

# ECE 2023

13-16 May

Istanbul, Turkey

25th European Congress of Endocrinology

ece2023@endocrinology.org



## Podsumowanie sesji:

Sunday, 14 May, 10:20 - 11:50 TRT

## Advances in endocrine tumours - knowledge and clinical management

(Postępy w leczeniu guzów endokrynych – wiedza i postępowanie kliniczne)

**Marta Opalińska**

Pracownia Medycyny Nuklearnej Klinika Endokrynologii,  
Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej Szpital  
Uniwersytecki w Krakowie



### Chairs

**Judith Favier**

☆ Add to my programme

### Speakers

**Camilo Jimenez**

☆ Add to my programme

### Recent advances in therapies targeting endocrine malignancies

(Najnowsze postępy w terapiach nowotworów endokrynych)

**Maria Isabel Del Olmo Garcia**

☆ Add to my programme

### Medical Management of Complex Hormonal Syndromes in Neuroendocrine Tumors

(Postępowanie medyczne w przypadku złożonych zespołów hormonalnych w guzach neuroendokrynych)

**Ilaria Marinoni**

☆ Add to my programme

### Epigenomics of neuroendocrine tumors

(Epigenomika guzów neuroendokrynych)

**ECE 2023**  
25<sup>th</sup> European Congress  
of Endocrinology



## Recent advances in therapies targeting endocrine malignancies

10 istotnych mechanizmów stanowiących potencjalne źródło „sukcesu/przeżycia” komórek nowotworowych

**ECE 2023**  
25<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology

## Mechanizmy stanowiące podstawę dla działania leków onkologicznych

### Recruitment of inflammatory t-cells That prevent immune system recognition

Tumor necrosis:  
Immune inflammatory cells  
lead to  
angiogenesis, cell proliferation

Telomeres/telomerase  
Non-canonical TERT  
actions  
Senescence and  
crisis/cell death

Avoidance of  
apoptosis:  
TP53 mutations  
Autophagy: PI3k and  
MTOR  
activation

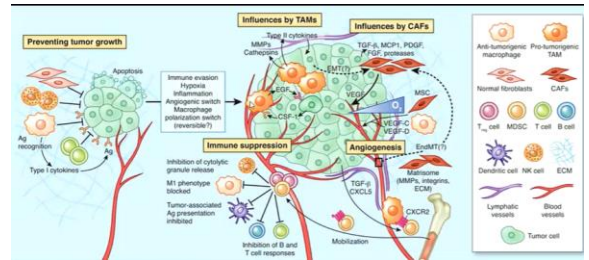
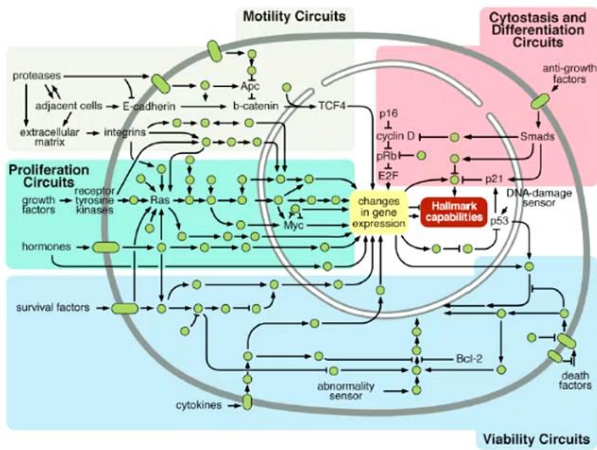
Pseudo-hypoxia:  
increased glycolysis  
Glucose transportation,  
SDHB, VHL, HIF $\alpha$ , and  
RAS

Gradation of the  
angiogenic  
switch i.e.  
SDHB, VHL  
mutated, cells  
and sporadic  
PPG

