

VIII EDIZIONE
NEN PRECEPTORSHIP
**LA PRATICA CLINICA NELLE
NEOPLASIE NEUROENDOCRINE**

16/17 Maggio 2019 | IEO, Istituto Europeo di Oncologia - Milano

NEN  **Preceptorship**

 **IEO**
Istituto Europeo di Oncologia



VENERDÌ 17 MAGGIO 2019



08:15 - 08:30 **INTRODUZIONE** - N. Fazio

08:30 - 09:30 **Approccio diagnostico-terapeutico al paziente con NET gastro-intestinale**

- Il Gastroenterologo	R. E. Rossi
- L'Endocrinologo	M. Manzoni
- Il Radiologo interventista	G. Bonomo
- Il Chirurgo	J. Coppa
- Il Medico nucleare	C. M. Grana
- Il Radioterapista	D. Zerini

09:30 - 11:30 **Paziente con NET del midgut con sindrome da carcinoide**
SHOOTER: F. Spada

I SESSIONE

Diagnosi, Stadiazione e Caratterizzazione

PANEL: G. Bonomo/L. Funicelli, J. Coppa, I. Fabiani,
C. M. Grana, M. Manzoni, S. Massironi, E. Pisa, M. Zanobini

11:30 - 12:00 **COFFEE BREAK**

12:00 - 13:30 **II SESSIONE**

Strategia terapeutica

PANEL: G. Bonomo/L. Funicelli, J. Coppa, I. Fabiani,
C. M. Grana, M. Manzoni, S. Massironi, E. Pisa, M. Zanobini

13:30 - 14:20 **Take-home messages** - N. Fazio, F. Spada

53 aa, F

- **Calo ponderale < 10% negli ultimi 3 mesi** --> esami ematici (lieve alterazione del profilo umorale epatico).
- **Flushing rosso-violaceo** al volto ed al tronco + **plurimi** episodi giornalieri di **feci di consistenza lievemente ridotta negli ultimi 3 mesi.**

Visita internistica:

- **Anamnesi personale:** ex fumatrice, non storia di potus, alimentazione eterogenea di tipo mediterraneo.
- **Comorbidità:** ipertensione arteriosa, insufficienza aortica di grado lieve, acne rosacea (dal 2014).
- **Familiarità oncologica diretta:** madre con neoplasia NAS in età avanzata (> 80 aa).

Ecografia addome:

multiple neoformazioni epatiche, la maggiore al 7° segmento di 12 cm.

Ecocardiogramma:

insufficienza aortica di media entità; **insufficienza mitralica** lieve; **ipertrofia eccentrica del ventricolo sinistro** con normale funzione sistolica; **sezioni cardiache destre** non dilatate.

TC total-body con mdc --> conferma delle numerose lesioni epatiche bilobari, la maggiore di 14 cm all'8°; versamento periepatico e nel Douglas.



Paziente

- ❖ Femmina, 53 anni
- ❖ P.S. = 1 ECOG
- ❖ Probabile sindrome da carcinoide

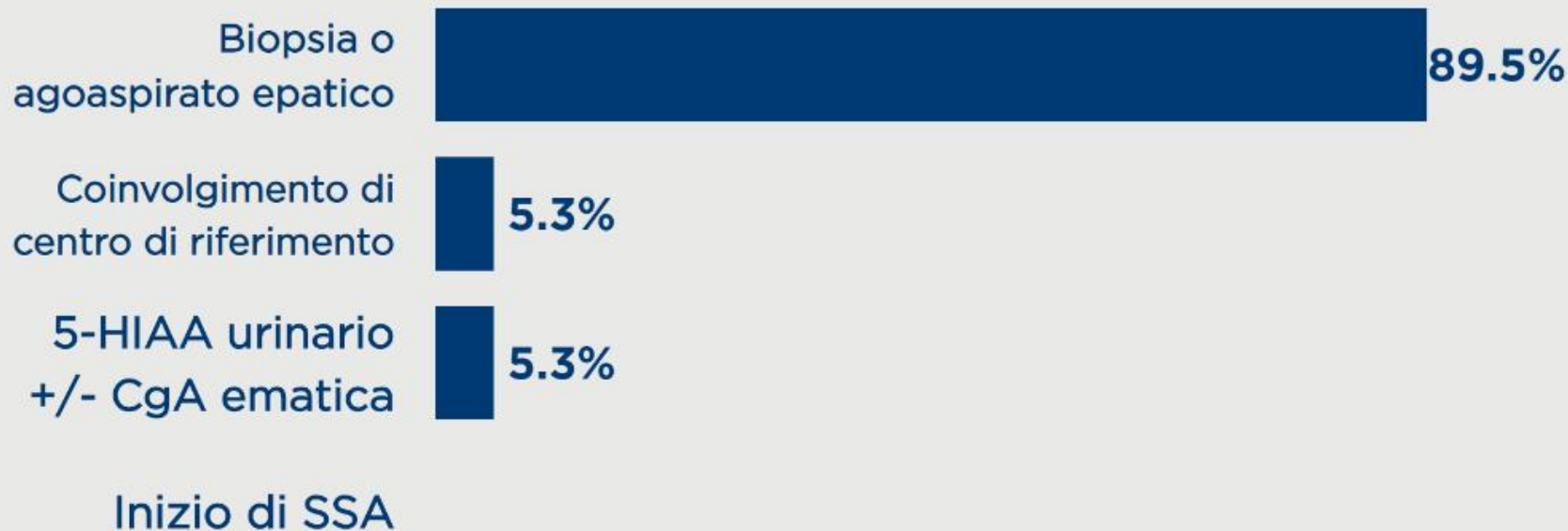
Tumore

- ❖ Multiple metastasi epatiche

1° Domanda: cosa fareste a questo punto?

