásico (hepáticas múltiples) con afectación endocárdica carcinoide



TAC



INGRESO
PROGRAMADO

- METÁSTASIS POR TUMOR SÓLIDO
ORGANOIDE COMPATIBLE CON ORIGEN
NEUROENDOCRINO

- IHQ:

CDX2 +

CK20 y 7 -

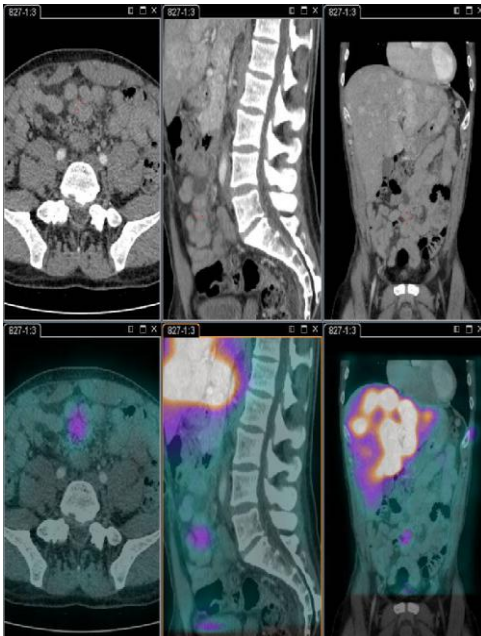
Cromogranina ++, Sinaptofisina ++

Ki67% 5

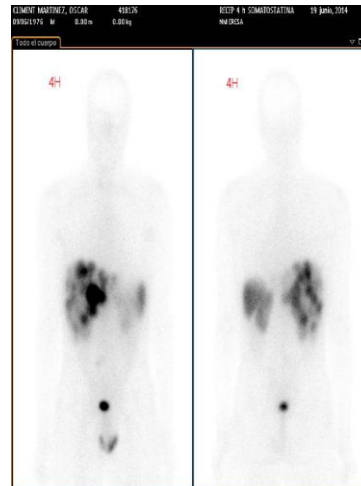
→ Confirmado el diagnóstico de carcinoma
neuroendocrino de origen digestivo



OCTREOSCAN



CÁPSULA ENDOSCÓPICA



Tumoración en íleon
medio, de aspecto
submucoso

TUMORES NEUROENDOCRINOS (TNEs)



INTRODUCCIÓN

- Grupo heterogéneo de neoplasias.
- Baja incidencia (5.25/100.000), alta prevalencia (35/100.000/a)
- Se originan en las células neuroendocrinas de la cresta neural, glándulas endocrinas, islotes o sistema endocrino difuso → se distribuyen por prácticamente todo el organismo (pueden localizarse en diversos órganos)
- Esporádicos/Asociados a síndromes hereditarios.

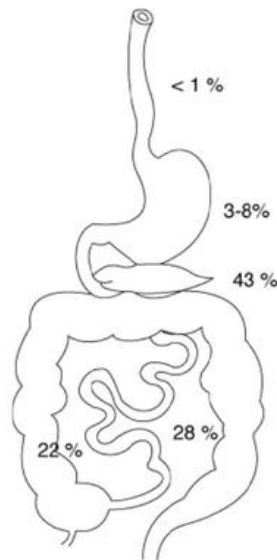


Fig. 1. Frecuencia de los tumores neuroendocrinos (TNE) del tracto gastrointestinal (el 67% de todos los TNE del cuerpo).

GETNE

Cuadro 1. Frecuencia general de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos primarios, con porcentajes de los sitios metastásicos en el diagnóstico²

Localización	Porcentaje del total	Metástasis nodal*	Metástasis hepática
Pulmón [†]	15	15	5
Estómago	3	35	15
Duodeno [‡]	3	60	30
Páncreas [§]	5	45	25
Yeyuno	2	60	30
Íleon	15	60	30
Apéndice [¶]	35	5	2
Lado derecho del colon**	4	70	40
Lado izquierdo del colon	3	40	20
Recto	10	15	5
Otros	5	50	30

* Incluye aquéllos con metástasis hepáticas; [†]tráquea, bronquios y pulmones; [‡]incluye gastrinoma; [§]tumores de los islotes pancreáticos; [¶]incluye carcinoma benigno; **incluye colon transverso.



DIAGNÓSTICO

Tabla 4. Biomarcadores tisulares imprescindibles.

