

Nuevos tratamientos en los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

MARÍA AUSENCIA TOMÉ^a, IGNACIO DURÁN^b, RAMÓN SALAZAR^c
Y JOSÉ ÁNGEL DÍAZ^d

^aServicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. CHUS. Santiago de Compostela. La Coruña. España.

^bServicio de Oncología Médica. Princess Margaret Hospital. Toronto. Canadá.

^cServicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. Barcelona. España.

^dServicio de Endocrinología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

NEW TREATMENTS IN GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

Treatment with radiolabeled somatostatin analogs is a novel therapy in patients with inoperable gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors or metastatic disease. Coupling of distinct isotopes to somatostatin analogs allows the complex to bind to somatostatin receptors present in the cell surface of many of these tumors. Radionucleotide therapy reduces the tumoral mass with the aim of slowing disease progression and has varying results depending on the type of isotope and the doses used. The secondary effects of this treatment include hematological, hepatic and renal alterations.

The response of these tumors to conventional chemotherapy is limited. The development of studies with antiangiogenic drugs, epidermic growth factor receptor inhibitors, and mTOR inhibitors probably represents a significant advance in the treatment of neuroendocrine tumors.

Key words: Somatostatin analogs. Radionuclide. Angiogenesis. Epidermal growth factor.

El tratamiento con análogos de somatostatina radiomarcados es una nueva opción de tratamiento en los pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos inoperables o con enfermedad metastásica. El acoplamiento de distintos isótopos a los análogos de somatostatina permite la unión del complejo a los receptores de somatostatina presentes en la superficie celular de muchos de estos tumores. El tratamiento con radionúclidos persigue la disminución de la masa tumoral con el fin de detener la progresión de la enfermedad, con diversos resultados en función del tipo de isótopo y las dosis utilizadas. Los efectos secundarios de dicho tratamiento incluyen alteraciones hematológicas, hepáticas y renales.

La respuesta de estos tumores al tratamiento con quimioterapia convencional es limitada. El desarrollo de estudios con fármacos antiangiogénicos, inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico e inhibidores de mTOR probablemente suponga un gran avance en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos.

Palabras clave: Análogos de somatostatina. Radionúclido. Angiogenesis. Factor de crecimiento epidérmico.

ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA, RADIONÚCLIDOS Y TRATAMIENTO PÉPTIDO RADIORRECEPTOR

Los análogos de somatostatina radiomarcados son utilizados en la actualidad para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP) con receptores positivos para somatostatina (SS). Se administran como complejos conjugados: un quelante que une el análogo de la SS (octreótida o octreotato) a un radionúclido. La molécula (quelante) permite la unión estable entre el análogo de SS y el radionúclido. El principio básico de la terapia péptido-radioreceptor (PRRT: *peptidorreceptor radionuclide therapy*) dirigida al tumor diana es la administración sistémica del conjugado que, a su vez, se une a los receptores de la SS que se expresan en la superficie de las células tumorales, seguido de una internalización del complejo péptido-radionúclido. Éste emite radiaciones que pueden dañar el ADN y producir en consecuencia la muerte celular^{1,2}.

Tratamiento con radionúclidos

Un grupo de isótopos radiactivos de la familia de los lantánidos (tabla periódica) se han elegido para su uso. Se trata de los radionúclidos indio

Correspondencia: Dra. M.A. Tomé Martínez de Retuerto.
Castelo, s/n. 15229 Ames. La Coruña. España.
Correo electrónico: sontara@usc.es

TABLA 1. Características físicas de los radionúclidos usados en el tratamiento con radionúclidos péptido-receptor

Radionúclidos	Partícula emitida	Partícula de energía (M keV)	Rango de penetración máxima en el tejido (~ n.º de células ^a)	Vida media (días)
Indio (¹¹¹ In)	Electrones Auger γ -radiación	3 y 19 keV 171 y 245 keV	10 μ m (< 1)	2,8
Itrio (⁹⁰ Y)	β -radiación	935 keV	12 mm (~ 600)	2,7
Lutecio (¹⁷⁷ Lu)	β -radiación γ -radiación	130 keV 113 y 208 keV	2 mm (~ 100)	6,7

^aN.º de células según el promedio del tamaño de las células del tumor de 20 μ m.
Tomada de Teunissen et al. Best Pract Res. 2005.

TABLA 2. Tratamiento con ¹¹¹In-octreótida en pacientes con TEGEP

Autores	Número de pacientes	PD antes del tratamiento	Dosis acumulativa (GBq) de ¹¹¹ In-octreótida	PR	MR ^a	SD	PD
Valkema et al ¹⁵	26	24/26 (92%) clínica o basada en la imagen	4,7-160	0	2 (8%)	15 (58%)	9 (35%)
Anthony et al ¹⁶	26	100% clínica o basada en la imagen	6,7-46,6	2 (8%)	N/I	21 (81%)	3 (11%)
Buscombe et al ¹⁷	12	100% bioquímica o basada en la imagen	3,1-36,6	2 (17%)	N/I	7 (58%)	3 (25%)

Criterios de respuesta tumoral: PR (remisión parcial) > 50% de reducción tamaño tumor; MR (remisión menor); SD (enfermedad estable) \pm 25% de reducción o incremento del tamaño del tumor; PD (enfermedad progresiva) > 25% de incremento tamaño tumor. N/I: no indicado.

^aModificada de los criterios de SWOG, que incluyen MR (remisión menor) entre el 25 y el 50% de reducción del tamaño del tumor.
Tomada de Teunissen et al. Best Pract Res. 2005.

(¹¹¹In), itrio (⁹⁰Y) y lutecio (¹⁷⁷Lu) utilizados en la última década en varios ensayos clínicos (tabla 1). Las diferencias entre ellos se basan en el tipo de partículas radiactivas emitidas, la energía por partícula y la capacidad de penetración en el tejido diana.

