

# GETNE NEWS

Newsletter Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos

## SUMARIO

**Curso de la Escuela Europea de Oncología (ESO): Tumores Neuroendocrinos. «Mecanismos moleculares y aplicaciones clínicas. Actualización del diagnóstico y el tratamiento»**

En la sesión de póster que se celebró en paralelo al curso se presentaron 10 trabajos.

2

**Asamblea general de GETNE, 16 Octubre de 2008**

E pasado día 16 de octubre, tuvo lugar en el Auditorio del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) la Asamblea del grupo.

8



## Curso ESO - CNIO

Los pasados 16 y 17 de Octubre se ha celebrado el «Curso de la Escuela Europea de Oncología (ESO): Tumores Neuroendocrinos. Mecanismos moleculares y aplicaciones clínicas. Actualización del diagnóstico y el tratamiento» que se celebrará en Madrid (Auditorio del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO). Actividad que corresponde a la tercera reunión científica del Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE), que nació con la misión de mejorar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con tumores neuroendocrinos, en un contexto nacional, interdisciplinario y científico.



Foto oficial del curso

# Curso ESO - CNIO

**Curso de la Escuela Europea de Oncología (ESO): Tumores Neuroendocrinos. Mecanismos moleculares y aplicaciones clínicas. Actualización del diagnóstico y el tratamiento**

Los pasados 16 y 17 de octubre se celebró el «Curso de la Escuela Europea de Oncología (ESO): Tumores Neuroendocrinos. Mecanismos moleculares y aplicaciones clínicas. Actualización del diagnóstico y el tratamiento», en Madrid (Auditorio del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO). Esta actividad corresponde a la tercera reunión científica del Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE), que nació con la misión de mejorar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con tumores neuroendocrinos, en un contexto nacional, interdisciplinario y científico.



Foto oficial del curso

LOS PASADOS 16 Y 17 DE OCTUBRE SE CELEBRÓ EL «CURSO DE LA ESCUELA EUROPEA DE ONCOLOGÍA»

Para este evento se elaboró un programa de un alto nivel científico contando con un amplio elenco de

especialistas en esta disciplina. El programa del curso se dividió en 3 sesiones: Biología celular y genética, Diagnóstico y Avances en el tratamiento del tumor neuroendocrino.

Las ponencias pueden encontrarse en: <http://www.cnio.es/es/cursos/descargas/cursos/his/ESO-TNE-libro.pdf>

El curso ha sido valorado como «excelente» por los asistentes (Pregunta: Por favor, haz una valoración general de la calidad y nivel educativo del curso), como reflejan las encuestas que se pasaron a los asistentes. En estas se califica entre muy bueno y excelente la calidad de los ponentes.

## Tabla de resultados

Sesión / Nombre del ponente	Valoración
<b>JUEVES, 16 DE OCTUBRE</b>	
<b>Sesión I: Biología celular y genética de los tumores neuroendocrinos</b>	
h 9.30 Sistema neuroendocrino, origen y desarrollo - <b>J. Ángel Díaz</b>	3,39
h 10.05 Fisiopatología y clasificación de los tumores neuroendocrinos - <b>L. Ortega</b>	3,57
h 10.40 Susceptibilidad genética - <b>M. Robledo</b>	3,56
h 11.15 Modelos animales y angiogénesis - <b>O. Casanovas</b>	3,07
<b>Sesión II: Diagnóstico del tumor neuroendocrino</b>	
h 12.20 Insulinoma. Técnicas de localización - <b>P. de Miguel</b>	3,41
h 12.55 Gastrinoma - <b>C. Álvarez-Escolá</b>	3,03
h 15.00 Tumores neuroendocrinos y secreción hormonal ectópica - <b>C. Páramo</b>	3,37
h 15.35 Tumor carcinoide y síndromes carcinoideos - <b>C. Vilabona</b>	3,03
h 16.35 Tumores funcionantes poco frecuentes - <b>S. Gaztambide</b>	3,13
h 17.10 Tumores no funcionantes - <b>A. Alastrué</b>	3,33
<b>VIERNES, 17 DE OCTUBRE</b>	
<b>Sesión III: Avances en el tratamiento del tumor neuroendocrino</b>	
h 9.15 Tratamiento del síndrome hormonal - <b>I. Halperin</b>	3,21
h 9.50 ¿Es posible controlar el crecimiento tumoral? - <b>J. Sastre</b>	3,39
h 10.25 Nuevas moléculas antiangiogénicas e inhibidores de mTOR - <b>R. Salazar</b>	3,38
h 11.30 Tratamiento con radionuclidos - <b>M. Mitjavila Casanovas</b>	3,52
h 12.05 Posibles indicaciones del trasplante hepático en NET - <b>C. Pera</b>	3,23
h 12.40 ¿Es la farmacogenética la respuesta a futuras terapias? - <b>C. Rodríguez-Antona</b>	3,53
h 13.15 Registro Español REGETNE. Situación actual - <b>R. García Carbonero</b>	3,34

Pobre: 1

Razonable: 2

Bueno: 3

Excelente: 4

En la sesión de póster que se celebró en paralelo al curso se presentaron 10 trabajos que se resumen a continuación:

**1. José Manuel Cabezas-Agricola<sup>1</sup>  
F. Baron<sup>2</sup>, M. Bustamante<sup>3</sup>  
E. Varo<sup>3</sup>, J. M. Cameselle-Teijeiro<sup>4</sup>  
I. Abdulkader<sup>4</sup>, J. Iglesias<sup>5</sup>  
J. Lariño<sup>5</sup>, E. Otero<sup>6</sup>, E. Molina<sup>5</sup>  
J. Fernandez-Castroagudin<sup>5</sup>  
S. Argibay<sup>7</sup>, C. Villalba<sup>8</sup>  
F. F. Casanueva<sup>1</sup>**

### TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS (TNGP): EXPERIENCIA DEL GRUPO MULTIDISCIPLINAR DEL CHUS

<sup>1</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición

<sup>2</sup> Oncología · <sup>3</sup> Unidad Trasplante Abdominal · <sup>4</sup> Anatomía Patológica

<sup>5</sup> Digestivo · <sup>6</sup> Medicina Interna

<sup>7</sup> Servicio de Medicina Nuclear

<sup>8</sup> Servicio de Radiodiagnóstico, Complejo Hospitalario Universitario Santiago - CHUS, Santiago de Compostela (A Coruña)

#### Introducción y objetivo

Los TNGP tienen una baja incidencia y prevalencia representando apenas el 2 % de todos los tumores, lo que sumado a su heterogéneo comportamiento biológico dificulta su manejo. El objetivo de este estudio es presentar nuestra experiencia desde que en abril de 2007 formamos un grupo multidisciplinar.

#### Material y métodos

Se han analizado los pacientes evaluados: 18 pacientes.

#### Resultados

Se han visto 18 pacientes (55 % varones), edad media: 51 ± 16 años (rango 22-73). Once pancreáticos-TP (61 %), 6 carcinoides (4 de localización ileal confirmada, 1 probable origen en el intestino delgado, 1 primario desconocido), 1 duodenal. Eran funcionantes 5 (28 %): 2 insulinomas y 3 carcinoides ileales (3 con metástasis hepáticas, 2 de ellos con diarrea + flush, y 1 solo con diarrea leve). De los TP, 9 (82 %) eran no funcionantes y 5 asociados a MEN-1. Ningún extra-

pancreático era hereditario. Tamaño de los TP: entre 7 mm y 5 cm y el 100 % visualizados por ecoendoscopia y 91 % por RNM. Se realizó Octreoscan ± SPECT en 100 % de la serie. Al momento del diagnóstico con enfermedad localizada: 55 % (10/18): 82 % de los TP (9/11) y solo 1 de los extrapancreáticos. Las metástasis fueron exclusivamente hepáticas (2/11 de los TP y en 6/7 extrapancreáticos). El índice de proliferación Ki-67 fue < 2 % en todos los TP (excepto los 2 metastásicos y en 1 insulinoma de 3,2 cm que fue > 10 %). Tratamiento: 100 % de los TP fueron operados (1 pancreatectomía total por afectación tumoral múltiple, resto enucleación o pancreatectomía parcial), 4/7 extrapancreáticos lo fueron del primario (carcinoides ileales), y 1 duodenal resección endoscópica. Se hizo un trasplante hepático en un carcinóide ileal metastásico. El tratamiento de las metástasis hepáticas incluyó 1 caso TP tratado en otro centro con embolización con microesferas de Yttrio<sup>90</sup>, otro TP con hepatectomía parcial y metastasectomía, y un carcinóide con metastasectomía. Con análogos somatostatina están 3 carcinoides.

#### Conclusiones

Optimizar el manejo individual de pacientes afectados de enfermedades poco frecuentes como los TNGP es esencial que sea realizado por grupos multidisciplinarios en centros de referencia.

### 2. Natalia Fernández Romero y José Ángel Díaz Pérez

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos (Madrid)

Prevalencia de la Mutación del Gen de La Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1 (Men-1) en los Pacientes con Tumores Neuroendocrinos.

#### Introducción

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP) pueden presentarse de manera aislada o formando parte de un síndrome genético hereditario como son el MEN-1, Von

Hippel-Lindau y neurofibromatosis tipo 1.

La incidencia de los TEGEP en los pacientes con MEN-1 es del 30-70 % según las distintas series. Sin embargo no se conoce exactamente la prevalencia del síndrome MEN-1 en los pacientes diagnosticados de un TEGEP.

#### Objetivo

Comprobar la prevalencia de la mutación del gen de la menina en una población de pacientes con TEGEP. Materiales y métodos:

Se trata de una población de 49 pacientes diagnosticados de TEGEP que están incluidos en la base de datos RETEGEP (Registro Nacional de TEGEP).

Por sexos, el 42,9 % eran varones y el 57,1 % mujeres, con una edad media de 55,6 años (DE +/- 17,37). En cuanto al tipo tumoral por orden de frecuencia decreciente, el 46,9 % presentaron tumor carcinóide, el 26,5 % tumor pancreático no funcionante, el 8,2 % metástasis de tumor de localización desconocida, el 8,2 % gastrinoma, insulinoma en el 6,1 % y glucagonoma en el 4,1 % de los casos.

Se obtuvieron muestras de sangre de todos los pacientes y fueron enviadas al CNIO (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas) para la realización del estudio de la mutación del gen del MEN-1.

#### Resultados

Mediante secuenciación automática, utilizando cebadores específicos de ADN que flanquean a cada uno de los exones del gen que codifica la menina en el cromosoma 11q13, se constató la presencia de la mutación característica en el 12,2 % de los pacientes de la serie.