1. Biopsia o agoaspirato epatico
2. Coinvolgimento di centro di riferimento
3. 5-HIAA urinario +/- CgA ematica
4. Inizio di SSA

Cosa fareste a questo punto?



Presso ospedale di origine:

- Esami ematici --> emocromo + biochimica normali;
- **CgA > 1200 ng/ml;**
- **HIAA urinario normale;**
- PTH negativo.

- **Iniziato octreotide 0,1 mg x 3 volte al dì sottocute**
con miglioramento del flushing ma non della diarrea.
- **Second opinion presso centro di riferimento**

1° accesso in IEO:

Proposta biopsia epatica

Biopsia epatica eco-guidata:

Localizzazione di NET ben differenziato Ki-67 2%, CDX-2+,
TTF-1 -

Paziente

- ❖ Femmina, 53 anni
- ❖ P.S. = 1 ECOG
- ❖ Probabile sindrome da carcinoide
- ❖ Non cardiopatia da carcinoide

Tumore

- ❖ Multiple metastasi epatiche
- ❖ NET ben diff.
- ❖ Ki-67 = 2%

In corso OCT. *short acting*

2° Domanda: cosa fareste a questo punto?

1. Ricerca del tumore primitivo con ulteriore imaging radiologico
2. PET/TC con gallio 68
3. Valutazione cardiologica presso centro di riferimento
4. Ricerca del tumore primitivo con ulteriore imaging endoscopico

APPROCCIO MULTI-DISCIPLINARE/CENTRALIZZAZIONE

Approccio «Olistico» alla Gestione del paziente con Cardiopatìa da Carcinoide

Valutazione dello stato nutrizionale e del Performance Status

Valutazione del quadro di stabilità di malattia

Valutazione multi-organo (rene, fegato)

Valutazione della sospetta cardiopatìa da carcinoide e del suo impatto nella gestione della patologia

.....Riconosce chi conosce.....

THE PRESENT AND FUTURE

STATE-OF-THE-ART REVIEW

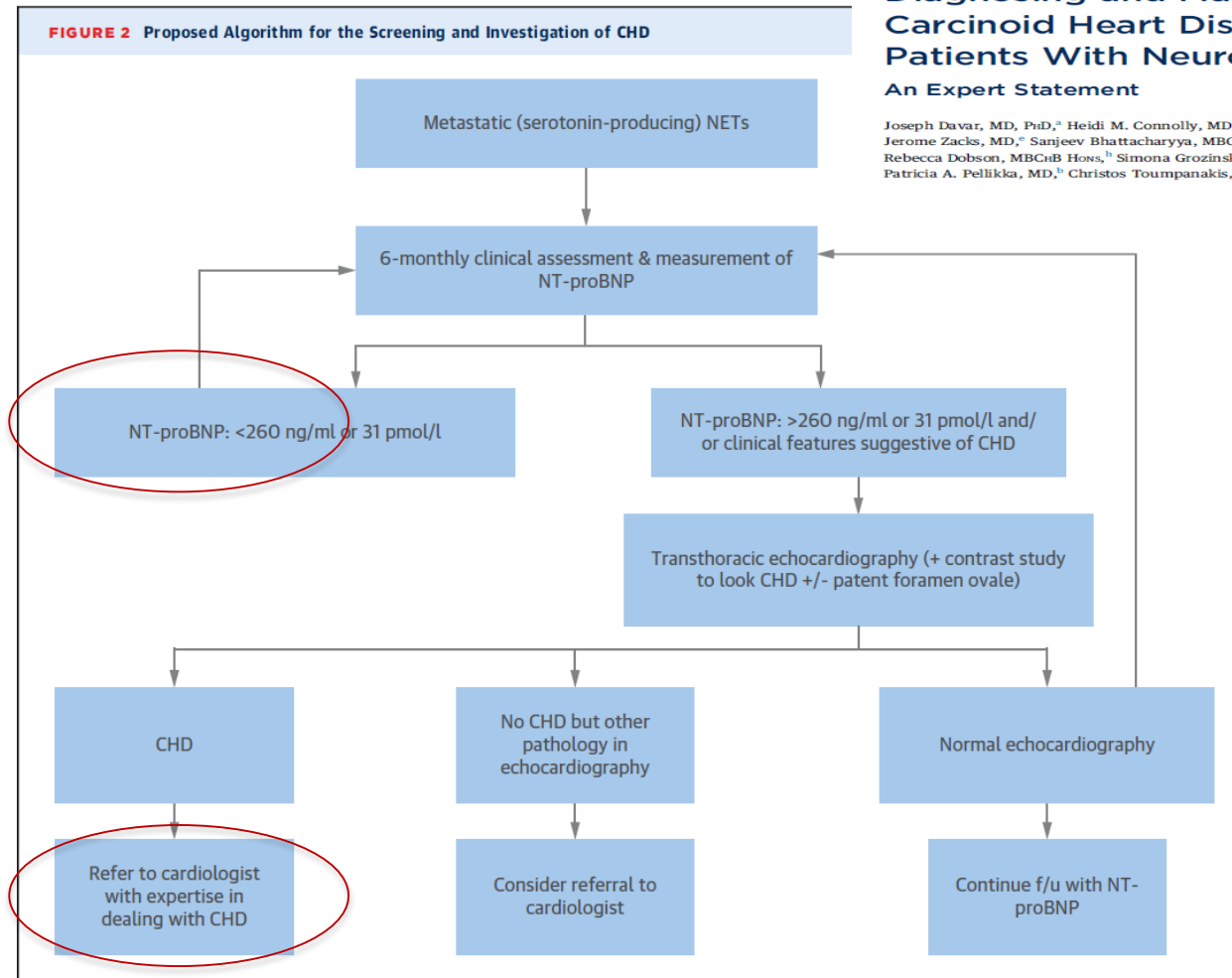
Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors

An Expert Statement

Joseph Davar, MD, PhD,^a Heidi M. Connolly, MD,^b Martyn E. Caplin, BSc Hons, DM,^c Marianne Pavel, MD,^d Jerome Zacks, MD,^e Sanjeev Bhattacharyya, MBChB, MD,^f Daniel J. Cuthbertson, BSc Hons, PhD,^g Rebecca Dobson, MBChB Hons,^h Simona Grozinsky-Glasberg, MD,ⁱ Richard P. Steeds, MA, MD,^j Giles Dreyfus, MD,^k Patricia A. Pellikka, MD,^b Christos Toumpanakis, MD, PhD^a

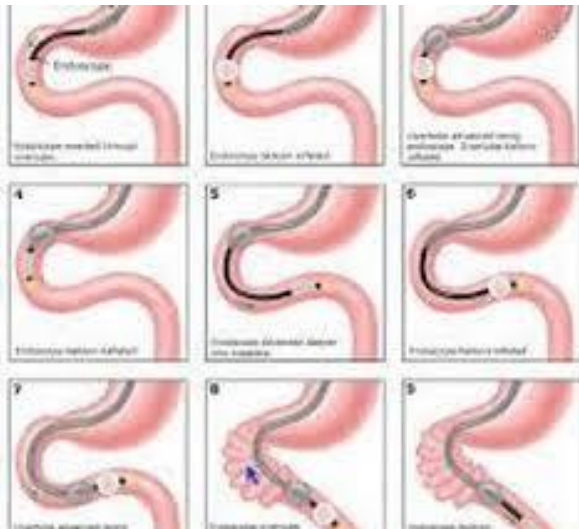


FIGURE 2 Proposed Algorithm for the Screening and Investigation of CHD



DBE

- we reported a sensitivity and specificity of 50 and 100%, respectively
- DBE appears to be superior when compared to standard CT/MRI as already reported
- Prior VCE?
- Complementary to nuclear medicine



Rossi RE, submitted



Cosa fareste a questo punto?