Marcador	Indicaciones
Cromogranina A	Diagnóstico de neoplasia neuroendocrina
Sinaptofisina	Diagnóstico de neoplasia neuroendocrina
Ki-67	Clasificación de neoplasia neuroendocrina y pronóstico

- Pruebas imagen
- Manifestaciones clínicas
- Historia familiar
- Estudios de laboratorio



CLASIFICACIÓN

Lugar de origen y actividad

TNE carcinoides gastro-intestinales (55-60%)	Funcionantes (30%)
	No funcionantes (70%)
TNE pancreáticos (40-45%)	Funcionantes (40-55%): <i>gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, VIPoma, PPoma, somatostatina...</i>
	No funcionantes (45-60%)


Clínico-patológica

Tabla 3. Clasificación de la OMS 2010 de TEN digestivos.

Clasificación de la OMS 2010
1. TNEs bien diferenciados*
• NET G1: Ki-67 \leq 2% y/o índice mitótico $< 2 \times 10$ CGA
• NET G2: Ki-67 3 - 20% y/o índice mitótico 2-20 $\times 10$ CGA
2. CNEs pobremente diferenciados*
• NEC G3 de célula grande o pequeña (Ki-67 $> 20\%$ y/o índice mitótico $> 20 \times 10$ CGA)
3. Carcinoma mixto adenoneuroendocrino
4. Lesiones hiperplásicas y preneoplásicas

CNE: carcinoma neuroendocrino; CGA: campos de gran aumento; OMS: organización mundial de la salud; TNE: tumor neuroendocrino.
*En caso de discrepancia entre índice Ki-67 e índice mitótico se asumirá el de mayor grado

Table 2. Gastro entero pancreatic neoplasms: WHO Classification (2010)



WHO 1	NET G1, Ki-67 $\leq 2\%$
WHO 2	NET G2, Ki-67 3%–20%
WHO 3	NEC G3, Ki-67 $> 20\%$
	MANEC
	Tumor-like lesions

- TNE DE ORIGEN DIGESTIVO (ILEON) FUNCIONANTE, CON AFECTACIÓN CARDIACA.
- WHO 2 (Ki67% 5)
- METASTÁSICO



PRONÓSTICO

- Comportamiento más agresivo
- Supervivencia media: 65 meses (6 años)
- Supervivencia 5 años: 50%



TRATAMIENTO

ENFERMEDAD
METASTÁSICA
HEPÁTICA
EXCLUSIVA



Valorar
resecabilidad y
operabilidad

ENFERMEDAD
METASTÁSICA
HEPÁTICA +
EXTRAHEPÁTICA

Síntomas
locales o
sistémicos



SI

Valorar terapias
locales hepáticas
paliativas

NO

Tratamiento
sistémico



TRATAMIENTO

ENFERMEDAD
METASTÁSICA
HEPÁTICA
EXCLUSIVA



Valorar
resecabilidad y
operabilidad

ENFERMEDAD NO RESECABLE

Valorar trasplante hepático
(+ cirugía del primario)



TRATAMIENTO

ENFERMEDAD
METASTÁSICA
HEPÁTICA +
EXTRAHEPÁTICA

Síntomas
locales o
sistémicos



Valorar terapias
locales hepáticas
paliativas

Tratamiento
sistémico

	DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO FARMACOLOGICO	TRATAMIENTO MEDICO-QUIRURGICO
METASTASIS HEPATICAS	MARCADORES TUMORALES TC RM OCTREOSCAN LAPAROSCOPIA	ASS IFN QT ANTIDIANA	EXCISION QUIRURGICA EMBOLIZACION ARTERIA HEPATICA QUIMIOEMBOLIZACION RADIOFRECUENCIA CRIOTERAPIA
METASTASIS OSEAS	MARCADORES TUMORALES RM GAMMA OSEA OCTREOSCAN	ASS IFN QT ANTIDIANA ZOLEDRÓNICO	EXTIRPACION RT
METASTASIS PULMONARE S	MARCADORES TUMORALES TC OCTREOSCAN	ASS IFN QT ANTIDIANA	EXTIRPACION



TRATAMIENTO



Locoregional unresectable disease and/or distant metastases

- Imaging:
 - ▶ Multiphasic CT or MRI
 - ▶ Consider Somatostatin scintigraphy
- Consider 24-hour urine 5-HIAA
- Consider chromogranin A (category 3)