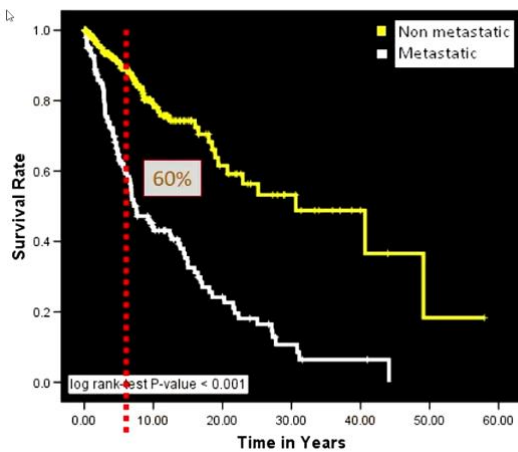
Hereditary mutant genes  
confer advantages  
to specific clones  
Epigenetic mechanisms:  
i.e. DNA methylation

**ECE 2023**  
25<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology

# Mikrośrodowisko guza i międzykomórkowe ścieżki sygnałowe – kolejne punkty uchwytu dla leków onkologicznych



# Przerzutowe paraganglioma i pheochromocytoma – możliwości leczenia systemowego



302 Volume 2  
Ex: 23334  
Sef: 1  
Weighted HD MIP No cut

DFDW 104,1 cm  
150(3)

R  
S  
I  
S

L  
S  
I  
S

No VDI  
Weighted Factor Low

3,3mm /3,3ver.sp  
04:30:27 PM  
m=0,0 M=1,2 g/ml



Znacząco różne rokowanie w guzach pierwotnych i przerzutowych

# Nowa terapia za pomocą HSA (High Specific Activity) <sup>131</sup>I MIBG

	HSA-I-131 MIBG	LSA-I-131 MIBG
Manufacturing process	From solid phase precursor (resin)	By simple isotope exchange
Specific activity of drug product	High = 92.5 MBq/ug	Low = 1.59 MBq/ug
Unlabeled MIBG in each dose	None	Large amount
Safety	No cold MIBG, low CV risks	Excess MIBG, high CV risks
Potential Efficacy	High levels of radioactivity delivered to tumor per dose	Low levels of radioactivity delivered to tumor per dose

HSA-131-I MIBG aktualnie dostępne tylko na terenie USA

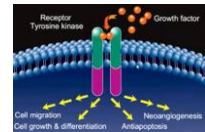
Efficacy and Safety of High-Specific-Activity <sup>131</sup>I-MIBG Therapy in Patients with Advanced Pheochromocytoma or Paraganglioma

Jimenez, Erwin, and Chasen, Cancers, 2019

David A. Pritchard, Robert B. Chao, Richard B. Nuss, Joseph S. D'Amico, Stephanie Portino, Liza Schatz, Luis Rodriguez, John N. Sica, Miguel F. Pinedo, Jessica Jones, Thomas Auer, Tom Loh, Theresa White, Nancy Scahill, Stuart Apple, Vincent A. D'Elia, Saad Mahmood, Victor Wang, and Candace Isomayrova



# Inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI)

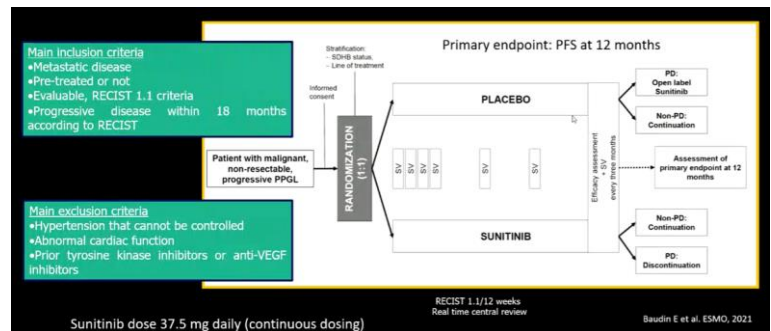


**First International Randomized Study in Malignant Progressive Pheochromocytoma and Paragangliomas (FIRSTMAPPP): an academic double blind phase II trial assessing Sunitinib antitumor efficacy**

Baudin E, Goichot B, Berutti A, Hadoux J, Moalla S, Laboureau S, Svenja Nötling, de la Fouchardiere C, Strasburger C, Timo Deutschbein, Zovato S, Amar L, Tabarin A, Niccoli P, Timmers H, Faggiano AJ, Beuschlein F, Attard M, Texier M, Fassnacht M; for the ENDOCAN-COMETE and ENSAT networks.