El indio acoplado al D-Phe-octreótida por medio del DTPA [¹¹¹In-DTPA⁰] octreótida; ¹¹¹In-octreótida] fue el primer ensayo clínico en pacientes con TEGEP. El indio emite radiaciones gamma, electrones Auger y electrones de conversión con un rango medio-corto de penetración en el tejido³. Los estudios in vitro llevados a cabo con análogos de SS radiomarcados (PRRT) con ¹¹¹In-DTPA-octreótida han demostrado que el efecto terapéutico era debido a la internalización, lo cual permite a los electrones Auger alcanzar el núcleo y conseguir la respuesta tumoral⁵. Para incrementar la eficacia del tratamiento se realizaron ensayos clínicos con radionúclidos que emiten partículas beta como el ⁹⁰Y y ¹⁷⁷Lu, que presentan mayor potencia terapéutica, ya que el rango de las partículas emitidas excede el diámetro de la célula, lo que, además, permite radiar las células vecinas^{6,7}.

El tamaño del tumor o las metástasis pueden ser factores importantes en la respuesta al tratamiento con los distintos radionúclidos. Estudios con ratas Lewis con múltiples tumores pancreáticos CA20948 de distintos tamaños mostraron que los tumores de pequeño tamaño (< 1cm²) respondían mejor al tratamiento con ¹⁷⁷Lu-DOTATE y que los tumores de mayor tamaño (3,9 cm²) respondían mejor al tratamiento con ⁹⁰Y-DOTATOC^{8,9}.

La afinidad por los distintos subtipos de receptores de SS difiere con los distintos isótopos utilizados¹⁰⁻¹². Pequeños cambios en el núcleo, en el quelante o en el péptido modifican las propiedades de unión del análogo de SS con el receptor. El análogo [⁹⁰Y-DOTA⁰,Tyr³] octreotato presenta mayor afinidad por el subtipo SSTR2^{13,14}.

Estudios clínicos con radionúclidos

[¹¹¹In-DTPA⁰] octreótida

Fue el primer análogo de SS radiomarcado utilizado a altas dosis en el tratamiento de pacientes con TEGEP en estadios avanzados de la enfermedad. En 3 estudios que utilizaron dicho tratamiento en TEGEP con receptores de SS positivos y con distintas dosis acumulativas del isótopo

se consiguieron un 8-17% de remisiones parciales (definidas como una reducción entre el 25-50% de la masa tumoral) y un 58-81% de estabilización de la enfermedad¹⁵⁻¹⁷ (tabla 2).

[⁹⁰Y-DOTA⁰,Tyr³] octreótida, [⁹⁰Y-DOTA] lanreótida y [⁹⁰Y-DOTA⁰,Tyr³] octreotato

Los primeros estudios con ⁹⁰Y-DOTATOC en pacientes con TEGEP consiguieron 2 remisiones parciales y 6 estabilizaciones de la enfermedad¹⁸. En un estudio posterior con 35 pacientes manteniendo la misma dosis acumulativa de 7,4 MBq/m², pero con menor número de tratamientos, se obtuvieron un 34% de respuestas parciales sin aumentar el número de efectos adversos¹⁹. La experiencia del grupo de Milán que acumula un mayor número de casos con diversos tumores (141 pacientes), utilizando el mismo compuesto obtienen un 26% de respuestas parciales o completas, con mayor éxito en los pacientes que se encontraban en fase de progresión de la enfermedad²⁰⁻²². En otro estudio multicéntrico que reúne a 60 pacientes con TEGEP tratados con dosis escalonadas o únicas de ⁹⁰Y-DOTATOC, se objetivaron el 20% de remisiones parciales y el 61% de estabilizaciones de la enfermedad²³.

En el estudio multicéntrico europeo (MAURITIUS) se utilizó el [⁹⁰Y-DOTA] lanreótido en 39 pacientes con TEGEP. El 20% de los pacientes mostraron remisión parcial y un 44% estabilización de la enfermedad²⁴.

Los primeros resultados reportados por Baun et al utilizando [⁹⁰Y-DOTA⁰,Tyr³] octreotato y [⁹⁰Y-DOTATATE] en 75 pacientes obtienen un 37% de remisiones parciales y el 52% de estabilización de la enfermedad²⁵.

Los últimos datos publicados por Valkema et al²⁶ en 58 pacientes con TEGEP inoperables o con enfermedad metastásica tratados con [⁹⁰Y-DOTA⁰,Tyr³] octreotato muestran que un 57% de estos pacientes experimenta algún grado de mejoría pasando de progresión de la enfermedad a estable, y de estable a remisión menor.

En conclusión, los diferentes estudios que utilizan ⁹⁰Y como radionúclido obtienen unos resultados próximos al 40% en términos de remisión parcial, lo que indica que existe una mejoría del efecto terapéutico comparado con los estudios llevados a cabo con octreótida marcado con ¹¹¹In.