If complete resection possible^{c,s}

Resect primary + metastases

Asymptomatic,^t low tumor burden

Observe with markers and scans every 3-12 mo or Octreotide^u

Locally symptomatic from primary tumor

Consider resection of primary tumor

Clinically significant tumor burden

Octreotide^u

Carcinoid Syndrome

• Octreotide^{n,o}
• Echocardiogram^v



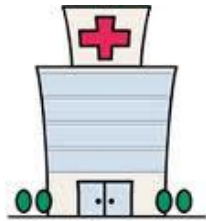
GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

medical therapy

The use of somatostatin analogs is standard therapy in functioning NETs of any size [20, 21]. Interferon alpha may also be considered for symptom control in some patients and is usually used as second line therapy due to its less-favorable toxic profile [22]. It has, sometimes, additional value as an add-on therapy in patients with clinical syndromes that are not controlled with somatostatin analogs. The antitumor efficacy of somatostatin analogs appears weak with respect to objective tumor response (5%–10%). However, disease stabilization of up to 50%–60% has been reported (III, A). In a prospective

Somatostatin analogs are the recommended first line therapy in nonfunctioning as well as functioning progressive G1/G2 NETs. In contrast, in metastatic NEC G3 regardless of the site of origin somatostatin analog treatment is not recommended (III, B). There is also no indication for adjuvant therapy with