#### Conclusiones

En el análisis estadístico de la base de datos RETEGEP la asociación de los TEGEP con el síndrome MEN-1 fue del 5,3 %, frente al 12,2 % hallado en nuestra serie. Se trata por tanto de un porcentaje considerable de casos para recomendar la realización del estudio genético del MEN-1 a todos los pacientes que sean diagnosticados de un TEGEP.

**3. Jose Alberto Galván Hernández<sup>1</sup>  
María Victoria González Meana<sup>2</sup>  
María Victoria Folgueras<sup>2</sup>  
Guillermo Crespo<sup>3</sup>  
Nieves Álvarez Leon<sup>2</sup>  
Aurora Astudillo<sup>1,2</sup>**

1: Banco de Tumores, Instituto Universitario de Ontología del Principado de Asturias (Asturias)

2: Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Central de Asturias (Asturias)

3: Servicio de Ontología Médica del Hospital Universitario Central de Asturias (Asturias)

Estudio de la Expresión del Factor de Transcripción Snail en Tumores Neuroendocrinos de Pulmón

### Propósito

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la posible relación de la expresión del factor de transcripción Snail y la integridad del complejo de membrana cadherina-E-b-catenina en el espectro de tumores neuroendocrinos de pulmón (TNP), con parámetros clínicopatológicos de interés en la toma de decisiones.

### Diseño experimental

Se reunieron un total de 70 biopsias en parafina de TNP de pacientes diagnosticados entre los años 2000 y 2006. La expresión de cadherina-E, b-catenina y Snail fue evaluada tras la realización de técnicas inmunohistoquímicas. Del total de TNP, 3 correspondían a tumorlets (4,29 %), 33 carcinoides típicos (47,14 %), 3 carcinoides atípicos (4,29 %), 10 carcinomas neuroendocrinos de célula grande y 21 carcinomas de célula pequeña.

### Resultados

En el epitelio respiratorio sano, la expresión de cadherina-E y b-catenina era intensa y localizada en la membrana celular, mientras que la expresión de Snail era muy débil a lo largo de todo el epitelio. En los tumores carcinoides presentaban una inmunotinción de cadherina-E intensa y localizada en la membrana, mientras en los carcinomas malignos se observaba mayor frecuencia de

tumores con inmunotinción de membrana débil ( $p > 0,001$ ) o bien ausente ( $p < 0,001$ ). La ausencia de b-catenina en la membrana celular es más frecuente en los tumores más agresivos ( $p = 0,007$ ).

El nivel de expresión de Snail se asociaba a los distintos subtipos de TNP, observándose un aumento de su expresión con el grado de malignidad ( $p < 0,001$ ). De acuerdo con el papel propuesto para Snail como represor de Cadherina-E, desencadenando las transiciones epitelio-mesénquima, observamos correlación inversa entre ambas moléculas en los TNP ( $p > 0,001$ ). Así, la expresión elevada de Snail y la pérdida de integridad del complejo cadherina-E-b-catenina se asociaba a pacientes con tumores malignos (ambos  $p < 0,001$ ) con ganglios afectados ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,004$ ) y fumadores ( $p = 0,056$ ;  $p = 0,006$ ). Tras el análisis de supervivencia, observamos que tanto la pérdida de la integridad del complejo cadherina-E beta-catenina como la expresión elevada de Snail incidían negativamente en las tasas de supervivencia ( $p = 0,0021$  y  $p = 0,001$  respectivamente).

### Conclusiones

La detección inmunohistoquímica de la integridad del complejo cadherina-E y b-catenina en la membrana y de niveles elevados de Snail podrían ser marcadores de pronóstico adverso en los TNP.

**4. María García Domínguez, Beatriz Barquiel Alcalá, Alberto Fernández Martínez, Luis Felipe Pallardo Sánchez, Cristina Álvarez Escolá**

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario La Paz (Madrid)

CARCINOMA MEDULAR TIROIDEO SIN ELEVACIÓN DE CALCITONINA: A PROPÓSITO DE UN CASO

### Introducción

El carcinoma medular (CM) es una forma rara y agresiva de cáncer tiroideo que se origina en las células parafoliculares. Es característica la

producción de varios marcadores tumorales: calcitonina, antígeno carcinoembrionario (CEA) y cromogranina A (CgA).

### Caso clínico

Paciente de 64 años de edad que consultó por masa cervical y disfonía de 2 meses de evolución. La tomografía computerizada (TC) demostró una masa laterocervical de 10 cm con probable origen en el lóbulo tiroideo izquierdo y una lesión hepática de 7,5 cm sugestiva de metástasis. Se realizó una hemitiroidectomía izquierda cuya anatomía patológica fue CM tiroideo con extensa afectación de partes blandas. La calcitonina sérica y el CEA fueron normales [3 pg/ml ( $< 11,6$ ); 1,66 ng/ml (0-5)], al igual que las catecolaminas urinarias, el ácido 5-hidroxiindolacético y el ácido vanilmandélico. Se completó la tiroidectomía con vaciamiento cervical. Se realizó citología por punción-aspiración con aguja fina de la lesión hepática con resultado de metástasis de CM. La tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa asociada a TC (FDG PET-TC) reveló aumento de actividad metabólica en dicha lesión. Se realizó hepatectomía derecha, confirmándose el diagnóstico de metástasis de CM. Al año de la tiroidectomía el paciente presentó una recidiva cervical que fue tratada con cirugía y radioterapia. Permaneció sin evidencia de enfermedad 16 meses más; posteriormente se detectó elevación de CgA y enolasa neuroespecífica (EN), encontrándose en PET-TC intensa captación en el ámbito cervical y múltiples zonas con datos de viabilidad tumoral. La calcitonina permaneció indetectable o en niveles dentro de la normalidad desde el diagnóstico, tanto en periodos de actividad como en los libres de enfermedad.