Ricerca del tumore
primitivo con ulteriore
imaging radiologico

**PET/TC con
gallio 68**

84.2%

Valutazione cardiologica
presso centro di
riferimento

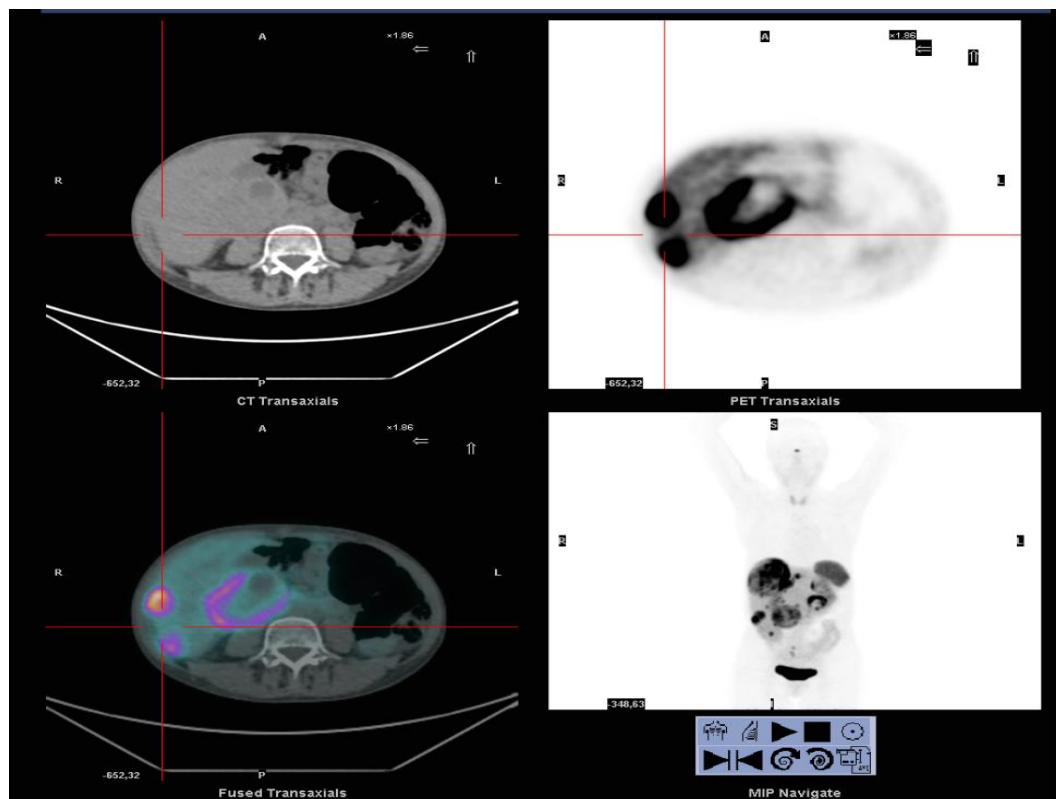
5.3%

Ricerca del tumore
primitivo con ulteriore
imaging endoscopico

10.5%

09/08/2016 PET/TC con gallio 68 Dotatoc:

Captazione su pressochè la totalità del **parenchima epatico**.
Captazione a livello di **due piccole lesioni in ambito intestinale**, probabili sedi di malattia primitiva ileale. Verosimili **localizzazioni linfonodali in sede para-aortica**.



Paziente

- ❖ Femmina, 53 anni
- ❖ P.S. = 1 ECOG
- ❖ Probabile sindrome da carcinoide
- ❖ Non cardiopatia da carcinoide

Tumore

- ❖ Multiple metastasi epatiche
- ❖ NET ben diff.
- ❖ Ki-67 = 2%
- ❖ PET-Ga = +++

In corso OCT *short acting*

3° Domanda: cosa fareste?

1. SSA long acting
2. Trattamento locoregionale epatico non chirurgico
3. PET/TC con FDG
4. PRRT

Octreotide and Lanreotide formulations

Octreotide short acting s.c. (mg x 1-3/day)	Octreotide LAR I.M. (mg/4w)
0.05	10
0.1	20
0.2	30
0.5	
1	

Lanreotide microparticles I.M. (mg/2 w)	Lanreotide autogel deep s.c. (mg/4w)
30	60
60	90
	120

Cosa fareste?

SSA long acting

66.7%

Trattamento locoregionale
epatico non chirurgico

27.8%

PET/TC con FDG

PRRT

5.6%

Visita oncologica presso centro di riferimento:

- Proposto inizio di SSA long acting
- Proposta ripetizione di 5-HIAA urinario

Tumor board:

- Proposta entero-TC
- Proposta valutazione di medicina nucleare per fattibilità e timing di PRRT.

Visita di MNU:

PRRT fattibile, da proporre a PD

Comparsa di dispnea → ricovero in medicina d'urgenza:

- **Ecocardiogramma:** quadro di cardiopatia ipocinetica con severa depressione della funzione sistolica (25%), rigurgito della valvola tricuspidale di grado severo.
- **Angio-TC delle coronarie:** non stenosi significative + valutazione anche dei vasi polmonari: non tromboembolia.
- **TC del torace HR:** non alterazioni di significato patologico a carico del parenchima