Abril'14



DERMATOLOGÍA



Sospecha de conectivopatía

REUMATOLOGÍA

Mayo'14

CARDIOLOGÍA

NEUMOLOGÍA

Junio'14

ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

Julio'14

ONCOLOGÍA MÉDICA



Julio'14

ONCOLOGÍA MÉDICA

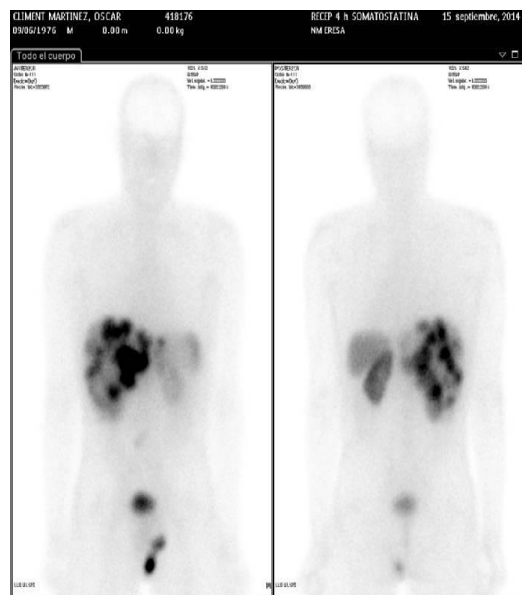


Somatuline[®] LA
lanreotide

Sept'14

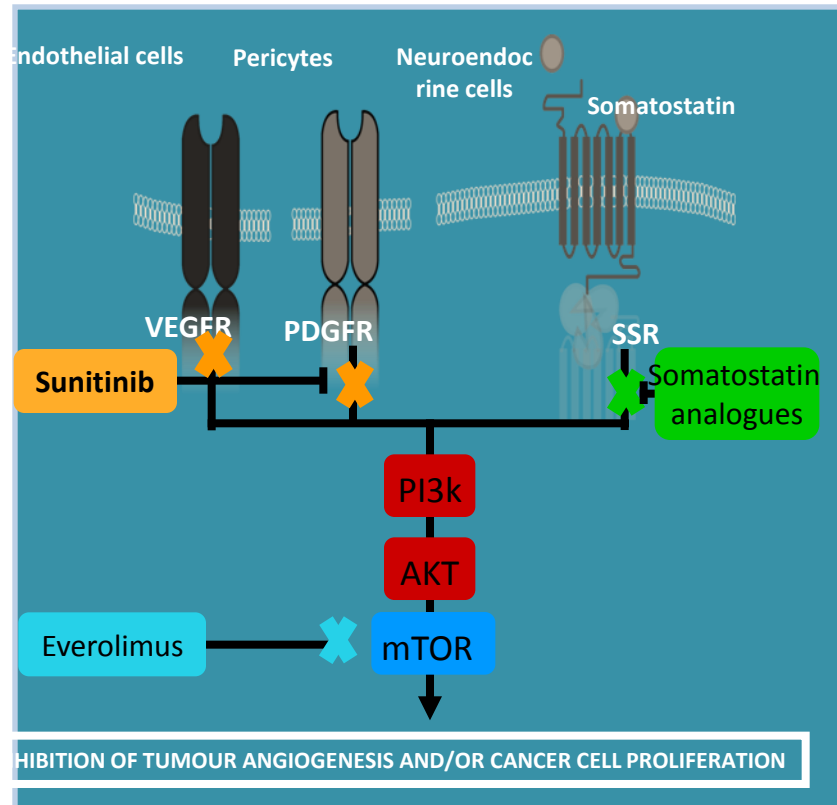
OCTREOSCAN

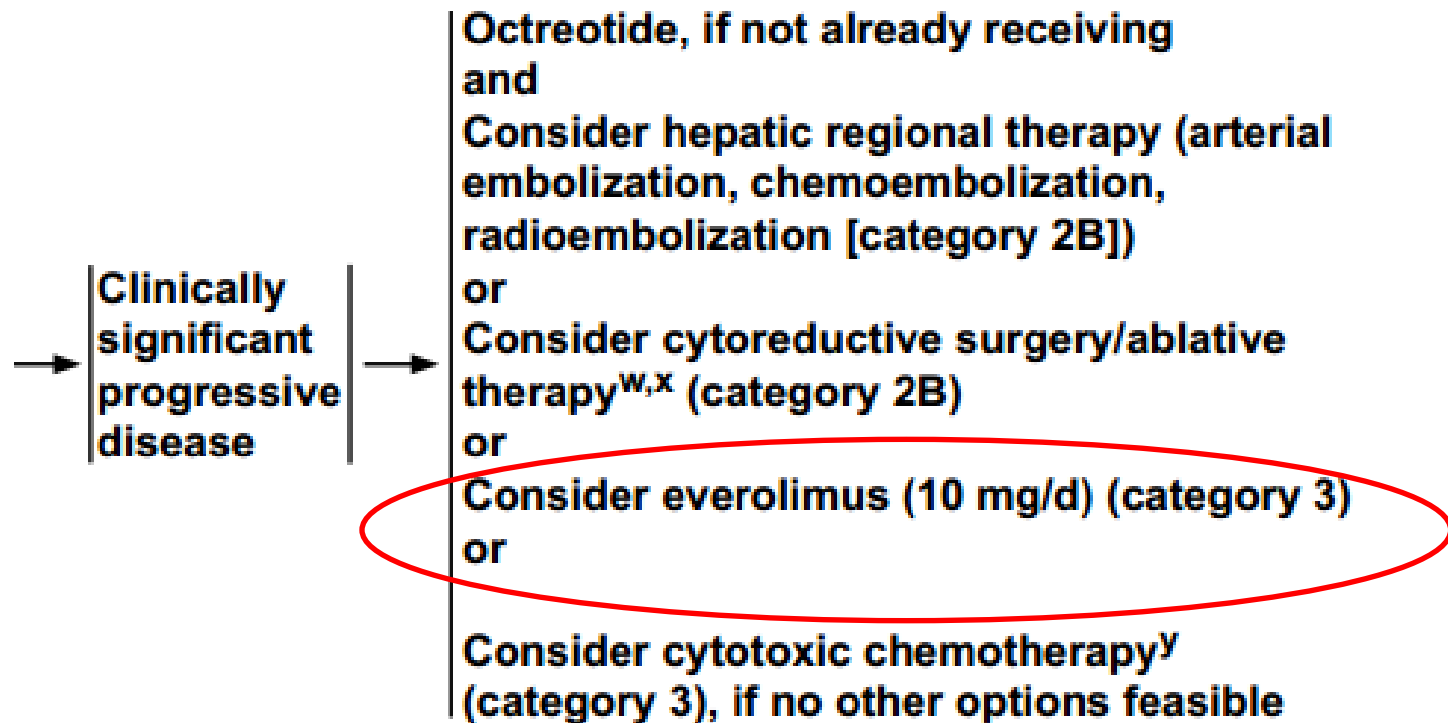
CLÍNICA



- Mayor disnea
- Mayor astenia y debilidad muscular
- Más episodios de flushing

	DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO FARMACOLOGICO	TRATAMIENTO MEDICO-QUIRURGICO
METASTASIS HEPATICAS	MARCADORES TUMORALES TC RM OCTREOSCAN LAPAROSCOPIA	ASS IFN QT ANTIDIANA	EXCISION QUIRURGICA EMBOLIZACION ARTERIA HEPATICA QUIMIOEMBOLIZACION RADIOFRECUENCIA CRIOTERAPIA
METASTASIS OSEAS	MARCADORES TUMORALES RM GAMMA OSEA OCTREOSCAN	ASS IFN QT ANTIDIANA ZOLEDRÓNICO	EXTIRPACION RT
METASTASIS PULMONARES	MARCADORES TUMORALES TC OCTREOSCAN	ASS IFN QT ANTIDIANA	EXTIRPACION







GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

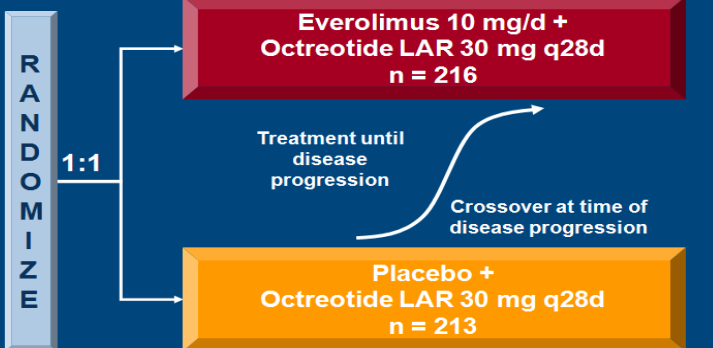
Other specific therapies in GEP-NETs are the mTOR-inhibitor everolimus, alone or in combination with a somatostatin analog. In the RADIANT-2 trial which was a randomized phase III trial in patients with NETs (carcinoids), everolimus demonstrated a significant antitumor effect compared with placebo by local review but not by central review (I, A).

RADIANT-2 Study Design

International, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Trial

Adult patients with advanced NET (N = 429)

- Advanced low- or intermediate-grade NET
- Radiologic progression in the past 12 months
- History of secretory systems (flushing or diarrhea)
- Previous antitumor therapy allowed
- WHO Performance Status ≤ 2

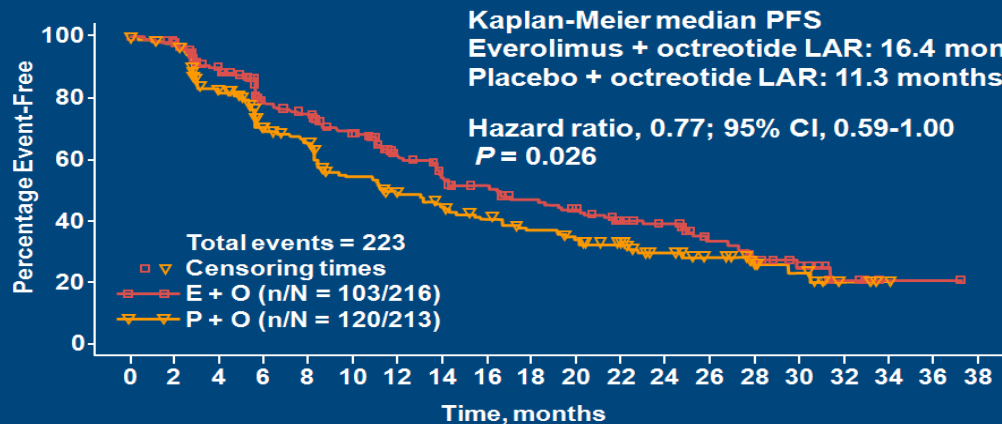


Multi-phasic CT or MRI performed every 12 weeks

Enrollment January 2007 to May 2008.

PRESENTED AT: ASCO Annual '11 Meeting

PFS by Central Review*



No. of patients still at risk

E + O	216	202	167	129	120	102	81	69	63	56	50	42	33	22	17	11	4	1	1	0
P + O	213	202	155	117	106	84	72	65	57	50	42	35	24	18	11	9	3	1	0	0

*Independent adjudicated central review committee. The prespecified boundary for significance was $P \leq 0.0246$.

E + O = everolimus + octreotide LAR.

P + O = placebo + octreotide LAR.

PRESENTED AT: ASCO Annual '11 Meeting

RADIANT-3 Study Design

International, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial

Accrual between Aug 2007–May 2009

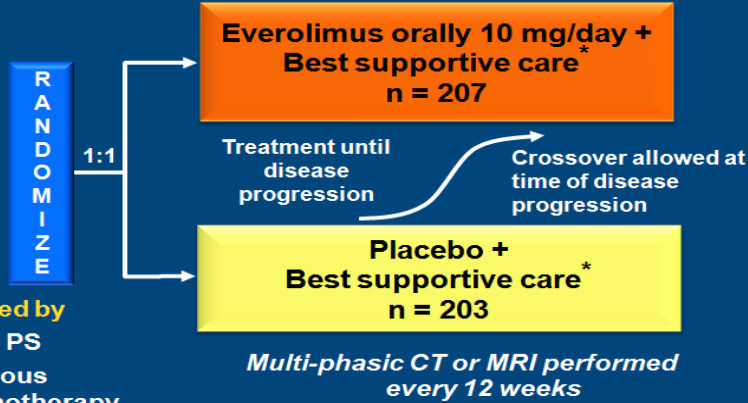
Progressive advanced pNET, N = 410

- Disease progression within 12 months
- Previous antitumor therapy allowed
- WHO PS ≤ 2