### Discusión

Habitualmente, la calcitonina es una herramienta crucial en el diagnóstico y seguimiento posquirúrgico del CM, ya que presenta una elevada sensibilidad y especificidad. Hasta el momento sólo existen 6 casos publicados de CM con calcitonina baja, por lo que no está establecido el método óptimo de

seguimiento posoperatorio en estos pacientes. En estos casos podría resultar útil la determinación de otros marcadores como la Cg A y la EN, así como pruebas morfológicas como la PET-TC.

**5. Marcos Lahera Vargas<sup>1</sup>  
José Ignacio Gallego Rivera<sup>2</sup>  
Carmen Alameda Hernando<sup>1</sup>**

(1) Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Infanta Sofía (Madrid)

(2) Hospital Ramón y Cajal (Madrid)

Secreción ectópica ACTH oculta controlada con lanreótide. 18 años de seguimiento.

Presentamos un caso de síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH, asistido en varios hospitales a lo largo de 18 años. El diagnóstico fue evidente desde el inicio en 1990, de acuerdo con los resultados hormonales y el cateterismo bilateral de los senos petrosos inferiores, sin poderse localizar el origen. Entre 1991 y 1997 el tumor permaneció oculto a pesar de su búsqueda activa (TAC, tránsito GI, panendoscopia, fibrobroncoscopia), precisando tratamiento escalonado con ketoconazol y/o metopirona que no pudieron controlar adecuadamente el hipercortisolismo. En 1996 se encontró en TAC un nódulo tímico < 2 cm. En 1997 se hizo timectomía radical que demostró tratarse de un quiste tímico unilocular, persistiendo hipercortisolismo. Durante el ingreso, la gammagrafía con octreótido marcado (octreoscan<sup>®</sup>) fue positiva en LSD. Se inició tratamiento con lanreótide en monoterapia, que consiguió controlar adecuadamente el hipercortisolismo hasta el final de la evolución. Entre 1998 y 2004 el octreoscan<sup>®</sup> siguió siendo positivo y en TAC se detectó un nódulo coincidente de 1 cm que permaneció estable durante todo el seguimiento, no accesible a PAAF. Entre 1998 y 2007 se hicieron a la paciente múltiples propuestas de cirugía pulmonar que rechazó ateniéndose al pequeño tamaño de

la lesión pulmonar, a su estabilidad en el tiempo, y al buen control con análogos de somatostatina, junto con la falta de evidencia histológica en una paciente ya sometida previamente a una timectomía con esternotomía en blanco. En 2007 un TAC multicorte demostró la íntima relación del nódulo pulmonar con un bronquio subsegmentario de LSD al que obstruía, accesible mediante fibrobroncoscopia. De esta forma se confirmó una tumoración hipervascularizada compatible macroscópicamente con tumor carcinoide, que se confirmó con la biopsia endobronquial. La paciente dio entonces el consentimiento para la cirugía pulmonar. Se extirpó un tumor carcinoide típico de 12 mm que permitió la curación de la paciente y la recuperación de la función corticotropa normal.

**6. Elisa Moya Chimenti  
José Antonio Rosado Sierra  
Alberto Fernández Martínez  
Luis Felipe Pallardo Sánchez  
Cristina Álvarez Escolá**

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario La Paz (Madrid)

**METÁSTASIS MAMARIA DE CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES ESPORÁDICO DISEMINADO EN TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA**

**Introducción**

El carcinoma medular de tiroides (CMT), tumor neuroendocrino derivado de las células parafoliculares del tiroides, metastatiza fundamentalmente a ganglios linfáticos de cuello y mediastino, así como a pulmón, hueso e hígado. La presencia de lesiones metastásicas en mama, aunque previamente descritas, son extremadamente raras. Presentamos un paciente con CMT esporádico de 23 años de evolución con afectación ósea, pulmonar y hepática durante 6 años en tratamiento con análogos de somatostatina, que desarrolló metástasis dolorosa en mama izquierda.

**Caso clínico**

Varón de 49 años diagnosticado en 1985 de CMT en Italia. Se le practicó hemitiroidectomía derecha siguiendo revisiones periódicas en nuestro servicio desde 1989. En 1992 recibió radioterapia externa por aparición de una masa paratraqueal. En 1994 se objetivó afectación ósea y pulmonar. En 2002, coincidiendo con un ascenso en los niveles de calcitonina (55.000 pg/ml) comenzó con diarrea con hasta 40 deposiciones/día. Se inició tratamiento con SSA (Lanreótide 120 mg cada 56 días; posteriormente cada 49) con lo se consiguió controlar la diarrea. En 2004 se observó afectación hepática y en sacro. Desde entonces y hasta el año pasado, el paciente se ha mantenido estable desde el punto de vista clínico, bioquímico y morfológico. En septiembre de 2007 presentó dolor en mama izquierda. En la exploración física presentaba ginecomastia bilateral y nódulo subareolar en mama izquierda. La mamografía evidenció un pequeño nódulo y la citología por PAAF fue sugestiva de metástasis de CMT. Pese a la diseminación de la enfermedad, dada la clínica dolorosa, se realizó mastectomía izquierda revelando la anatomía patológica un nódulo de 9 mm con inmunoreactividad frente a calcitonina compatible con metástasis de CMT.