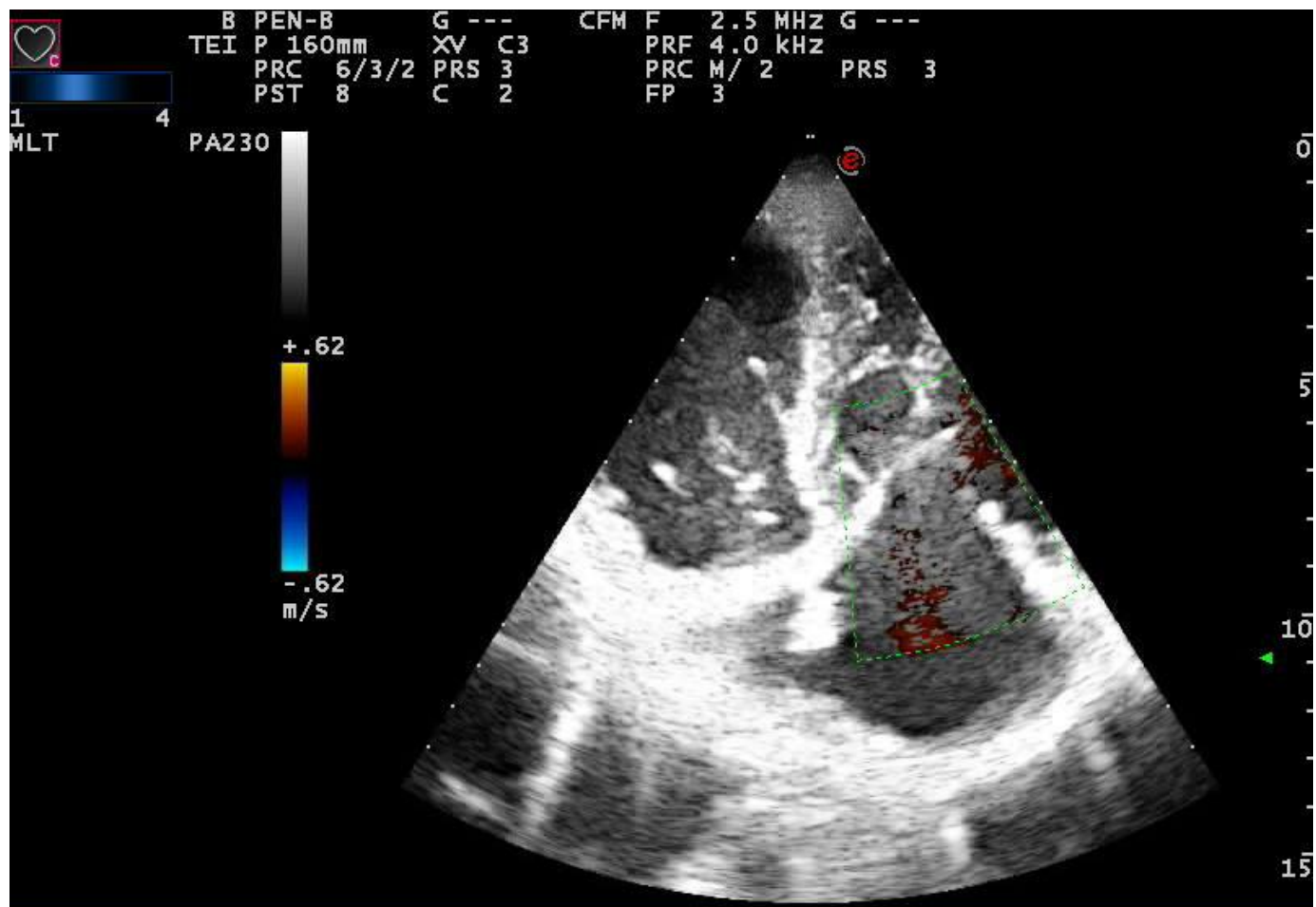
Durante la degenza, **miglioramento del quadro clinico**
dopo adeguamento della terapia medica cardiologica e
prosecuzione di octreotide LAR 30 mg/28 giorni

Entero-TC:

Lesione a livello dell'ileo intermedio/terminale: primitivo + infiammazione del piccolo intestino.



PET/TC con gallio 68: cfr con precedente → stabilità



Valutazione cardiologica interna (Fabiani):

TP nella norma e TP-BNP 2466.80.

Ecocardiogramma:

Atrio sinistro e destro dilatati. **Ventricolo dx** severamente dilatato, con ipertrofia delle pareti e funzione sistolica conservata.

Ventricolo sinistro: normale per dimensioni, volumi e spessori parietali con funzione sistolica modicamente ridotta; pattern di riempimento diastolico come da disfunzione di primo grado; presenza di movimento paradossale settale interventricolare.

Valvola mitrale: fibrosi dei lembi con lieve rigurgito dato da multijet. **Valvola aortica:** tricuspidata con fibrosi diffusa delle cuspidi con moderata insufficienza (2+/4+).

Valvola Polmonare: ipomobilità delle cuspidi con associata severa insufficienza. **Valvola tricuspide:** ipomobilità marcata e fibrosi dei lembi con associata insufficienza di grado severo (4+/4+) con equalizzazione delle pressioni del piccolo circolo. Non collassabilità della VCI (15 mmHg). **Pericardio:** trascurabile scollamento. **FE** 45%.

Coffee break

Proposta PRRT anche se malattia stabile
radiologicamente ad SSA.

Effettuati 6 cicli di PRRT ben tollerati con:

- ✓ **Recupero clinico** (aumento ponderale di circa il 10%, scomparsa della diarrea e miglioramento della frequenza ed intensità del flushing)
- ✓ **Stabilità radiologica**
- ✓ **Riduzione della captazione epatica**
- ✓ **Stabilità cardiologica:** FE 52% (in miglioramento), valvola tricuspidale: insufficienza di grado severo

Paziente

- ❖ Femmina, 53 anni
- ❖ P.S. = 1 ECOG
- ❖ Probabile sindrome da carcinoide
- ❖ Cardiopatia da carcinoide

Tumore

- ❖ Multiple metastasi epatiche
- ❖ NET ben diff.
- ❖ Ki-67 = 2%
- ❖ PET-Ga = +++

- In corso **OCT long acting** – **Completata PRRT**
- **Sindrome controllata**
- **Tumore** radiologicamente **stabile**

4° Domanda: cosa fareste a questo punto?