Stratified by

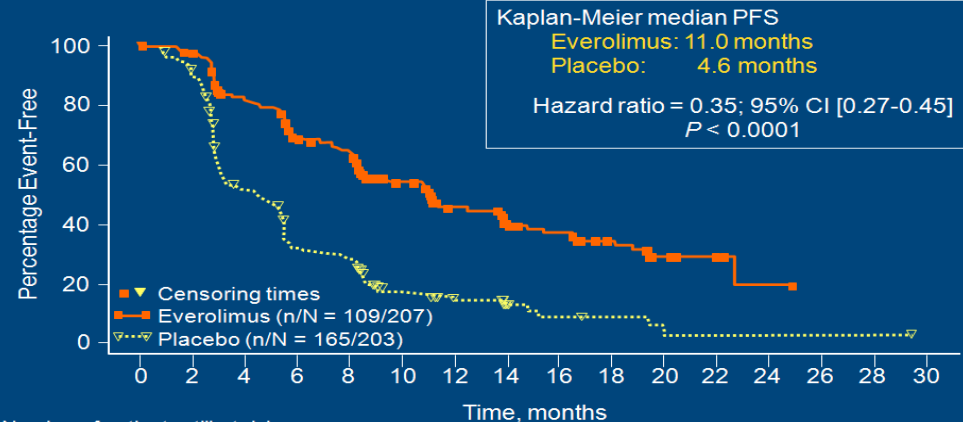
- WHO PS
- Previous chemotherapy

***Concurrent SSA allowed but not mandated.**



PRESENTED AT: ASCO Annual '11 Meeting

Progression-Free Survival



Number of patients still at risk

Everolimus	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
Placebo	203	177	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

P value obtained from stratified one-sided log-rank test.
 Hazard ratio [HR] is obtained from stratified unadjusted Cox model.

PRESENTED AT: ASCO Annual '11 Meeting

Julio'14

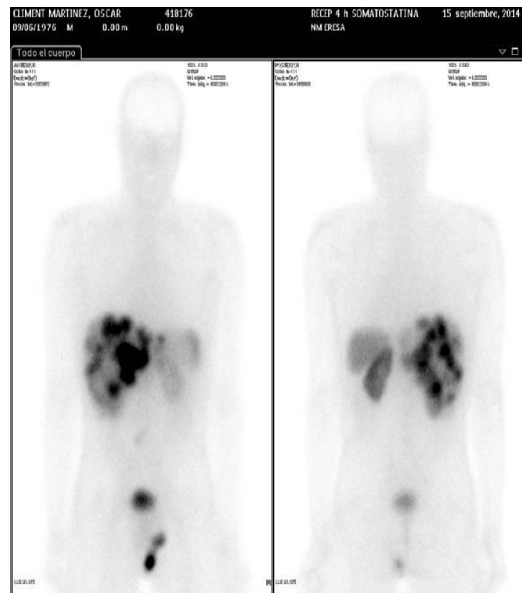
ONCOLOGÍA MÉDICA

→ Somatuline® LA
lanreotide

Sept'14

OCTREOSCAN

CLÍNICA



- Mayor disnea
- Mayor astenia y debilidad muscular
- Más episodios de flushing



Varón 37 años
Sd carcinoide
con afectación
endocárdica
(NYHA II) y
cutánea

Somatuline® LA
lanreotide



- TNE íleon
- Metástasico (hepáticas)
- WHO 2

Progresión clínica
NYHA III



ENFERMEDAD
METASTÁSICA
HEPÁTICA
EXCLUSIVA



Valorar
resecabilidad y
operabilidad

ENFERMEDAD NO RESECABLE

Valorar trasplante hepático
(+ cirugía del primario)

Pendiente enteroscopia
(tatuaje lesión)

CIRUGÍA
ÍLEON

TRANSPLANTE
HEPÁTICO