**Conclusiones**

La mama es un posible lugar, aunque infrecuente, de asentamiento de metástasis del CMT. Las características citológicas y de inmunohistoquímica son útiles en el diagnóstico diferencial con tumores primarios de la mama. La utilización en nuestro paciente de SSA durante seis años ha jugado un papel importante en el control de la diarrea y probablemente en la evolución de la enfermedad. Desconocemos si la reducción de masa tumoral de lesiones accesibles pudiera ser útil como ocurre en otros tumores neuroendocrinos.

### **7. Grevelyn Sosa Rotundo Javier Salamanca, Isabel Alemany García Sánchez Sagrario**

Departamento de Anatomía Patológica,  
Hospital Universitario Fundación  
Alcorcón (Madrid)

Tumor compuesto de intestino grueso:  
adenocarcinoma mucinoso y carcinoma  
neuroendocrino de célula grande. A  
propósito de un caso

Los tumores compuestos o mixtos del tracto gastrointestinal son neoplasias infrecuentes constituidas por un componente epitelial y endocrino mezclados en proporción similar, pero sin expresión en la misma célula de los dos componentes. Presentamos el caso de una mujer de 71 años que consultó por anemia ferropénica y diarrea. La tomografía computarizada demostró un tumor estenosante en el ciego, por lo que se practicó una hemicolectomía derecha. El estudio anatomopatológico reveló un adenocarcinoma de 5 cm con más del 50 % de áreas mucinosas y con presencia de células en anillo de sello, mezclado con un carcinoma neuroendocrino de célula grande. Con técnicas de inmunohistoquímica se observó positividad para CK20 únicamente en el componente de adenocarcinoma, mientras que el carcinoma neuroendocrino fue positivo para sinaptofisina y enolasa neuronal específica. Se observaron metástasis en 15 de 25 ganglios linfáticos regionales, de los cuales 14 presentaban exclusivamente el componente de adenocarcinoma y solo en uno coexistían ambos componentes. La paciente recibió tratamiento quimioterápico adyuvante y falleció 13 meses después del diagnóstico. La mayoría de los tumores compuestos del tracto gastrointestinal descritos en la literatura se encuentran constituidos por un componente epitelial glandular de adenoma o adenocarcinoma moderadamente diferenciado y un tumor endocrino de tipo carcinoide o carcinoma de célula pequeña. Nuestra paciente tiene la peculiaridad de presentar un tumor compuesto de intestino grueso con un componente de adenocarcinoma mucinoso y carcinoma neuroendocrino de célula grande.

Aunque el tratamiento de este tipo de tumores no es diferente del de los adenocarcinomas, es importante realizar un diagnóstico correcto, ya que la demostración de un componente endocrino les confiere un peor pronóstico.

### **8. Marta Páez, Ernest Terribas Francesc Viñals, Douglas Hanahan Oriol Casanovas**

Mecanismos de Resistencia a los Antiangiogénicos en un Modelo Transgénico de Tumores Neuroendocrinos

Laboratorio de Investigación Traslacional, Institut Català d'Oncologia - ICO, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

La implicación de la angiogénesis en la progresión tumoral y la utilización de esta como diana terapéutica han sido extensamente descritas en la literatura y han culminado en la realización de exitosos ensayos clínicos con terapias antiangiogénicas en ciertos tipos de cáncer. Inicialmente se aprobó el uso del anticuerpo bloqueante de VEGF (bevacizumab) en combinación con quimioterapia en cáncer colorrectal metastático, y posteriormente se demostró buena actividad en cáncer de mama metastático y otros tipos de cáncer. Más recientemente, inhibidores químicos del receptor 2 de VEGF (VEGFR2) como el sunitinib o el sorafenib han demostrado eficacia clínica en monoterapia cáncer de riñón metastático y han sido aprobados en primera línea para esta patología.

Uno de los relevantes efectos de las terapias antiangiogénicas en la clínica es la aparición de resistencias a estos tratamientos, basadas principalmente en cambios en el microentorno tumoral que acaban iniciando una adaptación del tumor a la terapia antiangiogénica. Se han descrito varios mecanismos de resistencia al tratamiento que implican desde una adaptación a la hipoxia intratumoral, hasta la revascularización de los tumores por vías proangiogénicas alternativas no inhibidas por las terapias.

En nuestro laboratorio utilizamos un modelo transgénico de tumores neuroendocrinos pancreáticos (RIP-Tag2, D. Hanahan 1985) para estudiar dichos efectos de resistencia y de adaptación del tumor a la terapia antiangiogénica bloqueante del receptor 2 de VEGF (anti-VEGFR2, DC101 mAb, Imclone Systems). Nuestros resultados implican un mecanismo de resistencia del tumor por sobreexpresión de varios factores proangiogénicos que acaban promoviendo una revascularización secundaria que permite un crecimiento del tumor.

Estos resultados son de especial interés por sus consecuencias sobre la progresión tumoral y las implicaciones que se derivan en los actuales ensayos clínicos con anti-angiogénicos en varios tipos de cáncer, y en especial en los tumores neuroendocrinos pancreáticos.