1. Chirurgia primitivo +/- fegato
2. Intensificazione dell'analogo o cambio analogo
3. Discussione collegiale, con coinvolgimento di cardiologo e cardiocirurgo
4. Proseguimento SSA fino a PD senza fare altro



Management of advanced disease

Primary tumor resection may improve survival in functional well- differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver

Surgery on primary tumor or liver metastases:

- 1) low perioperative risk was predictable
- 2) risk of obstruction, bleeding or perforation
- 3) liver metastases were suitable of curative or subtotal (>90%) tumor removal.

Table 2

Prognostic impact of different variables at univariate and multivariate analysis in 139 patients with well-differentiated functioning NET and liver metastases

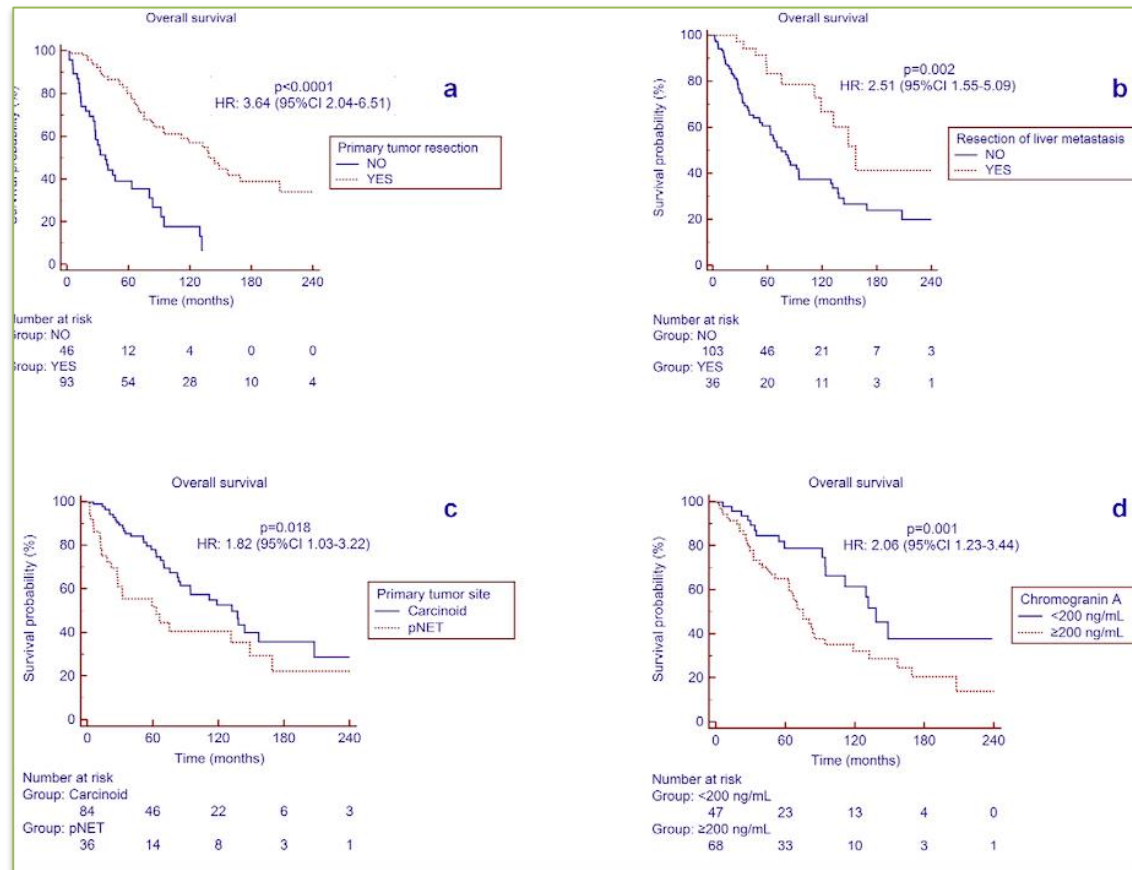
Predictor	Category	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		Hazard ratio (95% CI)	p value	Hazard ratio (95% CI)	p value
Age	≥ 55	1,37 (0,86-2,19)	0,206		
	< 55	1			
Sex	Male	1,23 (0,78-1,93)	0,376		
	Female	1			
Primary tumor site	pNET ^a	1,82(1,03-3,22)	0,018	1,17 (0,52-2,61)	0,703
	Carcinoid	1		1	
Primary tumor resection	No	3,64 (2,04-6,51)	<0,001	3,17 (1,77-5,69)	<0,001
	Yes	1		1	
Liver metastases resection	No	2,51 (1,55-5,09)	0,002	2,08 (0,99-4,39)	0,054
	Yes	1		1	
Flushing	No	1,46 (0,84-2,54)	0,129		
	Yes	1			
Diarrhea	Yes	1,91 (1,20-3,03)	0,012	0,49 (0,27-0,88)	0,016
	No	1		1	
Chromogranin-A	≥200 ng/mL	2,06 (1,23-3,44)	0,001	0,46 (0,26-0,82)	0,009
	<200 ng/mL	1		1	
Hepatic tumor load	>50% (H3)	2,21 (1,08-4,51)	0,04	2,41 (1,05-5,54)	0,03
	25-50% (H2)	1,76 (0,92-3,37)		2,4 (1,13-5,09)	
	<25% (H1)	1		1	

^apNET indicates pancreatic neuroendocrine tumors



Management of advanced disease

Primary tumor resection may improve survival in functional well- differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver



Conclusions

Primary tumor resection may improve survival in functional wd NET with liver metastases.