Sunitinib	N	%
No progression at one year	14	35.90
Progression or death at one year	25	64.10

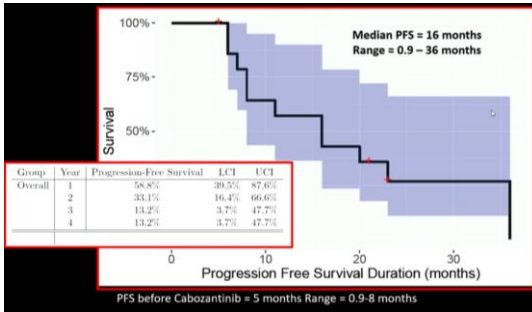
Baudin E et al. ESMO, 2021



# Cabozantinib w przerzutowych PPGL – wstępne zachęcające wyniki

Phase 2 Clinical Trial with Cabozantinib for Patients with Progressive Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma  
The Natalie Trial

Jimenez C, Habra MA, Waguespack S, Tamsen G, Cruz-Goldberg D, Potter C, Bassett R, Campbell M, Varguese J, Lu Y



• Primary Objective:  
To estimate best overall response rate by RECIST 1.1 in patients with measurable and progressive disease

- Secondary Objectives:
1. Progression free survival
  2. Blood pressure control
  3. Tumor markers
  4. Safety
  5. Quality of life
  6. To correlate both c-MET expression as well as MET amplification with overall prognosis and responsiveness to cabozantinib

Dose of Cabozantinib: 60 mg daily with dose titration down to 40 or 20 mg daily depending on patients tolerability

depending on patients tolerability



# Immunoterapia - wstępne wyniki (raczej niezadawalające)

## Phase 2 Trial with Pembrolizumab

- Primary endpoint:
- IV administration of single agent Pembrolizumab to subjects with a given PD-L1 positive advanced tumor type will result in a non-progression rate (NPR) at 27 weeks (9 cycles) greater than 20% based on RECIST 1.1 criteria.

The median survival duration was 19 months (95% CI = 9.9—not reached) (Figure 4).

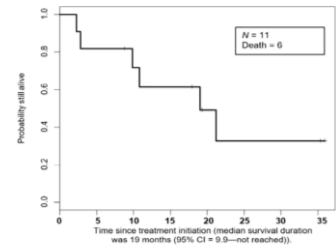


Figure 4. Kaplan-Meier curve of overall survival duration in patients treated with pembrolizumab.

Table 3. Correlations between PDL-1 H-score, TILs, radiographic response, and survivorship in MPPGs.

Patient	NPR at 27 Weeks (Met or No Met)	PDL-1 H-Score	TILs	Best IrRECIST Response *	Alive at Last Follow-Up
1	Met	75	1	SD (-13%)	Yes
2	Met	N/A	N/A	SD (-11%)	Yes
3	no Met	0	2	-	No
4	no Met	0	2	-	No
5	Met	0	0	SD <sup>b</sup>	No
6	no Met	0	0	- <sup>c</sup>	No
7	no Met	35	1	-	Yes
8	no Met	N/A	N/A	-	No
9	Met	0	3	PR (-37%)	Yes
10	no Met	0	3	-	No
11	Not evaluable	73	1	-	Yes

PDL-1 H, programmed cell death ligand-1; TIL, tumor-infiltrating lymphocyte; MPPG, metastatic pheochromocytoma and paraganglioma; NPR, non-progression rate; Met, patients achieve the primary endpoint; No met, patients did not achieve the primary endpoint; IrRECIST, immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD, stable disease; N/A, not available; PR, partial response. \* in patients who met the primary endpoint. <sup>b</sup> clinical progression, <sup>c</sup> unconfirmed PR (<5%).