### **9. Marta Páez, Ernest Terribas, Francesc Viñals, Douglas Hanahan Oriol Casanovas**

Las terapias antiangiogénicas producen un incremento de la invasión y diseminación en un modelo transgénico de tumores neuroendocrinos

Laboratorio de Investigación Traslacional, Institut Català d'Oncologia - ICO, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

La utilización de la angiogénesis como diana terapéutica ha sido extensamente descrita en la literatura y ha culminado en la realización de exitosos ensayos clínicos con terapias antiangiogénicas en ciertos tipos de cáncer. Inicialmente se aprobó el uso del anticuerpo bloqueante de VEGF (bevacizumab) en combinación con quimioterapia en cáncer colorrectal metastático, en cáncer de mama metastático y en otros tipos de cáncer. Más recientemente, inhibidores químicos del receptor 2 de VEGF (VEGFR2) como el sunitinib o el sorafenib, han sido aprobados en primera línea en monoterapia para el cáncer de riñón metastático por su demostrada eficacia clínica y mejora de la supervivencia.

En nuestro laboratorio utilizamos un modelo murino transgénico de tumores neuroendocrinos pancreáticos (RIP-Tag2, D. Hanahan 1985) para estudiar los efectos directos y de adaptación del tumor a la terapia antiangiogénica bloqueante del receptor 2 de VEGF (anti-VEGFR2, DC101 mAb, Imclone Systems). Uno de los efectos más sorprendentes de estas terapias en el modelo preclínico es un incremento del fenotipo invasivo en los tumores bajo tratamiento que puede conllevar un incremento de la diseminación tumoral y posibilidad de metástasis. Así, se ha observado que el tratamiento antiangiogénico bloqueante de la vía VEGF-VEGFR2 en el modelo RIP-Tag2 provoca un cambio irreversible hacia un fenotipo más agresivo de los tumores que se traduce en un incremento de la diseminación linfática y hematológica que conlleva una mayor incidencia de metástasis en nódulos linfáticos peripancreáticos y en micrometástasis en hígado de los animales tratados.

De esta forma, mientras la terapia inhibe eficazmente la angiogénesis y demuestra potentes efectos antitumorales y beneficio de supervivencia, además también altera la historia natural de los tumores produciendo un incremento de la invasión local, la diseminación y la aparición de metástasis.

Estos resultados son de especial interés por sus consecuencias sobre la progresión tumoral y la relevancia de sus implicaciones clínicas en los actuales ensayos clínicos con antiangiogénicos en varios tipos de cáncer, y en especial en los tumores neuroendocrinos pancreáticos.

#### 10. Alexandre Teulé Oriol Casanovas Ramon Salazar

Determinación de la expresión de IGF1-R y su valor como factor pronóstico en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNGEP). Resultados preliminares

Servei d'oncologia Mèdica. Laboratori de Recerca Translacional, Institut

Català d'Oncologia - ICO, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Los TNGEP son tumores derivados de células primitivas pluripotenciales (células neuroendocrinas). Debido a su heterogeneidad presentan un comportamiento variable, por lo que la identificación de indicadores pronósticos que puedan determinarse por inmunohistoquímica nos puede orientar sobre la elección de la estrategia de manejo más óptima. En la actualidad, resulta de gran utilidad la realización de inmunohistoquímica del potencial proliferativo celular mediante el antígeno de proliferación Ki-67, con implicaciones tanto en la clasificación de los TNGEP como en su tratamiento.

Existen otros marcadores como IGF-1 y IGF-1R (factor de crecimiento insulín-like 1 y su receptor) que podrían tener también un papel relevante. La activación de IGF-1R por sus ligandos IGF1 e IGF2 causa la autofosforilación del receptor, activando dos vías principales antiapoptóticas: vía Ras-Raf-ERK/MAPK y la vía PI3K/AKT, que convergen en la activación de mTOR, estimulando el crecimiento tumoral. En tumores en los que existe sobreexpresión de IGF-1 y/o su receptor, esta se asocia a peor pronóstico, crecimiento agresivo y disminución de la supervivencia. En tumores neuroendocrinos existen pocos estudios en los que no ha podido determinarse todavía el papel real de IGF-1 y IGF-1R. En algunos estudios reportados se aprecia una importante expresión de IGF-1 e IGF-1R y se observa que IGF-1 puede estimular el crecimiento tumoral mediante acción autocrina. Además, existen estudios en gastrinomas en los que la expresión de mRNA de IGF-1 e IGF-1R se correlaciona con un crecimiento tumoral más agresivo y los niveles de IGF-1R son predictivos de supervivencia libre de progresión. Esto sugiere que la vía de IGF-1/IGF-1R no solo podría tener interés como factor pronóstico sino que podría convertir a IGF-1R en una nueva diana terapéutica en tumores neuroendocrinos.

Nuestro grupo pretende analizar la expresión de IGF-1R mediante determinación por inmunohistoquímica

y su papel como factor pronóstico en una serie de más de 60 muestras de TNGEP que incluyen insulinomas, gastrinomas, vipomas, tumores carcinoides, tumores pancreáticos no funcionantes, carcinomas mal diferenciados y metástasis, obtenidas en nuestro centro entre el año 1990 y 2008, de los que presentamos los primeros resultados.

