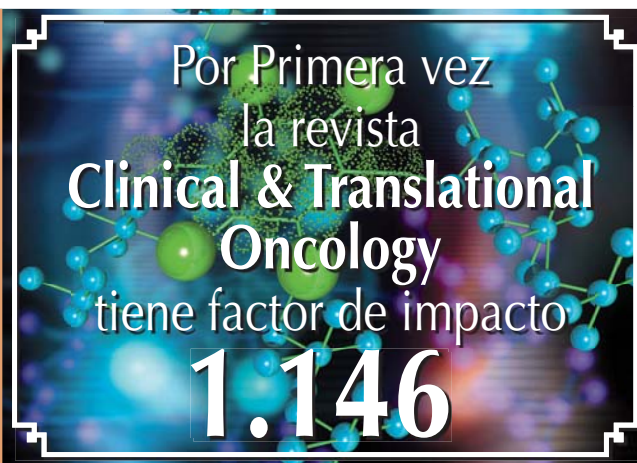


Comentario CTO.

Clinical & Translational Oncology



Advances in the Therapy of Gastroenteropancreatic-Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs)

E. Grande, J.J. Díez, V. Pachón, A. Carrato. Clin Transl Oncol (2010) 12:481-492

Los NETs del tracto digestivo, comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades. Este artículo, pretende resumir los datos más recientes sobre el tratamiento de los GEP-NETs.

Los NETs, se producen a partir de células enterocromafines distribuidas por el cuerpo por lo que pueden desarrollarse en el pulmón, el timo, el páncreas y el tracto digestivo fundamentalmente. Los GEP-NETs suponen un 65-75% de todos los NETs y comparten aspectos biológicos, morfológicos y pronósticos.

Los tumores con capacidad para producir y secretar hormonas que inducen síntomas se consideran tumores funcionantes. La cirugía es el tratamiento de elección de estos tumores, pero hasta el 50% se presentan con enfermedad localmente avanzada o metastásica al diagnóstico.

Clasificación de los GEP-NETs

Los GEP-NETs suponen un 2% de los tumores digestivos malignos en el mundo occidental (2,5 a 5 casos por 100.000 en USA y Europa). A pesar de su baja incidencia, debido a su relativa larga supervivencia (67% a 5 años), son el segundo tumor digestivo más prevalente, tras el cáncer colorrectal.

Los GEP-NETs se clasifican habitualmente desde un punto de vista biológico y clínico como derivados de las células de los islotes pancreáticos, células de Langerhans y aquellos derivados de las células enterocromafines distribuidas por el tracto gastrointestinal y que suelen denominarse tumores carcinoides o tumores neuroendocrinos gastrointestinales (GI-NETs). Los NETs pancreáticos, suponen el

45% de los GEP-NETs. Dependiendo de la sustancia que produzcan, se clasifican como no funcionantes, insulinoomas, gastrinomas, glucagonomas, VIPomas, somatostatinoomas y otros. Por otra parte, los tumores carcinoides, pueden producir y secretar serotonina. El síndrome carcinoide se caracteriza por la presencia de enrojecimiento facial (flushing), diarrea, broncoespasmo y afectación cardíaca tardía.

Se han empleado múltiples clasificaciones clinicopatológicas, pero la más utilizada es la de la WHO que divide estos tumores en: tumores neuroendocrinos bien diferenciados, carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados y carcinomas neuroendocrinos.

Tratamiento de los GEP-NETs Receptores de Somatostatina y Análogos

La secreción de hormonas por las células neuroendocrinas está regulada por receptores de somatostatina. La activación de estos receptores por la somatostatina, tiene como resultado evitar la exocitosis de los productos peptídicos celulares, desafortunadamente la somatostatina endógena tiene una vida media de tan sólo 3 minutos. Se han identificado 5 receptores de somatostatina.

Se han desarrollado varios análogos sintéticos de la somatostatina como el octreótide, vapreótide, lanreótide, seglitide y BIM23268. Se han introducido formulaciones LAR (long-acting-release) para octreótide y lanreótide.

Tradicionalmente, la utilización de estos análogos ha sido para controlar síntomas producidos por la liberación de péptidos con tasas de control de síntomas de entre 80 y 70% en tumores carcinoides sin encontrarse diferencias entre los dos análogos disponibles (octreótide y lanreótide).

Interferón- α en GEP-NET

Introducido en los años 80 para tratar pacientes con GEP-NET al mostrar una actividad prometedora tanto en términos de respuesta bioquímica como de respuesta del tamaño del tumor. Sin embargo, estudios más recientes no han confirmado estos resultados.

Tradicionalmente, el IF α se ha combinado con análogos de somatostatina mostrando una tendencia al aumento de la supervivencia con la combinación frente al análogo solo aunque no estadísticamente significativa. Por otra parte, la combinación es más tóxica por lo que no hay claros datos que apoyen esta combinación. Su administración en monoterapia puede considerarse tras fallo a otros tratamientos.

Quimioterapia Sistémica

El tratamiento inicial de los GEP-NETs pobremente diferenciados (ki-67 >20%) se basa en dobletes con cisplatino (habitualmente con etopósido) observándose tasas de respuesta del 53 al 67%, aunque habitualmente son poco duraderas (8-9 meses) y la supervivencia global es de menos de 16 meses.

Sin embargo, en los GEP-NETs bien diferenciados avanzados, el papel de la quimioterapia está menos definido.

Se han estudiado diversos agentes como doxorubicina, DTIC, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, topotecan, temozolomida o pemetrexed, aunque los datos disponibles sugieren un beneficio limitado. Con respecto a las combinaciones, han mostrado sinergias con aceptable tolerancia. La combinación estreptozocina 5-fluoruracilo se estudió en un estudio con 82 pacientes con pNET (tumor neuroendocrino pancreático) mostrándose más activa la combinación frente a la monoterapia con estreptozocina sola, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En otro estudio promovido por el ECOG, en 105 pacientes con pNET, se comparó estreptozocina con doxorubicina frente a estreptozocina más 5-FU o clorotocina en monoterapia. Estreptozocina más doxorubicina fue superior en términos de tasa de respuestas (69% vs 45% $p=0.05$) y

mediana de tiempo hasta la progresión (20 meses frente a 6.9 $p=0.001$). Sin embargo, esta combinación produjo más toxicidad, sobre todo mielosupresión, emesis, neurotoxicidad y cardiotoxicidad.

Con respecto a los tripletes, no se han mostrado más eficaces y sí más tóxicos.

Debido a la habitual historia natural indolente de los GEP-NETs bien diferenciados, el primer tratamiento utilizado suele basarse en análogos de somatostatina, y la quimioterapia suele quedar reservada para pacientes con tumores muy grandes o con producción hormonal incontrolada.

El ensayo clínico más grande conducido en GEP-NETs fue el ECOG E1281 en el que 249 pacientes con tumor carcinóide avanzado se randomizaron a doxorubicina más 5-FU o estreptozocina más 5-FU. No se encontraron diferencias en tasa de respuesta (15.9% vs 16%) ni en supervivencia libre de progresión (4.5 vs 5.3 meses). Sin embargo los pacientes en la rama de estreptozocina tuvieron una mayor supervivencia global (24.3 meses frente a 15.7 $p=0.0267$). Hay que resaltar que más de un tercio de los pacientes que recibieron estreptozocina presentaron toxicidad renal severa.

Avances en el Tratamiento de los GEP-NETs

Efecto Antitumoral de los Análogos de Somatostatina

Los análogos de somatostatina han demostrado actividad antineoplásica in vitro e in vivo. Por una parte se unen a receptores de la superficie celular tumoral induciendo apoptosis y por otra inhiben la expresión de los receptores del factor de crecimiento, la angiogénesis y estimulan el sistema inmune.

El estudio PROMID (estudio prospectivo randomizado que comparó placebo vs octreótido LAR en pacientes con NET metastásicos de intestino delgado) planeó reclutar 162 pacientes pero finalmente sólo reclutó 85 en 8 años. El objetivo principal era tiempo hasta la progresión y esto se cumplió (15.6 frente a 5.9 meses $p=0.00072$). Sólo se observó una respuesta parcial en cada grupo, pero las estabilizaciones fueron superiores en el brazo de octreótido (66% vs 37%). Hay que resaltar que la respuesta fue similar para pacientes con tumores funcionantes y no funcionantes y que la respuesta antiproliferativa fue mayor en pacientes

con el tumor primario reseado y en aquellos pacientes con baja carga tumoral hepática.

Se han desarrollado nuevos análogos de somatostatina con mayor afinidad sobre los distintos tipos de receptores.

Pasireótide es uno de estos nuevos inhibidores. En una fase II se administró a pacientes con GI-NETs con síntomas no bien controlados con octreótide observándose en un 27% de los 44 pacientes incluidos, control parcial o total de los síntomas a los 15 días de iniciar el tratamiento con estabilización en el 57% de los casos. Los efectos secundarios más destacables fueron dolor abdominal, pérdida de peso e hiperglucemia. Actualmente está en marcha un estudio fase III que compara octreótido LAR con una formulación LAR de pasireótide.

BIM-23A760 es otro potente agonista de receptores de somatostatina que está en estudio.

Angiogénesis y GEP-NETs

VEGF está sobreexpresado en NETs, también PDGFR en un 70% de GI-NETs así como FGF (su alta expresión está asociada a metástasis hepáticas al diagnóstico).

- **Bevacizumab:** ha sido estudiado en 44 pacientes con GI-NETs avanzado bien diferenciado frente a IF α observándose 18% de respuestas parciales y 77% de estabilizaciones frente a ninguna respuesta en el brazo de IF y 68% de estabilizaciones. Actualmente se está llevando a cabo un estudio por el SWOG que randomiza a recibir octreótido LAR más IF α frente a octreótido LAR más bevacizumab siendo el objetivo primario la supervivencia libre de progresión.
- **Sunitinib:** en un ensayo fase II con 66 pacientes con GEP-NETs avanzado, sunitinib consiguió respuesta en un 16.7% y estabilización en un 68.2%, a pesar de quimioterapia sistémica previa (administrada a un 60% de los pacientes). Tras este ensayo, se puso en marcha un fase III que comparó sunitinib 37.5 mg diarios mantenidos frente a placebo. El estudio se paró tras el primer análisis interino en el que se vio que sunitinib prolongaba la supervivencia libre de progresión (11.4 meses vs 5.5 meses $p=0.0001$). Esto se confirmó en todos los subgrupos incluyendo pacientes tratados previamente o con uso concomitante de análogos de somatostatina.
- **Sorafenib:** estudiado en un ensayo fase II con 93 pacientes con GEP-NETs avanzado, consiguió respuesta en un 12% con una mediana de supervivencia libre de progresión de 9.6 meses. Se está estudiando en combinación con otros fármacos como bevacizumab (grupo GETNE).

- **Pazopanib:** probado en combinación con octreótido LAR en un fase II. De los 20 pacientes con GI-NET, ninguno mostró respuesta, aunque se describieron un 71% de pacientes con beneficio clínico a 6 meses con una supervivencia libre de progresión de 12.7 meses. Sin embargo, en un 17% de los 30 pacientes con pNET, se observó respuesta con una supervivencia libre de progresión de 11.7 meses.

VÍA DE PI3K/Akt/Mtor. Esta vía juega un papel crucial en la regulación de procesos celulares como la proliferación, el crecimiento, el metabolismo, la motilidad y la supervivencia.

- **Temsirolimus:** en un fase II en 36 pacientes con GEP-NET avanzado mostró una tasa de respuesta del 6.7% con estabilizaciones en un 60% en pacientes con pNET y 4.8% de respuestas y 57.1% de estabilizaciones para pacientes con GI-NET. La mayoría de pacientes estaban previamente tratados.
- **Everolimus:** evaluado en un fase II en combinación con octreótido LAR en 67 pacientes con GEP-NET avanzado de grado bajo e intermedio mostró respuestas en un 22% y estabilizaciones en un 70%. Este resultado ha favorecido la puesta en marcha del programa RADIANT que consiste en 3 estudios. El RADIANT-1 es un fase II en pacientes con pNETs avanzado tratados en un primer estrato con everolimus monoterapia y en un segundo estrato asociado a octreótido, mostrándose más activo en combinación.

El RADIANT-2 compara octreótido con o sin everolimus y el RADIANT-3 compara everolimus con placebo. Ambos estudios han completado su reclutamiento.

Otras Dianas Potenciales

El IGFR (insulina-like growth factor receptor) parece prometedor en esta patología. En estudios preclínicos, la inhibición de IGFR-1 induce apoptosis y detención del ciclo celular en líneas celulares de NETs. Hay varios anticuerpos monoclonales que bloquean IGFR en estudio: MK-0646, AMG-479 y cixutumumab.

Conclusiones

GEP-NETs son un grupo heterogéneo de tumores diferentes de otras neoplasias gastrointestinales.

El octreótide LAR, ha mostrado actividad antitumoral con aumento en supervivencia libre de progresión y tasas de respuesta comparado con placebo en tumores carcinoides.

Sunitinib ha mostrado aumento en supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pNET bien diferenciados comparado con placebo. Además hay otros antiangiogénicos como bevacizumab, sorafenib o pazopanib, así como inhibidores de la vía de mTOR que también han mostrado actividad en estos tumores.