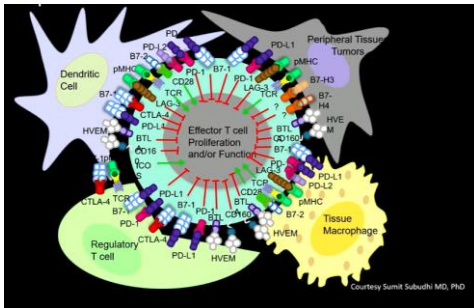
Jimenez et al, Cancers, 2020



## Inne aktualnie toczące się badania

Immune Vaccines and the Gut Microbiome

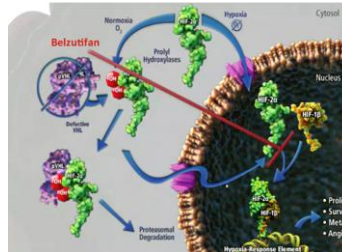
The Spencer Trial



Mechanizmy biorące udział w odpowiedzi immunologicznej

A Phase 2 Open Label Study of Belzutifan Monotherapy in Patients with Advanced Metastatic Pheochromocytomas and Paragangliomas

Jimenez C, Hadoux J, del Rivero J, Das S, Iliopoulos O, Sultanbaev A, Artamonova E, Jonasch E, Pacak K, Wang W, Jin F, Naik GS, Capdevila J



Inhibitory czynniki indukowanych hipoksją

**ECE 2023**  
25<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology

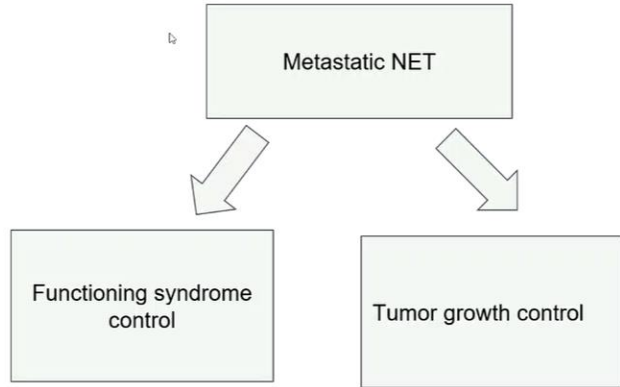
## Medical Management of Complex Hormonal Syndromes in Neuroendocrine Tumors



**ECE 2023**  
25<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology

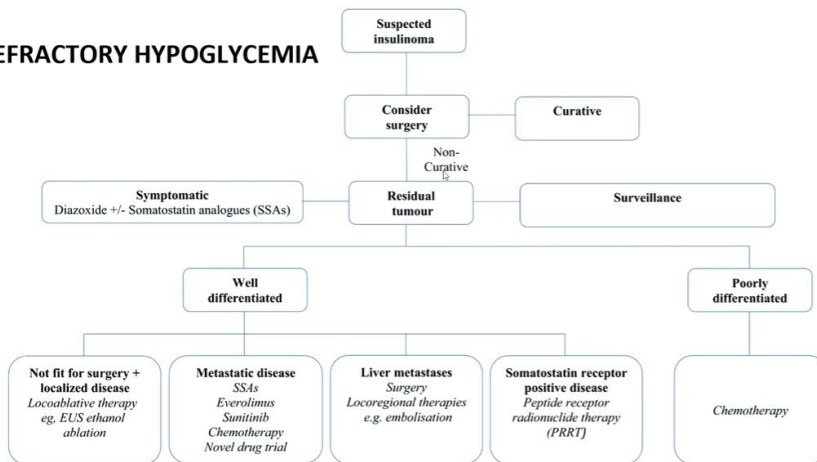
# AGENDA

- ✓ Introduction
- ✓ Insulinoma
- ✓ Carcinoid syndrome
- ✓ VIPoma
- ✓ Take-home messages
- ✓ Conclusions



## Insulinoma

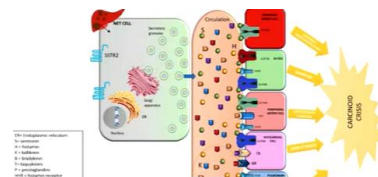
### REFRACTORY HYPOGLYCEMIA



Brown E, Warkin D, Evans J, Yip V, Cuthbertson DJ. Multidisciplinary management of refractory insulinomas. Clin Endocrinol (Oxf). 2018 May;88(5):615-624.  
 Falconi M, Eriksson B, Kalra S, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non functional pancreatic neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology. 2016;103:153-171.

## Zespół rakowiaka

- Zespół rakowiaka (CS) najczęstsze powikłanie hormonalne towarzyszące nowotworom neuroendokrynnym (NEN)
- Charakteryzuje się przewlekłą biegunką i/lub zaczerwienieniem (flush) w przypadku podwyższonego ogólnoustrojowego poziomu serotoniny lub jej metabolitu kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA)
- Występuje głównie u pacjentów z dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi (NET) pochodzenia jelitowego, a następnie NET płuc i żadko u pacjentów z NET trzustki, jajnika, grasicy lub nieznanego pochodzenia (UKO)
- Obniża istotnie jakość życia (QoL), która jest niższa w porównaniu do pacjentów bez CS lub innych rodzajów raka
- Może powodować rakowiakową chorobę serca (CHD) objawiającą się głównie niedomykalnością/stenozą prawostronnych zastawek serca i ostatecznie prowadzącym do niewydolności prawego serca



Del Olmo-García MI, Muros MA, López-de-la-Torre M, Agudelo M, Bello P, Soriano JM, Merino-Torres JF. Prevention and Management of Hormonal Crisis during Theragnosis with LU-DOTA-TATE in Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Approach Proposal. J Clin Med. 2020 Jul 12;9(7):2203. Grotzinsky-Glasberg S. J Neuroendocrinol. 2022 Jul; 34(7)

**ECE 2023**  
25<sup>th</sup> European Congress  
of Endocrinology

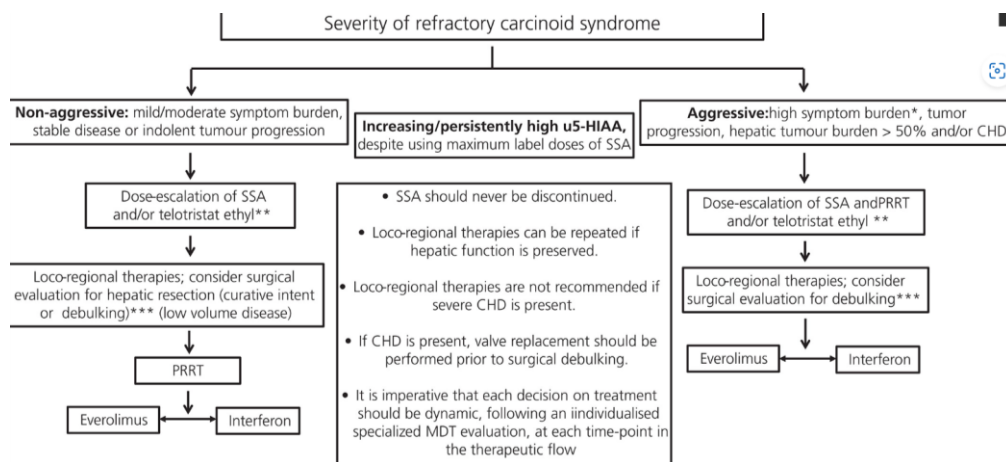
## Oporny zespół rakowiaka (RCS)

- RCS nawracające lub utrzymujące się objawy CS oraz rosnące lub utrzymujące się wysokie stężenia u5-HIAA pomimo stosowania maksymalnych dawek SSA
- RCS można podzielić na nieagresywne lub agresywne, w oparciu o obciążenie objawami (odpowiednio < lub  $\geq$  4biegunek/dzień i/lub < lub  $\geq$  5 epizodów zaczerwienienia/dzień)
- W ocenie pacjent należy uwzględnić stabilność choroby (stabilna lub postępująca), obciążeniem wątroby (< lub  $\geq$  50% zajęcia wątroby) i/lub obecnością CHD

**ECE 2023**  
25<sup>th</sup> European Congress  
of Endocrinology



## Postępowanie w RCS



Journal of Neuroendocrinology

CLINICAL GUIDELINE | Open Access | © | © | ©  
European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance  
Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease

**ECE 2023**  
25<sup>th</sup> European Congress  
of Endocrinology

## Kryza w przebiegu zespołu rakowiaka

- Kryza rakowiakowa jest potencjalnie zagrażającym życiu powikłaniem niekontrolowanego CS spowodowanym nagłym uwolnieniem dużej ilości serotoniny i innych substancji wazoaktywnych z pacjenta z NET, szczególnie z opornym na leczenie CS
- Może wystąpić spontanicznie, ale częściej w wyniku biopsji guza, manipulacji chirurgicznej, stosowania leków sympatykomimetycznych, znieczulenia lub różnych terapii cytolytycznych (embolizacja wątroby), a czasami w przebiegu terapii radioizotopowej (PRRT)
- Charakteryzuje się nagłym zaczerwienieniem, poważnymi skokami ciśnienia krwi z niestabilnością hemodynamiczną, obfitą biegunką i skurczem oskrzeli ze świszczącym oddechem

**ECE 2023**  
25<sup>th</sup> European Congress  
of Endocrinology

## Postępowanie w kryzie w przebiegu zespołu rakowiaka

### Profilaktyka:

- podawanie oktreotydu o krótkim czasie działania przed zabiegami inwazyjnymi i w ich trakcie, a następnie zmniejszanie jego dawki lub podawanie ciągłego wlewu, gdy rozważane są poważne zabiegi chirurgiczne/lokoregionalne lub gdy współistnieje CHD
- Proponujemy podawanie oktreotydu s.c. w dawce 100-500 µg co 6-8 h lub oktreotydu i.v. w dawce początkowej 50 µg h-1, zwiększanej w razie potrzeby do 100-200 µg h-1, 12 h przed zabiegiem i przed znieczuleniem, w sposób ciągły przez cały czas trwania zabiegu i po zabiegu, aż do uzyskania stabilnego stanu klinicznego pacjenta. W przypadku pacjentów rozpoczynających PRRT i stosujących krótko działające SSA, należy je kontynuować do 8-24 h przed podaniem i ponownie rozpocząć 8-24 h po PRRT

### Leczenie:

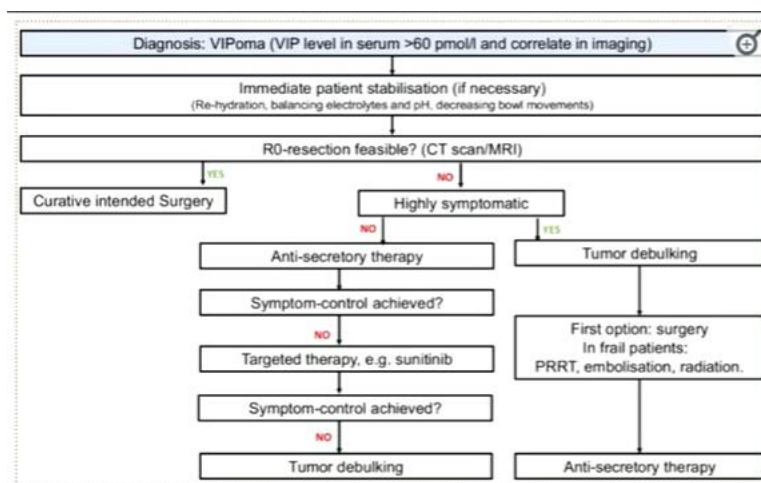
- Pomimo środków profilaktycznych, kryza rakowiakowej nie można całkowicie zapobiec i wymaga ona szybkiego rozpoznania i agresywnego leczenia, w tym płynów dożylnych, kortykosteroidów i wazopresorów
- Dwa główne cele leczenia to agresywne zmniejszenie wydzielania hormonów oraz leczenie CHD i RHF, jeśli występują
- Leki sympatykomimetyczne mogą wywoływać uwalnianie hormonów przez guz, paradoksalnie prowadząc do wstrząsu i powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów z CS. Jednakże, jeśli pacjent z CS musi otrzymywać sympatykomimetyki (np. na oddziale intensywnej terapii we wstrząsie hipowolemicznym lub septycznym), zaleca się jednoczesny wlew oktreotydu i.v., selektywny alfa1-agonista fenylefryny i wazopresyna są preferowanymi wazopresorami

Journal of Neuroendocrinology

CLINICAL GUIDELINE | Open Access | © | European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease

**ECE 2023**  
25<sup>th</sup> European Congress  
of Endocrinology

## VIPoma



Brugel M, Walter T, Golchot B, Smith D, Lepage C, Do Cao C, Hautefeuille V, Rebours V, Cadot G, de Mestier L; Groupe d'Étude des Tumeurs Endocrines (GTE). Efficacy of treatments for VIPoma: A GTE multicentric series. *Pancreatology*. 2021 Dec;21(8):1531-1539.

Azzian A, König A, Ghadimi M. Treatment options of metastatic and nonmetastatic VIPoma: a review. *Langenbecks Arch Surg*. 2022 Nov;407(7):2629-2636.

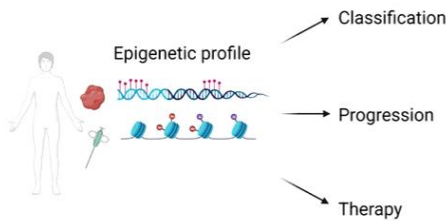
- ✓ Brak badań klinicznych i wytycznych dotyczących postępowania – najważniejsze **ustabilizowanie stanu pacjenta i wyrównanie poziomu kalemii**
- ✓ Podstawę leczenia stanowią **SSA** ale ich efektywność jest zazwyczaj **krótkotrwała**
- ✓ Spośród terapii celowanych **Sunitynib** wydaje się najskuteczniejszy

**ECE 2023**  
25<sup>th</sup> European Congress  
of Endocrinology

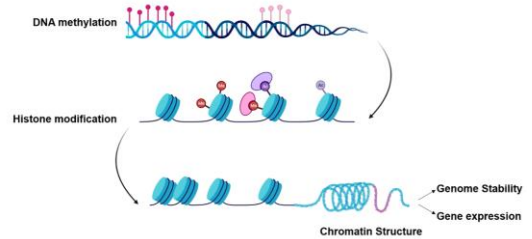


# Epigenomics of neuroendocrine tumours

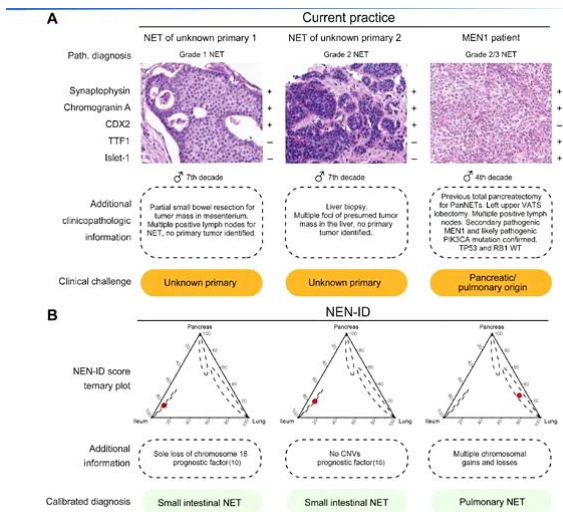
W czym mogą nam pomóc badania epigenomiczne?