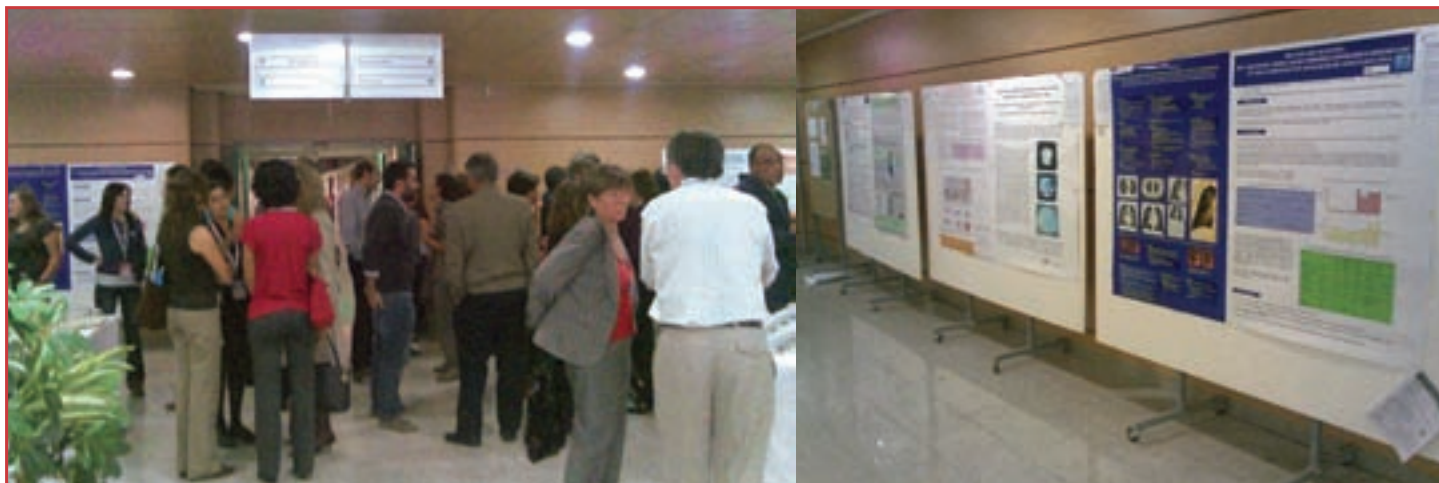
El premio al mejor póster, dotado de 300 € patrocinado por GETNE, fue concedido al Dr. Oriol Casanovas por el trabajo:

- **Marta Páez, Ernest Terribas, Francesc Viñals, Douglas Hanahan y Oriol Casanovas.** Las terapias antiangiogénicas producen un incremento de la invasión y diseminación en un modelo transgénico de tumores neuroendocrinos.

El Dr. Oriol Casanovas es investigador del Laboratorio de Investigación Traslacional del ICO de Barcelona, donde trabaja en diferentes proyectos moleculares con tumores neuroendocrinos.

# Asamblea general de GETNE

16 de octubre de 2008



El pasado día 16 de octubre, tuvo lugar en el Auditorio del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) la Asamblea del grupo.

El número de miembros de GETNE continúa creciendo y en fecha 15 de octubre de 2008 (incluyendo Junta y Secretaría Técnica) es de 129. También el número de registrados del registro RGETNE continúa creciendo y actualmente es de 55 investigadores.

Se presentó el informe del estado de cuentas 2007-2008 (cuentas de la administración del año 2008 y presupuesto del 2009) y se indica que el grupo presenta viabilidad financiera al menos por 2 años.

También en la asamblea se presentó un informe con los proyectos y actividades del grupo durante el periodo 2007-08. Se recuerda que los investigadores deben actualizar los datos periódicamente y contestar las *queries* de manera diligente que se hacen comprobando y modificando las mismas en el registro informático.

Se anuncia a los investigadores del registro RGETNE un nuevo corte

estadístico para el 20 de diciembre con motivo de la presentación por parte del grupo de un trabajo al próximo congreso de ENETS que tendrá lugar en Granada en marzo de 2009 y cuyo *deadline* es el 7 de enero de 2009.

Se ha decidido en Junta Directiva que cuando haya más de un notificador RGETNE por centro deben coordinarse para no introducir pacientes duplicados (coordinador, el notificador más antiguo o el que decidan por consenso en cada centro). La Secretaría Técnica también comunicará a cada coordinador de cada centro la existencia de más de un investigador.

Se ha decidido también implementar en el registro RGETNE la clasificación TNM, OMS y grados de ENETS, así como la modificación en la recogida de información en el Ki-67: mantener la casilla donde se pide el valor absoluto pero añadir al lado un campo de Rdo Ki67 por categorías de intervalos (0-2; 3-10; 11-20; > 20). Estos dos aspectos quedan pendientes de presupuesto y estudio técnico.

Se ha empezado a desarrollar en RGETNE un sistema de estadísticas

automáticas. Se consensúa entre los asistentes que las estadísticas que facilitará el sistema serán: Tipo de tumor, Localización, Sexo, Edad, Estadío, Grado histopatológico y Tratamientos recibidos (genérico). Con respecto al ensayo clínico en marcha con sorafenib+bevacizumab promocionado por el grupo se informa que todos los centros están abiertos. Actualmente se han incluido unos 20 pacientes.