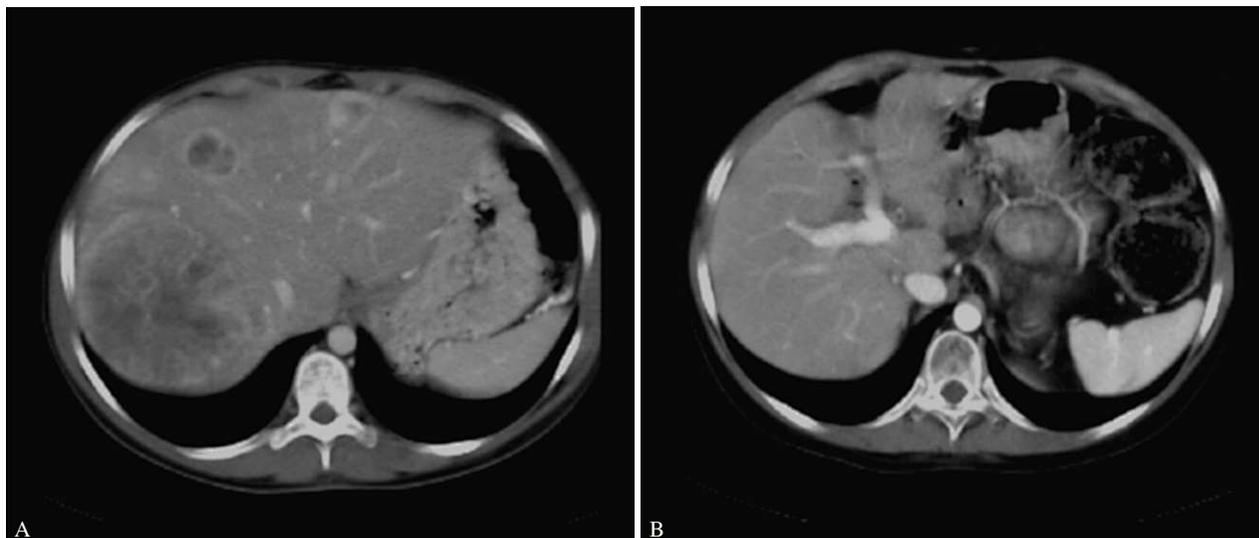


Fig. 1. Tomografía computarizada abdominal antes y después del trasplante hepático. Metástasis hepáticas de gastrinoma maligno.

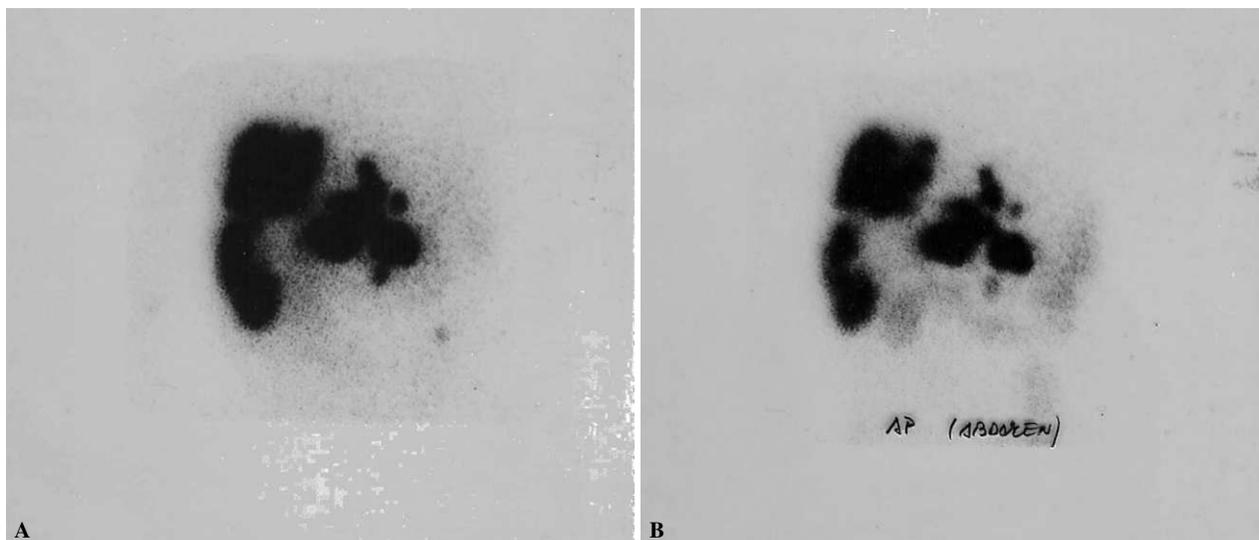


Fig. 2. Octreoscán antes del trasplante hepático. Metástasis hepáticas y locorregionales de gastrinoma maligno.

[¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³] octreotato

Los primeros datos aplicando [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³] octreotato fueron publicados por Kwekkenboom et al²⁷. Utilizando dosis escalonadas en intervalos de 6-9 semanas en 35 pacientes con TEGEP se objetivó remisión completa en el 3% de los pacientes, remisión parcial en el 35%, estabilización de la enfermedad en un 41% y progresión en el 21%.

Posteriormente, el mismo autor²⁸ describe los resultados de 131 pacientes con TEGEP inoperables o metastáticos, con similares resultados (2% remisión completa, 26% remisión parcial, 19% disminución de tamaño tumoral, 35% estabilización y 18% progresión). Los pacientes con mejores respuestas fueron los que tenían mayor captación del isótopo en la gammagrafía y menor número de metástasis antes del tratamiento (figs. 1-4).

En conclusión, los tratamientos con análogos de somatostatina marcados con ⁹⁰Y y ¹⁷⁷Lu han demostrado ser eficaces

en lograr la disminución del tamaño tumoral. Hasta la actualidad los estudios llevados a cabo difieren en sus protocolos, dosis administradas, criterios de valoración de la respuesta y por tanto son poco comparables. En el futuro es necesario desarrollar ensayos controlados y aleatorizados para poder definir qué dosis, con qué intervalos y qué tipo de radiofármaco es el más eficaz para cada tipo de tumor y su grado de extensión (tabla 3).

Efectos adversos del tratamiento con radionúclidos

Los efectos secundarios inmediatos incluyen náuseas, vómitos y dolor abdominal, controlables con analgésicos y antieméticos. Los efectos más graves y menos frecuentes, relacionados con la radiotoxicidad, incluyen alteraciones hematológicas, hepáticas y renales (tabla 4).

Los efectos secundarios más graves sobre el sistema hematopoyético se observaron en pacientes tratados con ¹¹¹In.

