

Tumor neuroendocrino pancreático secretor de corticotropina, un reto en el manejo terapéutico. A propósito de 2 casos



Corticotropin secreting pancreatic neuroendocrine tumour, a therapeutic management challenge. A presentation of 2 cases

Los tumores neuroendocrinos de páncreas (TNEp) funcionantes representan el 1% de las neoplasias pancreáticas. Aún más infrecuentes son los productores de ACTH, que representan el 15% de las causas de secreción ectópica de ACTH¹⁻³, tienen un comportamiento agresivo y mayoritariamente (94%) están bien diferenciados¹. Cuando la opción quirúrgica no es posible, se dispone de pocas estrategias terapéuticas eficaces antitumorales frente a ellos⁴, siendo un reto su manejo terapéutico. Aportamos nuestra experiencia con un caso de un TNEp inicialmente no funcionante que desarrolló síndrome de Cushing (SC) a los 3 años del diagnóstico y un segundo caso que comenzó con SC florido.

Caso 1

Varón de 57 años diagnosticado en 2011 de TNEp de 2 cm en la cola bien diferenciado (pT2N0, grado 2 con Ki67 del 15%), intervenido mediante pancreatectomía subtotal y esplenectomía, sin signos de SC. En diciembre de 2012 presentó recidiva local y metástasis hepáticas. En junio del 2013 se realizó enucleación de la cabeza pancreática y radiofrecuencia o alcoholización hepática según el tipo de lesión. Sin embargo, por progresión hepática, en octubre de 2013 se inició lanreótida (120 mg/28 días) junto con espironolactona por tendencia a la hipertensión (50 mg/día). En octubre de 2014, por progresión hepática, se cambió de lanreótida a everolimus 10 mg/día, recibido de febrero de 2015 a marzo de 2016 y con respuesta parcial. Paralelamente, en noviembre de 2014 desarrolló SC paraneoplásico con deterioro del estado general, astenia, miopatía, anasarca, diabetes mellitus, crisis hipertensiva, tromboembolismo pulmonar bilateral e hipopotasemia grave de 2,19 mmol/l con alcalosis metabólica. A la exploración física destacaba rubicundez facial e hiperpigmentación. Se detectó concentración plasmática de ACTH de 122 pg/ml [valores normales (VN): 10-60], cortisol sérico de 29,5 μg/dl [VN: 10-25] y cortisol libre urinario (CLU) de 143,8 μg/día [VN: 20-100]. La tomografía computarizada (TC) mostró hiperplasia suprarrenal bilateral. Ante ello, se inició ketoconazol que por hepatitis tóxica se sustituyó a metirapona (2.000 mg/día hasta 4.000 mg/día). Por mal control del hipercortisolismo se practicó embolización únicamente de la suprarrenal izquierda por problemas en el acceso vascular de la derecha en septiembre de 2016, persistiendo posteriormente ACTH (970 pg/ml) y cortisolemia (63,3 μg/dl) elevadas. Por otro lado, por progresión metastásica hepática en abril y julio de 2016 se indicó quimioembolización (QE) en dos sesiones. Radiológicamente continuaron los signos de progresión hepática y apareció lesión lítica metastásica en

L1. Se inició un inhibidor de la tirosín-quinasa (Lenvatinib) en febrero de 2017 con respuesta parcial. La TC de enero de 2018 objetivó el tumor sin progresión radiológica pero con ACTH elevada de 676 pg/ml, cortisol sérico de 25,6 μg/dl y CLU de 766,7 μg/día, en tratamiento con lenvatinib y metopirona.