Escalated-dose SSAs

The current evidence indicates that escalated-dose somatostatin analogues are well-tolerated in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, with significant rates of disease control but low rates of tumour response.

Cosa fareste a questo punto?

Chirurgia primitivo
+/- fegato

5.6%

Intensificazione
dell'analogo o cambio
analogo

Discussione collegiale, con
coinvolgimento di
cardiologo e cardiocirurgo

88.9%

Proseguimento SSA fino
a PD senza fare altro

5.6%

Tumour board:
coinvolgimento di cardiologo e cardiocirurgo

5° Domanda: considerato il recupero clinico, cosa fareste a questo punto?

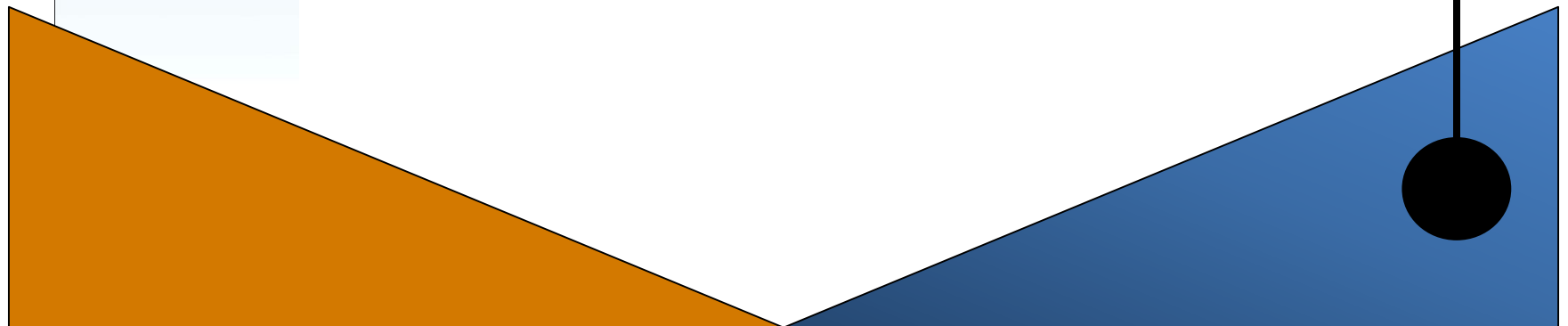
1. Cardiochirurgia
2. Valutazione per trapianto epatico
3. Potenziamento della terapia cardiologica
4. Intensificaz. terapia sistemica a scopo citoriduttivo