TABLA 3. Tratamiento con análogos de la somatostatina marcados con ^{90}Y y ^{177}Lu en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Autores	Pacientes, n.º	PD basal	CR	PR	MR	SD	PD	CR + PR
<i>^{90}Y-DOTA⁰, Tyr octreótida</i>								
Otte et al ¹⁸	16	N/I	0	1 (6%)	N/I	14 (88%)	1 (6%)	1/16 (6%)
Waldherr et al ¹⁹	37	34/37 (84%)	1 (3%)	9 (24%)	N/I	23 (62%)	4 (11%)	10/37 (27%)
Waldherr et al ¹⁹	37	37/37 (100%)	1 (3%)	7 (19%)	N/I	6 (70%)	3 (8%)	8/37 (22%)
Waldherr et al ¹⁹	35	35/35 (100%)	2 (6%)	10 (29%)	N/I	19 (54%)	4 (11%)	12/35 (34%)
Bodei et al ²²	21	N/I	0	6 (29%)	N/I	11 (52%)	4 (19%)	6/21 (29%)
Valkema et al ²³	54	41/54 (76%)	0	4 (7%)	7 (13%)	33 (61%)	10 (19%)	4/54 (7%)
<i>^{90}Y-DOTA⁰, lanreótido</i>								
Virgolini et al ²⁴	39	39/39 (100%)	0	0	8 (20%)	17 (44%)	14 (36%)	0/39 (0%)
<i>^{90}Y-DOTA⁰Tyr octreotato</i>								
Baum et al ²⁵	75	67/75 (89%)	0	28 (37%)	N/I	39 (52%)	8 (11%)	28/75 (37%)
<i>^{177}Lu-DOTA⁰, Tyr octreotato</i>								
Kwekkeboom et al ²⁷	76	29/76 (38%)	1 (1%)	22 (29%)	9 (12%)	30 (39%)	14 (14%)	23/76 (30%)

N/I: no indicado

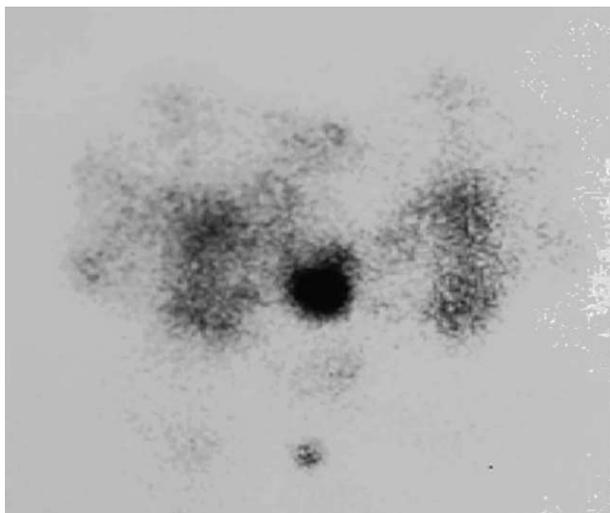
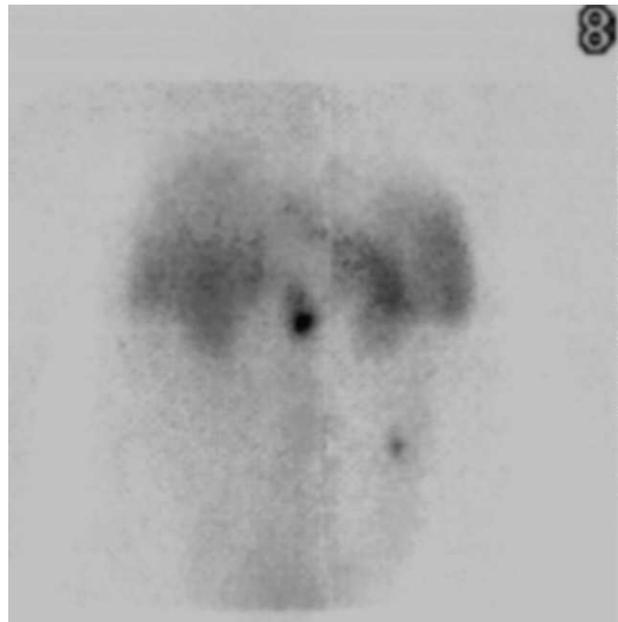
Criterios de respuesta del tumor (SWOG): CR: remisión completa; PR: remisión parcial (> 50% de reducción de masa tumor); MR: remisión menor; SD: enfermedad estable (\pm 25% reducción o incremento de masa tumor); PD: enfermedad progresiva (> 25% incremento de tamaño del tumor).

Fig. 3. Octreoscán postrasplante hepático. Área de captación en localización primaria de gastrinoma maligno.

Fig. 4. Octreoscán postratamiento con ^{177}Lu -octreotato (4 dosis) (resto tumoral de gastrinoma maligno).

Un paciente desarrolló una leucemia mielodíe aguda y 3 síndromes mielodisplásicos. Todos los pacientes habían recibido dosis acumulativas mayores de 100 mCi²⁴. En los estudios que han utilizado ^{90}Y o ^{177}Lu los efectos adversos hematológicos fueron leves y reversibles. Sólo dos pacientes (uno con ^{90}Y y otro con ^{177}Lu) desarrollaron un síndrome mielodisplásico.

Los análogos de SS quelados son eliminados principalmente por vía renal. El uso del indio-DTPA octreótida para el diagnóstico es seguro y no afecta la función renal. Los primeros informes de efectos secundarios agudos sobre el riñón aparecieron tras el tratamiento con ^{90}Y -DODATOC²⁹. No se encontró toxicidad renal en los pacientes tratados con [^{111}In -DTPA⁰] octreótida. Las diferencias entre ^{111}In y ^{90}Y pueden explicarse por el rango de partículas emitidas de radiación (10 frente a 12 mm, respectivamente). Ésta puede ser la razón por la que con el tratamiento con ^{177}Lu -DOTATATE en sólo un paciente entre 201 presentó fallo renal. Aparte de la dosis total de radiación, factores como el volumen de la dosis, la tasa de fraccionamiento, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la edad del paciente se han relacionado con la toxicidad renal de dichos tratamientos^{28,29}. Con el fin de reducir la

captación renal de radiactividad se usa una solución de aminoácidos que son coadministrados con el tratamiento, principalmente L-lisina y L-arginina. Esto induce una disminución de la captación renal del 20-47%. Dosis altas de aminoácidos son más efectivas pero provocan náuseas y vómitos, y la L-lisina induce hiperpotasemia³⁰⁻³².