Caso 2

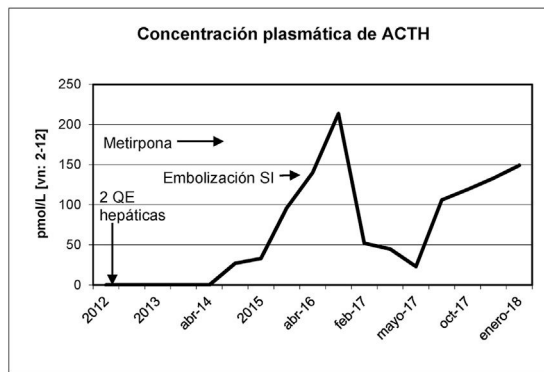
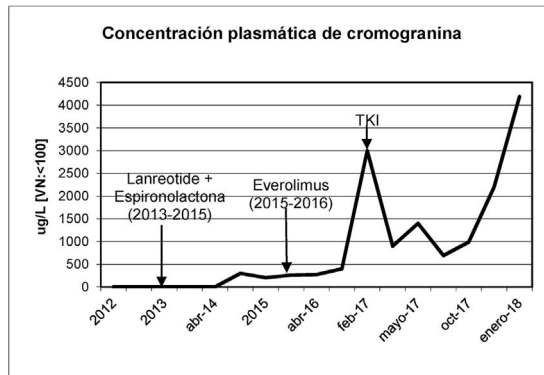
Mujer de 50 años diagnosticada en 2014 de SC por secreción ectópica de ACTH por TNEp bien diferenciado (grado 2 con Ki67 del 15%) y metástasis hepáticas irresecales. Presentaba inestabilidad postural, astenia y debilidad muscular proximal. A la exploración física distensión abdominal, hiperpigmentación, hirsutismo y acné. Análiticamente destacaban una concentración plasmática de ACTH de 1.085 pg/ml, cortisol sérico de 30 μg/dl, CLU de 3.900 μg/24h, sin frenar en test de supresión débil y fuerte con dexametasona. La TC mostró un tumor sólido en istmo-cabeza de páncreas con diseminación hepática. La gammagrafía para receptores de somatostatina fue positiva en cabeza de páncreas. Se realizó QE de las metástasis, se colocó endoprótesis en vena porta y para el control del SC se inició ketoconazol y espironolactona. Sin embargo, persistía una concentración plasmática de ACTH de 758,34 pg/ml y CLU de 664 μg/día, indicándose suprarrenalectomía bilateral (junio de 2015). Ante ello, en enero de 2016 se inició quimioterapia (estreptozocina y 5-fluorouracilo), finalizándose en abril por progresión hepática tras 3 ciclos e iniciándose en mayo sunitinib (37,5 g/día).

La TC de enero de 2018 no mostró signos de progresión radiológica, pero sí persistencia de ACTH elevada (4.700 pg/ml) y CLU de 132 μg/día, en tratamiento sustitutivo con hidroaltesona y fludrocortisona.

Discusión

El objetivo del tratamiento del TNEp productor de ACTH irresecales es el control bioquímico del SC y la prevención de la progresión de la enfermedad⁵. La cromogranina sérica es el marcador general bioquímico para el seguimiento de la progresión tumoral, pero cuando es funcionante el marcador también será la hormona en exceso. Así, en los raros casos de TNEp productores de ACTH como los presentados, se observa una relación paralela entre los niveles de ACTH y de cromogranina según la funcionalidad del tumor (fig. 1). Por otro lado, el mal control del hipercortisolismo es un factor de mal pronóstico^{2,3,6}, que es conveniente controlar previo al inicio de cualquier tratamiento. En los tumores que expresan SSTR-2 y SSTR-5 los análogos de la somatostatina son una estrategia terapéutica para estabilizar el crecimiento y disminuir la secreción hormonal⁷. Otra opción terapéutica para la hipercortisolismo son la metirapona o el ketoconazol, así como la adrenalectomía bilateral, que ha demostrado mejorar la supervivencia en los primeros dos años², como en nuestro segundo caso. Para la progresión de la enfermedad en el cáncer avanzado irresecales, everolimus y sunitinib^{6,7}, e incluso lenvatinib, son nuevas opciones esperanzadoras, aunque existe poca experiencia a largo plazo. Everolimus fue empleado en el primer caso

CASO 1



CASO 2

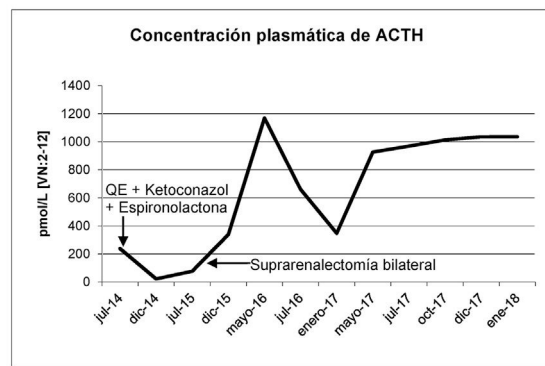
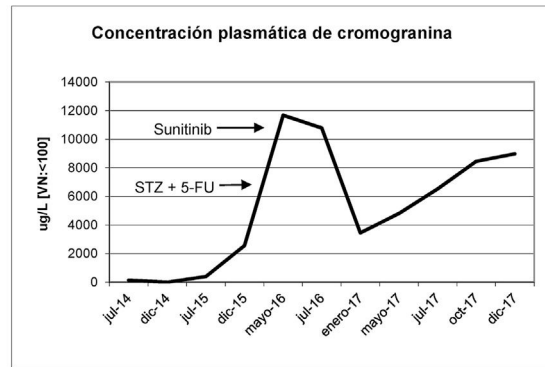


Figura 1 Evolución analítica de la cromogranina y de la ACTH, con las pautas de tratamiento en ambos casos expuestos. 5-FU: 5-fluorouracilo; SD: suprarrenal derecha; STZ: estreptozocina; TKI: inhibidores de tirosín-quinasa; VN: valores normales; QE: quimioembolización.

sin éxito y sunitinib en el segundo con estabilización de la enfermedad. El tratamiento quimioterápico tradicional con estreptozocina y 5-fluorouracilo es una opción, empleada sin éxito en el segundo caso. La terapia con radionúclidos puede ser eficaz cuando el SRS o 68Ga-DOTA-peptide-PET/CT son positivos^{2,3}.

El cambio de funcionalidad debido a la pluripotencialidad dificulta el manejo. En el primer caso inicialmente no funcionante, desarrolla hiperfunción de ACTH a los tres años, siendo de ayuda la repetición del examen histológico de los depósitos metastásicos, para definir el comportamiento biológico del tumor⁵.

Podemos concluir que para los TNEp secretores de ACTH faltan decisiones de tratamiento basadas en la evidencia. En la trayectoria de los casos descritos se realizan cambios de tratamiento sin una respuesta eficaz completa. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados para establecer las mejores opciones terapéuticas, ya que actualmente la única fuente de datos científicos son las series breves de casos como los expuestos^{3,4}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún tipo de conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Maragliano R, Vanoli A, Albarello L, Milione M, Basturk O, Klimstra DS, et al. ACTH-secreting pancreatic neoplasms associated with Cushing syndrome: Clinicopathologic study of 11 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:374–82.
2. Vittoria M, Cosaro E, Piacentini S, Reimondo G, Albiger N, Arnaldi G, et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: A multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2017;176:451–9.
3. Araujo M, Palacios N, Aller J, Izquierdo C, Armengod L, Estrada J. Síndrome de Cushing ectópico: descripción de 9 casos. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65:255–64.
4. Henrique do Amor Divino P, Regina K, Almeida M, Riechelmann RP. Functional pancreatic neuroendocrine tumour causing Cushing's syndrome: The effect of chemotherapy on clinical symptoms. *Ecancermedicalscience.* 2017;11:773.
5. Panicker S, McDougall S, Terlizzo M, Palmer D, Daousi C, Cuthbertson DJ. Evolution in functionality of a metastatic pancreatic neuroendocrine tumour (pNET) causing Cushing's syndrome: Treatment response with chemotherapy. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:70.
6. Yao JC. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364:514–23.
7. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364:501–13.

Andreu Simó-Servat^{a,*}, Inma Peiró^{b,c} y Carles Villabona^a

^a *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari de Bellvitge (HUB), l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España*

^b *Unidad Funcional de Nutrición Clínica, Institut Català d'Oncologia (ICO), l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España*

^c *Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: andreusimoservat@gmail.com
(A. Simó-Servat).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.09.004>
2530-0164/

© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.