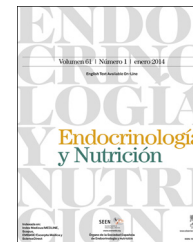




# ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



## CARTA CIENTÍFICA

### Insulinoma maligno avanzado. Respuesta y toxicidad con everolimus

#### Advanced malignant insulinoma. Everolimus response and toxicity

Paciente de 56 años, sin antecedentes de interés, ingresada en agosto de 2009 por cuadro de síndrome constitucional con pérdida ponderal de 8 kg en el último año, saciedad precoz y epigastralgia, tratada ambulatoriamente con omeprazol y domperidona. En la exploración física destacaba hepatomegalia de 3 cm bajo el reborde costal derecho y la palpación de la punta del bazo a nivel del hipocondrio izquierdo. En la analítica realizada presentaba: Hb: 11,3 g/dl (< 12 g/dl), VSG: 73 mm/h (> 20 mm/h), HbA1c: 6,7% (> 5,7%), glucemia basal: 117 mg/dl (60-100 mg/dl), LDH: 708 (> 380 U/l).

Se realizó una fibrogastroscoopia que mostraba una lesión de 3 × 4 cm que comprimía de manera extrínseca el antro. La TAC abdominal mostraba múltiples lesiones focales hepáticas con características de metástasis hipervasculares que abarcaban el 70% del hígado, y una lesión focal en la cola pancreática que producía trombosis de la vena esplénica. Se realizó PAAF hepática guiada por ecografía con resultado de metástasis hepáticas de carcinoma neuroendocrino bien diferenciado, sinaptofisina positivo. No fue posible el estudio de Ki67 ni cromogranina A en la muestra. El octreoscan mostraba actividad positiva de receptores de somatostatina en el hígado. No se pudo obtener tejido del tumor primario, por lo que no fue posible su caracterización histológica.

Tras el diagnóstico de tumor neuroendocrino (TNE) metastásico bien diferenciado, se inició tratamiento quimioterápico con estreptozotina y adriamicina. Dos meses después, la paciente ingresó por infección urinaria y hepatalgia; requirió dexametasona, con descompensación hiperglucémica tratada con insulina subcutánea en pauta bolo-basal, que se mantuvo al alta. La TAC de control de abril de 2010 mostraba importante reducción del número y tamaño de las metástasis hepáticas, así como discreta disminución del tamaño de la masa en la cola pancreática. En ese momento se inició tratamiento con octreótido LAR 30 mg i.m. cada 4 semanas.

En agosto de 2010 se realizó TAC abdominal de control que mostraba crecimiento de la lesión pancreática y del número y tamaño de las lesiones hepáticas. Se inició tratamiento con sunitinib como uso compasivo, a dosis de 37,5 mg/día vía oral, con disgeusia y estreñimiento como

efectos tóxicos. Dos semanas tras el inicio del fármaco presentó hipoglucemias objetivadas de manera ambulatoria. Ingresó en noviembre de 2010 en endocrinología por un cuadro de hipoglucemias recidivantes de difícil control, a pesar de tratamiento ambulatorio escalonado con dieta fraccionada, diazóxido a dosis progresivas hasta 300 mg/día, y prednisona 30 mg/día. Durante el ingreso precisó aporte continuo de suero glucosado al 10%. Se suspendió el sunitinib por la coincidencia temporal con el desarrollo de hipoglucemias. Se realizó test de ayuno, con hipoglucemia severa y patrón bioquímico de glucemia, insulina y péptido C compatible con hiperinsulinismo endógeno (tabla 1). Se descartó mediante estudio de tóxicos urinarios la presencia de metformina, repaglinida, glipizida, gliclazida, glibornurida, nateglinida, glimepirida, glibenclamida y gliquidona. Se sospechó la presencia de un insulinoma maligno como primera posibilidad. Durante el mismo ingreso se asoció everolimus 10 mg al día como tratamiento del tumor primario y para el manejo de hipoglucemias refractarias severas con clínica neuroglucopénica. Al cuarto día de iniciar everolimus la paciente presentó neutropenia de 600 neutrófilos/ $\mu$ l, por lo que se disminuyó la dosis a 5 mg/día; tras normalización del hemograma al 10.º día de tratamiento, se aumentó la dosis a 10 mg/día. Se planificó embolización selectiva de las metástasis hepáticas para control sintomático y de la enfermedad tumoral; sin embargo, 15 días después de iniciar everolimus la paciente presentó hiperglucemia franca que mantuvo durante el resto del ingreso.

Permaneció 4 meses sin hipoglucemia; en cambio, desarrolló hiperglucemia marcada como toxicidad asociada a everolimus y octreótido, que precisó de insulina en régimen basal-bolo. En marzo se realizó nuevo TAC toracoabdominal, que mostraba infiltrados pulmonares de nueva aparición en relación con neumonitis por everolimus, y estabilidad de la enfermedad tumoral. Tres meses después, ante la progresión radiológica de los infiltrados pulmonares por everolimus, se disminuyó la dosis a 5 mg/24 h.

En julio de 2011, 8 meses tras iniciar everolimus, reingresó por hipoglucemias graves asociadas a progresión de la enfermedad tumoral a nivel pancreático y hepático. Se suspendió este tratamiento y se inició carboplatino y etopósido. En la TAC de control no se observaron los infiltrados neumónicos previos. Requirió nuevo ingreso en enero de 2012 por hipoglucemias graves con pérdida de conocimiento de difícil manejo ambulatorio. Valorada por endocrinología, se instauró tratamiento con diazóxido 300 mg/24 h en 3 dosis,

Tabla 1 Test de ayuno

	Basal	2 h	2 h y 15 min	2 h y 30 min
Glucemia	65 mg/dl	67 mg/dl	37 mg/dl	38 mg/dl
Insulina	32,3 $\mu$ UI/ml	44,3 $\mu$ UI/ml	39,2 $\mu$ UI/ml	39,4 $\mu$ UI/ml
Péptido C	1,5 ng/ml	2,2 ng/ml	2,2 ng/ml	2,2 ng/ml

dexametasona 2 mg/8 h, dextrosa al 50% en perfusión continua, dextrinomaltoza 500 g en 1.000 ml a 40 ml/h por sonda nasogástrica y octreótido 30 mg LAR cada 4 semanas, a pesar de lo cual presentó hipoglucemias menores de 30 mg/dl con clínica neuroglucopénica grave. Inició capecitabina más temozolamida, y completó el primer ciclo. Poco después falleció por sepsis urinaria e hipoglucemias refractarias (fig. 1).

Se presenta un caso de TNE pancreático con un posible cambio de fenotipo tumoral a lo largo del curso clínico, ya que desarrolló hipoglucemias con sintomatología grave un año después del diagnóstico de neoplasia pancreática aparentemente no funcionante desde el punto de vista hormonal. A pesar de haber presentado previamente hiperglucemia esteroidea, posteriormente desarrolló hipoglucemias de repetición; se descartó la toma de fármacos hipoglucemiantes, y se objetivó hiperinsulinismo endógeno

(péptido C detectable con glucemias muy bajas) en el test de ayuno. Previamente la paciente había sido tratada con sunitinib; se han descrito hipoglucemias como efecto adverso de este inhibidor de tirosina cinasas cuya fisiopatología concreta se desconoce, si bien podría estar en relación con la inhibición de c-kit (tirosina cinasa c-kit o CD117) y PDGFR $\beta$  (receptor-beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas). Sin embargo, tras la suspensión de sunitinib persistieron las hipoglucemias, y aumentaron su frecuencia y gravedad.

El manejo terapéutico del insulinoma maligno progresivo con hipoglucemias recidivantes severas es un verdadero desafío médico. El control de la sintomatología es fundamental para mejorar la calidad de vida de los pacientes; se han utilizado múltiples terapias con respuesta variable. Asimismo el tratamiento de la enfermedad tumoral en progresión puede ser complicado; existen escasos estudios

Agosto 2009	Cuadro constitucional. Masa pancreática con metástasis hepáticas.
Octubre 2009	Tratamiento quimioterápico con estreptozina y adriamicina. Diabetes esteroidea tratada con bolo-basal.
Agosto 2010	Inicio de sunitinib por uso compasivo. Presencia de hipoglucemias dos semanas tras inicio de sunitinib.
Noviembre 2010	Ingreso por hipoglucemias neuroglucopénicas recidivantes. Suspensión de sunitinib. Test de ayuno patológico.
Diciembre 2010	Inicio de everolimus 10 mg/día durante el ingreso. 4º día: neutropenia Grado 3. 15º día: hiperglucemia marcada. Alta hospitalaria con insulina en régimen bolo-basal.
Marzo 2011	Neumonitis por everolimus.
Julio 2011	Progresión tumoral. Suspensión everolimus. Inicio de tratamiento con carboplatino y etopósido.
Enero 2012	Ingreso por hipoglucemias graves. Suspensión de carboplatino y etopósido. Capacitabina y temozolamida (1 ciclo) Progresión tumoral. Éxitus.

Figura 1 Cronología del cuadro clínico.

comparativos, y una elevada toxicidad asociada a diversos fármacos. Menos del 10% de los pacientes con insulinoma presentan metástasis a distancia (hígado, hueso, ganglios linfáticos); en estos, la mediana de supervivencia es inferior a 2 años<sup>1</sup>.

Dentro de las líneas de tratamiento utilizadas se encuentran la cirugía citorreductora (*debulking*), terapias sobre la enfermedad hepática (embolización, quimioembolización, ablación con radiofrecuencia, termoterapia intersticial inducida por láser, radioterapia interna selectiva utilizando microesferas), interferón alfa, quimioterapia citotóxica o radionúclidos. Asimismo, la resección del tumor primario pancreático cuando sea posible, incluso en presencia de metástasis hepáticas, puede ayudar a controlar la sintomatología y aumentar la supervivencia<sup>2</sup>.

Clásicamente, la asociación de doxorubicina con estreptozotocina asociado o no a 5-fluorouracilo se ha utilizado como primera línea de tratamiento, con respuestas de hasta un 70%<sup>3-5</sup> (toxicidad: miocarditis, insuficiencia renal o hepática, mucositis, astenia, diarrea y/o mielosupresión). Recientemente se han obtenido resultados con temozolamida más capecitabina como primera línea terapéutica para TNE pancreáticos, incluyendo insulinomas malignos metastásicos, alcanzando una supervivencia mediana libre de progresión de 18 meses, con respuesta tumoral en el 70% de los pacientes<sup>6</sup>.

Las vías moleculares implicadas en insulinomas malignos esporádicos son mayoritariamente desconocidas. La disminución de TSC2 (proteína 2 de esclerosis tuberosa) y PTEN (enzima fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa) conlleva la activación de la vía mTOR (*mammalian target of rapamycin*), que se ha implicado en la respuesta celular de numerosos tumores. Todo ello implica crecimiento, proliferación, disminución de apoptosis y aumento de angiogénesis<sup>7,8</sup>. Everolimus (RAD001, Afinitor<sup>®</sup>) es un inhibidor de la vía mTOR que en un ensayo doble ciego, controlado con placebo en fase III con 410 pacientes con TNE de bajo-intermedio grado a dosis de 10 mg, ha demostrado incrementar la mediana de supervivencia de 4,6 a 11 meses (estudio RADIANT 3)<sup>9</sup>. Sin embargo, el número de pacientes incluidos con insulinoma maligno progresivo es desconocido, ya que no fue publicado en dicha serie. Los efectos secundarios asociados a everolimus son frecuentes e incluyen estomatitis, aftosis, rash, diarrea, neutropenia, anemia, astenia, neumonitis no infecciosa, infecciones e hiperglucemia, entre otros.

Everolimus puede inducir hiperglucemia inhibiendo la liberación de insulina por la célula beta a través de la vía AMPK (proteína cinasa activada por 5'-AMP)/c-Jun y quizá también por la producción de insulinorresistencia periférica<sup>10</sup>. La mejoría del control glucémico parece

independiente, al menos en parte, de los cambios sobre la masa tumoral, apoyando el efecto directo sobre la liberación/función de la insulina.

## Bibliografía

1. Danforth Jr DN, Gorden P, Brennan MF. Metastatic insulin-secreting carcinoma of the pancreas: clinical course and the role of surgery. *Surgery*. 1984;96:1027-37.
2. Hodul PJ, Strosberg JR, Kvols LK. Aggressive surgical resection in the management of pancreatic neuroendocrine tumors: When is it indicated? *Cancer Control*. 2008;15:314-21.
3. Cheng PN, Saltz LB. Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer*. 1999;86:944-8.
4. Eriksson B, Annibale B, Bajetta E. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2009;90:214-9.
5. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1980;303:1189-94.
6. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*. 2011;117:268-75.
7. Grozinsky-Glasberg S, Franchi G, Teng M. Octreotide and the mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) block proliferation and interact with the Akt-mTOR-p70S6K pathway in a neuro-endocrinotumour cell Line. *Neuroendocrinology*. 2008;87:168-81.
8. Grozinsky-Glasberg S, Shimon I. The potential role of mTOR inhibitors in the treatment of endocrine tumors. *J Endocrinol Invest*. 2010;33:276-81.
9. Yao JC, Shah MH, Ito T. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:514-23.
10. Fraenkel M, Ketzinel-Gilad M, Ariav Y, Pappo O, Karoka M. mTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57:945-57.

Martín Cuesta Hernández<sup>a,\*</sup>, Emilia Gómez Hoyos<sup>a</sup>, Clara Marcuello Foncillas<sup>a</sup>, Javier Sastre Valera<sup>b</sup> y José Ángel Díaz Pérez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cuestamartintutor@gmail.com](mailto:cuestamartintutor@gmail.com) (M. Cuesta Hernández).