Es muy probable que el tratamiento con radionúclidos pueda inducir daño hepático por la propia radiación, pero es difícil de distinguir de las alteraciones de la función hepática en muchos de los pacientes que presentan metástasis hepáticas antes del tratamiento. Se han descrito empeoramientos de las pruebas de función hepática con los diversos radionúclidos utilizados, con diversos grados de toxicidad (grados 3 y 4 fundamentalmente)³³. En la mayoría de los casos dichas alteraciones fueron transitorias. Un paciente tratado con ^{177}Lu presentó fallo hepático agudo y muerte 3 semanas después del tratamiento.

TABLA 4. Pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP) y no TEGEP tratados con diferentes radiofármacos

Autor	Radioligando	Casos	Plaquetas (%)	Hb (%)	Leucocitosis (%)	Otras toxicidad
Valkema et al ¹⁵	[¹¹¹ In-DTPA] octreótida	50	10	15	2	3 LMA/SM
Anthony et al ¹⁶	[¹¹¹ In-DTPA] octreótida	27	7	11	7	3 hígado 1 renal
Bodei et al ²²	[⁹⁰ Y-DOTA,Tyr ³] octreótida	40	7	3	7	
Otte et al ¹⁸	[⁹⁰ Y-DOTA,Tyr ³] octreótida	29	3	7	0	4 renal ^a
Waldherr et al ¹⁹	[⁹⁰ Y-DOTA,Tyr ³] octreótida	39	0	3	0	1 renal
Valkema et al ²⁶	[⁹⁰ Y-DOTA,Tyr ³] octreótida	60	12	8	13	1 SM1 1 hígado 1 renal
Kwekkeboom et al ²⁷	[¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ ,Tyr] octreotato	201	3	1	2	1 SM2 2 hígado ^b 1 renal

LMA: leucemia mieloide aguda; SM: síndrome mielodisplásico.

^aNo infusión de aminoácidos en la mitad de los pacientes.

^bKwekkeboom et al, comunicación personal, 2004.

Indicaciones del tratamiento con radionúclidos péptido-receptor

Son candidatos a la terapia los pacientes con TEGEP inoperables con enfermedad progresiva o sintomatología difícil de abordar con bioterapia. Las lesiones tumorales deben presentar receptores positivos para la SS en la gammagrafía, y esta captación tiene que ser al menos igual a la captación del tejido hepático normal. La mayor captación del tumor se correlaciona con mejor respuesta al tratamiento. Dado que la radiactividad produce toxicidad a nivel en la médula ósea, los pacientes han de reunir unos criterios mínimos hematológicos. La función renal se determinará antes del tratamiento y se excluirán los pacientes con signos de amenaza de fallo renal (filtrado glomerular < 40 ml/min) (tabla 5). La presencia de metástasis óseas, lo cual ocurre en una minoría, no es un criterio de exclusión. Sin embargo, las lesiones quísticas y óseas responden de forma más tardía que las metástasis sólidas del hígado.

No existe consenso actualmente acerca de cuándo comenzar el tratamiento en los pacientes con TEGEP. El diagnóstico se realiza en estadios muy variables de la enfermedad y su forma de presentación varía desde un tumor localizado sin metástasis a grados avanzados o en el estadio final con hepatomegalia y ascitis. Los estudios realizados con ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE ponen en evidencia su eficacia por la baja incidencia de efectos secundarios graves y el retraso en la progresión (> 36 meses), por lo que su uso debe recomendarse en pacientes con tumores no resecables y metástasis, sin esperar a la progresión del tumor. Otro argumento a favor de iniciar más precozmente el tratamiento es el hecho de que los tumores neuroendocrinos pueden presentar desdiferenciación en el curso de la enfermedad y perder la expresión de los receptores de SS. Los diferentes estudios realizados con PRRT y su repercusión sobre la calidad de vida muestran evidencia de una mejoría global en la salud y en la calidad de vida, especialmente en los pacientes con enfermedad progresiva.

Futuros tratamientos con radionúclidos

Un nuevo análogo (DOTA⁰-I-nafthyl³ octreótida; DOTANOC) presenta alta afinidad por los receptores SSTR2, SSTR3 y SSTR5. Por ello, puede ser un buen tratamiento para tumores que expresan estos receptores y no SSTR2³⁴.

La combinación de 2 tipos de isótopos podría ofrecer ventajas en pacientes con metástasis de distinto tamaño, ya que existe un tamaño óptimo para cada tipo de tratamiento. La combinación de PRRT con cirugía y/o quimioterapia como estrategia de tratamiento multimodal es de interés y requiere el inicio de ensayos aleatorizados para demostrar si los resultados actuales pueden ser mejorados.

La mayoría de las investigaciones en el PRRT está enfocada sobre los diferentes subtipos de SSTR. Los tumores neuro-

TABLA 5. Criterios clínicos para tratamiento con radionúclido receptor en pacientes con tumores gastroenteropancreáticos (TEGEP)

<i>Inclusión</i>
Gammagrafía con octreoscán positiva. Captación del tumor al menos como el tejido hepático normal
Hematología
Hemoglobina ≥ 50/g/l
Leucocitos ≥ 2-3,5 × 10 ⁹ /l
Plaquetas ≥ 75-100 × 10 ⁹ /l
Función renal
Creatinina suero < 150 μmol/l o aclaramiento de creatinina ≥ 40 ml/min
Índice de Karnofsky ≥ 50
Esperanza de vida > 6 meses
<i>Exclusión</i>
Quimioterapia en las últimas 6 semanas previas al inicio del tratamiento
Embarazo/lactancia

endocrinos pueden coexpresar otros péptidos específicos del tumor tales como receptores de péptido intestinal vasoactivo, colecistocinina, bombesina y *glucagon like peptide*. La expresión concomitante de estos receptores podría ser usada en el futuro como un tratamiento PRRT dirigido a múltiples receptores con más eficacia en los tumores TEGEP. Este tratamiento podría conseguir tumores con distribución heterogénea de receptores una distribución más homogénea de la dosis de radiación absorbida dentro del tumor³⁴.

NUEVOS TRATAMIENTOS SISTÉMICOS EN TEGEP

Durante décadas el tratamiento sistémico de estos tumores ha estado limitado a la combinación de fármacos que inhiben la síntesis de ADN a través de diferentes mecanismos como la estreptozocina, la doxorubicina, la dacarbazina y el 5-fluorouracilo. Estos compuestos han mostrado una modesta eficacia, lo que ha propiciado en los últimos años un incremento en el desarrollo de estudios dirigidos a evaluar nuevos fármacos en esta población. Distintos grupos farmacológicos han sido evaluados recientemente, aunque la escasa incidencia de estos tumores y su característico curso evolutivo dificultan la realización de ensayos que impliquen cambios en la práctica clínica habitual.

Fármacos antiangiogénicos

Los TEGEP se caracterizan por una extraordinaria vascularización y elevados valores de expresión del factor de creci-

miento del endotelio vascular (VEGF)³⁵. Distintos fármacos que actúan en estadios específicos del proceso de angiogénesis están siendo evaluados. Estos incluyen anticuerpos monoclonales frente a VEGF (bevacizumab; Avastin®; Roche), pequeñas moléculas inhibitoras del dominio tirosincinasa del receptor de VEGF y PDGF (sunitinib; [SU11248; Pfizer]; sorafenib [Nexavar®; Bayer] y talanib [PTK 787/ZK; Schering]) así como otros fármacos con diferentes mecanismos de acción (talidomida; Thalidomid®).

Bevacizumab en monoterapia

En un estudio publicado por Yao et al se aleatorizó a 44 pacientes con tumores carcinoides metastáticos o inoperables a tratamiento con bevacizumab (BVZ) trimestral a dosis de 15 mg/kg o interferón α -2b pegilado (IFP) semanal (0,5 μ g/kg) durante 18 semanas³⁶. Adicionalmente, se llevaron a cabo estudios funcionales de imagen para evaluar el impacto del tratamiento en la perfusión sanguínea tumoral. Los resultados confirmaron la superioridad de la terapia antiangiogénica del BVZ frente a IFP tanto en actividad antineoplásica, como en reducción de perfusión sanguínea tumoral y supervivencia libre de progresión. Del perfil de toxicidad del BVZ destaca la hipertensión arterial y episodios tromboembólicos y hemorrágicos.

Bevacizumab en combinación con quimioterapia

Actualmente está en curso un estudio fase I-II en la Universidad de San Francisco (EE.UU.) que explora la combinación de BVZ con oxaliplatino y 5-fluoruracilo (FOLFOX) en pacientes con tumores carcinoides y pancreáticos endocrinos refractarios. Aún no hay datos en relación con la eficacia y/o la toxicidad.

Sunitinib (SU11248)

SU-11248 (sunitinib maleato) es una pequeña molécula con capacidad inhibitora del dominio tirosincinasa de los receptores VEGFR, PDGFR y c-KIT. Kulke et al han comunicado recientemente los resultados de un estudio fase II donde 112 pacientes (41 tumores carcinoides y 61 pancreáticos) recibieron SU11248 a dosis de 50 mg/día durante 28 días, cada 6 semanas³⁷. Los resultados revelaron una tasa de respuestas objetivas del 8,8%, una mediana de tiempo a la progresión de 40 semanas (9,2 meses) y un alto porcentaje de estabilizaciones (82%). La tasa de respuestas fue significativamente inferior en los tumores carcinoides comparada con los TEGEP (13%). Los efectos adversos más comunes fueron la astenia (62%), la diarrea (59%) y la hipertensión arterial (8%).

Sorafenib

BAY 43-9006 (Sorafenib; Nexavar®) es un nuevo compuesto oral cuya actividad antitumoral es el resultado de la combinación de un mecanismo antiproliferativo, mediante la inhibición de RAF cinasa, con un mecanismo antiangiogénico similar del sunitinib mediante la inhibición del dominio tirosincinasa de VEGFR-2 y PDGFR. Existe un proyecto de estudio diseñado por la Mayo Clinic, pero no hay información disponible más concreta.

Vatalanib

Vatalanib es otro inhibidor tirosincinasa de VEGFR y PDGFR. Dos estudios (uno promovido por el Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] y otro en Francia) van a evaluar la eficacia de este fármaco en combinación con octreótida en TEGEP progresivos metastáticos.

Talidomida

La talidomida es un fármaco inmunomodulador con conocida actividad antiangiogénica. Su mecanismo de acción, si bien no totalmente dilucidado, parece estar en relación con la interferencia con las vías del VEGF y el b-FGF (*basic fibroblast growth factor*). Su eficacia en TEGEP ha sido evaluada tanto en monoterapia como en combinación.

Talidomida en monoterapia. En un estudio fase II, 18 pacientes con TEGEP bien o moderadamente diferenciados recibieron dosis diarias de 400 mg de talidomida por vía oral. No se observó, ninguna respuesta objetiva, aunque un pequeño porcentaje de pacientes con enfermedad progresiva al iniciar el tratamiento presentó estabilización de la enfermedad³⁸.

Talidomida en combinación con quimioterapia. Más recientemente, el grupo del Dana-Farber Cancer Institute ha presentado los resultados de un ensayo fase II donde se empleó la combinación de talidomida con temozolamida. Veintinueve pacientes, incluyendo 15 tumores carcinoides, 11 TEGEP y 3 feocromocitomas, fueron tratados con temozolamida (150 mg/m²) los días 1-7 y 15-21 y con dosis diarias de 200 mg de talidomida. La tasa de respuesta global fue del 25%, y la actividad fue muy superior en tumores pancreáticos (45%) frente a los tumores carcinoides (7%). Más de la mitad de los pacientes (55%) abandonó el estudio por toxicidad y las causas más comunes fueron la neuropatía sensitiva, las infecciones oportunistas y la trombocitopenia³⁹. El porcentaje de pacientes no previamente tratados fue superior al 50%, y era un requisito la presencia de enfermedad progresiva previa al inicio del tratamiento. Dado el diseño del estudio, es imposible estimar el mérito relativo de la talidomida, e incluso la actividad observada se podría atribuir a la temozolamida.

Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico

En los últimos años se han desarrollado nuevos tratamientos específicamente dirigidos a EGFR, incluyendo las denominadas "pequeñas moléculas" que inhiben específicamente el dominio tirosincinasa (p. ej. gefitinib y erlotinib) y los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el dominio extracelular (p. ej. cetuximab). Algunos estudios han puesto de manifiesto la expresión de EGFR en tumores neuroendocrinos, si bien no se han observado mutaciones somáticas predictoras de respuesta.

Gefitinib

Hobday et al⁴⁰ comunicaron recientemente sus resultados preliminares con gefitinib en TEGEP progresivos metastáticos. Treinta y siete pacientes recibieron 150 mg/día de gefitinib de forma continuada y se evaluó el impacto de dicho tratamiento en la supervivencia libre de progresión. El 64% de los pacientes con tumores carcinoides permanecían libres de progresión a los 6 meses frente a sólo el 13% de los pacientes con TEGEP. No ha habido respuestas objetivas hasta el momento.

Inhibidores de mTOR

La activación aberrante de la vía PI3K-AKT-mTOR, reconocida actualmente como un mecanismo de tumorigénesis, puede deberse a diversos mecanismos. Éstos incluyen: un incremento de señal a través de los receptores de factores de crecimiento, mutaciones en las cinasas que la conforman o pérdida del gen supresor *PTEN*. En la literatura médica se ha descrito que los TEGEP pobremente diferenciados presentan una escasa expresión de *PTEN*. La rapamicina (sirolimus) y sus derivados conforman una familia de macrólidos con capacidad inmunosupresora y antiproliferativa a

través de la inhibición de diversos componentes de mTOR. Dos derivados de la rapamicina han sido evaluados recientemente en TEGEP: temsirolimus [CCI-779; Wyeth] y everolimus [RAD001; Novartis].

Temsirolimus

El temsirolimus, tras unirse a la proteína FKBP-12, inhibe la función de mTOR deteniendo la progresión del ciclo celular de las fases G1 a S. Un estudio fase II multicéntrico acaba de concluir el reclutamiento. Treinta y seis pacientes con TEGEP avanzados (21 carcinoides y 15 pancreáticos), con signos clínicos o radiológicos de progresión en los 6 meses previos, recibieron temsirolimus (25 mg por vía i.v) semanalmente. Resultados preliminares revelan una prometedora actividad, buen perfil de toxicidad e interesantes datos en relación con la farmacodinámica de este compuesto⁴¹.

Everolimus

Actualmente hay un estudio en marcha coordinado por el grupo del M.D. Anderson de Houston (Texas; EE.UU.) en TEGEP avanzados o irresecables combinando octreótida y everolimus. Resultados preliminares observan un 13% de respuestas parciales, con mayor porcentaje en tumores pancreáticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Andersson P, Forsell-Aronsson E, Johanson V, Wangler B, Nilsson O, Fjalling M, et al. Internalization of Indium-111 into human neuroendocrine tumor cells after incubation with indium-111-DTPA-D-Phe I-octreotide. *J Nucl Med*. 1996;37:2002-6.
- Hofland LJ, Van Koestveld PM, Waaijers M, Zuydevwijk J, Breeman WA, Lamberts SW. Internalization of the radioiodinated somatostatin analog [¹²⁵I-Tyr3]octreotide by mouse and human pituitary tumor cells: increase by unlabelled octreotide. *Endocrinology*. 1995;136:3698-706.
- De Jong M, Breeman WA, Bakker WH, Kooij PP, Bernard BF, Hofland LJ, et al. Comparison of (111)In-labelled somatostatin analogues for tumour scintigraphy and radionuclide therapy. *Cancer Res*. 1998;58:437-41.
- McCarthy KE, Woltering EA, Anthony LB. In situ radiotherapy with 111Indio-Pentetreotide. State of the art and perspectives. *Q J Nucl Med*. 2000;44:88-95.
- Capello A, Krenning EP, Breeman WA. Peptide receptor radionuclide therapy in vitro using [¹¹¹In-DTPA] octreotide. *J Nucl Med*. 2003;44:98-104.
- Krenning EP, De Jong M, Kooij PP, Breeman WA, Bakker WH, de Herder WW, et al. Radiolabelled somatostatin analogues for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy. *Ann Oncol*. 1999;10 Suppl 2:S23-9.
- Smith MC, Liu J, Chen T, Schran H, Yeh CM, Jamar F, et al. OctreoTher: ongoing early clinical development of a somatostatin-receptor-targeted radionuclide antineoplastic therapy. *Digestion*. 2000;62 Suppl 1:69-72.
- O'Donoghue JA, Bardsley M, Wheldon TE. Relationships between tumor size and curability for uniformly targeted therapy with beta-emitting radionuclides. *J Nucl Med*. 1995;36:1902-9.
- De Jong M, Valkema R, Jamar F, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Breeman WA, et al. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Semin Nucl Med*. 2002;32:133-40.
- Rohrer L, Raulf F, Bruns C, Buettner R, Hofstaedter F, Schule R. Cloning and characterization of a fourth human somatostatin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:4196-200.
- Panetta R, Greenwood MT, Warszynska A, Demchyshyn LL, Day R, Niznik HB, et al. Molecular cloning, functional characterization, and chromosomal localization of a human somatostatin receptor (somatostatin receptor type 5) with preferential affinity for somatostatin-28. *Mol Pharmacol*. 1994;45:417-27.
- Yamada Y, Kagimoto S, Kubota A, Yasuda K, Masuda K, Someya Y, et al. Cloning functional expression and pharmacological characterization of a fourth (hSSTR4) and fifth (hSSTR5) human somatostatin receptor subtype. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;195:844-52.
- Reubi JC, Schar JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtype SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med*. 2000; 27:273-82.
- Hofland LJ, Lamberts SW, Van Hagen PM, Reubi JC, Schaeffer J, Waaijers M, et al. Crucial role for somatostatin receptor subtype 2 in determining the uptake of [¹¹¹In-DTPA] octreotide in somatostatin receptor-positive organs. *J Nucl Med*. 2003;44:1315-21.
- Valkema R, De Jong M, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Lugtenburg PJ, et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [¹¹¹In-DTPA]-octreotide: The Rotterdam experience. *Semin Nucl Med*. 2002;32:110-22.
- Anthony LB, Woltering EA, Espenan GD, Cronin MD, Maloney TJ, McCarthy KE. Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies. *Semin Nucl Med*. 2002;32:33-9.
- Buscombe JR, Caplin ME, Hilton AJ. Long-term efficacy of high-activity [¹¹¹In]-pentetreotide therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2003;44:1-6.
- Otte A, Mueller-Brand J, Dellas S, Nitzsche EU, Herrmann R, Maecke HR. Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for treatment. *Lancet*. 1998;351:417-8.
- Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Haldemann A, Mueller-Brand J. The clinical value of (⁹⁰Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol*. 2001;12:941-5.
- Paganelli G, Bodei L, Handkiewicz Junak D, Rocca P, Papi S, Lopera Sierra M, et al. 90Y-DOTA-D-Phe-1-Tyr-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. *Biopolymers*. 2002;66:393-8.
- Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M, Bodei L, Ferrari M, Grana C, et al. Receptor-mediated radiotherapy with 90Y-DOTA-D-Phe-1-Tyr-octreotide. *Eur J Nucl Med*. 2001; 28:426-34.
- Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S, Grana C, Bartolomei M, Rocca P, et al. Receptor-mediated radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTA-TOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:207-16.
- Valkema R, Pauwels S, Kvols L. Survival in patients with neuroendocrine tumors after treatment with (⁹⁰Y-DOTA-Tyr3) in phase I study. *J Nucl Med*. 2003;44 Suppl 2:136P.
- Virgolini I, Britton K, Buscombe J, Moncayo R, Paganelli G, Riva P. [¹¹¹In]- and [⁹⁰Y]-DOTA-1-anreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Semin Nucl Med*. 2002;32:148-55.
- Baum RP, Söldner J, Schmüchling M, Niesen A. Intravenous and intrarterial peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) using Y-90-DOTA-Tyr3-octreotate (Y-90-DOTA-TATE) in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med*. 2004;31 Suppl 2:S238.
- Barone R, Jamar F, Bakker WH, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [⁹⁰Y-DOTA-Tyr3] octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med*. 2006;36:147-56.
- Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Teunissen JJ, et al. Treatment with Lu-177-DOTA-Tyr3-octreotate in patients with neuroendocrine tumors: interim results. *Eur J Nucl Med Imaging*. 2003;30 Suppl 2:S231.
- Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, et al. Radiolabelled Somatostatin Analog [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]Octreotate in patients with Endocrine Gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23:2754-62.
- Cybulka M, Weimer SM, Otte A. End-stage renal disease after treatment with 90Y-DOTATOC. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:1552-4.
- Valkema R, Pauwels S, Kvols L, Kwekkeboom DJ, Jamar F, de Jong M, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with 90-Y-DOTA⁰,Tyr3-octreotide and 177Lu-DOTA⁰,Tyr3-octreotate. *J Nucl Med*. 2005;46:S83-91.
- Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M, Kooij PP, Krenning EP. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:9-15.
- Barone R, Pauwels S, De Camps J, Krenning EP, Kvols LK, Smith MC, et al. Metabolic effects of amino acid solutions infused for renal protection during therapy with somatostatin analogues. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2275-81.
- Bushnell D, Menda Y, Madsen M, O'Dorisio T, Carlisle T, Zehr P, et al. Assessment of hepatic toxicity from treatment with 90Y-SMT 487 (Octreo TherTM) in patients with diffuse somatostatin receptor positive liver metastase. *Cancer Biother Radiopharm*. 2003;18:581-8.
- Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumor targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:781-93.
- Terris B, Scoazec Y. Expression of vascular endothelial growth factor in digestive neuroendocrine tumours. *Histopathology*. 1998;32:133-8.
- Yao JC, Ng C. Improved progression free survival (PFS), and rapid, sustained decrease in tumor perfusion among patients with advanced carcinoma treated with bevacizumab. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005.
- Kulke M, Henz J, Meropolo NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, et al. A phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of SU11248 in patients (pts) with unresectable neuroendocrine tumors (NETs). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005.
- Yiqing Xu CE, Martin E, Young D, Campbell J, Vinci L, Shah MH. A phase II study of thalidomide in metastatic neuroendocrine tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005.
- Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2006;24:401-6.
- Hobday TJ, Erlichman C, Lloyd R, et al. Preliminary results of a phase II trial of Gefitinib in progressive metastatic neuroendocrine tumors (NET): a phase II Consortium (PC2) study. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005.
- Duran I, Le L, Saltman D, Kortmansky J, et al. A phase II trial of temsirolimus in metastatic neuroendocrine carcinomas (NECs). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005.
- Yao JC, Phan AT, Jacobs C, Mares JE, Meric-Bernstam F. Phase II study of RAD001 (everolimus) and depot octreotide (sandostatin LAR) in patients with advanced low grade neuroendocrine carcinoma (LG-NET). *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*; 2006.