## Epigenom



## Klasyfikacja guzów

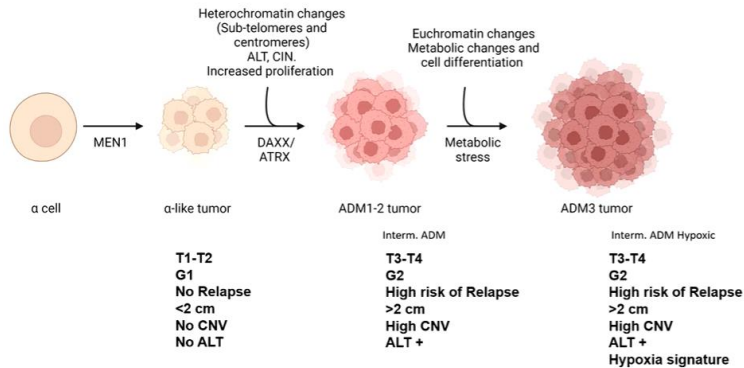


- Profil metylacji DNA może umożliwić rozróżnienie guzów pochodzących z różnych tkanek - lokalizacja ogniska pierwotnego



Hackeng et al. 2021

## 2-stopniowa progresja niewydzielającego PanNET pochodzącego z komórek alfa

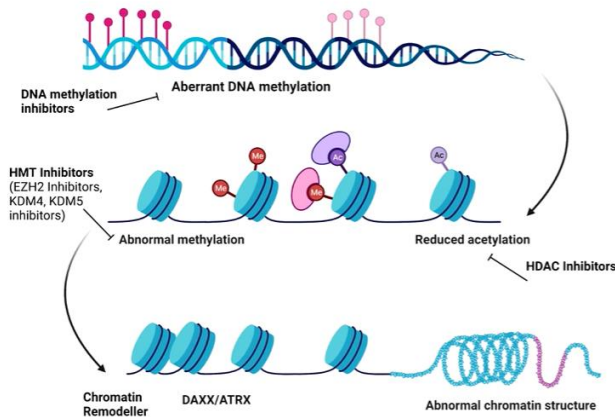


- Pomóc przewidzieć szybkości progresji choroby

(Di Domenico under review)

**ECE 2023**  
25<sup>th</sup> European Congress  
of Endocrinology

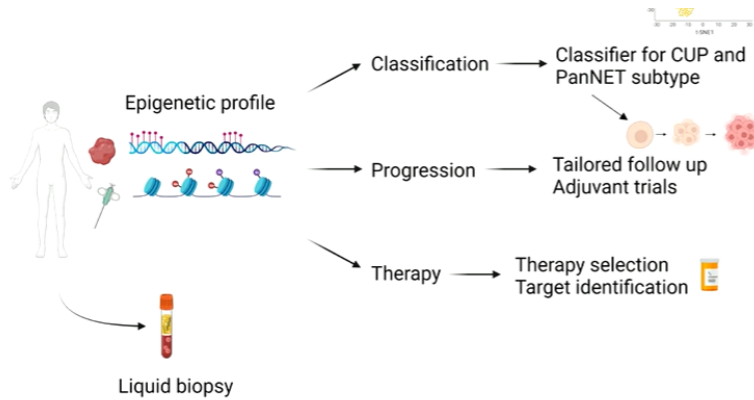
## Przewidywanie odpowiedzi na leczenie



- Pomóc przewidzieć odpowiedź na leczenie
- Pomóc dobrać odpowiednie leczenie
- ✓ Zmiany epigenetyczne są odwracalne – teoretycznie możemy je odwrócić
- ✓ Najbardziej obiecujące wydają się być inhibitory metylacji DNA

**ECE 2023**  
25<sup>th</sup> European Congress  
of Endocrinology

## Epigentetyka – kierunki rozwoju



**ECE 2023**  
25<sup>th</sup> European Congress  
of Endocrinology

• Dziękuję

**ECE 2023**  
25<sup>th</sup> European Congress  
of Endocrinology