5-yr survival < 50%



5-yr survival > 90%



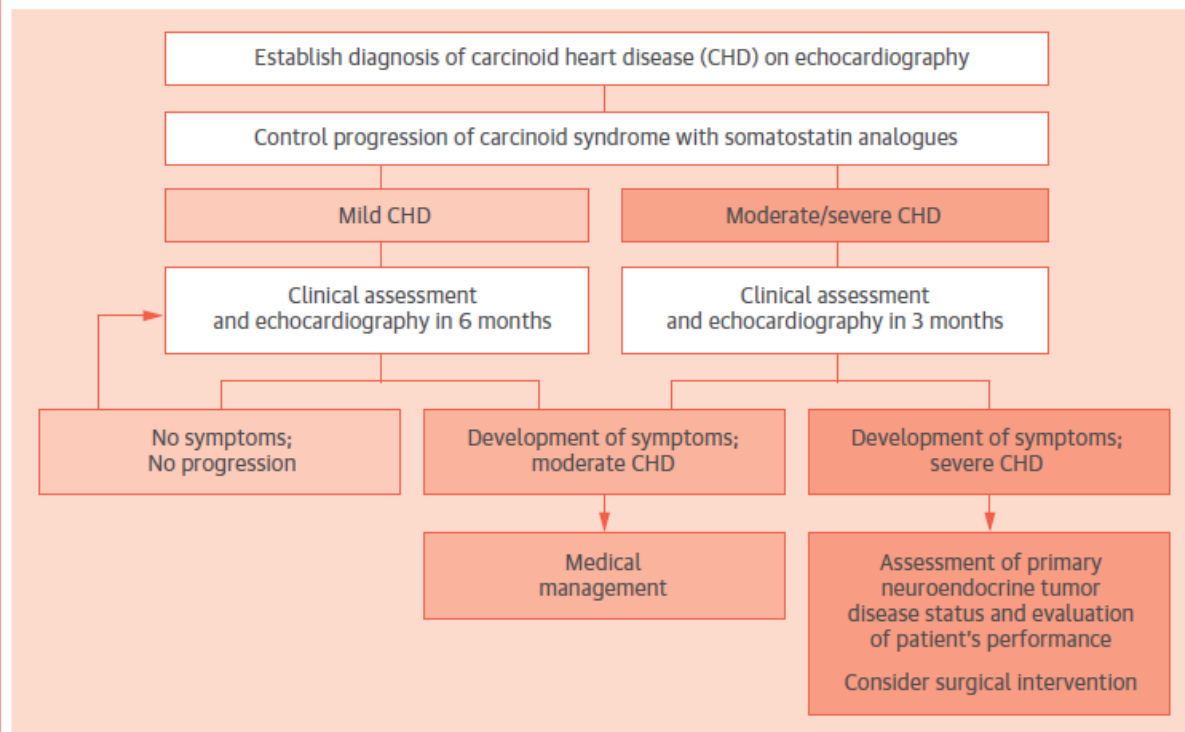
ILCA

**Reduce tumor burden and
subtract adverse
prognostic factors**



**Improve patients
outcome**

CENTRAL ILLUSTRATION Management Algorithm for Patients With CHD



Davar, J. et al. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(10):1288-304.

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2017 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION.
PUBLISHED BY ELSEVIER. ALL RIGHTS RESERVED.

VOL. 69, NO. 10, 2017
ISSN 0735-1097/\$36.00
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.030>

THE PRESENT AND FUTURE

STATE-OF-THE-ART REVIEW

Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors

An Expert Statement

Joseph Davar, MD, PhD,^a Heidi M. Connolly, MD,^b Martyn E. Caplin, BSc Hons, DM,^c Marianne Pavel, MD,^d Jerome Zacks, MD,^e Sanjeev Bhattacharyya, MBBCh, MD,^f Daniel J. Cuthbertson, BSc Hons, PhD,^g Rebecca Dobson, MBBCh Hons,^h Simona Grozinsky-Glasberg, MD,ⁱ Richard P. Steeds, MA, MD,^j Giles Dreyfus, MD,^k Patricia A. Pellikka, MD,^b Christos Toumpanakis, MD, PhD^c



Considerato il recupero clinico, cosa fareste a questo punto?

Cardiochirurgia

88.9%

Valutazione per
trapianto epatico

Potenziamento della
terapia cardiologica

5.6%

Intensificaz. terapia
sistemica a scopo
citoriduttivo

5.6%

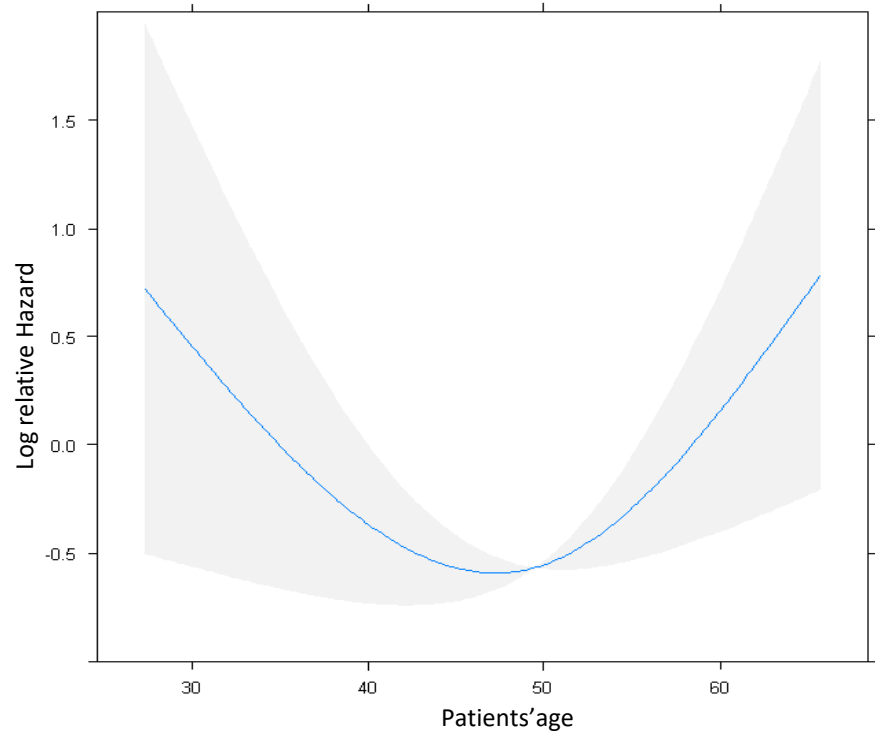
6° Domanda: a questo punto qual è la prossima terapia?

1. Chirurgia
2. Radiologia interventistica
3. Chemioterapia sistemica
4. Everolimus

Influence of patients'age

The following variables were entered:

- Year of diagnosis → $p=0.0351$
- Patients' age → $p=0.0025$**
- Primary tumor site
- T stage of the primary → $p=0.0408$
- N stage of the primary
- Primary surgery
- Syndrome
- Liver involvement
- Tumor grading WHO 2010
- Serum chromogranin → $p=0.0068$



Patients'age	HR	95% CI
42-54 years	1	
13-42 years	1.51	0.56-4.05
54-71 years	2.30	0.96-5.51

A questo punto qual è la prossima terapia?