Se informa a los miembros del grupo que la Dra. Carbonero está realizando el redactado del primer artículo descriptivo del RGETNE y los otros dos artículos propuestos anteriormente sobre «Evaluation of updated guidelines and a practical working TNM system Stomach-Pancreas», según *Rindi G et al.* están pendientes de la implementación en RGETNE de las variables donde se recogen las clasificaciones TNM, OMS y grados de ENETS; y de que hayan datos suficientes.

Al respecto de la anexión del registro andaluz, se decide solicitar a los investigadores que participaron en el mismo que sean miembros de GETNE y que introduzcan ellos los pacientes.

Al respecto del estudio de validación cuestionario Calidad de Vida que coordina el Dr. Díaz, se informa que este está finalizado y en breve habrá una *newsletter* del mismo.

Con respecto al proyecto de colaboración con el CNIO de Investigación de resistencia farmacológica a análogos de somatostatina, se ha solicitado un FIS en la convocatoria de 2008. Próximamente será presentado al comité ético del H. C. San Carlos de Madrid, y está pendiente de algunos trámites y de su resolución. Se ha decidido que el grupo subvencione su inicio con 6.000 €.

Se ha aprobado un presupuesto para la edición de una *newsletter* electrónica (2 veces/año).

Se ha organizado un archivo de documentos del grupo para asegurar su accesibilidad y localización: actas, documentos legales, etc. Propuesto por la Dra. I. Halperin.

Se recuerda que los diferentes proyectos, ensayos, protocolos se dispondrán internamente en la web del grupo en el apartado «oculto» en: [www.getne.org/secciones/guias/ensayos\\_clinicos\\_n1.php](http://www.getne.org/secciones/guias/ensayos_clinicos_n1.php)

Finalmente, al acabar la reunión, se procedió a presentar la candidatura de renovación a la Junta Directiva del grupo formada por:

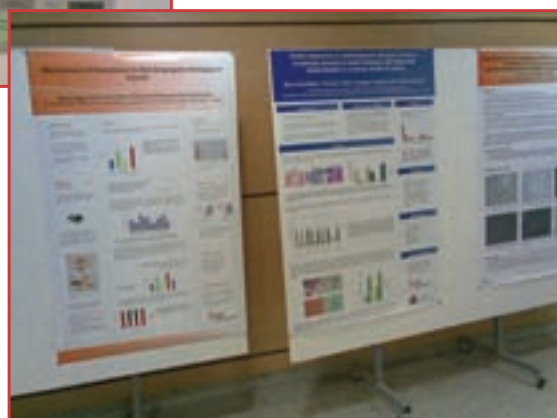
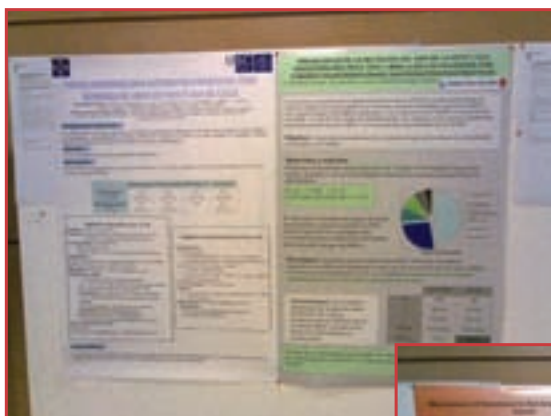
1. Dr. Ramón Salazar, Oncología Médica, H. Duran i Reynals ICO (presidente).
2. Dr. Angel Díaz, Endocrinología, H.C.U. San Carlos (vicepresidente).
3. Dr. Jaume Capdevila, Oncología Médica, H. Vall d'Hebron (tesorero y secretario).
4. Dra. Rocío García-Carbonero, Oncología Médica, H. Virgen del Rocío (vocal).
5. Dr. Carles Villabona, Endocrinología, H. de Bellvitge (vocal).
6. Dra. María Tomé, Endocrinología, H. de Conxo CHUS (vocal)
7. Dra. Irene Halperin, Endocrinología, H. Clínic de Barcelona (vocal).
8. Dra. Isabel Sevilla, Oncología Médica, H. Virgen de la Victoria (vocal).
9. Dr. Javier Sastre, Oncología Médica, H. C. U. San Carlos (vocal).
10. Dr. Daniel Castellano, Oncología Médica, H. Doce de Octubre (vocal).
11. Dr. Albert Abad, Oncología Médica, H. U. Germans Trias i Pujol ICO (vocal).
12. Dra. Mónica Marazuela, Endocrinología, H. de la Princesa (vocal).

13. Dra. Elena Martín, Cirugía, H. de la Princesa (vocal).
14. Dr. Luís Ortega, Anatomía Patológica. H. C. U. San Carlos (vocal).
15. Dr. Ángel Castaño, Anatomía Patológica. H. U. de Fuenlabrada (vocal).

Que quedó aprobada en la Asamblea y que a partir de ahora será la encargada de dirigir al grupo. Se propuso, asimismo, la ampliación de la Junta Directiva del grupo a 18 miembros, para dar cabida a más especialidades en el futuro. Han de ser modificados los estatutos del grupo (Ministerio del Interior).

Se ha acordado realizar el 25 de Setiembre de 2009 en Madrid el Simposio GETNE 2009. Se están tramitando las invitaciones a los diferentes ponentes y puede adelantarse que estará dividido en 3 sesiones:

- 1) Innovaciones en diagnóstico.
- 2) Innovaciones terapéuticas.
- 3) Una sesión de grupos emergentes.



◀ Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas