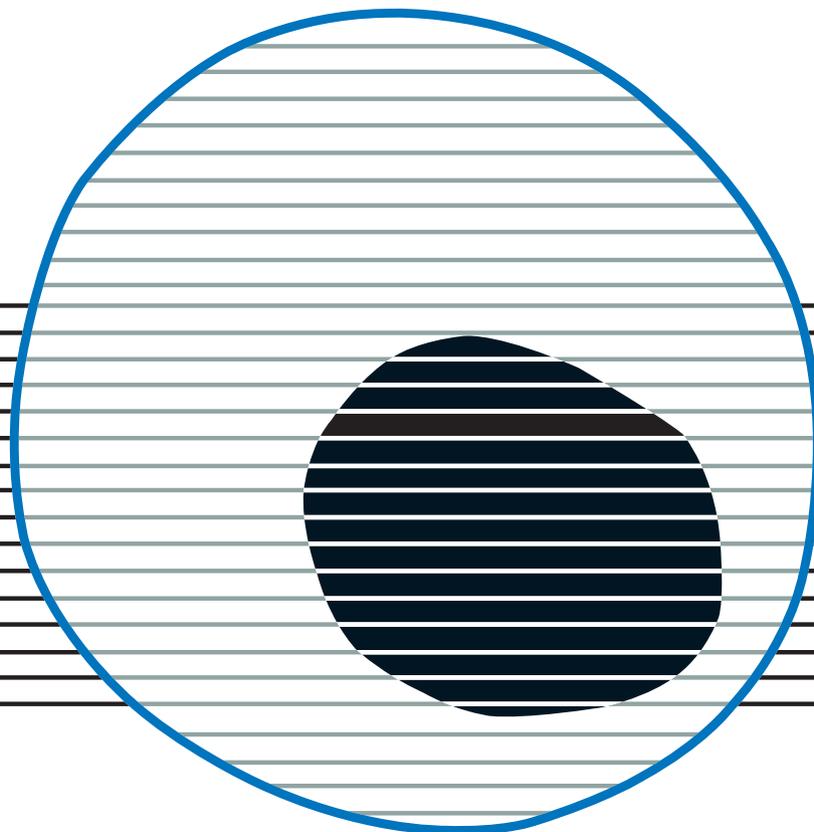


revisiones en

CÁNCER

TUMORES NEUROENDOCRINOS II

VOL. 32. NÚM. 6, 2018



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 32

NÚM. 6

Tumores neuroendocrinos y síndromes familiares J. A. Díaz Pérez	335
Avances en el manejo clínico del cáncer de tiroides B. Castelo Fernández	345
Tratamiento quirúrgico de los tumores neuroendocrinos E. Martín-Pérez	352
Tratamiento locorregional de la enfermedad metastásica M. I. Sevilla García	364
Tratamiento sistémico de la enfermedad metastásica P. Jiménez Fonseca, M. Izquierdo, A. Castillo, C. Iglesias M. Sánchez-Cánovas, A. Carmona-Bayonas	371
Avances en la investigación de los tumores neuroendocrinos J. Hernando, J. Capdevila	380

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 32

No. 6

Familiar neuroendocrine syndromes J. A. Díaz Pérez	335
Advances in the clinical management of thyroid cancer B. Castelo Fernández	345
Surgical treatment of neuroendocrine tumors E. Martín-Pérez	352
Locoregional treatment of metastatic disease M. I. Sevilla García	364
Systemic treatment of metastatic disease P. Jiménez Fonseca, M. Izquierdo, A. Castillo, C. Iglesias M. Sánchez-Cánovas, A. Carmona-Bayonas	371
Recent advances in clinical research in neuroendocrine tumors J. Hernando, J. Capdevila	380

Tumores neuroendocrinos y síndromes familiares

J. A. DÍAZ PÉREZ

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Aunque la mayoría de los tumores neuroendocrinos (TNE) se presentan de forma esporádica, alrededor del 5% de los casos pueden formar parte de síndromes familiares, producidos por mutaciones en línea germinal heredadas o de novo. Los más frecuentes son el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 (MEN1) y la enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL). Con menos frecuencia se desarrollan en el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 4 (MEN4), en la neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) y en la esclerosis tuberosa (ET). Dentro de la estrategia del manejo del paciente con un TNE, debemos descartar también un síndrome familiar en pacientes con un fenotipo característico o con antecedentes familiares del síndrome específico. Los protocolos de seguimiento de los pacientes y de los portadores permitirán el diagnóstico precoz de los tumores asociados.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias endocrinas múltiples. Enfermedad de Von Hippel Lindau. Neurofibromatosis tipo 1. Esclerosis tuberosa. Menina. Neurofibromina. Hamartina. Tuberina.

SÍNDROME DE NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES TIPO 1 (MEN1)

El síndrome MEN 1, o síndrome de Werner, es una enfermedad autosómica dominante con una prevalencia de 2/100.000 habitantes/año, definido por la predisposición a presentar tumores de glándulas paratiroides (95%), adenomas hipofisarios (30%) y TNE de páncreas (41%) (1,2). En los pacientes con adenomas de paratiroides, la incidencia de MEN es del 1-18%; en gastrinomas, del 16-38%, y en adenomas hipofisarios, de menos del 3% (1).

ABSTRACT

Most of the Neuroendocrine Tumors (NETs) occur sporadically, over 5% of cases can be part of familial syndromes, produced by inherited or “novo” germline mutations. The most frequent are the multiple endocrine neoplasms syndrome type 1 (MEN1) and the Von Hippel Lindau disease (VHL). Less frequently they develop in the syndrome of multiple endocrine neoplasms type 4 (MEN4), in neurofibromatosis type 1 (NF) -1 and tuberous sclerosis (ET). Within the strategy of managing the patient with a NET, we must include ruling out a family syndrome, in patients with a characteristic phenotype or with a family history of the specific syndrome. The monitoring protocols of patients and carriers will allow early diagnosis of associated tumors.

KEY WORDS: Multiple neoplasias syndrome. Von Hippel Lindau disease. Neurofibromatosis type 1. Tuberous sclerosis complex. Menin. Neurofibromin. Hamartin. Tuberin.

GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Se produce por mutaciones en el gen de la menina, un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 11 (11q13) que codifica para menina (3). Para desarrollar el síndrome se precisa que los pacientes hereden una copia inactivada del gen de los padres y que posteriormente desarrollen mutaciones somáticas (teoría del *two-hit* de Knudson). El gen contiene 10 exones, y no existe una clara correlación genotipo-fenotipo. Existen más de 1.000 mutaciones descritas que producen proteínas trunca- das o no funcionales. En ocasiones, existen grandes

deleciones que no se detectan en la secuenciación del ADN. En estos casos, deben emplearse otras técnicas, como *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA). El 10% de las mutaciones son de *novo*. Aunque la rentabilidad de los estudios genéticos en el síndrome MEN1 es menor que en el MEN2, es útil para confirmar la sospecha diagnóstica, identificar a los familiares portadores para diagnóstico precoz de tumores y para el diagnóstico preimplantacional.

En un 10% de los pacientes con datos clínicos de MEN 1 no encontraremos mutaciones en el gen de menina (fenocopias). En estos casos se han descrito mutaciones en el gen *CDKN1B* (síndrome MEN 4) en el 3% de los casos (4) y, de forma aislada, en otros genes de las ciclinas: *CDKN2B*, *CDKN2C* y *CDKN1A*, que codifican para p15, p18 y p21 (5). En pacientes jóvenes con adenomas hipofisarios e hiperplasia de paratiroides podemos encontrar mutaciones germinales en el gen *Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein* (AIP), que aparecen en el 50% de las acromegalias familiares (6).

La menina es una proteína expresada de manera ubicua que funciona como una proteína de anclaje nuclear que interactúa con más de 40 proteínas, lo que le permite interactuar con múltiples vías de proliferación celular que influyen en la transcripción, la regulación, la estabilidad del genoma, la reparación del ADN, la degradación de proteínas, la movilidad celular y la adhesión. Inhibe la señal de Wnt 1, transfiriendo β -catenina al núcleo,

lo que reduce la proliferación celular. Interacciona con el protooncogén JunD, la vía de Hedgehog (implicada en la embriogénesis, el control de las células madres y el crecimiento celular) y con MLL (*mixed-lineage leukemia*), que interviene en la remodelación de la cromatina. Además, interactúa con las ciclinas, Smad y NF-kB (7). Recientemente se ha descubierto la interacción con la vía PI3K-Akt-mTOR, implicada en la patogénesis de los TNE (8).

El estudio genético debe realizarse en pacientes que presentan 2 de los 3 tumores más frecuentes, en pacientes con múltiples tumores de paratiroides menores de 30 años, en el hiperparatiroidismo primario recurrente, en el hiperparatiroidismo familiar, en todos los gastrinomas, en los TNE de páncreas múltiples y a todos los familiares de primer grado del caso índice (1).

CLÍNICA

Además de la triada clásica del síndrome MEN1 (hiperparatiroidismo, adenomas hipofisarios y TNE), aparecen otros tumores y manifestaciones no endocrinas asociadas con una frecuencia de presentación más baja: adenomas de corteza adrenal, TNE tímicos, carcinoides bronquiales, TNE gástricos, lipomas, angiofibromas faciales, colagenomas, meningiomas y ependimomas (9) (Tabla I).

TABLA I
PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PENETRANCIA EN EL SÍNDROME MEN 1

<i>Manifestaciones endocrinas</i>	<i>Manifestaciones no endocrinas</i>
Hiperparatiroidismo primario (90%)	Lipomas (30%) Angiofibromas (85%) Ependimomas (1%) Meningiomas (1%)
TNE (30-70%) – Gastrinoma: (30-40%) – Insulinoma (10%) – TNE no funcionantes (20-55%) – Otras: glucagonoma, VIPoma Somatostatina (2%)	
Otros TNE – TNE gástricos (10%) – TNE tímicos (2%) – TNE bronquiales (2%)	
Adenomas hipofisarios – Prolactinomas (20%) – GH + PRL, GH, No funcionantes (5% cada tipo) – ACTH (2%)	
Adenomas adrenales (20%)	

El hiperparatiroidismo primario está presente en más del 90% de los casos y, habitualmente, aparece en la infancia y en la adolescencia como primera manifestación del MEN1. Se produce por afectación de múltiples glándulas de forma universal. Se diagnostica por hipercalcemia con PTHi elevada. El tratamiento es quirúrgico: resección de las 3 glándulas y la mitad de la cuarta o bien paratiroidectomía total con autotransplante de una glándula en brazo o cuello (10). Se recomienda la timectomía por la posibilidad de recidiva en un glándula paratiroidea supernumeraria o para prevenir el carcinoma tímico. Una indicación especial de la cirugía es la presencia de úlceras gástricas o un gastrinoma asociado, ya que los niveles elevados de PTH estimulan la gastrina (11,12).

Los adenomas hipofisarios más frecuentes son los prolactinomas y los secretores de GH. El 85% son macroadenomas, más agresivos que los esporádicos. El tratamiento suele ser la cirugía, los fármacos en función del tipo y de las recidivas (agonistas dopaminérgicos, análogos de somatostatina y pegvisomant) y la radioterapia esteroatáxica fraccionada (13).

TNE Y SÍNDROME MEN1

Son la primera causa de mortalidad en los pacientes con síndrome MEN1. Los más frecuentes son los TNE de páncreas no funcionantes y los gastrinomas que causan el síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) (múltiples úlceras y diarrea), seguidos por los insulinomas. El 20-60 % de los pacientes con gastrinomas aparentemente esporádicos presentan mutaciones germinales en MEN1 (14). Los gastrinomas suelen ser de pequeño tamaño, multifocales y de localización duodenal. La afectación linfática es frecuente, aunque no empeora el pronóstico (15). Los insulinomas son a menudo pequeños y múltiples y se asocian a otros TNE de páncreas. Se presentan en la 2.^a-4.^a décadas. El diagnóstico requiere un test de ayuno de 72 horas en el que se documenten hipoglucemias en presencia de hiperinsulinismo endógeno. Los TNE no funcionantes pueden aparecer desde los 12-14 años y pueden presentarse con metástasis desde el inicio o durante su evolución (Fig. 1) (16,17). El riesgo de metástasis en tumores menores de 2 cm es muy bajo. Los mejores métodos de detección de estos tumores son la ecografía endoscópica, el TC y ⁶⁸Galio-DOTATATE-PET/TC (18).

Los TNE de timo aparecen en el 2-6% de los pacientes, sobre todo en hombres fumadores. Son más agresivos y presentan más recurrencias que los esporádicos (19). Los carcinoides pulmonares son más frecuentes en mujeres. La hiperplasia de células endocrinas y TNE gástricos se asocian al SZE en el 23-53% de los casos, en relación al estímulo que produce la hipergastrinemia en las células enterocromafines-like gástricas (20).

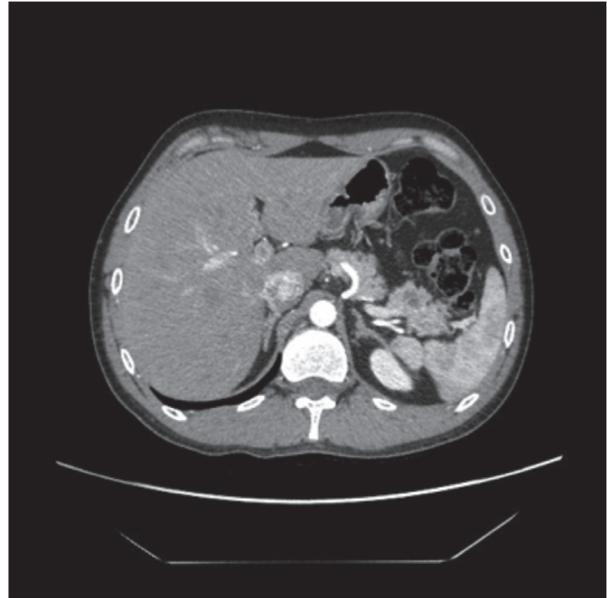


Fig. 1. TC abdominal. Múltiples TNE no funcionantes en un varón de 28 años con síndrome MEN1.

La expectativa de vida en los pacientes con MEN1 en series retrospectivas es 10 años menor que en la población general en relación a los TNE metastásicos (21).

El tratamiento quirúrgico de los TNE en el contexto del síndrome MEN 1 es controvertido, debido a la multiplicidad, al diferente curso y a la alta frecuencia de aparición de nuevos TNE. Los pacientes con gastrinomas y SZE deben tratarse con inhibidores de la bomba de protones. En los gastrinomas duodenales < de 5 mm se recomienda duodenotomía y enucleación más linfadenectomía. En los > de 5 mm, la escisión ampliada de la pared duodenal más linfadenectomía (22). En los gastrinomas de cabeza de páncreas de < 5 cm y no invasivos, se recomienda la enucleación y duodenotomía + linfadenectomía periduodenal ± pancreatomectomía distal (preservación del bazo), y en los > 5 cm o localmente invasivos, duodenopancreatomectomía + linfadenectomía periduodenal (23,24). En los localizados en el cuerpo o en la cola del páncreas, pancreatomectomía distal o enucleación y duodenotomía para detectar pequeños gastrinomas duodenales con linfadenectomía regional (con preservación del bazo) (25,26). En los insulinomas, debe realizarse una ecografía intraoperatoria y se recomienda la enucleación de los tumores de la cabeza y pancreatomectomía distal (27). La indicación de la cirugía en los TNE no funcionantes dependerá del tamaño. Los tumores < 1 cm raramente producen metástasis (4%), que aumentan al 15-22% en los de > 2 cm (28). La mayoría de los autores recomiendan vigilancia en los TNE < 1 cm y cirugía en los > 2 cm (29). La controversia está en los que miden entre 1-2 cm. En estos casos, dependerá de la edad, de la localización y del crecimiento. Las guías

de ENETS sugieren en estos casos vigilancia estrecha (TC, RM o ecografía endoscópica cada 6 meses) y, en caso de crecimiento, proponer la cirugía (30).

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES PORTADORES

El seguimiento de los portadores es clínico, bioquímico y mediante pruebas de imagen. Es importante vigilar la aparición de amenorrea, galactorrea, retrasos de crecimiento, cefalea, disfunción eréctil, nefrolitiasis, úlceras pépticas e hipoglucemias. El despistaje anual mediante pruebas bioquímicas es recomendable (calcio, PTHi, prolactina, IGF-1, cromogranina A y gastrina e insulina/péptido C en caso de sospecha clínica). El seguimiento mediante pruebas de imagen es controvertido, ya que los beneficios no están claramente demostrados. Existen protocolos agresivos que abogan por pruebas de imagen anuales, pero lo más razonable es el seguimiento cada 3-5 años mediante RM hipofisaria, TC abdominal o RM abdominal o ecografía endoscópica y gammagrafía de receptores de somatostatina (octreoscán) o ⁶⁸Galio-DO-TATE-PET/TAC (1,9).

SÍNDROME DE NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES TIPO 4 (MEN4)

En un pequeño número (hasta el 3%) de pacientes con mutación negativa en MEN1 que cumplieran con los criterios diagnósticos de MEN1, se detectaron mutaciones en *CDKN1B*, situadas en el cromosoma 4. El síndrome clínico correspondiente se denominó MEN4 (4,5). *CDKN1B* codifica para la ciclina p27^{Kip1}, que participa en la regulación del ciclo celular mediante la interacción con las quinasas dependientes de ciclina (31). La transcripción de *CDKN1B* está regulada por la menina.

El fenotipo del MEN 4 incluye el hiperparatiroidismo primario, los adenomas hipofisarios (corticotropinomas, somatotropinomas y no funcionantes), los TNE de páncreas neuroendocrinos, las neoplasias uterinas, los tumores testiculares, los adenomas suprarrenales y los tumores tiroideos (32).

ENFERMEDAD DE VON HIPPEL LINDAU

La enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL) es trastorno hereditario autosómico dominante, producida por mutaciones germinales en el gen supresor tumoral VHL. Su prevalencia es de 1/36.000 nacidos vivos, y puede manifestarse con tumores benignos y malignos. La penetrancia es de un 90% a los 65 años y la edad media de presentación es a los 26 años (33).

El síndrome se caracteriza por hemangioblastomas retinianos y del sistema nervioso central (SNC), feocromocitomas, cáncer renal de células claras, TNE y cistoadenomas quísticos del páncreas, tumores del saco endolinfático y del oído medio, tumores del epidídimo y del ligamento ancho (34) (Tabla II).

GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

La enfermedad de VHL se produce en pacientes que heredan una mutación en el gen *3p25-26*. Para que se exprese el fenotipo, es necesario que el individuo sea previamente portador de la mutación en uno de los alelos y que posteriormente se produzca una mutación somática del segundo. A este mecanismo se le conoce como pérdida de heterocigosidad. En el 20% se presenta como una mutación de *novo* (35). Muy raramente, la mutación se origina en la etapa embrionaria. En ese momento, la presencia de la mutación gen es solo parcial en el embrión

TABLA II
MANIFESTACIONES DE LA ENFERMEDAD DE VHL

	<i>Edad más frecuente al diagnóstico (años)</i>	<i>Penetración</i>
Hemangioblastomas retinianos	12-25	25-60%
Hemangioblastomas cerebelosos	18-25	44-72%
Hemangioblastomas cerebrales	18-25	10-25%
Hemangioblastomas de médula espinal	24-35	13-50%
Tumores del saco endolinfático	24-35	10-25%
Cáncer de riñón y quistes	25-50	25-60%
Feocromocitomas/paragangliomas	12-25	10-20%
TNE y quistes pancreáticos	24-35	35-70%
Cistoadenomas de epidídimo	14-40	25-60%
Tumores ligamento ancho	16-45	10%

aún no formado (mosaicismo). En esos casos, solo algunas células son portadoras de la mutación. Esos pacientes pueden presentarse con manifestaciones clínicas de la enfermedad con estudio de mutaciones en sangre periférica negativo. En estos casos, se aconseja estudio en fibroblastos cutáneos o en la mucosa bucal (36,37).

El estudio genético se realizaba habitualmente en al ADN de la sangre periférica por análisis de secuenciación de los tres exones constituyentes del gen para detectar posibles mutaciones puntuales y pequeñas deleciones o inserciones en el gen VHL. Estas alteraciones representan aproximadamente el 72% de las mutaciones de VHL. Otras pruebas, como el FISH, PCR cuantitativa o PCR a tiempo real, permiten detectar duplicaciones/deleciones completas o parciales del gen VHL que no son fácilmente detectable por los análisis de la secuencia de ADN genómico. Actualmente, las técnicas de *next-generation sequencing* (NGS) aportan mayor sensibilidad y rapidez para detectar mutaciones (38,39). Existen más 150 mutaciones descritas: un 20-37% son deleciones parciales; un 30-38%, *missense*, y 23-27%, *nonsense* o *frameshift*.

En pacientes en los que se ha identificado el alelo afectado es posible llevar a cabo el diagnóstico prenatal de la enfermedad y el diagnóstico preimplantacional. El diagnóstico prenatal se realiza mediante análisis del ADN extraído de las células fetales obtenidas por amniocentesis (entre las semanas 15 y 18 de gestación) o sobre muestreo de vellosidades coriónicas (CVS) (entre las semanas 10 a 12 de gestación) (40).

El gen VHL codifica para la proteína VHL (pVHL), de 213 aminoácidos, cuya principal función es la ubiquitinación de los factores inducibles por la hipoxia (HIF1 α y HIF2 α). En presencia de oxígeno, HIF1 α es hidroxilado, se liga a la pVHL y es degradado en el proteasoma. En situaciones de hipoxia celular o cuando existen mutaciones en el gen de VHL, el HIF1 α no puede ser degradado; se trasloca al núcleo y promueve la transcripción de genes implicados en la angiogénesis y la proliferación celular, como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformador alfa (TGF α) y la eritropoyetina (41,42).

CLÍNICA

Las familias con la enfermedad de VHL se han dividido en subtipos 1 y 2 en base a la baja o alta prevalencia de los feocromocitomas (Tabla III).

Hemangioblastomas

Son tumores benignos muy vascularizados que no producen invasión local ni metástasis, pero que producen morbilidades asociadas a las hemorragias y la presión local. Están

TABLA III
SUBTIPOS DE ENFERMEDAD DE VHL

Tipo 1 (80%)	Hemangioblastomas de retina Hemangioblastomas SNC Cáncer renal TNE quistes pancreáticos
Tipo 2A	Feocromocitomas Hemangioblastomas de retina Hemangioblastomas del SNC
Tipo 2B	Feocromocitomas Hemangioblastomas de retina Hemangioblastomas del SNC Cáncer renal TNE y quistes pancreáticos
Tipo 2C	Solo feocromocitomas

presentes en el 60-84% de los pacientes y se localizan habitualmente en el cerebelo, en la retina y en la médula espinal. Son a menudo múltiples y recurrentes y se presentan a edades más precoces (media de 29 años) que en los casos esporádicos (43). Por ese motivo, se recomienda RM de cerebro y médula espinal a todos los pacientes portadores de mutaciones en VHL a partir de la segunda década.

El tratamiento debe ser reservado para lesiones que producen síntomas o que crecen de forma rápida. Incluye cirugía, radioterapia esteroatáxica o radioterapia externa convencional (44,45). En el resto de los casos puede seoptar por vigilancia periódica. Los hemangioblastomas retinianos se tratan con fotocoagulación con láser o crioterapia (46).

Cáncer renal de células claras y quistes renales

La enfermedad de VHL es la causa más frecuente de cáncer renal hereditario. Ocurre en $\frac{2}{3}$ de los pacientes. La edad media de aparición es de 44 años. En pacientes con mutaciones *missense* es menos frecuente. A menudo son multicéntricos y bilaterales y pueden derivar de los quistes, que en algunos casos se consideran lesiones premalignas (en ocasiones presentan componente sólido). El crecimiento de las lesiones es lento (4,4 mm/año, con un tiempo de duplicación de 25,7 meses). El tratamiento consiste en nefrectomía radical o parcial, ablación por radiofrecuencia o criocirugía (47). Las lesiones menores de 3 cm tienen un bajo potencial de producir metástasis y pueden ser vigiladas durante un tiempo. El tratamiento sistémico en el cáncer renal avanzado incluye fármacos antiangiogénicos como axitinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib y lenvatinib (48). Recientemente se ha aprobado el uso de inmunoterápicos como ipilimumab o nivolumab solos o asociados a fármacos antiangiogénicos (49).

Feocromocitomas

Los feocromocitomas en la enfermedad de VHL aparecen a edades más tempranas que los esporádicos, son a menudo múltiples, pueden ser extrarrenales (paragangliomas) y producen menos síntomas típicos (el 35% no presenta hipertensión) (50). El 18% de los pacientes con enfermedad de VHL presentan feocromocitomas a una edad media de 30 años. La mutación *missense* en el codón 167 se asocia a alto riesgo de feocromocitoma (51). Producen más frecuentemente noradrenalina. Los estudios de imagen convencional (CT, RM, gammagrafía con MIBG) en ocasiones no los detectan. El 18F-DOPA PET es la técnica con mayor sensibilidad y, además, puede detectar TNE de páncreas. El tratamiento es la cirugía, con un bloqueo alfa-adrenérgico previo.

Tumores del saco endolímfático y otros tumores

Los tumores del saco endolímfático y del oído medio afectan a un 10% de los pacientes, y en el 28% de los casos son bilaterales. Producen vértigo *tinnitus* –pérdida de audición–. Son lesiones vasculares que derivan de la porción posterior del hueso temporal. La cirugía se decide en función de la severidad de los síntomas. Los implantes cocleares son una opción para los pacientes con pérdida de audición total bilateral.

Los cistoadenomas epididimarios aparecen en edad joven en el 25-60% de los pacientes. En mujeres pueden desarrollarse cistoadenomas del ligamento ancho (33).

Tumores neuroendocrinos y cistoadenomas del páncreas

Las lesiones pancreáticas son muy frecuentes en la enfermedad de VHL. En una serie de 158 pacientes, el 70% presentaba quistes pancreáticos; el 9%, cistoadenomas serosos, y el 9%, TNE (52). En el 9% de los casos de los TNE se presentan metástasis a distancia, aunque en estos pacientes son causa poco frecuente de mortalidad. En ocasiones producen síntomas derivados de la secreción hormonal (diarrea, hipoglucemias), aunque la mayoría son no funcionantes.

La cirugía es el tratamiento curativo. Se reserva para tumores menores de 3 cm en el cuerpo o en la cola o menores de 2 cm en la cabeza. Las lesiones no operadas deben vigilarse anualmente. En un estudio de 108 pacientes, se concluye que las mutaciones en el exón 1 y exón 2 presentan menor riesgo de metástasis (53).

SEGUIMIENTO DE PORTADORES

Los protocolos de seguimiento en pacientes portadores son complejos e incluyen una valoración clínica anual y diferentes pruebas seleccionadas en función de la edad del portador y la probabilidad de aparición de diferentes tumores (Tabla IV).

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen es un síndrome neurocutáneo que

TABLA IV

SEGUIMIENTO DE LOS PORTADORES DE MUTACIONES DEL GEN VHL

Edad	Estudio	Frecuencia
0 a 4 años	Examen de retina con oftalmoscopio	Anual
	Exploración neurológica pediátrica	
5-10 años	Exploración neurológica pediátrica	Cada 2-3 años
	Examen de retina	
	Metanefrinas en plasma o en orina	
	Ecografía abdominal	
	RM solo si alteraciones bioquímicas	
	Examen audiológico	
	RM si otitis de repetición	
RM cerebral y de medula espinal con y sin contraste (a partir de los 8 años)		
> 10 años	Examen físico	Cada 2 años
	Examen de retina	
	Ecografía abdominal / RM abdominal	
	Metanefrinas en plasma o en orina	
	RM con contraste cerebral, de fosa posterior y de columna cervical, torácica y lumbar	
Examen audiológico		

se caracteriza por manchas café con leche y neurofibromas cutáneos. Su incidencia es de 1/2.500 nacidos al año. Entre otras manifestaciones, están presentes los TNE del área periampular y, de forma características, los somatostatatomas (54). El riesgo de neoplasias en estos pacientes es 2-4 veces superior al resto de la población.

GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

La NF-1 se debe a mutaciones en el gen *NF-1* (cromosoma 17q11.2), un gen supresor tumoral que codifica para la neurofibromina y que se expresa en muchos tejidos, como el cerebro, el riñón, el bazo y el timo. Pertenece a una familia de proteínas activadoras de las proteínas GTPasa que regula la vía de Ras, que, a su vez, activa las señales del factor de células madre (SCF), c-kit, la vía de mTOR y de las MAPK (55). Las mutaciones en NF-1 determinan habitualmente una proteína truncada o con pérdida de función, lo que conlleva a los tumores asociados a esta enfermedad. Existen algunas correlaciones genotipo-fenotipo. La mutación pM990del se asocia con un fenotipo sin neurofibromas (56). Los pacientes con mutaciones *missense* o con *splicing* presentan mayor incidencia de neurofibromas plexiformes. En el 1-5% de los pacientes se encuentran grandes deleciones del gen *NF-1*, y presentan retraso mental, más rasgos dismórficos y mayor riesgo de malignidad de los tumores de los nervios periféricos.

CLÍNICA

Los hallazgos más precoces son las manchas cutáneas “café con leche”, los neurofibromas cutáneos, los nódulos de Lisch (hamartomas de iris) y las efélides. Los neurofibromas son tumores derivados de las células de Schwann de la vaina de los nervios periféricos. Los neurofibromas plexiformes tienen un carácter infiltrativo y un riesgo de transformación maligna de un 7-12%. Son la mayor causa de mortalidad en estos pacientes. Los gliomas del quiasma o nervio óptico se manifiestan sobre los 5 años con disminución de la agudeza visual, defectos campimétricos, estrabismo o proptosis. La disfunción hipotalámica produce pubertad precoz. Son frecuentes las deformidades óseas como la displasia del esfenoides, la displasia de los huesos largos, la pseudoartrosis y la escoliosis. Las manifestaciones neurológicas funcionales están a menudo presentes, e incluyen dificultades para el aprendizaje, la disminución del coeficiente intelectual (8%) y trastornos del comportamiento (30-60%) (57).

Entre las neoplasias asociadas a la NF-1, además de los neurofibromas plexiformes, se encuentran los astrocitomas de bajo grado, ependimomas, meningiomas, meduloblastomas, tumores del estroma gástrico (GIST), feocromocitomas, sarcomas, rhabdomyosarcomas y los TNE del área periampular.

El diagnóstico se realiza mediante, al menos, dos de los siguientes criterios:

- 6 o más manchas café con leche > 5 mm de diámetro en edad prepuberal y > 15 mm en edad postpuberal.
- 2 o más neurofibromas o cualquier tipo de neurofibroma plexiforme.
- Efélides en región axilar o inguinal.
- Glioma óptico.
- 2 o más nódulos de Lisch.
- Displasia ósea con o sin pseudoartrosis.
- Un familiar de primer grado con NF-1.

El tratamiento de los neurofibromas plexiformes es la resección quirúrgica. La radioterapia está contraindicada por el riesgo de malignización. La quimioterapia (ifosfamida y doxorubicina) tiene un papel paliativo en la enfermedad metastásica o neoadyuvante antes de la cirugía. Los gliomas ópticos en progresión se tratan con quimioterapia (vincristina y cisplatino).

TUMORES NEUROENDOCRINOS EN LA NF-1

Los somatostatatomas son TNE raros, con una incidencia de 1:40 millones de habitantes/año. Se localizan en el páncreas y en la zona periampular del duodeno (Fig. 2). En el 50% de los casos se asocian a la NF-1. Producen síntomas derivados de la secreción de somatostatina: diabetes *mellitus*, esteatorrea y colelitiasis. En ocasiones se diagnostican por síntomas obstructivos o como un hallazgo incidental en las endoscopias, TAC o RM. En un tercio de los casos producen metástasis, aunque en el contexto de la NF-1 su potencial de malignidad es más bajo. A menudo se asocian a feocromocitomas, patología que debe descartarse en estos pacientes antes de la cirugía del TNE.

Los tumores menores de 1 cm pueden researse por vía endoscópica o la resección quirúrgica. En tumores



Fig. 2. Ecografía endoscópica. Somatostatatoma duodenal en un paciente de 55 años con neurofibromatosis tipo 1.

de mayor tamaño está indicada la duodenotomía o la duodenopancrectomía. El tratamiento de los pacientes con enfermedad metastásica es similar al de los demás TNE.

SEGUIMIENTO

Los pacientes menores de 8 años deben ser explorados anualmente, hay que prestar atención al desarrollo psicomotor y a la pubertad y los exámenes deben incluir un examen oftalmológico completo. En adultos la solicitud de exámenes complementarios debe basarse en los hallazgos clínicos.

ESCLEROSIS TUBEROSA

La esclerosis tuberosa (ET) es una enfermedad neurocutánea que se hereda de forma autosómica dominante, con una incidencia de 1/5.000 nacidos/año, con una morbilidad neurológica importante, derivada de la epilepsia, del retraso del crecimiento y del autismo. Se caracteriza por el desarrollo de hamartomas en múltiples órganos, como el cerebro, los ojos, el corazón, el pulmón, el riñón y la piel; angiofibromas faciales y de múltiples neoplasias benignas y malignas. Los tumores asociados más frecuentes son los angiomiolipomas renales, la linfangioleiomatosis, el carcinoma renal de células claras, las rhabdomiomas cardíacos y los TNE, que aparecen en el 5% de los pacientes, incluso en niños desde los 6 años (58).

GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Los dos genes implicados en la ET son el *TSC1*, localizado en el cromosoma 9 (9q34), que codifica para la hamartina, y el *TSC2*, localizado en el cromosoma 16 (16p13.3), que codifica para la tuberina. Las dos proteínas forman un complejo activador de las GTPasas, que activan la proteína RHEB (*Ras-homologue expressed in brain*), a su vez activadora de mTOR. Las mutaciones que afectan a la tuberina y a hamartina conducen a una disminución de actividad de las GTPasas, produciendo activación constitutiva de la vía mTOR e interacción con la policistina 1 (producto del gen *PKD1*) (59). La influencia de estas vías en el ciclo celular contribuye al desarrollo de angiomiolipomas, carcinomas renales y hamartomas. El rol del complejo de hamartina-tuberina en la vía mTOR ha conducido al desarrollo del inhibidor de mTOR: el everolimus.

La mayoría de las mutaciones tanto en gen *TSC1* como en gen *TSC2* determinan una proteína truncada. Las mutaciones en *TSC1* determinan un fenotipo menos severo.

CLÍNICA

Debe sospecharse el diagnóstico de ET en niños con comienzo de epilepsia con autismo o retraso mental y manifestaciones dermatológicas y cuando se diagnostica un rhabdomioma en periodo prenatal. La evaluación inicial y el seguimiento de los pacientes con ET y familiares portadores de las mutaciones deben incluir un examen neurológico detallado, evaluación oftalmológica, RM craneal y ecografía o RM de abdomen.

Los niños con ET presentan un riesgo de malignidad 18 veces mayor que el resto, sobre todo por la malignización de tumores subependimarios de células gigantes, carcinomas renales y rhabdomiomas.

ESCLEROSIS TUBEROSA Y TNE

Existen pocos pacientes reportados con TNE en el contexto de la ET. Un estudio retrospectivo que revisa las pruebas de imagen en 219 pacientes con ET encuentra TNE de páncreas en 18 pacientes (1/3 quísticos) (59). Un estudio más reciente de 55 pacientes identifica TNE de páncreas en el 9% de los pacientes, con un tamaño medio de 3,1 cm (60). En las dos series, todos los TNE eran no funcionantes.

CORRESPONDENCIA:

José Ángel Díaz Pérez
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Clínico San Carlos
C/ Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: joseangeldiaz@mixmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2990.
2. Trump D, Farren B, Wooding C, et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM* 1996;89:653.
3. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997;276:404.
4. Agarwal SK, Mateo CM, Marx SJ. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1826.
5. Pellegata NS. MENX and MEN4. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67(Suppl. 1):13.
6. Belar O, de La Hoz C, Pérez-Nanclares G, et al. Novel mutations in MEN1, CDKN1B and AIP genes in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome in Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:719.
7. Stevenson M, Lines K, Rajesh V, et al. Molecular Genetic Studies of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: New Therapeutic Approaches. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2018;47:525-48.

8. Wang Y, Ozawa A, Zaman S, et al. The tumor suppressor protein menin inhibits AKT activation by regulating its cellular localization. *Cancer Res* 2011;71(2):371-82.
9. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658.
10. Schreinemakers JM, Pieterman CR, Scholten A, et al. The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review. *World J Surg* 2011;35:1993.
11. Mai HD, Sanowski RA. Regression of duodenal gastrinomas in a patient with multiple endocrine neoplasia type I after parathyroidectomy. *Gastrointest Endosc* 1992;38:706.
12. Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, et al. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia-type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann Surg* 2008;247:501.
13. Vergès B, Boureille F, Goudet P, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:457.
14. Pipeleers-Marichal M, Somers G, Willems G, et al. Gastrinomas in the duodenum of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:723.
15. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T, et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinicopathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol* 2006;12:5440.
16. Newey PJ, Jeyabalan J, Walls GV, et al. Asymptomatic children with multiple endocrine neoplasia type 1 mutations may harbor nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3640.
17. Goudet P, Dalac A, Le Bras M, et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1568.
18. Sadowski SM, Millo C, Cottle-Delisle C, et al. Results of (68) Gallium-DOTATATE PET/CT Scanning in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Am Coll Surg* 2015;221:509.
19. Teh BT, McArdle J, Chan SP, et al. Clinicopathologic studies of thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:21.
20. Berna MJ, Annibale B, Marignani M, et al. A prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cell changes in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: identification of risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1582.
21. Dean PG, van Heerden JA, Farley DR, et al. Are patients with multiple endocrine neoplasia type I prone to premature death? *World J Surg* 2000;24:1437.
22. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg* 2006;244:410.
23. Gauger PG, Doherty GM, Broome JT, et al. Completion pancreatectomy and duodenectomy for recurrent MEN-1 pancreaticoduodenal endocrine neoplasms. *Surgery* 2009;146:801.
24. Thompson NW. Current concepts in the surgical management of multiple endocrine neoplasia type 1 pancreatic-duodenal disease. Results in the treatment of 40 patients with Zollinger-Ellison syndrome, hypoglycaemia or both. *J Intern Med* 1998;243:495.
25. Tonelli F, Fratini G, Nesi G, et al. Pancreatectomy in multiple endocrine neoplasia type 1-related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias. *Ann Surg* 2006;244:61.
26. Hausman MS Jr, Thompson NW, Gauger PG, et al. The surgical management of MEN-1 pancreaticoduodenal neuroendocrine disease. *Surgery* 2004;136:1205.
27. Demeure MJ, Klonoff DC, Karam JH, et al. Insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type I: the need for a different surgical approach. *Surgery* 1991;110:998.
28. Triponez F, Goudet P, Dossèh D, et al. French Endocrine Tumor Study Group. Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (≤ 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg* 2006;30(5):654-62.
29. Sadowski SM, Triponez F. Management of pancreatic neuroendocrine tumors in patients with MEN 1. *Gland Surg* 2015;4:63.
30. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System: Well-Differentiated Pancreatic Non-Functioning Tumors. *Neuroendocrinology* 2012;95:120-34.
31. Gartel A, Radhakrishnan SK. Lost in transcription: p21 repression, mechanisms, and consequences. *Cancer Research* 2015;65:3980-5.
32. Thakker R. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol* 2014;386(1-2):2-15.
33. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003;361:2059.
34. Maher ER, Kaelin WG Jr. Von Hippel-Lindau disease. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:381.
35. Nielsen SM, Rhodes L, Blanco I, et al. Von Hippel-Lindau Disease: Genetics and Role of Genetic Counseling in a Multiple Neoplasia Syndrome. *J Clin Oncol* 2016;34:2172.
36. Sgambati MT, Stolle C, Choyke PL, et al. Mosaicism in von Hippel-Lindau disease: lessons from kindreds with germline mutations identified in offspring with mosaic parents. *Am J Hum Genet* 2000;66:84.
37. Murgia A, Martella M, Vinanzi C, et al. Somatic mosaicism in von Hippel-Lindau Disease. *Hum Mutat* 2000;15:114.
38. Pirooznia M, Goes FS, Zandi PP. Whole-genome CNV analysis: advances in computational approaches. *Front Genet* 2015;6:138.
39. Stuppia L, Antonucci I, Palka G, et al. Use of the MLPA assay in the molecular diagnosis of gene copy number alterations in human genetic diseases. *Int J Mol Sci* 2012;13:3245.
40. Obradors A, Fernández E, Rius M, et al. Outcome of twin babies free of Von Hippel-Lindau disease after a double-factor preimplantation genetic diagnosis: monogenetic mutation analysis and comprehensive aneuploidy screening. *Fertil Steril* 2009;91:933.e1.
41. Maina EN, Morris MR, Zatyka M, et al. Identification of novel VHL target genes and relationship to hypoxic response pathways. *Oncogene* 2005;24:454958.
42. Ivan M, Kondo K, Yang H, et al. HIF1 targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O2 sensing. *Science* 2001;292:4648.
43. Conway JE, Chou D, Clatterbuck RE, et al. Hemangioblastomas of the central nervous system in von Hippel-Lindau syndrome and sporadic disease. *Neurosurgery* 2001;48:55.
44. Asthagiri AR, Mehta GU, Zach L, et al. Prospective evaluation of radiosurgery for hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Neuro Oncol* 2010;12:80.
45. Kano H, Shuto T, Iwai Y, et al. Stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas: a retrospective international outcome study. *J Neurosurg* 2015;122:1469.
46. Singh AD, Nouri M, Shields CL, et al. Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology* 2002;109:1799.
47. Walther MM, Choyke PL, Glenn G, et al. Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. *J Urol* 1999;161:1475.
48. Wei C, Wang S, Ye Z, et al. Efficacy of targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Braz J Urol* 2018;44(2):219-37.
49. Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I, et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): Preliminary safety and efficacy results. *Ann Oncol* 2016;6:266.abstract 773PD.
50. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1999.

51. Zhang J, Ma J, Du X, et al. Clinical and genetic investigation of a multi-generational Chinese family 11. 12. 13. afflicted with Von Hippel-Lindau disease. *Chin Med J* 2015;128:32-8.
52. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, et al. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. *Gastroenterology* 2000;119:1087.
53. Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Surgery* 2007;142:814.
54. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, et al. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol* 2005;141:71.
55. Gutmann DH, Blakeley JO, Korf BR, et al. Optimizing biologically targeted clinical trials for neurofibromatosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22:443.
56. Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2007;80:140.
57. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105:608.
58. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355:1345.
59. Gao X, Zhang Y, Arrazola P, et al. TSC tumour suppressor proteins antagonize amino-acid-TOR signalling. *Nat Cell Biol* 2002;4:699.
60. Koc G, Sugimoto S, Kuperman, et al. Pancreatic tumors in children and young adults with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Radiol* 2017;47(1):39-45.
61. Larson AM, Hedgire SS, Deshpande V, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors in patients with tuberous sclerosis complex. *Clin Genet* 2012;82(6):558-63.

Avances en el manejo clínico del cáncer de tiroides

B. CASTELO FERNÁNDEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

El carcinoma de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, con un pronóstico excelente, salvo en el escenario de la enfermedad refractaria al yodo, en los subtipos desdiferenciados y en el caso del carcinoma medular metastásico o irresecable. El manejo multidisciplinar y un perfecto conocimiento de las posibilidades terapéuticas son clave si queremos dar una atención óptima a estos pacientes. Disponemos de fármacos que, aunque no han mostrado un impacto en supervivencia global, van cambiando la historia natural de estos pacientes. La clave radica en la correcta selección del momento y del paciente para no perder ninguna oportunidad de tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de tiroides. Inhibidores multiquinasa. Lenvatinib. Sorafenib. Vandetanib. Cabozantinib.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides (CT) es la neoplasia endocrina más frecuente. Representa el 1% de todos los diagnósticos tumorales, y su incidencia ha aumentado significativamente en las últimas décadas (1). La mayoría de los CT se originan a partir de las células foliculares del tiroides y son carcinomas de tiroides bien diferenciados (CDT). Quedan incluidos en estas categorías los carcinomas papilares (PTC) y los carcinomas foliculares (FTC). Ambas variantes comportan un buen pronóstico, con una supervivencia a 5 años del 95% (2). Las variantes menos frecuentes y más agresivas de origen folicular son el carcinoma de células de Hürthle, el carcinoma pobremente diferenciado y el carcinoma anaplásico (ATC).

El carcinoma medular de tiroides (MTC) representa el 3% de todos los CT. Se desarrolla a partir de células

ABSTRACT

Thyroid carcinoma is the most frequent endocrine neoplasm with an excellent prognosis except in the scenario of iodine refractory disease, undifferentiated subtypes, and in the case of metastatic or unresectable medullary carcinoma. The multidisciplinary management and a perfect knowledge of the therapeutic possibilities are key if we want to give an optimal attention to these patients. We have drugs that, although they have not shown an impact on overall survival, have changed the natural history of these patients. The key lies in the correct selection of the moment and the patient, so as not to lose any opportunity for treatment.

KEY WORDS: *Thyroid carcinoma. Multi-kinase inhibitor. Lenvatinib. Sorafenib. Vandetanib. Cabozantinib.*

parafoliculares, conocidas como células C. El MTC se considera un tumor neuroendocrino en términos de histología y tratamiento, y se caracteriza por un peor resultado en comparación con el CDT (1).

Menos del 10% de los pacientes con CDT y el 20-30% con MTC no se curarán con tratamiento local y desarrollarán enfermedad metastásica, con una supervivencia a 5 años inferior al 50%. El ATC se considera uno de los tumores sólidos más agresivos del cuerpo humano y tiene una supervivencia global media (SG) de menos de 6 meses, incluso en estadios localizados (2).

El pilar del tratamiento para los pacientes con CDT sigue siendo la cirugía, la supresión de tirotrópina (TSH) y el tratamiento con radioyodo (¹³¹I), especialmente en aquellos pacientes con mayor nivel de riesgo o ante la presencia de metástasis. Un mejor conocimiento de los mecanismos y de la biología molecular del CT ha per-

mitido el desarrollo de nuevas terapias dirigidas para el tratamiento de los CDT refractarios a ^{131}I y MTC avanzados, mejorando el control del crecimiento de la enfermedad, la esperanza de vida y la calidad de vida de los pacientes. La historia del ATC ha sido menos exitosa. Sin embargo, datos recientes sugieren que la inmunoterapia podría permitir que brille una luz en la oscuridad para el manejo futuro de una enfermedad tan agresiva.

En esta revisión trataremos, de un modo práctico, qué aspectos hay que tener en cuenta a la hora de plantear las opciones terapéuticas disponibles en los pacientes con CDT locorregionalmente avanzados, irreseccables o metastásicos que cumplen criterios de refractariedad al yodo, así como del CMT avanzado.

¿CUÁNDO Y CON QUÉ DEBEMOS EMPEZAR UN TRATAMIENTO EN CDT REFRACTARIO A RADIOYODO?

Uno de los puntos más importantes es decidir el momento y el tratamiento más adecuados de manera individualizada. Debemos realizar una cuidadosa evaluación de los beneficios y de los riesgos, entendiendo que son tratamientos paliativos y que la remisión completa de la enfermedad es inusual (1).

Las opciones terapéuticas pueden clasificarse en tres grupos (2) (Tabla I):

1. Vigilancia activa.
2. Terapias locales.
3. Terapias sistémicas.

VIGILANCIA ACTIVA

El CDT refractario no es un cáncer de buen pronóstico a medio plazo, especialmente cuando hay evidencia de progresión de la enfermedad. La justificación de mantener una actitud expectante y de seguimiento en los pacientes con CDT metastásico refractario a ^{131}I se basa en que hay pacientes que tienen una fase indolente en la que el tumor es estable o lentamente progresivo y asintomático. En estos pacientes no suele ser una urgencia plantear un tratamiento sistémico, si bien es indispensable un seguimiento activo con pruebas de imagen y tiroglobulina (TG) para seguir de cerca el comportamiento biológico tumoral y no perder oportunidad de tratamiento cuando el paciente lo necesite (3).

Estos tratamientos sistémicos tienen efectos secundarios, por lo que, como en tantas situaciones en Oncología, la clave es la correcta selección del paciente que va a beneficiarse (4).

Pueden identificarse tres situaciones en las que la vigilancia activa sería la opción adecuada o en las que, al menos, no hay evidencia para utilizar terapias más agresivas (5).

1. Enfermedad metastásica ganglionar tras la administración de ^{131}I , asintomática y de pequeño tamaño (< 1 cm). En estos casos no está claro que la cirugía local u otras técnicas locales mejoren la evolución de la enfermedad, especialmente en términos de recurrencia o de supervivencia.
2. Enfermedad metastásica con criterios claros de refractariedad a ^{131}I , asintomática y sin riesgo de que en una progresión a corto plazo puedan presentarse com-

TABLA I

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON CDT REFRACTARIO AL RADIOYODO (2)

	<i>Vigilancia activa</i>	<i>Terapias locales</i>	<i>Terapias sistémicas</i>
Criterios clínicos y radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> – Enfermedad estable o mínimamente progresiva – Ausencia de síntomas – Bajo riesgo de compresión de vía aérea, digestiva o SNC – Enfermedad no reseccable – No adecuada para terapia local 	<ul style="list-style-type: none"> – Enfermedad de alto riesgo o compresión local de la vía aérea, digestiva o SNC. – Metástasis única – Dolor local 	<ul style="list-style-type: none"> – Enfermedad rápidamente progresiva – Enfermedad sintomática o con riesgo vital – Paciente no candidato a terapias locales
Recomendaciones terapéuticas	<ul style="list-style-type: none"> – Vigilancia o seguimiento cada 3-12m, TG, ecografía cervical, PET-TC u otra modalidad de imagen – Evaluación de la severidad clínica – Supresión de TSH 	<ul style="list-style-type: none"> – Resección quirúrgica – Radioterapia externa – Ablación con radiofrecuencia – Quimioembolización hepática – Bifosfonatos (metástasis óseas) – Supresión de TSH 	<ul style="list-style-type: none"> – Terapia con ITK (Lenvatinib, Sorafenib) – Reinducción de la captación de ^{131}I – Quimioterapia – Supresión de TSH

plicaciones clínicas derivadas de las localizaciones metastásicas. Este aspecto es relevante, pues sabemos que ciertas localizaciones metastásicas próximas a estructuras digestivas, respiratorias, cercanas a piel o estructuras vasculares pueden comprometer la calidad de vida y existe un beneficio de iniciar tratamiento, aunque el paciente esté asintomático.

3. Enfermedad de lenta progresión radiológica. Aquí es clave conocer bien la evolución que el CDT tiene en cada paciente. Largos periodos de respuesta a tratamientos de ^{131}I , baja carga tumoral y crecimiento lento de la enfermedad en los últimos años nos pueden permitir actitudes de vigilancia activa sin temor a perder una oportunidad de tratamiento.

En estas situaciones, es importante el seguimiento de los pacientes dentro de un equipo multidisciplinar, e incluir tanto las determinaciones de TG como la ecografía cervical (habituales en el seguimiento de los pacientes no clasificados como refractarios a ^{131}I), la realización de una tomografía computarizada o un TC con tomografía con emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa ($^{18}\text{-FDG}$ PET-TC) o una resonancia magnética para evaluar la tasa de progresión radiológica. Habitualmente se realiza siguiendo los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), considerando que existe progresión cuando se observa un crecimiento en el diámetro mayor de las lesiones dianas superior al 20%.

La velocidad de crecimiento y la presencia de síntomas son los principales factores pronósticos en el corto y medio plazo en el CDT metastásico, y más aún en el refractario.

Por otra parte, la situación clínica, así como las comorbilidades del paciente, pueden influir en la decisión de instaurar el tratamiento.

El paciente de elección para realizar una vigilancia activa sería aquel que, cumpliendo criterios de refractariedad a ^{131}I , se encuentre asintomático, con enfermedad estable o lentamente progresiva y que no tenga muchas probabilidades de presentar enfermedad rápidamente progresiva. En esta situación, puede mantenerse el tratamiento solo con levotiroxina a dosis supresoras de TSH y con un seguimiento multidisciplinar (2,5).

Se trata de una decisión individualizada, sabiendo que el objetivo es reconocer el momento en el que el paciente con una historia evolutiva de enfermedad previa entra en esa área de inflexión que determina el tiempo óptimo para iniciar el tratamiento sistémico (Fig. 1).

TERAPIAS LOCALES

La indicación de una terapia local en pacientes con enfermedad refractaria a ^{131}I estará condicionada por la localización, el número de las metástasis, la velocidad de crecimiento tumoral y las opciones técnicas.

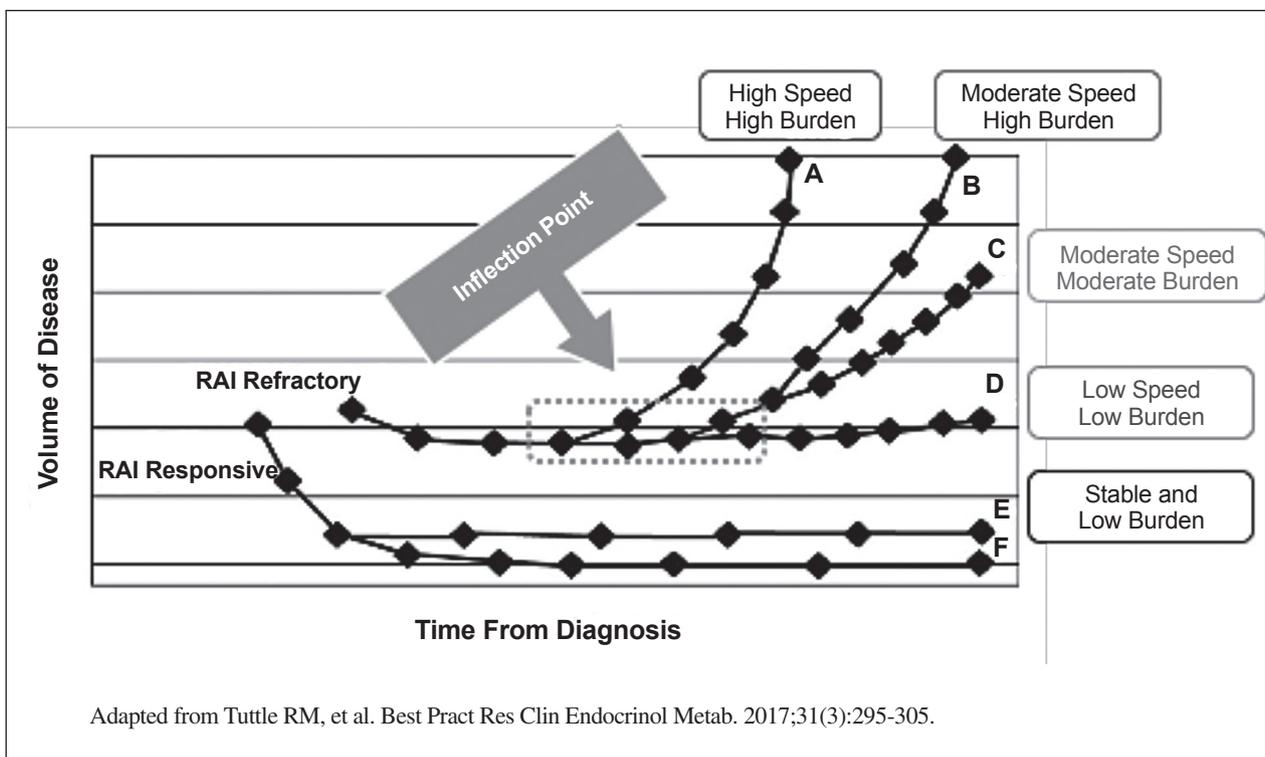


Fig. 1. Distintos patrones de progresión en pacientes con CDT. Los pacientes de los grupos 1, 2 y 3 corresponden a la mayoría de las situaciones de radiorrefractariedad y que terminarán falleciendo por progresión de la enfermedad. Una minoría de pacientes (grupo 4) puede tener un curso indolente de la enfermedad.

Recaída locorregional

Hay que tener presente que, incluso en situaciones de sensibilidad a ^{131}I , el tratamiento quirúrgico debe ser la primera opción en la recaída locorregional.

No está claro el impacto de la cirugía locorregional en términos de supervivencia, pero también hay que considerarla como herramienta paliativa en el control sintomático en los casos de compromiso de estructuras vitales (obstrucción de vía aérea o digestiva).

La embolización o la ablación por radiofrecuencia de adenopatías cervicales es una opción, siempre que se disponga de los medios en el centro hospitalario (6).

Recaída a distancia

En determinados casos puede plantearse la metastasectomía, especialmente en lesiones cerebrales y óseas únicas o pulmonares limitadas.

En casos de enfermedad ósea no quirúrgica con dolor, riesgo de fractura o complicaciones neurológicas, puede valorarse la utilización de radioterapia externa, microondas o crioterapia, si bien estas dos últimas son menos empleadas al no estar disponibles en todos los hospitales (7).

Los bifosfonatos, como el ácido zoledrónico, o el denosumab, pueden emplearse para el alivio del dolor óseo y mejorar la calidad de vida. Como efectos a tener en cuenta, destacan la hipocalcemia y la osteonecrosis mandibular (8).

Denosumab, un inhibidor del ligando RANK, ha demostrado reducir los eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, compresión medular, necesidad de cirugía o radioterapia antiálgica) en tumores sólidos, por lo que puede ser una alternativa a los bifosfonatos (9).

TERAPIAS SISTÉMICAS

En la actualidad, cuando el tratamiento a plantear de elección es el sistémico, los fármacos de elección son los inhibidores multiquinasas (ITK), especialmente en enfermedad de crecimiento rápidamente progresivo, sintomática o con riesgo de complicación inminente (10). Las guías NCCN recomiendan iniciar tratamiento con ITK cuando hay enfermedad sintomática (9), pero no olvidemos que los pacientes asintomáticos también se benefician del tratamiento. La carga tumoral aislada quizá no sea un criterio único, pero en el contexto global de un paciente concreto puede contribuir en el inicio del tratamiento.

Los ITK han cambiado el manejo de este grupo de pacientes. Estos fármacos, con efecto antiangiogénico, se han asociado con estabilización de la enfermedad

y respuesta parcial en más del 50% de los pacientes tratados en los ensayos clínicos.

La decisión de iniciar el tratamiento es de importancia crítica. Hay que detectar al paciente en el que la progresión es clínicamente importante, pero no lo suficiente como para perder ventana terapéutica o momentos de enfermedad que son todavía susceptibles de mejoría. Los pacientes deben ser informados de los riesgos, de los beneficios del tratamiento y de las alternativas, si las hubiera. Asimismo, deberían participar en la toma de decisiones (10).

Los efectos colaterales deben ser considerados, en muchos casos, en pacientes que progresan, pero se mantienen asintomáticos. El mejor conocimiento en el manejo de los fármacos hace que cada vez sean más los pacientes aptos para tratar. Hay que evitar que el desconocimiento en el manejo de los ITK haga no candidatos a tratamiento a ningún paciente. Debe existir un compromiso por el oncólogo para conocer el manejo de dichos efectos para incrementar la probabilidad de que el paciente reciba un tratamiento óptimo durante el mayor tiempo posible (11).

Lenvatinib y sorafenib han demostrado prolongar la SLE frente a placebo, de 18 y 11 meses, respectivamente, en los ensayos pivotaes fase III SELECT y DECISION, respectivamente. No han demostrado impacto en SG (12,13). Ambos fármacos se encuentran disponibles en nuestro país.

Sorafenib es un ITK de BRAF, VEGFR1 y VEGFR2, por lo que actúa en la proliferación de las células tumorales y la angiogénesis. En el ensayo fase III que le dio la indicación en CDT, el análisis por subgrupos mostró beneficio en todos ellos. La presencia de mutaciones en BRAF o RAS no fue predictora de respuesta a tratamiento. La tasa de respuesta fue tan solo del 12%, con un 54% de control de la enfermedad a los 6 meses. La toxicidad del tratamiento obligó a reducir dosis en el 78% de los pacientes y a suspenderlo en un 19% (14). Los efectos secundarios más frecuentes fueron la astenia, la pérdida de peso, la erupción cutánea, el síndrome mano-pie, la alopecia, la diarrea, la anorexia, las náuseas y el dolor abdominal (4). Como otros inhibidores de BRAF, está descrito el desarrollo de carcinomas epidermoides cutáneos en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados, al igual que queratoacantomas (5%) y otras lesiones actínicas premalignas (15).

Lenvatinib es un ITK frente a VEGFR1-3, FGFR1-4, RET, KIT y PDGFR. El efecto secundario más común es la hipertensión. Otros efectos secundarios documentados son la astenia, la diarrea, la anorexia, la pérdida de peso y la proteinuria (4).

Mención especial merece la evidencia del tratamiento con estos agentes diana en la población anciana.

En el estudio DECISION, la mediana de edad de los pacientes fue de 63 años, tanto en el brazo con sorafenib como en el de placebo, con un 61,4% de pacientes mayo-

res de 60 años. No hubo diferencias en la supervivencia libre de progresión (SLP) entre los pacientes mayores o menores de 60 años. No hay una evaluación de la toxicidad, ajuste de dosis o abandonos de tratamiento en función de la edad (13).

En el estudio SELECT, la mediana de edad en el grupo de tratamiento fue de 64 años, y de 61 años en el grupo placebo. La edad mayor o menor de los 65 años era uno de los factores de estratificación de los pacientes. Cuando se analizan los dos subgrupos de edad, se observa que no hay diferencia entre ellos en cuanto a la duración de tratamiento o a la intensidad de la dosis. Sí hay una ligera diferencia en el tiempo a la primera reducción de dosis, que es de 3,1 meses en el brazo de pacientes jóvenes y de 1,4 meses en el brazo de pacientes mayores, probablemente explicado debido a las comorbilidades previas de este último subgrupo. Ahora bien, no hubo diferencias en los acontecimientos adversos observados en ambos subgrupos. Respecto al objetivo primario –SLE–, no se observaron diferencias significativas entre los dos subgrupos de edad (14), pero sí en la tasa de respuesta global, donde hay una clara diferencia a favor de los pacientes jóvenes (71,6% frente a 54,7%). Al analizar la SG, se observa una diferencia entre los dos subgrupos, principalmente en el brazo de placebo (el grupo de pacientes menores de 65 años tenía una mayor supervivencia). Esta diferencia no ha podido ser asociada al ECOG, a los tratamientos o a las comorbilidades previas de los pacientes (14).

Ni las guías NCCN ni las españolas especifican un tratamiento diferente en función de la edad del paciente, aunque, dada la pluripatología asociada a la edad y la polifarmacia de los pacientes ancianos, hay que considerar el riesgo de interacciones farmacológicas y, quizá, pese a la ausencia de recomendaciones específicas, monitorizar más estrechamente la toxicidad de los tratamientos.

Otros fármacos, también activos por vía oral, pero con evidencia solo de ensayos fase II, son sunitinib, axitinib, cabozantinib, pazopanib y vandetanib (16).

Considerando que la gran mayoría de pacientes con CDT refractario a ¹³¹I metastásico fallecerán por progresión de la enfermedad, parece una opción plausible iniciar el tratamiento con ITK en el momento en el que la historia evolutiva de la enfermedad entra en esa área de inflexión hacia la progresión (Fig. 1), sabiendo que retrasar el inicio de la terapia puede comprometer su supervivencia (13).

¿PUEDE REVERTIRSE LA REFRACTIVIDAD AL RADIOYODO?

En teoría, recuperar la expresión de sodio de la proteína transportadora de yodo NIS (del inglés Na/I *symporter*) en la membrana celular podría incrementar o restaurar la captación de yodo.

A lo largo del tiempo se han utilizado los retinoides, bajo la hipótesis de su sobreexpresión de la expresión de NIS, principalmente por activación de RAR- α . A pesar de que hay varios estudios sobre su uso, la captación no muestra correlación con el efecto terapéutico y actualmente apenas tienen validez práctica (17).

La rosiglitazona, un fármaco utilizado como antidiabético oral, actualmente retirado del mercado en España, se utilizó por su capacidad de ser agonista PPAR γ , restaurando la captación mediada por NIS en algunos pacientes (18).

Más reciente, es la utilización de nuevos ITK para incrementar o restaurar la captación de ¹³¹I. Selumetinib, un inhibidor MEK, ha demostrado hasta un 63% de respuestas parciales, en pacientes seleccionados, con respuestas ligadas a las mutaciones NRAS59. Un estudio ha mostrado una mejora en la captación de ¹³¹I de hasta el 60 % en pacientes con mutaciones BRAF cuando eran tratados con dabrafenib (19).

Otro mecanismo de acción es el propuesto para romidepsina, un inhibidor de la deacetilación de las histonas, que en cultivos celulares ha demostrado incrementar la expresión de TG y de RNAm de NIS. En un estudio reciente se ha observado que aumenta la captación de ¹³¹I, pero no se observan respuestas significativas, y los efectos adversos son importantes (20).

¿SIGUE TENIENDO UN PAPEL LA QUIMIOTERAPIA?

El uso de la quimioterapia convencional está obsoleto en el manejo de pacientes refractarios a ¹³¹I, y solo debe limitarse a pacientes que no son capaces de recibir las nuevas terapias dirigidas o hayan progresado a las mismas, si bien la búsqueda de un ensayo clínico debe plantearse antes que la quimioterapia (4). Doxorrubicina es el único agente quimioterápico aprobado para su uso en pacientes con CDT refractario, sola o en combinación con taxanos o cisplatino, con tasas de respuesta muy bajas.

RETOS FUTUROS

El principal reto para el futuro sería la identificación de un marcador –biológico o genético– que permitiera seleccionar precozmente a los pacientes identificando a aquellos que tendrán mayor riesgo de desarrollar radiorrefractividad o tener una evolución desfavorable. De ese modo, la aplicación de medidas terapéuticas más agresivas inicialmente podría mejorar la SG de este grupo de pacientes.

La definición de radiorrefractividad se plantea como otro de los importantes hitos en la historia natural de la enfermedad, ya que condiciona la actitud terapéutica. Quizá deben clarificarse los conceptos de pacientes que no van a responder al ¹³¹I, evitando tratamientos innecesarios.

sarios y que, además, producen un retraso en la aplicación de la terapia correcta. La complejidad de situaciones que plantea este grupo de pacientes obliga, sin duda, a su manejo en el seno de comités multidisciplinares, especialmente en centros con experiencia.

La investigación futura posiblemente nos deparará herramientas para la rediferenciación y reinducción de la captación de ^{131}I y optimizará el empleo de los ITK, su secuenciación o combinaciones de varias estrategias, todo ello dirigido a cambiar la historia natural de la enfermedad y mejorar la supervivencia.

INHIBIDORES MULTIQUINASA EN CÁNCER DE MEDULAR DE TIROIDES: ¿CUÁNDO DEBO EMPEZAR TRATAMIENTO?

Después de décadas sin tener fármacos que realmente pudieran cambiar la historia natural del CMT avanzado, desde 2012 contamos con la aprobación de Vandetanib por la Agencia Española del Medicamento para el tratamiento del CMT irreseccable o metastásico, agresivo y sintomático, y, aunque el contexto es muy diferente al del CDT, hay que definir la población de pacientes a tratar. El estudio fase III en el que se basa la indicación de vandetanib es el estudio ZETA, que incluyó más de 300 pacientes con CMT avanzado y, comparándolo con placebo, demostró que vandetanib es capaz de reducir el volumen tumoral (tasa de respuesta radiológica por encima del 40%) e incrementar la SLP en más de 10 meses, reduciendo el riesgo de progresión tumoral en más del 50% (21). Ha sido el primer fármaco que ha demostrado este nivel de eficacia en CMT, pero la realidad es a menudo distinta de lo que se deduce de un estudio fase III, y más en un cáncer con una evolución en la mayoría de las ocasiones indolente durante largos periodos de tiempo.

La aprobación del fármaco incluye varios conceptos que deben analizarse:

Enfermedad irreseccable y/o metastásica

Descarta aquellos pacientes con enfermedad potencialmente curable con cirugía. Pero el concepto debe ir más allá. Incluso en enfermedad metastásica, y dada la evolución del CMT, los tratamientos locorreionales deben entrar en la ecuación del manejo del paciente con CMT irreseccable, igual que sucedía en el CDT. Estos tratamientos incluyen desde la radiofrecuencia a las cirugías paliativas *debulking* o las embolizaciones. El CMT puede progresar de forma irregular, en un único lugar, manteniendo estable el resto de la enfermedad (muchas veces la pulmonar y la ósea). El hecho de controlar el tumor en el lugar de progresión puede dejar bajo control la enfermedad durante otro periodo de tiempo y evitar el tratamiento sistémico.

CMT en progresión radiológica

Esta es una de las situaciones en las que el pronóstico puede cambiar. Ahora bien, los criterios de progresión radiológica deben contextualizarse en el escenario del CMT y en el del concepto de ritmo o *ratio* de crecimiento tumoral. Para ello, es necesario un seguimiento estructurado de la enfermedad que nos permita poder estimar esta *ratio* de crecimiento y escoger el mejor momento para iniciar tratamiento sistémico. Como apunte, el incremento de captación SUV en $^{18}\text{-FDG}$ PET-TC sin correlación con incremento tumoral radiológico o empeoramiento de síntomas no debería considerarse como único factor de progresión tumoral y justificar el inicio del tratamiento sistémico.

CMT sintomático

Al igual que defendíamos en el CDT, el inicio del tratamiento sistémico debería ser antes de que los síntomas aparecieran, aunque es más difícil predecir ese momento que en el CDT.

Localizaciones tumorales de riesgo

De nuevo, este es un aspecto compartido con el CDT. Independientemente de la sintomatología o de la progresión radiológica, existen localizaciones metastásicas con complicaciones potencialmente graves en caso de progresión tumoral. La afectación cervical con riesgo de compresiones aerodigestivas o la afectación ósea con riesgo de fractura o compresión medular deben tratarse sin esperar a objetivar la progresión radiológica, ya sea con tratamientos locorreionales cuando sea posible o con tratamiento sistémico con ITK.

Velocidad de progresión

No hay que esperar a que el ritmo de crecimiento sea desmesurado, asociado a alta carga tumoral, ya que las probabilidades de revertir la situación se reducen de forma drástica.

Progresión bioquímica

La persistencia y la elevación continua de calcitonina o CEA deben hacernos sospechar de la presencia o de la progresión tumoral, pero nunca ser el motivo de inicio de tratamiento con ITK. Obliga a ampliar el estudio de extensión para detectar la posible progresión tumoral, pero siempre teniendo bien claro que no debe empezarse tratamiento sistémico por la elevación de marcadores.

En resumen, ante todo paciente con CDT refractario a ^{131}I o CMT irrecables o diseminados, existe un área de inflexión en la historia natural de su enfermedad que debemos detectar para iniciar el tratamiento con ITK; en CMT no resulta tan fácil de definir. El abordaje multidisciplinar y la atención en centros de alta especialización son una importante garantía para identificar los pacientes que más pueden beneficiarse del tratamiento sistémico, reduciendo el riesgo de complicaciones y toxicidades. La progresión radiológica puede ser el factor determinante para iniciar el tratamiento sistémico, pero no es categórico ni exclusivo, y la velocidad de crecimiento tumoral, las localizaciones metastásicas y la sintomatología juegan un papel primordial, junto con el correcto seguimiento con biomarcadores, que nunca deben ser causa única de inicio de tratamiento.

CORRESPONDENCIA:

Beatriz Castelo Fernández
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
e-mail: castelobeatriz@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Liska J, Frasca F, Regalbutto C, et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013;2013:10.
- Capdevilla J, Galofré JC, Grande E, et al. Consensus on the management of advanced radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer: Spanish task force for thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology (SEEN) and Spanish rare cancer working group (GETHI). *Clin Transl Oncol* 2016. DOI: 10.1007/s12094-016-1554-5
- Ryma DA, Mandel SJ. Radioiodine therapy for thyroid cancer in the era of risk stratification and alternative targeted therapies. *J Nucl Med* 2014;55:1485-91.
- Dadu R, Cabanillas ME. Optimizing therapy for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: Current state of the art and future directions. *Minerva Endocrinol* 2012;37(4):335-56.
- Riesco-Eizaguirre G, Galofré JC, Grande E, et al. Spanish consensus for the management of patients with advanced radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Nutr* 2016;63(4):e17-24.
- Wang L, Ge M, Xu D, et al. Ultrasonography-guided percutaneous radiofrequency ablation for cervical lymph node metastasis from thyroid carcinoma. *J Cancer Res Ther* 2014;10(Suppl.):C144-9.
- Cazzato RL, Bonichon F, Buy X, et al. Over ten years of single-institution experience in percutaneous image-guided treatment of bone metastases from differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(9):1247-55.
- Muresan MM, Olivier P, Leclère J, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15:37. Wexler JA, Sharretts J. Thyroid and bone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36:673.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on September 14, 2011 no abstract available).
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-1333.
- Sack W, Braunstein GD. Evolving approaches in managing radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Endocrine Practice* 2014;20:263-75.
- Schlumberger M, Thara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-30.
- Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:319-22.
- Brose MS, Nutting C, Shong YK, et al. Association between tumor BRAF and RAS mutation status and clinical outcomes in patients with radioactive iodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (CDT) randomized to sorafenib or placebo: sub-analysis of the phase III DECISION trial. *ECCO/ESMO/ESTRO Annual Meeting, 2013; Amsterdam.*
- Dubauskas Z, Kunishige J, Prieto VG, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma and inflammation of actinic keratoses associated with sorafenib. *Clin Genitourin Cancer* 2009;7:20.
- Spitzweg C, Bible KC, Hofbauer LC, et al. Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: the sodium iodide symporter and other emerging therapeutics targets. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:830-42.
- Frölich E, Wahl R. The current role of targeted therapies to induce radioiodine uptake in the thyroid cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2014;40:665-74.
- Kekebew E, Peng M, Reiff E, et al. A phase II trial of rosiglitazone in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2006;140:960-6.
- Rothemberg S, McFadden D, Palmer E, et al. Re-differentiation of radioiodine-refractory BRAF V600E-mutant thyroid carcinoma with dabrafenib: a pilot study. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl:abstr 6025).
- Sherman EJ, Su YB, Lyall A, et al. Evaluation of Romidepsin for clinical activity and radioactive iodine reuptake in radioactive iodine-refractory thyroid carcinoma. *Thyroid* 2013;23(5):593-9.
- Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134-41.

Tratamiento quirúrgico de los tumores neuroendocrinos

E. MARTÍN-PÉREZ

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son neoplasias poco frecuentes que se originan del sistema neuroendocrino difuso. La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo en enfermedad localizada. Sin embargo, la mayoría de los pacientes se diagnostican con metástasis distantes. Debido a la baja incidencia y a su conducta heterogénea, es difícil estandarizar las indicaciones para la cirugía y el abordaje más adecuado. Las opciones quirúrgicas varían desde procedimientos conservadores y mínimamente invasivos hasta resección extensa con resecciones vasculares y multiviscerales. Como regla general, los TNE en estadio temprano se asocian con un pronóstico favorable, mientras que la supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica depende tanto del grado de diferenciación como de la localización del tumor. Debido a su lento crecimiento, la cirugía es una opción incluso en enfermedad metastásica, pero debe discutirse siempre dentro de un entorno multidisciplinar que permita mejorar la selección del paciente y su evolución a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: Tumores neuroendocrinos. Tratamiento quirúrgico. Metástasis hepáticas.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son neoplasias poco frecuentes, de crecimiento lento y comportamiento biológico impredecible (1-9). Se originan del sistema endocrino difuso y desde el punto de vista inmunohistoquímico presentan positividad para marcadores neuroendocrinos, como la cromogranina A o la sinaptofisina. Pueden presentarse como tumores funcionantes o no funcionantes, según la existencia o no de un síndrome clínico producido por el exceso de la secreción hormonal,

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors (NET) are rare neoplasms arising from the diffuse neuroendocrine system. Surgery is the only treatment that offers a cure for localized tumors, however most patients are diagnosed with metastatic disease. Due to their relative low incidence and the wide heterogeneity in biological behavior, it is difficult to standardize indications for surgery and the most appropriate approach. Surgical management comprises several options ranging from conservative, minimally invasive procedures to extensive resection that may include also vascular and multivisceral resections. As a general rule, early-stage NETs are associated with a very favorable long-term prognosis, whereas survival outcomes of patients with metastatic disease greatly depend on both tumor grade and primary site. Due to the slow growth of these tumours, surgery is an option even in metastatic disease but it is always recommended to discuss the role of surgery in a multidisciplinary tumour board in order to improve the selection of the patient and the long-term outcome.

KEY WORDS: Neuroendocrine tumours. Surgical treatment. Liver metastases.

y tienen diferentes características clínicas y agresividad según la localización del tumor primario. Aunque la mayoría ocurren de forma esporádica, algunos se asocian con síndromes familiares hereditarios, como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), el síndrome de Von Hippel Lindau (VHL), la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y la esclerosis tuberosa (4,8). Como regla general, los TNE del intestino delgado tienen un potencial maligno relativamente alto, pero tienden a progresar lentamente en el contexto metastásico (2,6). Por el contrario, los TNE gástricos y rectales a menudo tienen una baja ten-

dencia a metastatizar, pero pueden progresar rápidamente cuando se han diseminado (4,7,9).

La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo en enfermedad localizada y debe individualizarse en función de factores clínicos (situación funcional del paciente y sus comorbilidades, presencia o no de síndrome hormonal funcionante), características histopatológicas del tumor (grado de diferenciación, expresión de receptores de somatostatina), extensión de la enfermedad y reseabilidad tanto del tumor primario como de sus metástasis. Debido a la baja incidencia y a su conducta heterogénea, es difícil estandarizar las indicaciones para la cirugía y el abordaje más adecuados. En este capítulo describimos el tratamiento quirúrgico de los TNE gastroenteropancreáticos (GEP) y establecemos la necesidad de un abordaje multidisciplinar en el manejo de estos tumores.

CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN

La nomenclatura de los TNE ha evolucionado considerablemente en las últimas dos décadas. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) asigna el

grado histológico basándose en los valores de la tasa mitótica y en el índice Ki-67 (10). Los TNE bien diferenciados se separan en categorías G1 (índice Ki-67 $\leq 2\%$) y G2 (índice Ki-67 3-20%). Los tumores de alto grado (G3, índice Ki-67 $> 20\%$) se consideraron equivalentes a los carcinomas poco diferenciados. En 2017, la OMS propuso una clasificación para los TNE pancreáticos (TNEp) en la que se incluye una categoría de TNE G3 bien diferenciados (Ki-67 $> 20\%$) que debe distinguirse de la categoría de CNEp pobremente diferenciado al evidenciarse que algunos tumores con un Ki-67 en el rango de 20-55% tenían una histología bien diferenciada, un mejor pronóstico y poca respuesta a la quimioterapia basada en platino (11) (Tabla I).

En cuanto a la estadificación, la Sociedad Europea de TNE (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) propuso en 2006 la primera clasificación TNM de los TNE GEP (12), que fue adoptada por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) en 2010 (13) y por la Union for International Cancer Control (UICC) (14). Mientras que el sistema de ENETS es específico para los TNE, en ediciones previas del sistema TNM de la AJCC/UICC, la estadificación de los TNEp era similar a la del adenocarcinoma de páncreas exocrino. En la octava edi-

TABLA I
CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE LOS TNE GASTROENTEROPANCREÁTICOS (10,11)

<i>Clasificación de la OMS 2010 de los TNE</i>	<i>Ki-67 (%)</i>	<i>Índice mitótico (/10 CGA)</i>
Neoplasias neuroendocrinas bien diferenciadas		
Tumor neuroendocrino (TNE) G1	≤ 2	< 2
Tumor neuroendocrino (TNE) G2	3-20	2-20
Neoplasias neuroendocrinas pobremente diferenciadas		
Carcinoma neuroendocrino (CNE) G3	> 20	> 20
Carcinoma mixto adenoneuroendocrino (MANEC)		
<i>Clasificación de la OMS 2017 de los TNE pancreáticos</i>	<i>Ki-67 (%)</i>	<i>Índice mitótico (/10 CGA)</i>
Neoplasias neuroendocrinas bien diferenciadas		
Tumor neuroendocrino (TNE) G1	< 3	< 2
Tumor neuroendocrino (TNE) G2	3-20	2-20
Tumor neuroendocrino (TNE) G3	> 20	> 20
Neoplasias neuroendocrinas pobremente diferenciadas		
Carcinoma neuroendocrino (CNE) G3		
Tipo células pequeñas	> 20	> 20
Tipo células grandes		
Neoplasia mixta neuroendocrina-no neuroendocrina (MiNEN)		

CGA: campos de gran aumento.

ción de 2017 de la clasificación de la AJCC/UICC, existe, por primera vez, un sistema de estadificación de los TNEp diferente del empleado para los tumores pancreáticos exocrinos (15). Este sistema de estadificación no aplica a los CNE de alto grado pobremente diferenciados, que se estadifican de la misma forma que el carcinoma de páncreas exocrino.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

Los objetivos del tratamiento de los TNE son el control del síndrome de hipersecreción hormonal, cuando exista, y el control del crecimiento tumoral. La resección quirúrgica radical, mediante la extirpación completa del tumor primario y de los ganglios linfáticos regionales, es la principal forma de tratamiento que puede lograr la curación de los pacientes. La extensión de la resección depende de factores como la localización del tumor, el tamaño, el grado de diferenciación y el estado general del paciente.

En términos generales, a mayor tamaño del tumor, más probabilidad de enfermedad localmente avanzada o metastásica para la mayoría de las localizaciones. Generalmente, en tumores < 2 cm, la incidencia de metástasis es baja, por lo que es adecuada la resección local. En tumores mayores, existen metástasis ganglionares o hepáticas en el momento del diagnóstico hasta en el 40-70% de los casos, por lo que deben considerarse resecciones más extensas. A continuación, describimos las diferentes opciones quirúrgicas según la localización del tumor primario.

TNE GÁSTRICOS

Los TNE del estómago son raros y constituyen alrededor del 0,1-0,6% de todos los cánceres gástricos y el 7-8% de todos los TNE. Se dividen en tres tipos y su tratamiento depende del tamaño del tumor, del número de lesiones y de la presencia o no de hipergastrinemia. Los tipo I constituyen alrededor del 80% de los TNE gástricos y se asocian con gastritis crónica atrófica e hipergastrinemia (16). Normalmente son múltiples, de pequeño tamaño y de comportamiento benigno, con aparición de metástasis locales o a distancia en menos del 10% de los casos. En tumores \leq 1 cm bien diferenciados, G1 que no infiltran la *muscularis propria* ni muestran angioinvasión, el tratamiento de elección es la resección endoscópica mucosa (REM). En tumores < 0,5 cm, puede hacerse seguimiento endoscópico (4). En tumores de entre 1-2 cm y sin factores de riesgo de metástasis (angioinvasión, G2/G3, infiltración de *muscularis propria*, adenopatías regionales o tamaño \geq 2 cm), se recomienda REM o disección endoscópica submuco-

sa (DES). Esta última tiene la ventaja de una resección en bloque que permite un estudio histológico completo (3,4). La ecografía endoscópica es muy útil y recomendada para determinar la presencia de estos factores de riesgo antes de la toma de decisiones terapéuticas. En el resto de lesiones se recomienda la cirugía con excisión quirúrgica local o la resección gástrica en tumores múltiples. Aunque la antrectomía podría evitar la estimulación crónica y repetida de las células *enterocromafin-like* y hacer regresar pequeños tumores o la displasia de estas células, no suelen modificarse las lesiones clínicamente significativas.

Algunos autores proponen resecar todas las lesiones visibles con asa de biopsia y hacer REM en lesiones > 5 mm (17), pero no hay estudios aleatorizados que comparen un abordaje agresivo (resecar todas las lesiones visibles) con un abordaje más selectivo (resecar solo las lesiones más grandes). También se han empleado análogos de somatostatina para hacer regresar TNE gástricos tipo I, y aunque no pueden recomendarse en enfermedad temprana por ausencia de evidencia disponible, podrían ser útiles para tratar pacientes con lesiones pequeñas múltiples que son difíciles de erradicar de forma endoscópica (18). El antagonista del receptor de la gastrina –netazepida– ha mostrado propiedades anti-proliferativas en TNE gástricos en estudios no controlados (19).

Los TNE gástricos tipo II representan el 5% de los TNE gástricos, presentan hipergastrinemia y la causa subyacente más común es un gastrinoma duodenal o pancreático (síndrome de Zollinger-Ellison) en el contexto de MEN 1. Son lesiones múltiples, pequeñas y poco agresivas, aunque pueden desarrollar con mayor frecuencia metástasis linfáticas. Su tratamiento es semejante a los de tipo I con resección endoscópica mucosa en lesiones < 1 cm y resección local o gastrectomía en tumores de mayor tamaño, multifocales, con invasión de la pared profunda o angioinvasión (4). El objetivo del tratamiento debe ser eliminar el origen de la hipergastrinemia mediante la extirpación de los gastrinomas duodenales o pancreáticos a través de duodenotomía y linfadenectomía, por lo que se recomienda escisión local o limitada, ya que es posible que los tumores gástricos retrocedan tras la extirpación del gastrinoma subyacente (4).

Los TNE gástricos tipo III (o esporádicos) ocurren en menos del 15% de los casos, habitualmente son únicos y de gran tamaño y no están asociados con hipergastrinemia. Su potencial maligno es considerablemente mayor en comparación con los tipos I y II, con frecuente aparición de metástasis linfáticas y a distancia, principalmente hepáticas. Su tratamiento debe ser igual al del adenocarcinoma gástrico con gastrectomía parcial o total y linfadenectomía (4). En los casos de tumores pequeños y superficiales, se ha propuesto la resección endoscópica.

TNE DUODENALES

Los TNE duodenales pueden ser esporádicos o asociados a MEN 1, y se presentan con un síndrome funcional (gastrinoma con síndrome de Zollinger-Ellison). Constituyen el 1-3% de todos los tumores duodenales primarios, la mayoría son < 2 cm, se limitan a mucosa o submucosa y se localizan en la primera o en la segunda porción del duodeno (4). Al igual que otros TNE intestinales, las lesiones más grandes se asocian con una conducta más agresiva, como la invasión de la muscular propia o una localización periampular.

El tratamiento se basa fundamentalmente en el tamaño de la lesión. En lesiones < 1 cm limitadas a la submucosa y sin metástasis ganglionares o a distancia está indicada la resección endoscópica (REM, DES). Kim y cols. (20), en una serie de 38 pacientes diagnosticados en un periodo de 5 años, no observaron recurrencia en un seguimiento de 17 meses, y la DES alcanzó una mayor tasa de resección completa que la REM, pero a expensas de una mayor tasa de perforación. No obstante, debe evaluarse de forma adecuada la pieza de resección en cuanto a grado de diferenciación G2/G3, angiainvasión, infiltración de la muscularis propia (T2) e infiltración del margen de resección. Si estos factores están presentes, el tratamiento de elección es la cirugía con linfadenectomía regional. En lesiones mayores de 2 cm debe realizarse resección segmentaria o duodenopancreatectomía cefálica (DPC).

TNE DE INTESTINO DELGADO

Los TNE de intestino delgado se localizan con preferencia en el íleon distal y más del 80% son multicéntricos. La gran mayoría son malignos y, a diferencia de otros TNE gastrointestinales, el tamaño no es un verdadero predictor de malignidad, ya que casi la mitad de los TNE de intestino delgado < 1 cm tienen metástasis en ganglios linfáticos (2). Son la causa más frecuente de síndrome carcinoide, que aparece cuando se han desarrollado metástasis hepáticas (MH). Antes de la cirugía debe realizarse TC o RM para precisar la localización del tumor y la presencia de ganglios linfáticos y MH. La gammagrafía con análogos de somatostatina (octreoscan) o PET con ⁶⁸Ga permite una mejor estadificación, identificando metástasis ocultas y/o enfermedad extrahepática. También debe realizarse una ecocardiografía para descartar enfermedad carcinoide cardíaca antes de cualquier intervención quirúrgica.

Todos los TNE de intestino delgado deben considerarse como una enfermedad agresiva, incluso cuando son pequeños y se descubren de manera incidental, por lo que son candidatos a cirugía potencialmente curativa mediante resección segmentaria del tumor primario y amplia linfadenectomía de ganglios regionales a lo largo de la arteria mesentérica superior y del mesenterio.

En la cirugía es habitual encontrar un pequeño tumor ileal y grandes metástasis mesentéricas con pronunciada fibrosis debido a los efectos locales de la serotonina y a los factores de crecimiento (2) (Fig. 1). Esta fibrosis puede originar obstrucción, isquemia intestinal, hidronefrosis, diarrea no secretora por sobrecrecimiento bacteriano y malabsorción. La fibrosis afecta también al corazón, al pulmón y a la cavidad peritoneal.

En casos de reacción desmoplásica grave alrededor de la arteria puede no ser posible una resección tumoral radical, ya que puede comprometer la vascularización del intestino. La resección curativa proporciona tasas de supervivencia a 5 y 10 años del 100% en estadio I y II y > 95% y > 80%, respectivamente, en estadio III (2,21). La cirugía debe seguir los principios de la cirugía oncológica en el intestino delgado, y en ocasiones es necesario realizar una hemicolectomía derecha en tumores localizados en el íleon terminal. Debido a que los tumores son multifocales en un 20-30% de los casos y a que las pruebas de imagen tienen muy baja tasa de detección de tumores adicionales, debe realizarse una palpación bidigital intraoperatoria sistemática de todo el intestino delgado desde el ligamento de Treitz a la válvula ileocecal, ya que es el mejor procedimiento para detectar TNE múltiples de intestino delgado (2,6).

Aunque no existen estudios aleatorizados, algunos autores han demostrado que el abordaje laparoscópico es seguro en TNE del intestino delgado siempre que se garanticen principios oncológicos (2). Sin embargo, los pacientes con gran infiltración mesentérica y tumores múltiples no son buenos candidatos a este abordaje debido al riesgo de resección incompleta. Tras cirugía curativa, no existe indicación de tratamiento adyuvante, salvo la administración preoperatoria y perioperatoria de análogos de somatostatina para evitar crisis carcinoide.



Fig. 1. Intervención quirúrgica de un TNE de intestino delgado que muestra un pequeño tumor intestinal y grandes metástasis mesentéricas con pronunciada fibrosis.

En casos con metástasis a distancia, se ha demostrado que la resección paliativa del tumor primario es necesaria en pacientes sintomáticos con obstrucción de intestino delgado o sangrado. Cuando el tumor es asintomático y existen MH resecables, está indicada la resección tan completa como sea posible del tumor primario con linfadenectomía extensa de las adenopatías metastásicas mesentéricas con el objetivo de hacer que las MH sean el único problema persistente. En casos de MH irresecables, la resección paliativa del tumor primario con adecuada linfadenectomía permite prevenir las complicaciones relacionadas con obstrucción intestinal o isquemia, mejorar los síntomas asociados con la secreción hormonal y parece asociarse con un aumento de la supervivencia (22). No obstante, no existen estudios aleatorizados que permitan sacar conclusiones firmes sobre el beneficio potencial en términos de supervivencia (Fig. 2).

Seguimiento. En todos los pacientes debe realizarse seguimiento de por vida. En aquellos sometidos a cirugía con intención curativa, el seguimiento debe incluir la determinación de cromogranina A, ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y TC cada 6-12 meses en tumores G1/2 y cada 3 meses en tumores G3. La gammagrafía con octreótido debe realizarse ante la sospecha de recurrencia antes de tomar decisiones terapéuticas (6).

TNE DE APÉNDICE

Los TNE de apéndice se identifican en 1 de cada 300 apendicectomías, casi siempre de forma incidental

durante la cirugía de apendicitis aguda. En general, son tumores benignos. El síndrome carcinoide es infrecuente y su potencial maligno se relaciona casi exclusivamente con el tamaño del tumor. Alrededor del 60%-70% se localizan en la punta y son < 1 cm. La supervivencia a 5 años es del 95%-100% en enfermedad localizada y del 85%-100% en enfermedad regional. Las metástasis a distancia son raras, pero su presencia conlleva un mal pronóstico con supervivencia a 5 años de 25%.

El tratamiento de los TNE de apéndice es quirúrgico. Según el último consenso publicado en 2016 por ENETS (3), la estrategia quirúrgica se basa en el tamaño y en la existencia de factores de riesgo de recurrencia como sigue:

- *Tumores ≤ 1 cm: T1 (ENETS) o T1a (UICC/AJCC).* En general, la apendicectomía simple es curativa y suficiente (si la resección es R0), ya que la supervivencia a largo plazo es casi del 100% (3). La única excepción podría ser la situación extremadamente rara cuando el TNE se encuentra en la base del apéndice, existe invasión del mesoapéndice > 3 mm o invasión linfovascular, donde se recomienda ampliar la resección (23). No obstante, no se ha demostrado un peor pronóstico y existe una tasa de complicaciones más alta que con la apendicectomía simple.
- *Tumores 1-2 cm: T2 (ENETS) o T1b (UICC/AJCC).* La incidencia de metástasis ganglionares o distantes es muy baja, pero posible, por lo que la hemicolectomía derecha proporcionaría la cura-

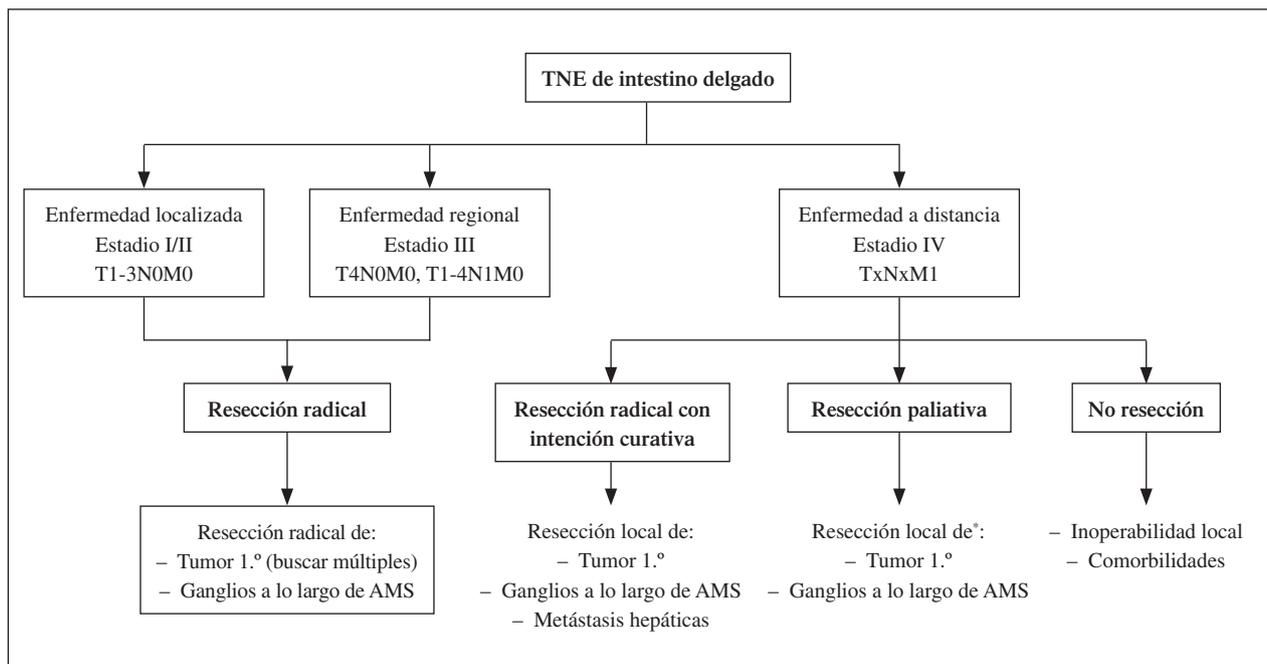


Fig. 2. Algoritmo terapéutico de los TNE de intestino delgado. AMS: arteria mesentérica superior.

*El objetivo es evitar complicaciones locales (obstrucción, sangrado) y posiblemente mejorar el diagnóstico.

ción definitiva (3). No obstante, debe valorarse la mayor morbilidad de este procedimiento frente al pequeño riesgo de recurrencia tardía tras apendicectomía simple, sobre todo en pacientes jóvenes. La apendicectomía simple es curativa en aproximadamente el 90% de los pacientes con tumores G1. Cuando se completa la hemicolectomía derecha tras apendicectomía inicial, aproximadamente el 25% tiene metástasis en ganglios linfáticos en la reoperación, pero menos del 1% desarrollará MH y recurrencia de la enfermedad a pesar de la presencia de metástasis ganglionares (24). El riesgo parece aumentar en tumores G2, de tamaño > 1,5 cm, localizados en la base del apéndice, con invasión vascular o linfática e infiltración de la serosa o del mesoapéndice > 3 mm. Si coexisten 1 o más de estos factores de riesgo, se recomienda hemicolectomía derecha con linfadenectomía regional, ya que se ha demostrado un mejor control locorregional. La hemicolectomía derecha debe realizarse dentro de los 3 meses después de la apendicectomía (3).

- *Tumores > 2 cm: T3 (ENETS) o T2 (UICC/AJCC) o estadio superior.* El riesgo de metástasis ganglionares es mayor del 25%, por lo que se recomienda hemicolectomía derecha oncológica por el mayor riesgo no solo de metástasis a distancia, sino también de recurrencia a largo plazo.
- *CNE apendicular (G3, Ki-67 > 20%).* Debe tratarse, independientemente del tamaño del tumor, mediante hemicolectomía derecha oncológica de forma semejante a los casos de adenocarcinoma.

El carcinoma de células goblet del apéndice constituye un subtipo de carcinoma mixto adeno-neuroendocrino (MANEC) que debe diferenciarse del TNE apendicular. Son tumores muy raros y conllevan un mal pronóstico, ya que un porcentaje alto está ampliamente diseminado al diagnóstico con metástasis distantes en ovarios y peritoneo y supervivencia a 5 años menor del 20%. El tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes es hemicolectomía derecha con salpingo-oufrectomía bilateral en mujeres dentro de los 3 meses tras la apendicectomía. En pacientes con diseminación peritoneal avanzada está indicada la cirugía citorreductora con quimioterapia intraperitoneal. Se recomienda administrar quimioterapia posoperatoria semejante a los carcinomas colorectales.

Seguimiento. En los casos de tumores bien diferenciados, < 2 cm y con resección R0, no se requiere seguimiento. Cuando existe infiltración del mesoapéndice o angioinvasión, hay que realizar TC/RM para descartar enfermedad residual. En tumores mayores de 2 cm, con factores de riesgo, resección R1 o en casos de metástasis, se aconseja seguimiento inicialmente a los 6 y 12 meses y luego anualmente y probablemente de por vida, ya que pueden recurrir a largo plazo (3,24).

TNE DE COLON

Los TNE del colon son poco frecuentes, sus síntomas son inespecíficos y la mayoría se localizan en el colon derecho. Tienden a ser más agresivos que los localizados en el recto y aproximadamente dos tercios tienen metástasis ganglionares o distantes en el momento del diagnóstico (25). Ya que la mayoría de los tumores invaden la muscularis propria y miden más de 2 cm, deben tratarse de forma similar al adenocarcinoma de colon con colectomía y linfadenectomía locorregional oncológica (9,26). En muchas ocasiones las lesiones son obstructivas, por lo que es aconsejable la cirugía, aunque cuando solo sea paliativa. Las lesiones < 2 cm pueden extirparse endoscópicamente mediante polipectomía o resección mucosa endoscópica. Si la resección es incompleta o el tumor es G3, el tratamiento debe completarse con una resección oncológica. A pesar de que no se dispone de un nivel de evidencia alto, se recomienda que cualquier enfermedad invasiva se reseque quirúrgicamente de forma semejante al adenocarcinoma (8). Los pacientes con enfermedad local tienen una supervivencia a 5 años del 65-70%, mientras que en la extensión regional y distante disminuye a 44% y 20%, respectivamente (25).

TNE DE RECTO

Los TNE de recto constituyen el 13% de los TNE del tracto gastrointestinal. La mayoría se descubre de manera incidental durante una rectoscopia y con frecuencia son pequeñas lesiones polipoides submucosas localizadas entre 4 y 20 cm por encima de la línea dentada en la pared anterior o lateral del recto. El tamaño de la lesión, junto con la invasión de la muscularis propria, van a guiar el tratamiento quirúrgico, por lo que se recomienda una ecografía endoscópica para determinar la invasión del tumor y la posibilidad de terapia endoscópica.

En lesiones < 1 cm detectadas de forma incidental y con ausencia de afectación de la muscularis propria es adecuada la REM (9,27). Si esta técnica resulta en una resección incompleta, puede estar indicada la DES o la microcirugía endoscópica transanal (TEM) como terapias de rescate, aunque no está claro si mejora la evolución, ya que no se han demostrado recurrencias a largo plazo (27).

En tumores entre 1-2 cm y T1 se recomienda excisión endoscópica o transanal. Dado el mayor riesgo de invasión, siempre conviene realizar ecoendoscopia antes de tomar una decisión sobre la mejor opción terapéutica, ya que un estudio reciente ha mostrado que en TNE rectales bien diferenciados entre 1 y 2 cm existen metástasis en el 66% de los casos (28). En tumores > 2 cm, con invasión de muscularis propria (T2-T4) o que se asocian con metástasis ganglionares, debería realizarse resección anterior baja o amputación abdominoperineal.

En tumores de alto grado con o sin metástasis, la resección del tumor primario no mejora el pronóstico y la supervivencia mediana es de 13 meses (29). En estos casos se ha propuesto la radioterapia, aunque no existe una clara evidencia sobre su beneficio.

Seguimiento. Debido al excelente pronóstico de los tumores < 1 cm, no es necesario seguimiento tras resección endoscópica; en tumores entre 1-2 cm, debe hacerse seguimiento con RM o ecoendoscopia a los 6 y 12 meses tras el tratamiento y después anualmente, sobre todo en pacientes con tumores > 2 cm. Normalmente el seguimiento es hasta 10 años, aunque ocasionalmente puede ocurrir enfermedad metastásica después de este periodo (26).

En la tabla II se muestran las recomendaciones quirúrgicas para los TNE gastrointestinales según su localización y su tamaño.

TNE DE PÁNCREAS

Los TNEp representan el 1-3% de las neoplasias pancreáticas, aunque su prevalencia en estudios de necropsias oscila entre el 0,5 y el 10%. En las últimas décadas se ha observado un importante incremento del diagnóstico de TNEp pequeños e incidentales debido principalmente a la mejoría de las técnicas de imagen y al mejor conocimiento de estos tumores.

Según las guías actuales, la resección quirúrgica con intención curativa es el tratamiento de elección en todos los TNEp funcionantes y en los no funcionantes G1 y G2 > 2 cm (5). La técnica quirúrgica a realizar dependerá del tipo del tumor, del tamaño, del grado de malignidad y de su localización en el páncreas, si se trata de un tumor único o múltiple o si está asociado a un síndrome hereditario. Es importante una estadificación preoperatoria

TABLA II
RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LOS TNE GASTROINTESTINALES

Localización	Tamaño	Tratamiento
Estómago	Tipo I-II	≤ 1 cm: REM en G1 y G2 (con Ki67 ≤ 5%) cm sin factores de riesgo*: REM /DES > 1-2 cm o con factores de riesgo*: Cirugía
	Tipo III	Gastrectomía parcial o total y linfadenectomía
Duodeno	< 1 cm	Resección endoscópica
	1-2 cm	Resección endoscópica frente a resección quirúrgica
	> 2 cm	Si N+: resección quirúrgica segmentaria/ DPC Si M+: octeoscan (o PET/TC con 68Galio) y tratamiento médico: radionúclidos, análogos de somatostatina, quimioterapia, según Ki-67
Yeyuno-íleon	Todos	Resección segmentaria con linfadenectomía
	< 1 cm	Apendicectomía simple
Apéndice	1-2 cm	Apendicectomía o hemicolectomía derecha si márgenes positivos, localización en la base del apéndice, invasión mesoapéndice > 3 mm, G2, angioinvasión
	> 2 cm	Hemicolectomía derecha con linfadenectomía
Colon	≤ 2 cm	Polipectomía o resección mucosa endoscópica
	> 2 cm	Colectomía y linfadenectomía locorregional oncológica
Recto	≤ 1 cm	T1: resección endoscópica T2: resección local completa
	1-2 cm	T1 (G1/G2): resección local completa ≥ T2 (G1-3): resección anterior/ETM
	> 2 cm	Sin metástasis: resección anterior baja/ETM Con metástasis: resección paliativa, endoprótesis, quimioterapia...

REM: resección endoscópica mucosa; DES: disección endoscópica submucosa; DPC: duodenopancreatectomía cefálica; N+ = ganglios positivos; M+ = presencia de metástasis; ETM: escisión total de mesorrecto.

*Factores de riesgo: presencia de angioinvasión, G2/G3, infiltración de muscularis propria, adenopatías regionales, tamaño ≥ 2 cm.

adecuada con el fin de determinar el estadio de la enfermedad. La TC o RM permiten detectar el tumor primario y la afectación de estructuras vasculares adyacentes (5), y octreoscan o PET/TC con ⁶⁸Galio sirven para excluir enfermedad extraabdominal y MH ocultas no vistas en las técnicas de imagen (5). En tumores pequeños < 2 cm, como los insulinomas, debe valorarse su relación con el conducto pancreático principal con vistas a realizar enucleación mediante colangio-RM y ecografía endoscópica (30).

La cirugía debe seguir los mismos principios oncológicos que se aplican en el adenocarcinoma de páncreas: DPC en tumores localizados en la región periampular y pancreatocistomía distal (PD) con esplenectomía para los localizados en cuerpo y cola de páncreas. Frente a estas técnicas estándar, las resecciones conservadoras de parénquima (enucleación, pancreatocistomía central, resección del proceso uncinado) constituyen alternativas en el tratamiento quirúrgico de los TNep de pequeño tamaño, lo que permite la extirpación del tumor y la preservación del máximo tejido pancreático, lo que previene la insuficiencia pancreática posoperatoria (31,32). Las principales limitaciones son el riesgo de un margen positivo en la cirugía, la ausencia de linfadenectomía y su asociación con una alta tasa de complicaciones posoperatorias, en particular fístula pancreática (32). Por ello, las indicaciones de enucleación serían pequeños insulinomas o pacientes seleccionados con TNep G1 < 2 cm, subcapsulares, periféricos y alejados del conducto pancreático principal. La pancreatocistomía central se indica en lesiones localizadas en el cuello de páncreas no subsidiarias de enucleación (5).

La incidencia de TNep asintomáticos < 2 cm ha aumentado un 710% en un periodo de 20 años (33). El tamaño del tumor y el diagnóstico incidental son predictores importantes de agresividad en los TNep (34), y un tamaño de entre 1,5 y 2 cm parece ser el punto de corte más seguro para distinguir entre formas indolentes y agresivas (35). En pacientes seleccionados con TNep-NF asintomáticos < 2 cm, G1, bajo G2, sin sospecha de malignidad, y especialmente cuando se requiere una resección pancreática mayor, varios estudios han explorado la posibilidad de un tratamiento conservador no quirúrgico con seguimiento activo basado en pruebas de imagen, ya que la mayoría de los tumores así tratados no muestra cambios significativos durante el seguimiento (36). Por ello, las guías de ENETS recomiendan una política de *wait and see* en pacientes seleccionados con TNep G1 < 2 cm, asintomáticos y esporádicos (5).

No obstante, la resección quirúrgica debe realizarse en pacientes jóvenes debido a la ausencia de datos sobre el seguimiento a largo plazo y en presencia de afectación del conducto pancreático principal y/u otros signos de invasividad local, como dilatación del conducto, ictericia, afectación vascular y/o ganglionar. También parece ser seguro a largo plazo el seguimiento sin cirugía en

pacientes jóvenes con síndrome de MEN1 y TNep NF < 2 cm (36).

La afectación ganglionar es uno de los factores pronósticos más importantes tras la resección quirúrgica de los TNep (37). Excepto en el insulinoma, dada su baja agresividad, se aconseja la linfadenectomía en el resto de tumores funcionantes debido a su alto potencial maligno. En tumores no funcionantes, debe realizarse linfadenectomía regional en tumores > 2 cm, sobre todo en los G2 y en presencia de metástasis ganglionares en las pruebas de imagen.

La resección del TNep primario en pacientes con MH irresecables es controvertido. Las recomendaciones publicadas son diferentes para los TNE del intestino delgado y los TNep. Mientras que las guías de ENETS sugieren la extirpación del tumor primario en TNE de yeyuno e íleon para hacer de las MH el único problema persistente (2), tanto estas guías (5) como las de la Asociación Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos (NANETS) (7) solo recomiendan la resección del TNep primario en pacientes con tumores funcionantes si puede researse al menos el 90% de la enfermedad metastásica o de forma paliativa en pacientes de bajo riesgo seleccionados con tumores no funcionantes cuando existen complicaciones obstructivas (obstrucción biliar, gástrica) o hemorragia gastrointestinal que comprometen la vida (5,7).

La resección del primario en estos casos, además de prevenir las complicaciones que se desarrollan por el crecimiento del tumor pancreático en la progresión de la enfermedad, puede mejorar el control de los síntomas y un aumento de la supervivencia, limitando la enfermedad al hígado y permitiendo que diversos tratamientos sistémicos (en particular, la terapia radiometabólica) sean más efectivos y mejoren su eficacia al disminuir la carga tumoral global (38,39). Debería ser considerada como parte de una estrategia terapéutica global en pacientes con TNep G1-G2, especialmente en los pacientes más jóvenes y si el tumor está localizado en el cuerpo o la cola del páncreas, donde la resección se asocia con una menor morbilidad y mortalidad que en tumores localizados en la cabeza del páncreas. En casos de tumor localizado en la cabeza del páncreas, no está justificada la DPC debido a la elevada tasa de complicaciones posoperatorias y al elevado riesgo de absceso hepático tras terapias locoregionales, como la embolización debido a la presencia de anastomosis biliar (38-41).

CARCINOMA NEUROENDOCRINO (G3)

Los CNE pobremente diferenciados (G3) se consideran el tipo más agresivo de los TNep. Las recomendaciones de tratamiento se basan en estudios con baja evidencia, por lo que normalmente se les ha tratado de forma análoga al carcinoma de pulmón de células pequeñas con

quimioterapia sistémica de primera línea con etopósido y cisplatino. Sin embargo, los resultados son malos, con una supervivencia libre de progresión mediana de 4-9 meses. En enfermedad localizada, las últimas guías de ENETS recomiendan cirugía seguida de quimioterapia adyuvante basada en platino con o sin radioterapia (42). En pacientes con comorbilidades importantes o donde la localización del tumor hace que la resección quirúrgica no sea aconsejable debido a la alta morbilidad, la administración de radioterapia y quimioterapia es una estrategia de tratamiento razonable. En el contexto de enfermedad metastásica avanzada, no se recomienda la cirugía citorreductora o de *debulking* o la resección quirúrgica de metástasis. Otras estrategias ablativas de MH, como ablación por radiofrecuencia o quimioembolización transarterial, tampoco estarían indicadas (42).

COLECISTECTOMÍA PROFILÁCTICA

En pacientes en los que existe una alta probabilidad de tratamiento con análogos de somatostatina a largo plazo (metástasis hepáticas, enfermedad peritoneal o afectación nodal significativa), debe realizarse colecistectomía profiláctica en el momento de la cirugía inicial, ya que tienen un alto riesgo de formación de cálculos biliares, y los procedimientos quirúrgicos previos pueden complicar la colecistectomía laparoscópica futura (43). Por el contrario, si ya se le ha extirpado el tumor primario y no se realizó colecistectomía, no se recomienda colecistectomía profiláctica para aquellos que están recibiendo dicho tratamiento y son asintomáticos (44). La colecistectomía puede retrasarse hasta que se planifique un futuro procedimiento abdominal (como la citorreducción hepática) o hasta que el paciente desarrolle síntomas de cólico biliar o complicaciones de embolización.

CIRUGÍA EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

Alrededor del 75% de los pacientes con TNE presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. El hígado es el lugar más frecuente de metástasis (3,42-45). Hasta el 90% de las metástasis hepáticas son multifocales y bilaterales y su presencia y extensión son el predictor más importante de supervivencia (44,45). En el momento actual, la cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con metástasis hepáticas de TNE, pero debe llevarse a cabo una cuidadosa selección de los pacientes. Los criterios mínimos requeridos para resección hepática con "intención curativa" son: a) enfermedad hepática resecable de tumor bien diferenciado (G1/G2) con aceptable morbilidad y mortalidad menor del 5%; b) enfermedad limitada al hígado (ausencia de metástasis extraabdominales demostrada por estudios de imagen preoperatorios que sugieran resecabilidad

del tumor primario); c) ausencia de carcinomatosis peritoneal difusa irresecable, y d) ausencia de insuficiencia cardíaca derecha. Si es necesaria la cirugía cardíaca, debe realizarse 3 meses antes de la cirugía hepática debido a la necesidad de terapia anticoagulante tras cirugía valvular.

Los tumores de alto grado G3 deben excluirse, ya que el riesgo de recurrencia tras la cirugía radical es muy alto (40). Se han descrito tres patrones de distribución de las MH basados en la localización y en la extensión metastásica que pueden dirigir la elección de la terapia y el pronóstico: a) tipo I: enfermedad metastásica limitada, en la que las metástasis están confinadas a un lóbulo hepático o limitadas a dos segmentos adyacentes. La resección quirúrgica se asocia con mejores tasas de supervivencia respecto a los pacientes sometidos solo a terapia médica (40); b) tipo II: lesión dominante con metástasis bilobares, donde existe una lesión dominante y satélites menores contralateralmente. Aparece en el 10-15% de los casos y las metástasis pueden ser potencialmente resecables mediante cirugía combinada con terapia ablativa en el lóbulo contralateral o con cirugía en dos tiempos, que incluye una resección de las metástasis localizadas en el lóbulo izquierdo asociado a una embolización o ligadura de la vena porta derecha que aumente el remanente hepático futuro seguido de hepatectomía derecha (44,45), y c) tipo III: MH difusas, multifocales, con ausencia de parénquima hepático normal. Son las más frecuentes (60-70%) y claramente irresecables, por lo que no está indicada la cirugía (45). Las técnicas de ablación local, como radiofrecuencia, microondas o electroporación irreversible, y las técnicas locorregionales, como la embolización transarterial, quimioembolización transarterial y radioembolización con radioesferas marcadas con ⁹⁰Ytrio, se abordan en otro capítulo y ayudan a mejorar el tratamiento de la enfermedad metastásica usadas solas o en combinación con la cirugía.

CIRUGÍA HEPÁTICA CITORREDUCTORA (DEBULKING)

La cirugía hepática citorreductora (*debulking*) consiste en la resección de al menos el 90% de la masa tumoral, y se refiere a la resección incompleta de las metástasis (R2) con el fin de conseguir la mayor reducción posible de la masa tumoral en el contexto de la persistencia de metástasis. Está indicada especialmente en tumores funcionantes (síndrome carcinoide, insulinoma) para reducir los síntomas hormonales graves o los síntomas producidos a nivel local por el tumor, reduciendo así el área *target* para otras terapias no quirúrgicas.

Aunque tradicionalmente se consideraba que la cirugía de *debulking* debía realizarse solo cuando podía extirparse al menos el 90% de la enfermedad, diversos autores han reducido este límite a, al menos, el 70%, ya que se ha visto que un menor porcentaje de resección, junto al empleo de técnicas locorregionales, permiten conseguir un alivio sintomático y obtener un beneficio de supervivencia

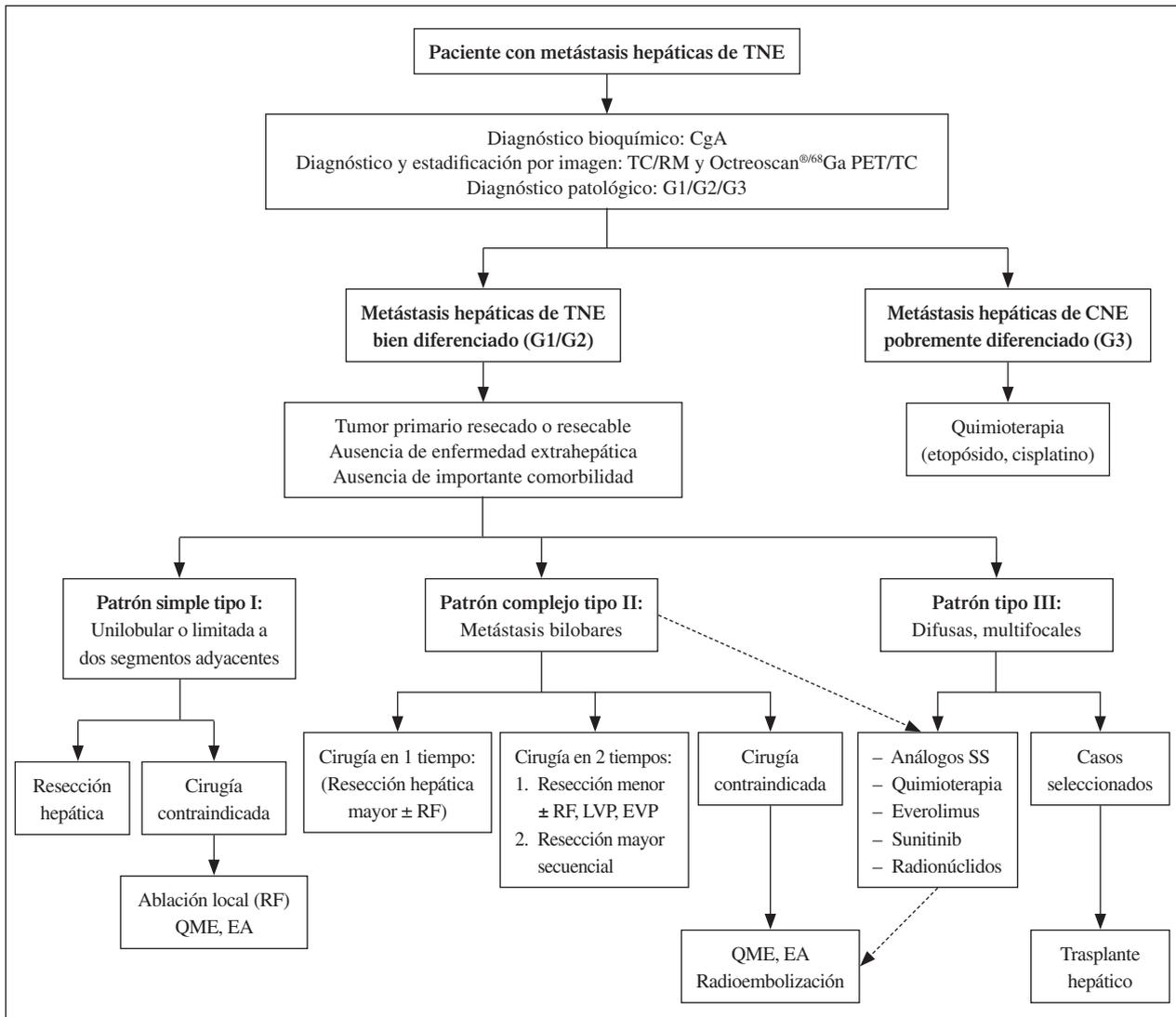


Fig. 3. Algoritmo de decisión terapéutica en pacientes con metástasis hepáticas de TNE.

TNE: tumor neuroendocrino; CgA: cromogranina A; RF: radiofrecuencia; QME: quimioembolización; EA: embolización arterial; LVP: ligadura de la vena porta; EVP: embolización de la vena porta; SS: somatostatina.

de hasta el 74-80% en comparación con las supervivencias históricas de tasas de supervivencia a 5 años del 40% (46).

TRASPLANTE HEPÁTICO

Debido al lento crecimiento de los TNE y a su tendencia a metastatizar solo en el hígado, los TNE son una de las pocas indicaciones de trasplante hepático en enfermedad metastásica. Los pacientes deben seleccionarse de forma individualizada con criterios estrictos, que incluyen confirmación histológica de un TNE bien diferenciado G1-G2, extirpación previa del tumor primario, ausencia de enfermedad extrahepática y de carcinomatosis peritoneal difusa, afectación tumoral hepática menor del 50% del volumen total, enfermedad

estable al tratamiento durante al menos 6 meses previo a la consideración de trasplante y edad < 60 años (47). Si estos criterios se cumplen, se ha demostrado que los pacientes sometidos a trasplante hepático presentan una supervivencia significativamente mejor que los sometidos a tratamientos alternativos médicos e intervencionistas (47,48). El algoritmo terapéutico de pacientes con metástasis hepáticas de TNE se muestra en la figura 3.

CORRESPONDENCIA:

Elena Martín Pérez
Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo
Hospital Universitario de La Princesa
C/ Diego de León, 62
28006 Madrid
e-mail: elemartin2003@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3:1335-42.
2. Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* 2016;103:125-38.
3. Pape UF, Niederle B, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). *Neuroendocrinology* 2016;103:144-52.
4. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103:119-24.
5. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103:153-71.
6. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology* 2017;105:255-65.
7. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010;39:735-52.
8. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA Cancer J Clin* 2018;0:1-17.
9. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103:139-43.
10. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. (eds). WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2010.
11. Klöppel G, Couvelard A, Hruban RH, et al. Neoplasms of the neuroendocrine pancreas. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al. (eds). WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017. pp. 209-39.
12. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.
13. Edge S, Byrd DR, Compton CC. *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer: New York; 2010.
14. Sobin L, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. Wiley Blackwell: Bognor Regis; 2009.
15. Bergsland EK, Woltering EA, Rindo G. Neuroendocrine tumors of the pancreas. In: Amin MB (Ed). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th. AJCC: Chicago; 2017. p. 407.
16. Corey B, Chen H. Neuroendocrine tumors of the stomach. *Surg Clin North Am* 2017;97:333-43.
17. Uygun A, Kadayifci A, Polat Z, et al. Long term results of endoscopic resection for type 1 gastric neuroendocrine tumors. *J Surg Oncol* 2014;109:71-4.
18. Jianu CS, Fossmark R, Syversen U, et al. Five year follow-up of patients treated for 1 year with octreotide long-acting release for enterochromaffin-like cell carcinoids. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:456-63.
19. Moore AR, Boyce M, Steele IA, et al. Netazepide, a gastrin receptor antagonist, normalises tumour biomarkers and causes regression of type 1 gastric neuroendocrine tumours in a non-randomised trial of patients with chronic atrophic gastritis. *PLoS One* 2013;8:e76462.
20. Kim GH, Kim JI, Jeon SW, et al. Endoscopic resection for duodenal carcinoid tumors: a multicenter, retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:318-24.
21. Landry CS, Lin HY, Phan A, et al. Resection of at-risk mesenteric lymph nodes is associated with improved survival in patients with small bowel neuroendocrine tumors. *World J Surg* 2013;37:1695-700.
22. Capurso G, Rinzivillo M, Bettini R, et al. Systematic review of resection of primary midgut carcinoid tumour in patients with unresectable liver metastases. *Br J Surg* 2012;99:1480-6.
23. Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI, Barak D, et al. Current size criteria for the management of neuroendocrine tumors of the appendix: are they valid? Clinical experience and review of the literature. *Neuroendocrinology* 2013;98:31-7.
24. Murray SE, Lloyd RV, Sippel RS, et al. Postoperative surveillance of small appendiceal carcinoid tumors. *Am J Surg* 2014;207:342-5.
25. Chagpar R, Chiang YJ, Xing Y, et al. Neuroendocrine tumors of the colon and rectum: prognostic relevance and comparative performance of current staging systems. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1170-8.
26. Caplin M, Sundin A, Nillson O, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95:88-97.
27. Lee SH, Park SJ, Kim HH, et al. Endoscopic resection for rectal carcinoid tumors: comparison of polypectomy and endoscopic submucosal resection with band ligation. *Clin Endosc* 2012;45:89-94.
28. Gleeson F, Levy ML, Dozois EJ, et al. Endoscopically identified well-differentiated rectal carcinoid tumors: impact of tumor size on the natural history and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2014;80:145-51.
29. Smith JD, Reidy DL, Goodman KA, et al. A retrospective review of 126 high grade neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2956-62.
30. Heeger K, Falconi M, Partelli S, et al. Increased rate of clinically relevant pancreatic fistula after deep enucleation of small pancreatic tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2014;399:315-21.
31. Goudard Y, Gaujoux S, Dokmak S, et al. Reappraisal of central pancreatectomy a 12-year single-center experience. *JAMA Surg* 2014;149:356-63.
32. Chua TC, Yang TX, Gill AJ, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Enucleation Versus Standardized Resection for Small Pancreatic Lesions. *Ann Surg Oncol* 2016;23:592-9.
33. Kuo EJ, Salem RR. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors 2 cm or less in size. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2815-21.
34. Crippa S, Partelli S, Zamboni G, et al. Incidental diagnosis as prognostic factor in different tumor stages of nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Surgery* 2014;155:145-53.
35. Regenet N, Carrere N, Boulanger G, et al. Is the 2-cm size cutoff relevant for small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: A French multicenter study. *Surgery* 2016;159:901-7.
36. Partelli S, Cirocchi R, Crippa S, et al. Systematic review of active surveillance versus surgical management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Br J Surg* 2017;104:34-41.
37. Conrad C, Kutlu OC, Dasari A, et al. Prognostic Value of Lymph Node Status and Extent of Lymphadenectomy in Pancreatic Neuroendocrine Tumors Confined to and Extending Beyond the Pancreas. *J Gastrointest Surg* 2016;20:1966-74.
38. Capurso G, Bettini R, Rinzivillo M, et al. Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumour only in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review. *Neuroendocrinology* 2011;93:223-9.
39. Bertani E, Fazio N, Radice D, et al. Resection of the Primary Tumor Followed by Peptide Receptor Radionuclide Therapy as Upfront Strategy for the Treatment of G1-G2 Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Unresectable Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2016;23(Suppl. 5):981-9.
40. Partelli S, Inama M, Rinke A, et al. Long-Term Outcomes of Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Synchronous Liver Metastases. *Neuroendocrinology* 2015;102:68-76.
41. Bertani E, Fazio N, Radice D, et al. Assessing the role of primary tumour resection in patients with synchronous unresectable liver metastases from pancreatic neuroendocrine tumour of the body

- and tail. A propensity score survival evaluation. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:372-9.
42. García-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016;103:186-94.
 43. Howe JR, Cardona K, Fraker DL, et al. The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas* 2017;46:715-31.
 44. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016;103:172-85.
 45. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 2014;15:e8-21.
 46. Graff-Baker AN, Sauer DA, Pommier SJ, et al. Expanded criteria for carcinoid liver debulking: maintaining survival and increasing the number of eligible patients. *Surgery* 2014;156:1369-77.
 47. Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, et al. The Long-term Benefit of Liver Transplantation for Hepatic Metastases from Neuroendocrine Tumors. *Am J Transplant* 2016;16:2892-902.
 48. Le Treut YP, Gregoire E, Klempnauer J, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe-results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg* 2013;257:807-15.

Tratamiento locorregional de la enfermedad metastásica

M. I. SEVILLA GARCÍA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos son habitualmente de lento crecimiento. La cirugía de las metástasis hepáticas, combinada o no con radiofrecuencia, es el tratamiento de elección. En los pacientes en los que la cirugía no sea posible se aconseja tratamiento con embolización-quimioembolización o tratamiento sistémico. El trasplante hepático debe reservarse para casos muy seleccionados.

PALABRAS CLAVE: Neuroendocrinos. Cirugía. Trasplante. Embolización. Radiofrecuencia.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son neoplasias poco frecuentes, habitualmente de lento crecimiento, con síntomas vagos, lo que con frecuencia da lugar a un diagnóstico tardío. Dentro de estos, los tumores de alto grado (G3) presentan un comportamiento agresivo y su tratamiento se centra, en el caso de la enfermedad metastásica, en el tratamiento quimioterápico, por lo que no serán incluidos en la presente revisión.

Hasta un 75% de los tumores neuroendocrinos de origen en el intestino delgado y de un 30-85% de tumores de origen pancreático presentan metástasis al diagnóstico (1) o a lo largo de su evolución. El hígado es la localización metastásica más frecuente. La presencia de metástasis hepáticas es el factor pronóstico más importante para supervivencia en pacientes con TNE (2). Se han considerado factores pronósticos para supervivencia en pacientes con TNE con metástasis hepáticas: el grado del tumor primario, el número, el tamaño, la velocidad de creci-

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors are usually slow growing tumors. Resection of liver metastasis, alone or combined with radiofrequency ablation is the treatment of choice. In patients in whom surgery is not possible, liver embolization or chemoembolization or systemic treatment should be used. Liver transplantation should be reserved for highly selected patients.

KEY WORDS: Neuroendocrine. Surgery. Transplantation. Embolization. Radiofrequency.

miento de las metástasis y la localización del tumor primario. Así, en la serie de Modlin (3), con 13.715 tumores neuroendocrinos, los pacientes metastásicos con TNE de origen pancreático tenían una supervivencia a 5 años del 40,9% frente a los tumores de intestino delgado, con un 50% y un peor pronóstico para los tumores con origen en colon, con una supervivencia a 5 años en tumores metastásicos de un 29,7%. En la tabla I se presentan los datos de frecuencia de metástasis según la localización del tumor primario.

A la hora de decidir cuál es el mejor tratamiento a seguir, se precisa la siguiente información:

1. Grado histológico.
2. Localización del tumor primario y saber si es reseccable.
3. Presencia de metástasis hepáticas exclusivas o en otras localizaciones.
4. Patrón de metástasis hepáticas.
5. Velocidad de crecimiento de las metástasis.
6. Estado general y patologías de base del paciente.

TABLA I
FRECUENCIA DE METÁSTASIS SEGÚN
LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

Localización	Frecuencia de tumor primario	Incidencia de metástasis
Apéndice	20%	3%
Intestino delgado	28%	45%
Páncreas	16%	42%
Colon	13%	40%
Estómago	9%	15%
Recto	15%	6%

ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Los estudios anatómicos y funcionales son necesarios para una correcta valoración de la extensión de la enfermedad. Habitualmente se aconseja realizar analítica con cromogranina A o marcadores específicos según el tipo de tumor neuroendocrino (VIP, gastrina, glucagón, PP, insulina, 5 hidroxindolacético en orina). A nivel anatómico, se aconseja TAC toracoabdominal, lo que permite descartar metástasis en otras localizaciones. La RNM (resonancia nuclear magnética) hepática (4) con difusión (5) es la técnica radiológica más sensible para la detección de número y localización de metástasis hepáticas, aunque solo detecta el 50% de lesiones (6).

El octreoscan ayuda a la localización del tumor primario, así como a la detección de metástasis en otras localizaciones, y su uso da lugar a cambio de decisión terapéutica en un 33% de los casos. El rastreo con ⁶⁸Galio DOTATATE/TOC/NOC con TAC, si está disponible, es la técnica funcional aconsejada, ya que ha demostrado ser la prueba más sensible para la detección de lesiones metastásicas (2,7).

En estos pacientes se aconseja el uso de una técnica morfológica y una funcional. En caso de que se realice resección de metástasis hepáticas, es fundamental el uso de ecografía intraoperatoria.

DISTRIBUCIÓN DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

Existen tres patrones diferentes de metástasis hepáticas en tumores neuroendocrinos (8):

1. Tipo I. Metástasis localizadas: las metástasis están localizadas en un lóbulo hepático o dos segmentos adyacentes. Se observan en el 20% de los casos y se consideran resecables.
2. Tipo II. Lesión dominante con metástasis bilobares, donde se observa una lesión dominante con lesiones satélites contralaterales más pequeñas.

Se observan en el 15% de los casos y son potencialmente resecables

3. Tipo III. Metástasis multifocales difusas. Se consideran irresecables. Se observan en el 65% de los casos.

TRATAMIENTO LOCORREGIONAL

No existen estudios aleatorizados que comparen las distintas opciones terapéuticas locales en este tipo de tumores, por lo que no existe una estrategia terapéutica estándar.

Se contemplan las siguientes posibilidades:

1. Cirugía.
2. Ablación por radiofrecuencia o microondas.
3. Trasplante hepático.
4. Embolización o quimioembolización hepática o radioembolización.

Se aconseja que la decisión final de tratamiento en estos pacientes se lleve a cabo en un comité multidisciplinar.

Comentaremos las distintas opciones:

CIRUGÍA

Series retrospectivas muestran una supervivencia a 10 años del 35-79% y una supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 20% tras resección completa de metástasis hepáticas, lo que sugiere un aumento de supervivencia frente a otros tratamientos, a falta de estudios aleatorizados. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, en todos los estudios, además de ser retrospectivos, hay un sesgo de selección, ya que se trató con cirugía a los pacientes con menor volumen de enfermedad, lesiones más pequeñas y con frecuencia con afectación unilobar exclusiva.

Una revisión sistemática reciente mostró una supervivencia a 5 años de entre un 41-100% y una SLE a 5 años de entre un 5 y un 54% para los pacientes tratados con cirugía (9).

Otro metaanálisis (10) mostró un aumento de supervivencia a 2, 3 y 5 años en pacientes con TNE pancreáticos con metástasis hepáticas tratadas con cirugía frente a otros tratamientos.

Asimismo, en series de centros, como la del Dana Farber (11) con 649 pacientes con TNE y metástasis hepáticas, se observa una supervivencia a 10 años del 70% con cirugía, del 55% con radiofrecuencia, del 28% con quimioembolización, del 31% con tratamiento sistémico y del 20% con observación.

Otra revisión sistemática de 29 estudios de cirugía en pacientes con TNE y metástasis hepáticas (12) mostró un control sintomático de un 50-100% y del 15-46% a los 5 años. Con una mediana de seguimiento de 33 meses (m),

la supervivencia a 10 años fue del 42%, la SLP de 21 m y la supervivencia libre de progresión (SLP) a 5 años del 29% y del 1% a 10 años. Se produjo progresión hepática en el 80% de los casos. La mortalidad de la cirugía fue del 0-9%, con una morbilidad del 3-45%.

Por tanto, en pacientes con tumores neuroendocrinos bien-moderadamente diferenciados con tumor primario resecado o resecable, sin metástasis extrahepáticas y con metástasis hepáticas con patrón I o II y sin cardiopatía carcinoide severa, se aconseja tratamiento quirúrgico siempre que el estado general y funcional del paciente lo permitan y quede un remanente de hígado sano de al menos el 30% o más del 0,5% del peso del paciente. La mortalidad quirúrgica en centros con experiencia es baja (0-5%) y la morbilidad, aceptable (3-24%). Los factores de mal pronóstico son: tumores de alto grado, tumores pancreáticos, no funcionantes, lesiones hepáticas múltiples, bilobares, sincrónicas y con ocupación de más del 75% del parénquima hepático. Otros autores señalan como factores de mal pronóstico la edad (mayores), el aumento de cromogranina A y el aumento de fosfatasa alcalina.

Cuando las lesiones hepáticas son sincrónicas, puede realizarse la resección del tumor primario y de las metástasis en el mismo acto quirúrgico. Sin embargo, cuando la resección hepática es compleja, sobre todo en metástasis tipo II, se aconseja realizar la resección en dos tiempos, que puede incluir la resección del tumor primario, ganglios locorregionales y metástasis dominante en un tiempo, y el tratamiento quirúrgico de las otras lesiones hepáticas previa embolización portal en un segundo tiempo.

El tratamiento adyuvante tras cirugía completa no ha demostrado disminuir la recidiva ni mejorar la supervivencia (13).

Existen muy pocos datos acerca del tratamiento neoadyuvante y se considera investigacional.

La resección quirúrgica completa es posible solo en una minoría de pacientes con metástasis hepáticas de neoplasias neuroendocrinas (7-15%).

TRATAMIENTO PERICIRUGÍA

Como preparación a la cirugía debe usarse en pacientes con síndrome carcinoide octreotido 100-150 µg/hora intravenosa 12 horas antes del procedimiento y hasta 48 horas después de la cirugía. En pacientes con insulinoomas deben realizarse controles frecuentes de glucemia y en gastrinomas deben pautarse inhibidores de bomba de protones a dosis altas.

Por otra parte, en pacientes con valvulopatía carcinoide con insuficiencia cardíaca derecha debe valorarse realizar primero la sustitución valvular, ya que la cirugía hepática puede complicarse en estos pacientes con hemorragia hepática masiva.

CIRUGÍA DE DEBULKING

Habitualmente, este tipo de cirugía hepática se realiza como tratamiento paliativo en pacientes con tumores funcionantes con refractariedad de los síntomas a otro tipo de tratamientos, o en tumores no funcionantes con importante clínica secundaria a obstrucción por masa tumoral. Sin embargo, esta cirugía está indicada en escasas ocasiones, ya que se aconseja resección de, al menos, el 90% de las metástasis hepáticas y que la enfermedad extrahepática sea escasa. Recientemente se ha propuesto este tipo de cirugía con resección de hasta un 70% de las metástasis (en vez del 90%) con resultados similares (8). Por otra parte, su mortalidad es alta (9%).

A pesar de esto, algunos pacientes pueden beneficiarse de esta cirugía con una mejoría de los síntomas en el 69-96% de los casos y una mediana de duración de mejoría de síntomas de 11-26 meses.

En el estudio de Osborne (14), en 23 pacientes se realizó cirugía R2 (*debulking* con enfermedad residual macroscópica) y en 59, embolización hepática, con una supervivencia de 32 meses frente a 24 meses ($p < 0,001$). Sin embargo, no puede descartarse un sesgo de selección.

ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA (15-18)

La ablación por radiofrecuencia es una técnica de tratamiento térmico localizado con la que se obtiene una destrucción de las células tumorales a temperaturas por encima de los 50 °C. Consiste en la aplicación de una corriente alterna de alta frecuencia a través de un electrodo colocado en el centro del tumor. El incremento de temperatura produce necrosis por coagulación.

Los estudios con radiofrecuencia muestran un control de síntomas en un 80-94% de los casos, con una mediana de duración de 11 meses y una supervivencia a 5 años del 50-80% en series retrospectivas pequeñas. Se aconseja su uso en lesiones de hasta 3-5 cm que no se encuentren cerca de vasos o de la vía biliar con hasta ocho lesiones. Esta técnica suele usarse en pacientes que por su funcionalidad o patologías de base no son susceptibles de cirugía, o asociado a tratamiento quirúrgico en lesiones de tipo II. Su morbimortalidad es baja y puede realizarse en quirófano o guiada por TAC.

En una reciente revisión sistemática de radiofrecuencia como tratamiento sintomático (19) en pacientes con metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos se observa en 301 pacientes una mejoría sintomática del 92% con una mediana de duración de 14-27 meses. Se incluyeron ocho estudios, todos de series retrospectivas. En un 26% de los casos se realizó de forma percutánea y en un 48% se asoció a cirugía. La mortalidad fue de un 0,7% y la morbilidad, de un 10% (hemorragia, abscesos, perforación de víscera hueca, fuga biliar, fístula bilio-pleural, neumotórax, neumonía,

derrame pleural e insuficiencia hepática transitoria), pero hay que tener en cuenta que en algunos de estos estudios se realizaba ablación de más de 15 lesiones y en muchos casos se asociaba a cirugía. Las recurrencias varían mucho en los distintos estudios (las recurrencias locales son de un 20% en lesiones de más de 3 cm). La supervivencia era muy variable según las características de los pacientes: a los 5 años es de un 57 a un 80%. Fueron factores pronósticos el grado, la funcionalidad, el alto volumen de enfermedad, el sexo varón y la enfermedad extrahepática.

Otras técnicas de ablación incluyen microondas, láser y crioablación.

Algunos estudios apuntan a que la ablación con microondas ofrece mejores resultados que la ablación por radiofrecuencia (2,20). Además, permite su uso en lesiones cercanas a vasos y vía biliar.

La crioablación presenta mayor número de complicaciones y se usa con menor frecuencia (20).

CIRUGÍA COMBINADA CON ABLACIÓN

En la serie más amplia y la única multicéntrica que analiza los resultados de cirugía con o sin radiofrecuencia es la serie de Mayo publicada en 2010(21). Se incluyeron 339 pacientes en los que se consiguió una cirugía radical en el 53,7% de los casos. En el 19,5% se realizó cirugía combinada con ablación y en 2,9% se realizó solo ablación. En este estudio fueron factores de mal pronóstico la no funcionalidad, la presencia de metástasis sincrónicas con el tumor primario y la enfermedad extrahepática. La supervivencia fue del 51% a 10 años.

TRASPLANTE HEPÁTICO (22)

Después de distintos estudios se han establecido varios criterios de selección para trasplante hepático:

Criterios de Milán (23):

1. Tumores bien diferenciados (G1-2 hasta Ki 67 10%).
2. Tumor primario resecaado que drene vía portal.
3. < 50 años.
4. Afectación de menos del 50% del parénquima hepático.
5. Respuesta o estabilización al menos durante 6 meses previos al trasplante.
6. Ausencia de enfermedad extrahepática.

CRITERIOS DE MILÁN

CRITERIOS ENETS (24):

Pacientes con metástasis hepáticas irresecables con alteraciones hormonales que suponen un riesgo para la vida y resistencia temprana a tratamiento médico.

Sin embargo, esta técnica presenta una morbimortalidad no desdeñable, con un riesgo alto de recidiva. Por tanto, no existen indicaciones establecidas para uso de trasplante hepático en este tipo de tumor, además de la dificultad de obtención del órgano.

En el registro americano de trasplante hepático, los TNE representan solo un 0,2% de los casos (25). Estos datos se actualizaron por Vílchez en 2016 (22), y en 177 pacientes con TNE tratados con trasplante se observó una supervivencia a 5 años de un 49%, con una mediana de supervivencia de 54 meses. A 5 años la supervivencia del hígado trasplantado fue del 39% (peor que para hepatocarcinoma, que fue del 54%).

En 213 pacientes con TNE y trasplante hepático del registro europeo de trasplante (26), la mortalidad quirúrgica a los tres meses fue del 10%. La supervivencia a 5 años desde el trasplante fue del 52% y la SLE, del 30%. A partir del año 2000, la supervivencia a 5 años aumentó al 59% gracias a la mejor selección de los pacientes y a la mejora en las técnicas quirúrgicas. Se observó un índice de rechazo a 6 meses del 12%.

En pacientes seleccionados, la supervivencia a 5 años es del 40-90% (27), con una SLE del 20-80% a 5 años (27,28).

Se consideran contraindicaciones para trasplante: metástasis extrahepáticas, TNE pobremente diferenciados y cardiopatía carinoide severa (2). El hecho de que el tumor primario no drene por vía portal (pulmón y recto) actualmente se considera una contraindicación relativa (no absoluta) para trasplante.

En caso de que el tumor primario no esté resecaado, se aconseja resecarlo primero y posteriormente realizar el trasplante.

EMBOLIZACIÓN-QUIMIOEMBOLIZACIÓN HEPÁTICA

Se realiza en pacientes con metástasis irresecables sin que sea necesaria la resección del tumor primario, pero este debe estar controlado con bajo riesgo de obstrucción y perforación. El volumen de enfermedad extrahepática debe ser pequeño.

Contraindicaciones. Se consideran contraindicaciones absolutas:

- Trombosis portal (embolización y quimioembolización. No en radioembolización).
- Insuficiencia hepática (bilirrubina 2-3), ascitis, alteraciones de la coagulación.
- Pancreatectomía con anastomosis biliar (para embolización y quimioembolización, no para radioembolización).
- Obstrucción biliar.
- Alergia al contraste, enfermedad vascular severa.
- Mal estado general.
- *Shunt* pulmonar (sobre todo para tratamiento con Ytrio 90 intraarterial).

- Insuficiencia renal.
- Embarazo.

Contraindicación relativa. Afectación de más del 75% del hígado.

TÉCNICA

Habitualmente se realiza con acceso vía femoral, aunque puede hacerse vía braquial. Posteriormente se realiza canulación selectiva de la arteria hepática, llegando a la arteria de uno de los lóbulos. Habitualmente se hace embolización de uno de los lóbulos y, al mes o a las 6 semanas, embolización del otro lóbulo. No suele embolizarse todo el hígado en la misma sesión, ya que esto aumenta el riesgo de insuficiencia hepática. Antes de realizar la embolización se realiza arteriografía para identificar la anatomía vascular. La embolización se basa en que, al producir la oclusión de la arteria hepática, se produce una isquemia del tumor, mientras que el hígado sano persiste gracias al flujo portal.

Existen distintos tipos de embolización:

EMBOLIZACIÓN EXCLUSIVA

Se realiza habitualmente con partículas de alcohol polivinilo de 50 micras. Estas partículas dan lugar físicamente a la oclusión vascular, dando lugar al daño isquémico. Si no se produce oclusión, pueden usarse partículas más grandes, de 200 a 500 micras, esferas u otro tipo de partículas.

QUIMIOEMBOLIZACIÓN

Combina la embolización con la infusión previa de quimioterapia, lo que permite una concentración del fármaco quimioterápico a nivel intratumoral de hasta 20 veces más que si se administra por vía sistémica. Sin embargo, no está claro que la adición de quimioterapia aumente la eficacia de la técnica. Por otra parte, tampoco existe consenso sobre cuál es el fármaco de quimioterapia más adecuado. Se usan sobre todo adriamicina, mitomicina C, estreptozotocina, cisplatino, 5-fluorouracilo, gemcitabina y vinblastina. Durante la quimioembolización, suele usarse lipiodol, que puede dificultar la valoración radiológica por TAC, por lo que se aconseja valorar la respuesta por RNM tras quimioembolización. En el mercado existen partículas de embolización que incluyen el fármaco quimioterápico, habitualmente adriamicina, que va eliminándose lentamente en el parénquima hepático a lo largo de 7-14 días. Su coste es alto. Por otra parte, la embolización y la quimioembolización deben realizarse con sedación, salvo en el caso de quimioembolización con estreptozotocina, en la que debe usarse anestesia general por el dolor que se produce.

RADIOEMBOLIZACIÓN CON MICROESFERAS DE YTRIO 90

Puede realizarse con microesferas de resina (*SIR-spheres*) o de cristal (*thera-spheres*). Se caracteriza por emitir radiación beta con una vida media de 64,2 horas y una penetración de 2,5 mm, por lo que no exige aislamiento protector. Las partículas son de pequeño tamaño (25-45 micras) y, por tanto, no producen oclusión ni isquemia. Dado el pequeño tamaño de las partículas, es muy importante descartar de antemano la posibilidad de migración de estas partículas al tracto gastrointestinal, así como *shunting* a pulmón. No ha demostrado como primer tratamiento mejoría respecto a otras formas de embolización. Por el momento, es poco accesible en nuestro medio y es cara. Suele usarse en casos refractarios o en los que haya contraindicación a embolización o quimioembolización, ya que no está contraindicada en enfermedad *bulky*, en trombosis portal ni en anastomosis biliar (27), siempre que haya buena función hepática (29). En las guías ENET su uso se considera todavía investigacional. Muestra una tasa de respuestas de un 50%, con un control de enfermedad del 86% y una mediana de supervivencia de 28,5 meses (30). Tiene la ventaja de que su uso no está limitado por el número o la localización de las metástasis hepáticas.

Sólo existe un estudio aleatorizado (31) limitado por el número de pacientes (26) en el que se comparan la embolización con quimioembolización con adriamicina en pacientes con TNE de intestino delgado. En este estudio no se observa mejoría de quimioembolización respecto a embolización en estos pacientes. No existen otros estudios aleatorizados que comparen las distintas técnicas de embolización. Algunos autores sugieren una mayor duración de la respuesta con quimioembolización con partículas con adriamicina frente a Ytrio 90, sobre todo en metástasis hepáticas grandes (> 5 cm) con un posible beneficio del Ytrio 90 en patrones de metástasis pequeñas de forma miliar (32).

En 2012 se publicó una revisión sistemática (1). Se analizaban los datos de 37 estudios con 1.575 pacientes, 423 tratados con radioembolización con Y90 y 1.152 tratados con embolización/quimioembolización. En las conclusiones del estudio destaca la actividad de los tres tipos de tratamiento, con resultados similares en cuanto a respuesta radiológica, respuesta clínica, supervivencia, aunque con distinta toxicidad: la radioembolización es menos tóxica, aunque más costosa.

Otros autores (33) sugieren una mejor calidad de vida con radioembolización al ser menos tóxica.

La embolización/quimioembolización/radioembolización se realiza en metástasis hepáticas tipo III. Se observa una mejoría sintomática en 55-100% de los casos, con respuesta radiológica en 20-80% de los casos y una mediana de duración de 6-63 meses, supervivencia libre de progresión (SLP) de 18 meses y supervivencia a 5 años del 40-83% (15,34).

Habitualmente se observan mejores resultados en tumores de intestino delgado que en tumores pancreáticos.

En los pacientes en los que se produce una progresión meses después de embolizar, puede repetirse la embolización.

TABLA II
RESUMEN EMBOLIZACIÓN HEPÁTICA

<i>Embolización hepática</i>
<i>Indicaciones</i>
Metástasis hepáticas de TNE
No candidatos a cirugía
<i>Contraindicaciones</i>
Trombosis portal (no en radioembolización)
Insuficiencia hepática
Contraindicación para angiografía
Pancreatectomía cefálica (no en radioembolización)
Mal estado general
Afectación de más del 75% del parénquima hepático
Shunt pulmonar
<i>Resultados</i>
Mortalidad 0-6%
Respuesta sintomática 55-100%
Respuesta radiológica 20-80%
Mediana de supervivencia 25-56 meses
Mediana de duración de la respuesta 19 meses
<i>Tipos de embolización</i>
Sin quimioterapia
Con quimioterapia (adriamicina, MMC, cisplatino, estreptozotocina)
Con esferas con quimioterapia
Con Y90
<i>Complicaciones</i>
Síndrome de posembolización
Absceso hepático
Insuficiencia hepática
Colecistitis
Pancreatitis
<i>Repetición de la embolización</i>
Progresión clínica o radiológica
<i>Preparación</i>
Hidratación
Analgesia
Antieméticos
Profilaxis de crisis carcinoide en pacientes con síndrome carcinoide
Antibióticos profilácticos
Profilaxis de hemorragia digestiva

COMPLICACIONES

Suele producirse un síndrome posembolización con fiebre, vómitos, dolor abdominal y elevación de transaminasas, pero suele desaparecer a las 72 horas de la embolización. Como complicaciones severas, pueden producirse: absceso hepático, derrame pleural, infarto de miocardio, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, sangrado digestivo, colecistitis, pancreatitis, sepsis, disección arterial y sangrado en zona de punción. En el caso de radioembolización, puede producirse toxicidad hepática por la radiación, aunque es poco frecuente (< 2%). La mortalidad en cualquier tipo de embolización es del 0-6%, con un riesgo de complicaciones severas de un 3-17% de los casos. Se presenta un resumen de la embolización hepática en la tabla II.

Un estudio reciente retrospectivo (21) analizó los distintos tratamientos hepáticos locorregionales. Se analizaron 753 pacientes tratados con cirugía o tratamiento intraarterial. Las conclusiones de este estudio son que los pacientes con escaso volumen de enfermedad son los que más se benefician de cirugía, así como los pacientes sintomáticos con importante volumen metastásico. Sin embargo, aquellos pacientes sin síntomas con importante volumen de enfermedad se benefician más de tratamiento intraarterial. Otro estudio más reciente confirma estos resultados (35).

Como conclusión, podemos decir que disponemos de distintas opciones de tratamiento en estos pacientes y que las decisiones deben tomarse en el contexto de un comité multidisciplinar.

CORRESPONDENCIA:
María Isabel Sevilla García
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen de la Victoria
Campus de Teatinos, s/n
29010 Málaga
e-mail: isevilla02@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Yang TX, Chua TC, Morris DL. Radioembolization and chemoembolization for unresectable neuroendocrine liver metastases-a systematic review. *Surg Oncol* 2012;21(4):299-308.
2. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 2014;15(1):e8-21.
3. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97(4):934-59.
4. Dromain C, de Baere T, Baudin E, et al. MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. *AJR Am J Roentgenol* 2003 Jan;180(1):121-8.
5. D'Assignies G, Fina P, Bruno O, et al. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2013;268:390-99.

6. Elias D, Lefevre JH, Duvillard P, et al. Hepatic metastases from neuroendocrine tumors with a "thin slice" pathological examination: they are many more than you think. *Ann Surg* 2010;251:307-10.
7. Kjell Öberg. Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas *Gland Surg* 2018;7(1):20-7.
8. Frilling A, Clift AK. Surgical Approaches to the Management of Neuroendocrine Liver Metastases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47(3):627-43.
9. Lesurtel M, Nagorney DM, Mazzaferro V, et al. When should a liver resection be performed in patients with liver metastases from neuroendocrine tumours? A systematic review with practice recommendations. *HPB (Oxford)* 2015;17(1):17-22.
10. Yuan CH, Wang J, Xiu DR, et al. Meta-analysis of Liver Resection Versus Nonsurgical Treatments for Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2016;23(1):244-9.
11. Fairweather M, Swanson R, Wang J, et al. Management of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases: Long-Term Outcomes and Prognostic Factors from a Large Prospective Database. *Ann Surg Oncol* 2017;24(8):2319-25.
12. Saxena A, Chua TC, Perera M, et al. Surgical resection of hepatic metastases from neuroendocrine neoplasms: a systematic review. *Surg Oncol* 2012;21(3):e131-41.
13. Maire F, Hammel P, Kianmanesh R, et al. Is adjuvant therapy with streptozotocin and 5-fluorouracil useful after resection of liver metastases from digestive endocrine tumors? *Surgery* 2009;145(1):69-75.
14. Osborne DA, Zervos EE, Strosberg J, et al. Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors [Erratum appears in *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1162]. *Ann Surg Oncol* 2006;13:572-81.
15. Kennedy A, Bester L, Salem R, et al. NET-Liver-Metastases Consensus Conference. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver Metastases Consensus Conference. *HP(Oxford)* 2015;17(1):29-37.
16. Eriksson J, Stalberg P, Nilsson A, et al. Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 2008;32:930-8.
17. Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery* 2007;142:10-9.
18. Akyildiz HY, Mitchell J, Milas M, et al. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of neuroendocrine hepatic metastases: long term follow-up. *Surgery*. 2010;148(6):1288-93.
19. Mohan H, Nicholson P, Winter DC, et al. Radiofrequency Ablation for Neuroendocrine Liver Metastases: A Systematic Review. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26(7):935-42.e1.
20. Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S, et al. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol* 2009;72:517-28.
21. Mayo SC, de Jong MC, Bloomston M, et al. Surgery versus intra-arterial therapy for neuroendocrine liver metastasis: a multicenter international analysis. *Ann Surg Oncol* 2011;18(13):3657-65.
22. Vilchez V, Gedaly R. Liver transplantation for the treatment of neuroendocrine liver metastases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30(1):141-7.
23. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* 2007;47(4):460-6.
24. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016;103:172-85.
25. Gedaly R, Daily MF, Davenport D, et al. Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: an analysis of the UNOS database. *Arch Surg*. 2011 Aug;146(8):953-8.
26. Le Treut YP, Grégoire E, Klempnauer J, et al. For ELITA. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe-results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg* 2013;257(5):807-15.
27. Sposito C, Droz Dit Busset M, Citterio D, et al. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic metastases from neuroendocrine tumors: Pros and cons. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18(4):473-83.
28. Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation* 1998;66:1307-12.
29. Kennedy AS. Hepatic-directed therapies in patients with neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30:193-207.
30. Devic Z, Rosenberg J, Braat AJ, et al. The efficacy of hepatic 90Y resin radioembolization for metastatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2014;55(9):1404-10.
31. Maire F, Lombard-Bohas C, O'Toole D, et al. Hepatic arterial embolization versus chemoembolization in the treatment of liver metastases from well-differentiated midgut endocrine tumors: a prospective randomized study. *Neuroendocrinology* 2012;96(4):294-300.
32. Whitney R, Valek V, Fages JF, et al. Transarterial chemoembolization and selective internal radiation for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: a comparison of efficacy and cost. *Oncologist* 2011;16:594-601.
33. Kalinowski M, Dressler M, König A, et al. Selective internal radiotherapy with yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumours: a prospective single centre study. *Digestion* 2009;79:137-42.
34. De Baere T, Deschamps F, Tselikas L, et al. GEP-NETS update: Interventional radiology: role in the treatment of liver metastases from GEP-NETS. *Eur J Endocrinol* 2015;172:R151-66.
35. Spolverato G, Vitale A, Ejaz A, et al. Net health benefit of hepatic resection versus intraarterial therapies for neuroendocrine liver metastases: A Markov decision model. *Surgery* 2015;158(2):339-48.

Tratamiento sistémico de la enfermedad metastásica

P. JIMÉNEZ FONSECA¹, M. IZQUIERDO¹, A. CASTILLO¹, C. IGLESIAS¹, M. SÁNCHEZ-CÁNOVAS²,
A. CARMONA-BAYONAS²

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ²Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia (UMU). Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). Murcia

RESUMEN

El tratamiento sistémico está indicado en tumores neuroendocrinos (TNE) estadio IV irresecables y no candidatos a tratamiento locoregional. Los análogos de somatostatina, octreotido de LAR y lanreotido autogel, son el tratamiento de elección en primera línea en tumores bien diferenciados, Ki67 \leq 10%, sobre todo en aquellos de curso indolente y en los funcionantes. Sunitinib es una alternativa en TNE pancreáticos bien diferenciados y everolimus en TNE bien diferenciados de cualquier localización. La terapia radionucleídica de receptores peptídicos ha demostrado beneficio tras progresión a análogos de somatostatina en TNE intestinales en un estudio fase III, aunque varias series han confirmado su actividad en tumores de otras localizaciones. La quimioterapia es el tratamiento de elección en carcinomas neuroendocrinos, TNE Ki67 > 55%, y también es una alternativa en TNE pancreáticos rápidamente progresivos o voluminosos y de otras localizaciones, como pulmón, timo, estómago, colon y recto, o si la gammagrafía de receptor de somatostatina es negativa. En TNE grado 3, el esquema de elección es platino y etopósido, y en grado 1-2, estreptozotocina y fluorouracilo o adriamicina. Una alternativa es temozolamida y capecitabina.

PALABRAS CLAVE: Everolimus. Lanreotido. Octreotido. Quimioterapia. Radionúclido. Sunitinib.

INTRODUCCIÓN

Durante años, el único tratamiento disponible y específico para tumores neuroendocrinos (TNE) bien diferenciados avanzados e irresecables fueron los análogos de somatostatina (ASS). La quimioterapia demostró actividad en TNE fundamentalmente indiferenciados, con alto índice Ki67, y en los de localización pancreática. La mayoría de los estudios con quimioterapia son antiguos y con una metodología poco rigurosa, lo que hace difícil conocer su actividad real.

ABSTRACT

Systemic treatment is indicated in stage IV unresectable neuroendocrine tumors (NETs) and in those not candidates for locoregional treatment. The somatostatin analogues, lanreotide and autogel lanreotide, are the first-line treatment of choice in well-differentiated tumors, Ki67 \leq 10%, especially in those of indolent course and in functioning. Sunitinib is an alternative in well-differentiated pancreatic NETs and everolimus in well-differentiated NETs of any location. In a phase III study, peptide receptor radionuclide therapy has demonstrated benefit after progression to somatostatin analogues in intestinal NETs, although several series have confirmed its activity in tumors of other sites. Chemotherapy is the treatment of choice in neuroendocrine carcinomas, NETs Ki67 > 55% and is also an alternative in rapidly progressive or bulky pancreatic NETs and those of other locations such as lung, thymus, stomach, colon and rectum or if the somatostatin receptor scan is negative. In NETs grade 3 the regimen of choice is platinum and etoposide and in grade 1-2, streptozotocin and fluorouracil or adriamycin being an alternative temozolamide and capecitabine.

KEY WORDS: Everolimus. Lanreotide. Octreotide. Chemotherapy. Radionuclide. Sunitinib.

En el año 2011, se publicaron los resultados de dos ensayos clínicos fase III con terapias dirigidas contra dianas moleculares, sunitinib y everolimus, confirmando su actividad en TNE de páncreas bien diferenciados, avanzados y en progresión (1,2). Posteriormente, nuevos esquemas de quimioterapia (temozolamida y capecitabina) y la terapia radionucleídica de receptores peptídicos (en inglés, *peptide receptor radionuclide therapy* [PRRT]) han mostrado actividad en estos tumores (3,4). Por ello, el gran reto en la actualidad es conocer qué pacientes y tumores se benefician más

de uno u otro tratamiento y cuál es la secuencia terapéutica más eficaz.

En pacientes con enfermedad avanzada, lo principal antes de valorar un tratamiento sistémico es conocer la resecabilidad, dado que la cirugía es el único tratamiento curativo. Por otra parte, la cirugía citorreductora con propósitos paliativos puede estar indicada cuando es factible la resección de más del 90% de la carga tumoral, especialmente para pacientes con síndrome hormonal refractario a la terapia médica. Además del significativo beneficio clínico en casos con tumores funcionantes, existen algunos datos retrospectivos que sugieren un impacto en términos de supervivencia (5).

En pacientes con enfermedad metastásica no resecable, puede considerarse la cirugía paliativa en casos con tumor primario sintomático, principalmente en pacientes con TNE de intestino delgado con riesgo de obstrucción. El trasplante de hígado es polémico (tasas de supervivencia global [SG] de 44%-52% a 5 años), pero puede considerarse en pacientes jóvenes altamente seleccionados (< 55 años) con metástasis hepáticas bien diferenciadas, tumor primario resecado y bajo índice Ki67 (< 5%), con enfermedad estable demostrada en los últimos 6 meses antes del trasplante.

Antes de elegir qué tratamiento sistémico vamos a administrar a un paciente, debemos conocer y tener en cuenta los siguientes datos, necesarios para optimizar la toma de decisiones terapéuticas.

CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

LOCALIZACIÓN

Gastrointestinal, pancreático o de otra localización (timo, pulmón...). En caso de TNE de primario desconocido, es importante acotar si el origen es digestivo y, si lo es, si es más probable que se trate de un tumor pancreático o extrapancreático.

FUNCIONALIDAD

Secreción hormonal o no y, si es funcionante, conocer la intensidad de los síntomas, la hormona que los causa y la repercusión, sobre todo metabólica y funcional. Si se trata de un TNE funcionante con síndrome carcinoide, el tratamiento deberá incluir un ASS para controlar la funcionalidad.

GRADO

Índice Ki67 y/o número de mitosis / 10 campos de gran aumento (CGA). En la actualidad es el factor fundamental para orientar el tratamiento:

- *Grado 1-2.* Se benefician de ASS (si Ki67 \leq 10%), sunitinib y everolimus. Probablemente la quimioterapia es más activa cuanto mayor sea el grado o Ki67.

- *Grado 3.* El tratamiento clásico y todavía vigente es la asociación de cisplatino y etopósido, aunque nuevos esquemas como capecitabina y temozolamida podrían ser una alternativa. Asimismo, tumores de alto grado, pero bien diferenciados histológicamente, podrían beneficiarse de otros tratamientos distintos a la quimioterapia.

EXTENSIÓN

Número de localizaciones metastásicas, carga tumoral, extensión solo hepática o también extrahepática, resecabilidad del tumor primario y las metástasis. La asociación de diversas maniobras terapéuticas puede permitir un mejor control tumoral. Así, podrían researse tumores primarios que causen sintomatología o riesgo de complicaciones graves. También, aunque todas las metástasis hepáticas no sean susceptibles a tratamiento locorregional, podrían tratarse localmente metástasis hepáticas que no respondan a un tratamiento sistémico si el resto están respondiendo. Con estas combinaciones pueden optimizarse los tratamientos sistémicos.

RECEPTORES DE SOMATOSTATINA

Valorar mediante gammagrafía con receptores de somatostatina, OctreoScan® (índice Krenning). El grado de captación permite predecir la actividad de los ASS, y dicha captación es un factor pronóstico favorable.

AGRESIVIDAD TUMORAL

Los TNE se caracterizan por su gran heterogeneidad, lo que hace que tras el diagnóstico sea muy difícil predecir la supervivencia. Así, TNE avanzados de la misma localización, e incluso con el mismo grado o Ki67, pueden tener supervivencias de meses o de muchos años. Una medida indirecta que ayuda a predecir la agresividad es el tiempo a progresión a primera línea de tratamiento sistémico (comparar con resultados de estudios fase III con dichos tratamientos y ver si nuestro paciente se beneficia durante más o menos tiempo). Por ejemplo, si un paciente progresa a tratamiento con ASS tras pocos meses, sospecharemos un tumor agresivo e intensificaremos la segunda línea, mientras que si se beneficia durante años del ASS asumiremos que el tumor tiene un comportamiento indolente.

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE

EDAD

Como en otros tumores, la edad puede condicionar el empleo de fármacos o esquemas asociados con elevada toxicidad, especialmente en el caso de agentes citotóxicos.

ESTADO GENERAL

Medido a través del *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS) o índice Karnofsky. Si entre los factores dependientes del paciente el grado o el índice Ki67 es el más importante, el estado general es el que más orienta a la elección de uno u otro tratamiento. Los ASS, por su escasa toxicidad, son de elección en pacientes frágiles.

COMORBILIDADES

- Cardiovasculares. Tener en cuenta especialmente en el tratamiento sistémico con antiangiogénicos como sunitinib.
- Metabólicas y pulmonares. Tener en cuenta especialmente en el tratamiento sistémico con anti-mTOR como everolimus.

CALIDAD DE VIDA

La opinión y las expectativas del paciente, la toma de decisiones compartidas médico-paciente, la situación socio-familiar y la accesibilidad al centro son factores que en TNE cobran especial relevancia, ya que, en muchos casos, el tumor será indolente y el paciente tendrá que convivir años con este y con los tratamientos.

CARACTERÍSTICAS DEL MÉDICO Y CENTRO ASISTENCIAL

- Experiencia previa.
- Estudios o ensayos clínicos en marcha.

CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO

- Disponibilidad en el centro.
- Aplicabilidad en el paciente teniendo en cuenta la situación funcional, sociofamiliar y la idiosincrasia.
- Toxicidades más frecuentes y contraindicaciones.
- Indicaciones aprobadas y subgrupo de pacientes con TNE en los que se ha demostrado su eficacia.
- Coste.
- Alternativas disponibles y secuencia.

ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA, INTERFERÓN Y TELOTRISTAT

Tras solventar el problema de la corta vida media de la somatostatina endógena, los ASS se desarrollaron para paliar los síntomas endocrinos de los tumores funcionantes (por ejemplo, el síndrome carcinoide).

Los ASS producen un control rápido y sostenido de estos síntomas.

El efecto antiproliferativo ha sido demostrado en dos estudios fase III (6,7). El estudio PROMID reclutó tumores de origen en intestino medio y grado 1, demostrando que aquellos tratados con octreótido LAR (*long-acting repeatable*) 30 mg intramuscular cada 4 semanas tenían una mayor supervivencia libre de progresión (SLP) con respecto a placebo (14,3 frente a 6 meses; HR 0,34; IC 95%, 0,20-0,59; $p = 0,00072$) (6). El mayor efecto se observó en pacientes con baja carga tumoral hepática y con el tumor primario resecaado.

El estudio CLARINET expandió estos resultados, al reclutar pacientes con Ki67 hasta el 10% (grado 1-2), no funcionantes, con OctreoScan® positivo y de diversas localizaciones (45% pancreático, 36% de intestino medio, 7% de intestino posterior y 13% de primario desconocido) (7). Estos pacientes fueron aleatorizados a recibir lanreótido autogel (una formulación en gel acuoso de liberación extendida) 120 mg subcutáneo cada 4 semanas frente a placebo. Como en el estudio anterior, en el ensayo clínico CLARINET se observó un incremento significativo del tiempo hasta la progresión (no alcanzado frente a 18 meses, HR = 0,47, $p = 0,0002$).

Ambos análogos, octreótido y lanreótido, tienen un perfil de afinidad equiparable sobre los receptores de somatostatina; ambos se unen con alta afinidad a SSTR2 y con afinidad moderada a SSTR5, con tasas comparables de control sintomático (45-80%) y respuestas bioquímicas (40-50%). Las dosis disponibles son de 10, 20 y 30 mg para octreótido lar y 60, 90 y 120 de lanreótido autogel, pero son las dosis altas, 30 y 120, respectivamente, las que han demostrado efecto antiproliferativo. Por tanto, dado que son fármacos con escasa toxicidad, la dosis recomendada es 30 mg de octreótido lar y 120 mg de lanreótido cada 4 semanas hasta progresión. Pueden usarse dosis iniciales más bajas para el control del síndrome carcinoide y luego pueden ajustarse según sea necesario. El octreotido subcutáneo de acción corta puede ser necesario como tratamiento de rescate para las exacerbaciones del síndrome carcinoide. Las dosis superiores a 120 mg para el lanreotido autogel o 30 mg para el octreotido lar están fuera de lo indicado en ficha técnica, pero a veces pueden ser necesarias en casos seleccionados. El estudio CLARINET FORTE (NCT02651987) tratará de confirmar el beneficio de acortar el intervalo de lanreotide autogel, 120 mg cada 2 semanas tras progresión a dosis estándar (8).

Con ASS, la tasa de respuestas morfológicas es baja (5-10%), pero se producen estabilizaciones en el 40-60% de los pacientes, que se mantienen entre 8-18 meses (9).

Desde la publicación de los datos del estudio CLARINET, la mayoría de expertos considera que es preferible instaurar el tratamiento al diagnóstico de la enfermedad avanzada y no realizar estrategias de “esperar y ver”. La mayoría de pacientes incluidos en este estudio tenían un

TNE estable, no en progresión, y, aun así, se beneficiaron del lanreótido.

El tratamiento con ASS se tolera bien. Entre los posibles efectos adversos figuran las alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, dolor abdominal tipo cólico...), presentes en el 40-50% de los pacientes, aunque en la mayoría son leves. Es importante tener en cuenta que los ASS inhiben la secreción pancreática exocrina en el 5-30% de los pacientes. Ello puede conllevar la depleción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K1). En estos casos es necesario considerar terapia enzimática sustitutiva (pancreatina). Se ha descrito también la inhibición de la producción de factor intrínseco, con la consiguiente malabsorción de vitamina B₁₂. Entre el 5-70% de los pacientes desarrollan colelitiasis por la inhibición de la colecistoquinina, en la mayoría de los casos asintomáticas, por lo que no se recomienda la colecistectomía profiláctica, pero sí en caso de cirugía, por ejemplo, de metástasis hepáticas (9).

Desafortunadamente, con el paso del tiempo, los TNE desarrollan resistencia a la terapia con ASS. Los mecanismos de resistencia no se conocen aún con precisión, pero tienen que ver con cambios funcionales en las proteínas G asociadas a los receptores, al desarrollo de mutaciones, la internalización o la represión de receptores, etc. (9).

Las variantes truncadas del receptor de somatostatina podrían ser otro de los mecanismos de resistencia primaria o adquirida a estos fármacos.

En pacientes con síntomas funcionantes refractarios a pesar del tratamiento con ASS, se han usado diversas estrategias (quimioembolización, terapias ablativas, citoreductoras, etc.).

El interferón $\alpha 2b$ ha sido evaluado en monoterapia o combinado con ASS para optimizar la respuesta antitumoral y sintomática, retrasando la aparición de resistencias. Diferentes ensayos han mostrado unas tasas de respuestas clínicas entre el 50-70% con o sin ASS, por lo que, de usarse, debería ser en monoterapia (10). Actualmente se considera una alternativa de rescate en pacientes con síntomas refractarios a ASS, pero el papel real que puede tener sigue pendiente de dilucidar, más aun teniendo disponible telotristat con un perfil de efectos adversos favorable (11).

Por otro lado, la enzima limitante en la vía de biosíntesis de serotonina es la triptófano hidroxilasa. Telotristat etiprato, un inhibidor oral de esta enzima, ha mostrado también actividad en el control de la diarrea asociada a síndrome carcinoide en un ensayo clínico fase III y es, por tanto, una alternativa efectiva para casos refractarios a ASS.

TERAPIAS DIRIGIDAS CONTRA DIANAS MOLECULARES

Los avances en la investigación de TNE han conllevado el desarrollo de nuevas terapias dirigidas contra dia-

nas moleculares. Los resultados de los estudios fase III con sunitinib y everolimus en TNE pancreáticos estadio IV bien diferenciados se publicaron en NEJM en febrero de 2011 (1,2).

Sunitinib es una terapia dirigida y un inhibidor de la proteína tirosina quinasa del receptor que actúa frente a múltiples dianas, como *vascular endothelial growth factor receptors* (VEGFR)-1, 2, 3, *platelet-derived growth factor* (PDGF)-B, RET, FIT-3, *stem-cell factor receptor* (c-kit) y otras dianas.

En el estudio fase III SUN-1111, la administración de sunitinib (37,5 mg/día vía oral) mejoró la SLP (11,4 frente a 5,5 meses; HR 0,42; IC 95%, 0,26-0,66; $p < 0,001$) y la tasa de respuestas (9,3% frente a 0) en comparación con placebo en TNE pancreáticos estadio IV bien diferenciados en progresión (1). Los datos actualizados mostraron una tendencia hacia una mejoría de la SG a favor del sunitinib, con un aumento de la mediana de SG de casi 10 meses en comparación con el placebo (38,6 frente a 29,1 meses; HR: 0,73; IC 95%, 0,50-1,06, $p = 0,094$). Sunitinib se toleró bien y aparentemente no deterioró la calidad de vida de los pacientes en comparación con placebo (12).

Una de las alteraciones más frecuentes en TNE es la activación anormal de la vía de PI3K-Akt-mTOR, una vía central conectada a muchas actividades esenciales de la célula tumoral. Everolimus, un derivado de la rapamicina, es el único fármaco que a día de hoy cuenta con ensayos clínicos fase III positivos en tumores intestinales, bronquiales y pancreáticos. En el estudio fase III RADIANT-3, everolimus dobló la supervivencia libre de progresión de placebo en TNE pancreáticos avanzados bien diferenciados (11 frente a 4,6 meses; HR 0,35; IC 95%, 0,27-0,45, $p < 0,001$) (2). Un estudio que reportó datos en el seguimiento no confirmó mejoría significativa en la SG, pero esto podría atribuirse al hecho de que más del 70% de los pacientes en el brazo de placebo recibieron everolimus en el momento de la progresión de la enfermedad (13). Los efectos adversos fueron leves, aunque no se realizaron cuestionarios de calidad de vida que nos permitan conocer cómo impacta en esta.

No existen comparaciones directas entre sunitinib y everolimus en TNE pancreáticos, y no se conoce cuál es la secuencia óptima de tratamientos. La elección entre uno y otro suele efectuarse según el perfil clínico del paciente y la toxicidad diferencial de cada fármaco. Así, everolimus sería menos adecuado para pacientes con patología pulmonar previa descompensada, diabetes *mellitus* mal controlada o hiperlipidemia familiar. De la misma forma, el perfil de efectos adversos de sunitinib lo haría menos aconsejable en pacientes con patología cardíaca no controlada preexistente, como coronariopatía. Su efecto antiangiogénico tiene que ser considerado en pacientes con trombosis, fístulas o pacientes con alto riesgo de sangrado, así como en aquellos con cirugía en las cuatro semanas previas.

El ensayo clínico fase III RADIANT-4 confirmó la eficacia de everolimus en TNE estadio IV, no funcionantes, bien diferenciados, de origen pulmonar o gastrointestinal. La SLP fue mayor con everolimus en comparación con placebo (11,0 frente a 3,9 meses, respectivamente; RR 0,48; IC 95%, 0,35-0,67, $p < 0,00001$) (14).

En el año 2019, el grupo español de TNE (GETNE) tiene en marcha un estudio fase II-III con octreotide LAR y axitinib o placebo en TNE bien diferenciados estadio IV no pancreáticos en progresión.

En TNE estadio IV bien diferenciados y sin datos de agresividad, el ASS suele ser el fármaco de elección en primera línea por su tolerancia y comodidad posológica. En TNE gastrointestinales tras progresión al ASS, no existen comparaciones directas entre everolimus y PRRT, y no se conoce cuál es la secuencia óptima de tratamientos. La elección entre uno y otro suele efectuarse según el perfil clínico del paciente y el tumor, las preferencias de médico y del paciente y la disponibilidad en el centro. En TNE pulmonares, everolimus es la segunda línea disponible, mientras que en pancreáticos la elección debe hacerse entre everolimus y sunitinib, y la quimioterapia es otra alternativa.

RADIONÚCLIDOS (PRRT)

PRRT es un tipo de tratamiento que actúa frente a los receptores de somatostatina. Los TNE gastroenteropancreáticos suelen sobreexpresar los receptores tipo 2 y 5, de forma que al unirse con su ligando forman un complejo ligando-receptor que se internaliza dentro de la célula. PRRT consiste en la administración sistémica de los radionúclidos Ytrio-90 o Lutecio-177 conjugados con un ASS, a través del agente quelante ácido 1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecane-1,4,7,10-tetraacético (DOTA). Los agentes más usados son: [90Y-DOTA0, Tyr3]-octreotide (90Y-DOTATOC), [177Lu-DOTA0, Tyr3]-octreotate (177Lu-DOTATATE), 90Y-DOTATATE, 177Lu-DOTA-TOC y 90Y-DOTA-Ianreotide (90Y-DOTALAN).

Los radionúclidos cuentan con un ensayo fase III, el NETTER-1, que comparó el tratamiento con 177Lu-DOTATATE cada 4 semanas frente a octreotide LAR a dosis altas, de 60 mg cada 4 semanas, en pacientes con TNE de intestino medio irresecables, con receptores de somatostatina positivos, pero en progresión a análogos en primera línea (4). El radionúclido se administró en 4 dosis, a 7,4 GBq cada 8 semanas. El objetivo primario –SLP– se cumplió con una drástica reducción del riesgo de progresión (HR 0,21; IC 95%, 0,14-0,33; $p < 0,0001$). La mediana de SLP fue de 28,4 meses frente a los 8 meses en el brazo control. La mediana de SG no se había alcanzado en el brazo de PRRT frente a 27,4 meses en el brazo control (HR 0,46; IC 95%, 0,14-1,5).

Las respuestas objetivas del radionúclido y el análogo fueron 18% frente a 3%, $p < 0,001$. Los radionúclidos

tienen baja incidencia de efectos secundarios graves (linfopenia-9%, emesis 7%, relacionada con la premedicación con aminoácidos).

Grandes series de centros europeos de referencia han reportado una actividad significativa de los PRRT en TNE de localizaciones distintas del intestino medio. En una de estas series, las respuestas fueron del 30%, la SLP de 40 meses y la SG de 46 meses. La tasa de respuestas fue más alta en pacientes con gastrinomas, insulinomas, VIPomas y TNE pancreáticos no funcionales que en los TNE de intestino medio. En el análisis multivariado, la captación en OctreoScan® ($p < 0,01$) y el índice Karnofsky $> 70\%$ ($p < 0,05$) fueron factores predictivos de respuesta tumoral (15).

Los PRRT están indicados en pacientes con TNE de intestino medio bien diferenciados, metastásicos, no resecables, en progresión a ASS y con receptores de somatostatina positivos (OctreoScan® grado 2-4 en la escala Krenning). También se requiere que el paciente tenga un buen estado general (ECOG-PS < 2) y una adecuada función renal, hepática y de la médula ósea. Su administración a tumores de otras localizaciones primarias también puede ser considerada, aunque la evidencia que la respalda no se deriva de ensayos aleatorios. El momento adecuado de esta intervención terapéutica aún está por dilucidar.

En España los radionúclidos no están disponibles en todos los centros, lo que limita su uso.

QUIMIOTERAPIA

En la actualidad no hay estudios aleatorizados que permitan establecer cuál es la quimioterapia estándar en TNE. Se desconoce el efecto de la quimioterapia sobre la calidad de vida. Dado el carácter indolente de muchos de estos tumores, se prefiere retrasar la instauración de terapias agresivas para preservar a los pacientes de los efectos adversos de la quimioterapia.

La quimioterapia no tiene papel en adyuvancia en los TNE localizados grado 1 y 2 resecados, ni después de la resección completa de metástasis.

No obstante, se considera que la quimioterapia es activa y útil en pacientes con TNE pancreáticos avanzados progresivos o voluminosos (16) y en pacientes con tumores con alta proliferación, grado 3 (Ki67 $> 20\%$). La quimioterapia también puede considerarse en TNE de otras localizaciones (pulmón, timo, estómago, colon y recto) y en ciertas circunstancias; por ejemplo, Ki67 en el rango superior de grado 2 (Ki67 15-20%), en enfermedad rápidamente progresiva, después de progresión a otras terapias o si la gammagrafía del receptor de somatostatina es negativa. En estos pacientes podría tener beneficios en el control sintomático por y en la mejora de la calidad de vida, así como en SG, en comparación con otras modalidades. En pacientes con TNE

de intestino delgado, la quimioterapia juega un papel menor, se conoce menos su actividad y generalmente se reserva para pacientes con enfermedad en progresión a otras estrategias.

Las combinaciones de quimioterapia más ampliamente utilizadas incluyen estreptozocina con 5-fluorouracilo o doxorrubicina, con tasas de respuesta del 45-69% en los ensayos más antiguos y del 28-42% en los más recientes, y SLP que van desde los 16 a los 23 meses (17). Otros agentes activos incluyen la dacarbazina o temozolomida, esta última sola o en combinación con capecitabina, con tasas de respuesta prometedoras del 28-33%, tasa de control de la enfermedad de 68-82% y SLP de 14-23 meses en ensayos prospectivos. Entre ellos, los resultados de un ensayo aleatorizado fase II mostraron un aumento en la SLP (de 14,4 a 22,7 meses; HR 0,58, $p = 0,023$) y en la SG (38 meses frente a no alcanzado; HR 0,41, $p = 0,012$) con tasas de respuesta similares (27,8% frente a 33,3%) para la combinación de temozolomida y capecitabina en comparación con temozolomida sola en TNE pancreáticos (3). Parece que la tasa de respuestas podría ser mayor en pacientes con metilación del promotor de la O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT), aunque esto no ha sido demostrado en estudios prospectivos y no se considera estándar. Este esquema es relativamente poco tóxico con trombocitopenia grado ≥ 3 en el 11% y síndrome palmo-plantar grado ≥ 3 en el 5%. Asimismo, existen varias series publicadas con asociaciones de fluoropirimidinas y oxaliplatino o irinotecan sobre las que, sin embargo, no existen ensayos clínicos que avalen su beneficio.

No se han realizado estudios aleatorios en pacientes con TNE pulmonares (carcinoides típicos y atípicos). En estos, la quimioterapia es una opción después del fracaso de ASS y everolimus, o en pacientes con tumores de crecimiento rápido. Temozolomida y esquemas con oxaliplatino han sido explorados en estudios no aleatorios, mostrando un rango de SLP de 5-20 meses (18).

Por último, la quimioterapia es una parte esencial del enfoque terapéutico multimodal para los carcinomas neuroendocrinos de alto grado localizados (grado 3) y el pilar del tratamiento de los TNE grado 3 metastásicos (19). Sin embargo, aunque clásicamente se han incluido en estos tratamientos los tumores bien diferenciados con un índice ki67 $> 20\%$, su comportamiento no es igual que el de los carcinomas neuroendocrinos, que tienen, además de un Ki67 $> 20\%$, una desdiferenciación histológica.

Los tratamientos actuales se basan en datos de cáncer de pulmón de células pequeñas, como el cisplatino o el carboplatino con etopósido. El tratamiento de primera línea para los carcinomas neuroendocrinos no ha cambiado desde principios de la década de 1990, cuando se reportaron altas tasas de respuesta con esta

combinación, en torno a un 41% (19-22). Además, varias series retrospectivas pequeñas han publicado resultados de otros regímenes de quimioterapia basados en temozolomida, taxanos, fluorouracilo o topotecán después del fracaso del tratamiento con platino y etopósido en pacientes con carcinomas neuroendocrinos avanzados (21).

El beneficio marginal observado en 2 series retrospectivas con combinaciones de platino de primera línea en TNE grado 3 bien diferenciados y en TNE con Ki67 entre el 20-55% son las causas que han llevado a especialistas de centros especializados en TNE a recomendar combinaciones sin platino para este subgrupo, como temozolomida y capecitabina (22). Este régimen alternativo, administrado por vía oral, tiene el valor añadido de su mejor tolerancia.

En definitiva, cisplatino o carboplatino y etopósido es el esquema de elección en primera línea en carcinomas neuroendocrinos con Ki67 $> 55\%$ avanzados. En TNE grado 3 bien diferenciados y en carcinomas con Ki67 entre el 20-55% podrían valorarse esquemas alternativos. Tanto en estos subgrupos como en segunda línea y a falta de ensayos clínicos, capecitabina y temozolomida podrían ser una alternativa.

En TNE de páncreas, grado 2 con Ki67 en el rango superior, con alta carga tumoral, rápido crecimiento o en progresión a ASS, sunitinib y everolimus, estreptozocina y fluorouracilo o adriamicina es el esquema más consolidado.

ENSAYOS CLÍNICOS

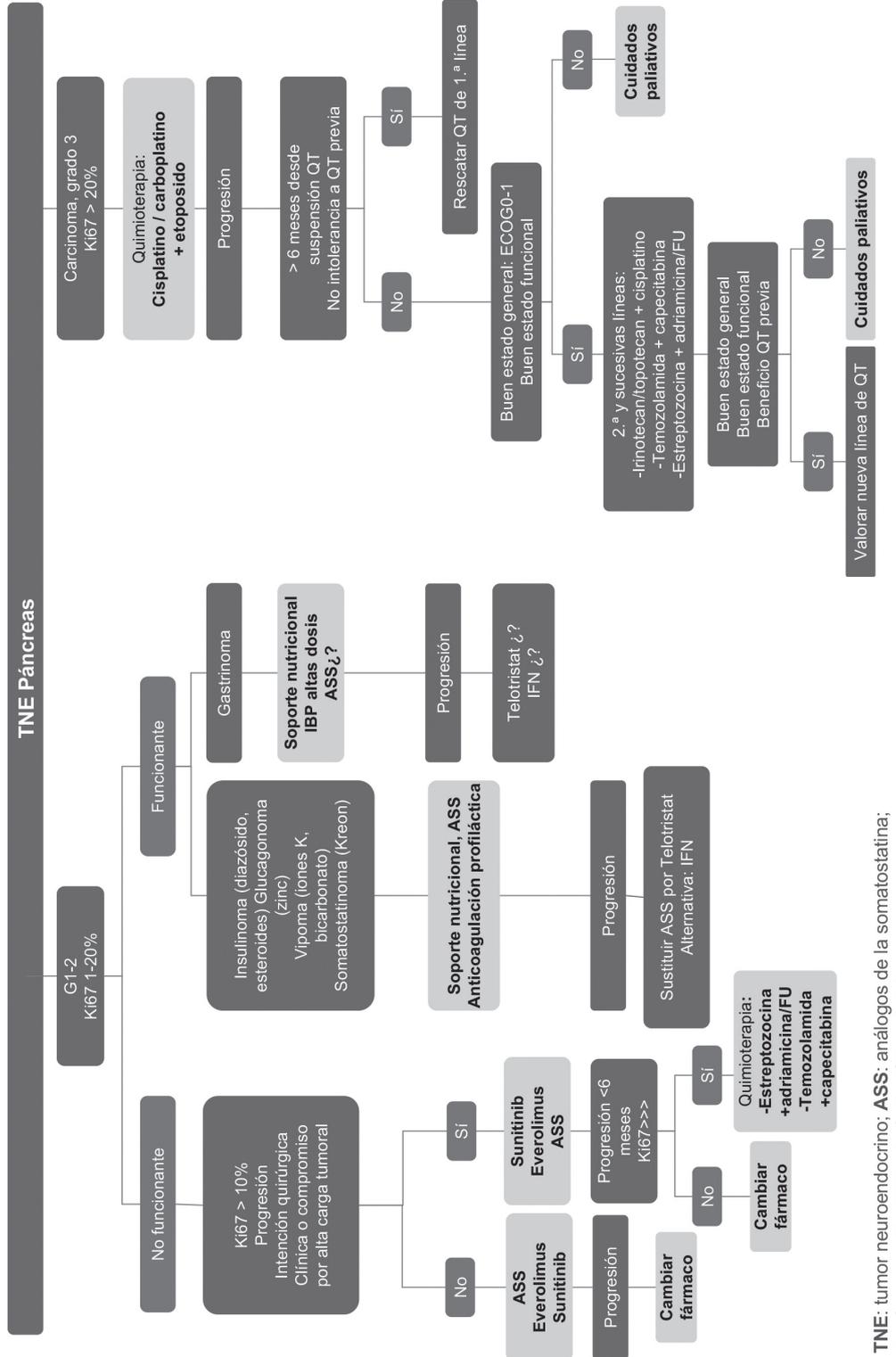
Dado que los TNE son tumores infrecuentes, heterogéneos y en muchos casos de curso variable, constituyen un reto a la vez que una oportunidad para la investigación. Por ello, siempre que estén disponibles, los ensayos clínicos serán la primera alternativa de tratamiento sistémico a valorar y ofrecer al paciente. En España, GETNE cuenta con un amplio espectro de ensayos clínicos fase II, e incluso algún estudio fase III, que tratan de cubrir diversas localizaciones tumorales y líneas de tratamiento. Estos estudios pueden consultarse en la página web del grupo: www.getne.org/ensayos-clinicos-en-marcha/.

Finalmente, en las figuras 1 y 2 se recoge un algoritmo del abordaje terapéutico sistémico de los TNE de páncreas y gastrointestinales estadio IV.

CORRESPONDENCIA:

Paula Jiménez Fonseca
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Central de Asturias
Avda. Roma, s/n
33011 Oviedo
e-mail: palucaji@hotmail.com

Algoritmo del abordaje terapéutico sistémico de los TNE de páncreas estadio IV



TNE: tumor neuroendocrino; ASS: análogos de la somatostatina;
FU: fluorouracilo; IFN: interferón; QT: quimioterapia.

Fig. 1. Algoritmo del abordaje terapéutico sistémico de los TNE de páncreas estadio IV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):501-13.
2. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):514-23.
3. Kunz PL, Catalano PJ, Nimeiri H, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211). *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl.):abstr 4004.
4. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-35.
5. Yuan CH, Wang J, Xiu DR, et al. Meta-analysis of Liver Resection Versus Nonsurgical Treatments for Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2016;23(1):244-9.
6. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27:4656-63.
7. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371(3):224-33.
8. Disponible en: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02651987Optimizing
9. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Custodio A, et al. Somatostatin Analog Use in Well or Moderately Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Curr Oncol Rep* 2017;19(11):72.
10. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, et al. Phase III Prospective Randomized Comparison Trial of Depot Octreotide Plus Interferon Alfa-2b Versus Depot Octreotide Plus Bevacizumab in Patients with Advanced Carcinoid Tumors: SWOG S0518. *J Clin Oncol* 2017;35(15):1695-703.
11. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, et al. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol* 2017;35(1):14-23.
12. Faivre S, Niccoli P, Castellano D, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Ann Oncol* 2017;28(2):339-43.
13. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, et al. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *J Clin Oncol* 2016;34(32):3906-13.
14. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016;387(10022):968-77.
15. Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2416-23.
16. Pozzari M, Maisonneuve P, Spada F, et al. Systemic therapies in patients with advanced well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors (PanNETs): When cytoreduction is the aim. A critical review with meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2018;71:39-46.
17. Clewemar Antonodimitrakis P, Sundin A, Wassberg C, et al. Streptozocin and 5-fluorouracil for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors: efficacy, prognostic factors and toxicity. *Neuroendocrinology* 2016;103:345-53.
18. Fazio N, Ungaro A, Spada F, et al. The role of multimodal treatment in patients with advanced lung neuroendocrine tumors. *J Thorac Dis* 2017;9(Suppl. 15):S1501-10.
19. García-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):186-94.
20. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2015;22:657-64.
21. Lamarca A, Walter T, Pavel M, et al. Design and Validation of the GI-NEC Score to Prognosticate Overall Survival in Patients With High-Grade Gastrointestinal Neuroendocrine Carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(5).
22. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013;24:152-60.

Avances en la investigación de los tumores neuroendocrinos

J. HERNANDO, J. CAPDEVILA

Unidad de Tumores Gastrointestinales y Endocrinos. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

El escenario del tratamiento de los tumores neuroendocrinos (TNE) ha experimentado un importante avance en los últimos 10 años. El arsenal terapéutico actual incluye los análogos de la somatostatina, la quimioterapia y las terapias dirigidas.

De manera progresiva, varios ensayos clínicos fases 2 y 3 han permitido incorporar nuevas herramientas al escenario del tratamiento de los TNE, como los radionúclidos, nuevas terapias dirigidas e inmunoterapia. A pesar de ello, la supervivencia de los pacientes con TNE metastásicos es limitada, por lo que es necesario continuar desarrollando nuevas opciones de tratamiento para estos pacientes.

En el presente capítulo desarrollaremos las principales novedades en investigación clínica en tratamiento de los TNE, repasando los ensayos clínicos en marcha más significativos con respecto a los análogos de somatostatina, los radionúclidos, las terapias dirigidas, la quimioterapia y la inmunoterapia.

PALABRAS CLAVE: Tumores neuroendocrinos. Radionúclidos. Inmunoterapia.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo de neoplasias poco frecuentes que incluyen los TNE gastroenteropancreáticos (GEP) y pulmonares, el carcinoma medular de tiroides, el feocromocitoma/paraganglioma y el carcinoma de células de Merkel (CCM). En esta revisión de novedades en la investigación clínica en TNE, nos centraremos en los TNE de origen GEP y pulmonar, así como en algunos aspectos específicos de la inmunoterapia en el CCM.

La incidencia de los TNE es de 2,5 a 5 casos por cada 100.000 habitantes, lo que supone un 2% de todos los

ABSTRACT

The treatment scenario of neuroendocrine tumors (NET) has undergone an important advance in the last 10 years. The current therapeutic scenario includes somatostatin analogues, chemotherapy and targeted therapies.

Progressively, several phase 2 and 3 clinical trials have allowed incorporating new tools to the treatment of NET such as radionuclides, new targeted therapies and immunotherapy. Despite this, the survival of patients with metastatic NET is limited, so it is necessary to continue developing new treatment options for these patients.

In this chapter, we will develop the main novelties in clinical research in the treatment of NET, reviewing the most significant ongoing clinical trials about somatostatin analogues, radionuclides, targeted therapies, chemotherapy and immunotherapy.

KEY WORDS: Neuroendocrine tumors. Radionuclides. Immunotherapy.

nuevos diagnósticos de tumores gastrointestinales. A pesar de ello, su historia natural hace que tengan una elevada prevalencia: suponen la segunda neoplasia digestiva más frecuente, por detrás del cáncer colorrectal (1).

La clasificación de los TNE se basa en la localización y en las características histológicas, definidas según el grado de diferenciación y la expresión del Ki67 y el índice mitótico. La clasificación de la OMS del 2010 distinguía tres grupos entre las neoplasias neuroendocrinas: los TNE bien diferenciados (G1, Ki67 \leq 2%), los TNE moderadamente diferenciados (G2, Ki67 3-20%) y los carcinomas neuroendocrinos (NE) de alto grado (G3, Ki67 > 20%) (2).

En 2017 se publicó la nueva clasificación de la OMS para los TNE de origen pancreático, que distinguía nuevas categorías entre los TNE con un alto grado y un Ki67 > 20% en función de la diferenciación. De esta manera, se distinguen entre TNE G3 bien diferenciados y CNE pobremente diferenciados (3) (Tabla I).

El escenario del tratamiento de los TNE ha experimentado un importante avance en los últimos 10 años. El arsenal terapéutico actual incluye los análogos de la somatostatina (SSA), la quimioterapia (QT) y las terapias dirigidas. Al avance en investigación clínica en estos grupos terapéuticos se ha unido recientemente el tratamiento con radionúclidos y la inmunoterapia. A pesar de ello, la supervivencia de los pacientes con TNE metastásicos es limitada, por lo que es necesario continuar desarrollando nuevas opciones de tratamiento para estos pacientes.

En el presente capítulo desarrollaremos las principales novedades en investigación clínica en tratamiento de los TNE, repasando los ensayos clínicos en marcha más significativos con respecto a los análogos de somatostatina, los radionúclidos, las terapias dirigidas, la quimioterapia y la inmunoterapia.

AVANCES EN ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA Y MANEJO DEL SÍNDROME CARCINOIDE

En los últimos años se han publicado varios ensayos clínicos fase 3 que demuestran la actividad antisecretores –ELECT (4)– y antiproliferativa –PROMID (5), CLARINET (6)– de los SSA en TNE. A partir de estos datos se han ensayado varias estrategias en los últimos años para continuar desarrollando el papel de los SSA en los TNE.

Una de las estrategias consiste en la optimización de los SSA aprobados (octreotide, lanreotide). El ensayo fase 3 SPINET (NT02683941) evalúa el papel del tratamiento con lanreotide autogel aleatorizado con placebo en TNE pulmonares metastásicos bien diferenciados.

Este tratamiento se utiliza con frecuencia en la práctica asistencial, pero hasta la fecha no disponemos de evidencia en TNE pulmonares procedente de estudios aleatorizados y controlados. El objetivo primario es la supervivencia libre de progresión (SLP).

El ensayo fase 2 CLARINET FORTE (NCT02651987) estudia el papel de las dosis altas de lanreotide autogel (120 mg cada 14 días) en los TNE bien diferenciados de origen GEP en progresión a la dosis convencional (120 mg cada 28 días). El ensayo fase 2 REMINET (NCT02288377) explora el papel de lanreotide autogel aleatorizado con placebo como terapia de mantenimiento en pacientes con GEP NET G1-2 tras una primera línea de tratamiento con QT o terapias dirigidas.

La otra estrategia consiste en el desarrollo de nuevas formulaciones para los SSA. Un ensayo fase 2 ha evaluado la eficacia y la seguridad de una nueva formulación de octreotide subcutáneo depot en pacientes con TNE funcionantes previamente tratado con octreotide LAR, demostrando una mayor exposición al fármaco con la misma eficacia de control clínico y buena tolerancia (7). Actualmente está pendiente de continuar desarrollo en un ensayo fase 3. La otra estrategia consiste en el desarrollo de nuevos SSA.

Recientemente se ha presentado APOC, una nueva formulación de octreotide que permite mejorar las limitaciones actuales del tratamiento debido al elevado volumen de la inyección. APOC permite alcanzar unos niveles en sangre mayores y más rápido que otras formulaciones. Actualmente está previsto continuar el desarrollo dentro de un estudio fase 2 en GEP G1-2 en progresión a SSA (8).

En la tabla II se resumen los principales ensayos en marcha con SSA en TNE.

MANEJO DEL SÍNDROME CARCINOIDE: TELOTRISTAT

Recientemente se ha aprobado un nuevo tratamiento para la diarrea asociada al síndrome carcinoide en combinación con SSA en adultos sin un adecuado control con el tratamiento con SSA en monoterapia. El telotristat actúa inhibiendo la triptófano hidroxilasa que se encarga de la conversión de triptófano en serotonina y su posterior degradación a 5-hidroxiindolacético.

En el ensayo fase 3 TELESTAR, 135 pacientes fueron aleatorizados a recibir telotristat o placebo durante 12 semanas. El efecto máximo del fármaco se alcanzó a la sexta semana de tratamiento. La proporción de pacientes que redujeron al menos el 30% el número de deposiciones fue del 51% en el grupo de tratamiento frente al 22% en el grupo placebo (9).

AVANCES EN EL TRATAMIENTO CON RADIONÚCLIDOS

El estudio NETTER-1 es el primer ensayo fase 3 aleatorizado con radionúclidos en el ámbito de los TNE.

TABLA I

CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE 2017 DE LAS NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS DE ORIGEN PANCREÁTICO

Diferenciación	Grado	Ki67
Bien diferenciado	TNE Grado 1	< 3%
	TNE Grado 2	3-20%
	TNE Grado 3	> 20%
Pobremente diferenciado	CNE Grado 3	> 20%

TNE: tumor neuroendocrino; CNE: carcinoma neuroendocrino.

En este estudio se compara el tratamiento con ^{177}Lu -DOTATATE cada 8 semanas en 4 dosis repetidas, frente al tratamiento con octreotide LAR a dosis altas (60 mg cada 4 semanas) (10). El estudio es positivo para el objetivo primario de SLP, que en una actualización reciente muestra unas supervivencias de 28,4 meses para el brazo del radionúclido frente a 8,5 meses para el brazo de SSA (11). Tras la aprobación del tratamiento con ^{177}Lu -Dotatate, otros estudios están explorando el papel de los radionúclidos en los TNE.

El estudio COMPETE (NCT03049189) es un ensayo fase 3 que compara frente a frente el tratamiento con radionúclidos con las terapias dirigidas. Los pacientes con TNE bien diferenciados de origen pancreático o intestinal (excluyendo pacientes con síndrome carcinoide), captación positiva en prueba funcional para SSTR y progresión por criterios RECISTv1.1 son aleatorizados a recibir terapia con radionúclidos con ^{177}Lu -edotreotide (4 ciclos cada 3 meses) frente a everolimus 10 mg/día. El objetivo primario es la SLP.

Otro estudio fase 2, el OCCLURANDOM (NCT02230176) compara el tratamiento con radionúclidos con las terapias dirigidas. Los pacientes con

TNE pancreáticos bien diferenciados son aleatorizados a recibir ^{177}Lu -Edotreotide frente a Sunitinib. El objetivo primario es la SLP a 12 meses.

El ensayo PRELUDE (NCT02788578) es un estudio descriptivo en el que se analiza la combinación de lanreotide con PRRT (^{177}Lu -Dotatoc o ^{177}Lu -Dotatate) en TNE de origen GEP y pulmonar. El objetivo primario es la SLP en el momento de completar el último ciclo de tratamiento con radionúclidos.

La incorporación más reciente a los radionúclidos consiste en el tratamiento con antagonistas del receptor de somatostatina unidos al lutecio radiactivo. Se han comunicado resultados preclínicos prometedores que muestran mayor afinidad por el receptor, lo que permite su aplicación potencial tanto en diagnóstico como en terapia (12). Actualmente varios antagonistas del receptor de la somatostatina se encuentran en desarrollo clínico en ensayo fase 1/2, como el ^{177}Lu -OPS201, que está siendo estudiado en un ensayo (NCT02592707) para evaluar su seguridad y tolerabilidad en pacientes con TNE GEP y pulmonares G1-2.

En la tabla III se reseñan los principales ensayos clínicos actualmente activos con radionúclidos en el ámbito de los TNE.

TABLA II
PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA CON SSA EN TNE

Código (nombre)	Fase	Pacientes	Tratamiento	Objetivo
NT02683941 (SPINET)	3	Pulmón G1-2	Lanreotide frente a placebo	SLP
NCT02651987 (CLARINET FORTE)	2	GEP G1-2 (PD a Lanreotide 120 mg / 28 d)	Lanreotide Autogel (120 mg / 14 d)	SLP
NCT02288377 (REMINET)	2	GEP G1-2 (PD a 1.ª línea de QT o TD)	Lanreotide Autogel	SLP (a 6 meses)

G: grado; GEP: gastroenteropancreáticos; SLP: supervivencia libre de progresión; PD: progresión tumoral; QT: quimioterapia; TD: terapia dirigida.

TABLA III
PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA CON RADIONÚCLIDOS EN TNE

Código (nombre)	Fase	Pacientes	Tratamiento	Objetivo primario
NCT03049189 (COMPETE)	3	GEP G1-2 (no funcionante)	^{177}Lu -edotreotide frente a everolimus	SLP
NCT02230176 (OCCLURANDOM)	2	Páncreas G1-2	^{177}Lu -Edotreotide frente a sunitinib	SLP (a 12 meses)
NCT02788578 (PRELUDE)	2	GEP y pulmón G1-2	PRRT + lanreotide	SLP
NCT02592707	1/2	GEP y pulmón G1-2	^{177}Lu -OPS201	Seguridad

G: Grado; GEP: gastroenteropancreáticos; SLP: supervivencia libre de progresión; PD: progresión tumoral.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO CON TERAPIAS DIRIGIDAS

Actualmente disponemos de tres ensayos clínicos fase 3 con terapias dirigidas en el ámbito de los TNE. Sunitinib ha sido evaluado frente a placebo en TNE de origen pancreático G1-2, y ha sido positivo para su objetivo primario, con una SLP de 11,4 frente a 5,5 meses (13). Everolimus ha sido estudiado en ensayos fase 3 tanto en TNE de origen pancreático (14) como intestinal y pulmonar (15), y en ambos estudios ha demostrado beneficio en SLP.

En los últimos años se han presentado datos de varios ensayos clínicos fase 2 con varias terapias dirigidas que han sentado las bases para el desarrollo de varios ensayos fases 3 que actualmente se encuentra en marcha. A continuación, se reseñan los más significativos.

CABOZANTINIB

Cabozantinib es un inhibidor multiquinasa con acción sobre VEGFR2 y MET. Se han presentado datos de un estudio fase 2 con 41 pacientes con TNE de origen intestinal y 20 pacientes con TNE pancreático, en el que se reporta una tasa de respuestas del 11% (17% en pancreático, 2% en intestinal) y una SLP de 21,8 y 31,4 meses, respectivamente (16).

Actualmente se encuentra en marcha el ensayo fase 3 CABINET (NCT03375320), en el que los pacientes con TNE de cualquier origen son aleatorizados a recibir cabozantinib frente a placebo, con el objetivo primario de supervivencia libre de progresión.

AXITINIB

Axitinib es un potente inhibidor de VEGFR1, 2 y 3. Ha demostrado actividad en TNE de origen intestinal en un ensayo fase 2 con 30 pacientes. El objetivo primario fue la SLP, de 26,7 meses. La tasa de respuestas fue del 3% (17).

El estudio fase 3 AXINET (NCT01744249) aleatoriza a los pacientes con TNE de origen extrapancreático G1-2 a recibir tratamiento con axitinib o placebo en pacientes que pueden haber recibido hasta 2 líneas previas de tratamiento antineoplásico, con el objetivo primario de la SLP.

SULFATINIB

Sulfatinib es un nuevo ITK con actividad frente a VEGFR1-3, FGFR1 y CSF1R. En un ensayo fase 1b/2 con pacientes con TNE no funcionantes G1-2 de cualquier origen, la SLP fue de 16,6 meses en total en pacientes pretratados (19,4 meses en TNE pancreáticos y 13,4

meses en extrapancreáticos), con una tasa de respuestas del 16% (17% en pancreáticos y 15% en extrapancreáticos) (18).

En base a los datos de los estudios fase 2, actualmente se han diseñado dos ensayos fase 3 con sulfatinib frente a placebo para pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados de origen pancreático o extrapancreático: SANETp (NCT02589821) y SANET-ep (NCT02588170). El objetivo primario de ambos estudios es la SLP.

LENVATINIB

Lenvatinib es un potente fármaco inhibidor multiquinasa con actividad sobre el crecimiento tumoral (RET, KIT, PDGFR), la neoangiogénesis (VEGFR1-3), el microambiente tumoral (FGFR, PDGFR) y la capacidad de revertir resistencia a otros fármacos antiangiogénicos (FGFR1-4). El ensayo TALENT es un estudio fase 2 en el que se estudia la eficacia de lenvatinib en pacientes con TNE de origen pancreático G1-2 (cohorte A) e intestinales G1-2 (cohorte B), y en los que se incluye, respectivamente, 55 y 56 pacientes. La tasa de respuestas fue del 40,4% en TNE pancreáticos y del 18,5% en intestinales. La mediana de SLP fue de 14,2 y 17,6 meses, respectivamente (19).

Los datos del estudio TALENT suponen una tasa de respuestas en TNE GEP no observadas previamente que mejoran los resultados del resto de los estudios fases 2. Actualmente se encuentra en desarrollo un estudio fase 3 para este fármaco en TNE de cualquier localización.

En la tabla IV encontramos los principales estudios fase 2 y 3 en marcha con terapias dirigidas en los diferentes TNE.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA

Actualmente el tratamiento con quimioterapia en los TNE tiene un papel en los tumores de alto grado, especialmente los CNE (combinaciones basadas en platino-etopósido) y también en los TNE pancreáticos (incluyendo esquemas como estreptozotocina-5fluorouracilo o temozolamida-capecitabina). A pesar de que la mayor parte de la evidencia de quimioterapia en TNE procede de series retrospectivas y estudios antiguos, en los últimos años se han realizado algunos avances en este campo.

Recientemente se han presentado los datos de un estudio fase 2 que compara la actividad de temozolamida sola frente a la combinación de temozolamida y capecitabina en 144 pacientes con TNE pancreáticos G1-2. El estudio fue positivo para SLP (14,4 meses en el brazo de temozolamida en monoterapia frente a 22,7 meses en el brazo de la combinación). La supervivencia global fue de

TABLA IV
PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA CON RADIONÚCLIDOS EN TNE

<i>Código (nombre)</i>	<i>Fase</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Objetivo primario</i>
NCT01744249 (AXINET)	3	Extrapaneocráticos G1-2	Axitinib frente a placebo	SLP
NCT03375320 (CABINET)	3	GEP G1-2	Cabozantinib frente a placebo	SLP
NCT02589821 (SANET-p)	3	Páncreas G1-2	Sulfatinib frente a placebo	SLP
NCT02588170 (SANET-ep)	3	Extrapaneocráticos G1-2	Sulfatinib frente a placebo	SLP
NCT02893930	2	Páncreas G1-2 (PD a Everolimus)	Sapanisertib	RR
NCT03070301	2	Intestinal G1-2	Ribociclib + everolimus	SLP
NCT02259725	2	GEP G1-2	Regorafenib	SLP
NCT03014297	2	GEP G1-3	Fosbretabulin + everolimus	Seguridad
NCT02575300	2	GEP G1-2	Ibrutinib	RR
NCT02795858	2	GEP G1-2	Ramucirumab	SLP
NCT02399215	2	Extrapaneocráticos G1-2	Nintedanib	SLP
NCT01994213	2	GEP G1-2	Famitinib	RR
NCT02113800 (AVINEC)	2	TNE G3 / NEC (PD a QTP)	Everolimus	Seguridad
NCT02713763 (RESUNET)	2	Páncreas G1-2 (PD a Sunitinib y otro tratamiento)	Retratamiento con sunitinib	SLP (a 6 meses)

G: grado; GEP: gastroenteropancreáticos; CNE: carcinoma neuroendocrino; PD: Progresión tumoral; QTP: quimioterapia basada en platino; SLP: supervivencia libre de progresión; RR: tasa de respuestas.

28 meses en el brazo de monoterapia y no alcanzada en el brazo de combinación tras 50 meses de seguimiento. La tasa de respuestas fue similar en ambos grupos (27,8% frente a 33,3%) y no significativa estadísticamente (20).

ESTUDIOS EN MARCHA CON QUIMIOTERAPIA EN TNE

Actualmente dos ensayos clínicos fase II en China están evaluando el papel de la quimioterapia en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos G1-2. En uno de ellos (NCT03279601), pacientes con TNE G1-2 de origen GEP son aleatorizados a recibir capecitabina y dacarbacina frente a capecitabina y temozolamida. En el segundo estudio (NCT03204032), pacientes con TNE de origen extrapancreático G1-3 se aleatorizan a recibir una combinación de tegafur y temozolamida frente a tegafur, temozolamida y talidomida. El objetivo primario en ambos estudios es la tasa de respuestas.

Dos estudios están explorando nuevas combinaciones de quimioterapia en tumores neuroendocrinos de alto grado. En el estudio NABNEC (NCT02215447) se explora la combinación estándar en primera línea en este tipo de tumores, carboplatino y etopósido, frente a carboplatino y nab-paclitaxel en pacientes con CNE de origen GEP. El objetivo primario es la tasa de respuestas.

En el estudio SENECA (NCT03387592), pacientes con NEC de origen GEP y pulmonar en progresión a una primera línea de quimioterapia son aleatorizados a recibir FOLFIRI frente a una combinación de capecitabina y temozolamida. El objetivo primario es el beneficio clínico a 12 semanas de tratamiento.

Por último, cabe destacar el estudio SECTOR (NCT02246127), que analiza el valor de la secuencia de tratamientos en los pacientes con TNE pancreáticos, comparando la eficacia de iniciar everolimus y a la progresión cambiar a quimioterapia (streptozotoci-

na-5-fluorouracilo) frente a la secuencia inversa de tratamiento. El objetivo primario es la SLP tras el segundo tratamiento.

En la tabla V se reseñan los principales ensayos clínicos fase 2 activos basados en quimioterapia en los distintos tipos de TNE.

INMUNOTERAPIA EN TUMORES NEUROENDOCRINOS

Aunque ha sido investigado menos que en otras neoplasias, actualmente está bien establecido que el sistema

inmune juega un papel fundamental en la patogénesis de las NNE. El sistema inmune es capaz de infiltrar el microambiente tumoral y, de esta manera, producir inflamación asociada a tumor.

Disponemos de evidencia que relaciona la presencia de infiltración tumoral por el sistema inmune con el pronóstico. Se ha descrito que la presencia de infiltración tumoral por linfocitos T se relaciona con la supervivencia global y el desarrollo de metástasis hepáticas en TNE de grado intermedio, y la infiltración por linfocitos T reguladores (o supresores) se relaciona con menor supervivencia en carcinoides intestinales (21).

TABLA V
PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS FASE 2 EN MARCHA CON RADIONÚCLIDOS EN TNE

<i>Código (nombre)</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Objetivo primario</i>
NCT02246127 (SEQTOR)	Páncreas G1-2	Everolimus > QT frente a QT > everolimus	SLP tras 2.º tratamiento
NCT03279601	GEP G1-2	Capecitabina + dacarbacina frente a capecitabina + TMZ	RR
NCT03204032	Extrapaneocráticos G1-3	Tegafur + TMZ frente a Tegafur + TMZ + talidomida	RR
NCT02215447 (NABNEC)	GEP CNE	Carboplatino + etopósido frente a carboplatino + nab-paclitael	RR
NCT03387592 (SENECA)	GEP y pulmonar CNE Progresión a QT basada en platino	Folfiri frente a capecitabina + TMZ	Beneficio clínico (a 12 semanas)
NCT02402062 (SUNEVO)	Páncreas G1-2	Evofosfamida + sunitinib	RR
NCT02698410	Pulmonar y Timo G1-2	Lanreotide autogel + TMZ	RR
NCT03079440	GEP CNE	TMZ + capecitabina	RR
NCT01465659	Páncreas	Temozolamida-pazopanib	RR
NCT02943733	GEP y pulmonar G1-2	TMZ-TAS102	RR
NCT03351296	Páncreas G1-2	5FU + streptozotocina + BVZ frente a TMZ + capecitabina + BVZ	SLP
NCT02248012	CNE Ki67 20-55%	Temozolamida + everolimus	SLP (a 6 meses)
NCT02820857	GEP CNE	Folfiri + BVZ	SG (a 6 meses)
NCT03168594	CNE	Cisplatino + etopósido frente a cisplatino + irinotecan	RR
NCT01824875	Páncreas G1-2	TMZ frente a TMZ + capecitabina	SLP

G: grado; *GEP*: gastroenteropancreáticos; *CNE*: carcinoma neuroendocrino; *PD*: progresión tumoral; *QTP*: quimioterapia basada en platino; *TMZ*: temozolamida; *SLP*: supervivencia libre de progresión; *RR*: tasa de respuestas; *SG*: supervivencia global.

Con respecto a las NNE pulmonares, recientemente se ha descrito la presencia de infiltración por células T e inflamación asociada a tumor en un 7% de los tumores carcinoides y un 20% de los CNE pulmonares (22).

No obstante, aunque las NNE poseen epítomos inmunogénicos que pueden ser reconocidos por los linfocitos CD8+, todavía no disponemos de una evidencia sólida de que las células del sistema inmune sean capaces de reconocer a las células tumores de los TNE y desarrollar memoria inmune (23).

Igual que en otros tipos tumorales, las NNE son capaces de escapar a la respuesta inmune y evitar la inmunovigilancia y eliminación de células neoplásicas a través de múltiples rutas. Estos mecanismos de evasión inmune incluyen la pérdida de antigenicidad, la falta de activación de los linfocitos T, la reprogramación de las células T reguladoras y sus productos de secreción, la modificación de mediadores inmunosupresores, los fenómenos de tolerancia y la desviación inmune.

El tratamiento con interferón alfa-2b ha jugado un papel en el tratamiento de los TNE. El interferón tiene actividad inmunomoduladora, incrementando la actividad de las células NK, la actividad de los macrófagos, la presencia del complejo mayor de histocompatibilidad y la expresión de antígenos asociados a tumor. Además, tiene un efecto antiangiogénico con potencial actividad proapoptótica y citostática. No obstante, el mecanismo de acción del interferón alfa-2b sobre los TNE no es del todo conocido. Existen varios ensayos clínicos fase 3 que han comparado el tratamiento entre interferón alfa-2b y los SSA que no han demostrado diferencias significativas en cuanto a supervivencia global en pacientes con TNE (24).

Estos datos en conjunto demuestran que el tratamiento con interferón aporta una actividad moderada en el control hormonal, pero sin impacto en la tasa de respuestas o de supervivencia global en pacientes con TNE. No obstante, la evidencia generada con interferón pone en relieve el papel del sistema inmune en el desarrollo y mantenimiento de los TNE, abriendo las puertas al desarrollo de la inmuno-oncología en este tipo de tumores.

En base a estos datos generados en TNE y la experiencia acumulada con otros tipos tumorales, en los últimos años ha comenzado a desarrollarse el tratamiento con inhibidores de inmuno-*checkpoints* en el escenario de las NNE.

EXPERIENCIA CLÍNICA CON INMUNOTERAPIA EN TNE

Gracias al éxito del tratamiento con inhibidores de inmuno-*checkpoints* en otras neoplasias y al racional específico en las neoplasias neuroendocrinas, se han puesto en marcha varios ensayos clínicos en los últimos años en el ámbito de los TNE. Dado que los datos pre-

clínicos sugerían que la expresión de PD-1/PD-L1 se da en los tumores de alto grado, las neoplasias incluidas en estos ensayos son generalmente pobremente diferenciadas. Los estudios más importantes que han reportado datos en este contexto han sido los ensayos JAVELIN Merkel 200 (avelumab en carcinoma de células de Merkel) y KEYNOTE-028 (pembrolizumab en TNE pancreáticos e intestinales), que se detallan a continuación junto a otros ensayos más recientes y algunos estudios en marcha.

INMUNOTERAPIA EN CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un carcinoma neuroendocrino de origen cutáneo, poco frecuente y de evolución muy agresiva. Tiene una tasa de mortalidad muy elevada, con una supervivencia a 5 años < 20% para los pacientes con estadio IV.

En la patogénesis del CCM juega un papel relevante la infección por un virus denominado polyomavirus del CCM que aparece hasta en un 80% de los casos. Estudios preclínicos han demostrado la presencia de altos niveles de expresión de PD-1/PD-L1 en estas neoplasias.

El tratamiento tradicional del CCM se fundamenta en la quimioterapia basada en platino, con tasas de respuesta superiores al 50%, pero con una duración inferior a los 4 meses. En 2017 se aprobó por la FDA el tratamiento con avelumab en base a los datos que comentaremos a continuación.

El ensayo clínico fase II JAVELIN Merkel 200 fue un estudio multicéntrico con 88 pacientes con diagnóstico de CCM refractario a quimioterapia, que recibieron avelumab (anti-PD-L1) a dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas. Se consiguió una tasa de respuestas objetivas del 33% (95% CI, 23,3-43,8), con un seguimiento de 16,4 meses. El tiempo hasta la respuesta fue de 6,1 meses. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 2,7 meses (30% a 12 meses) y la supervivencia global (SG) fue de 12,9 meses (52% a 12 meses). La tasa de respuestas fue mayor en aquellos pacientes que expresaban PD-L1 en tumor. La mayor parte de los pacientes respondedores se encontraban en tratamiento en el momento de comunicar estos datos (25), por lo que es probable que las cifras de SLP y supervivencia global se amplíen en sucesivas comunicaciones de resultados. Las principales toxicidades grado 3-4 fueron la linfopenia (19%), la anemia (9%), la hiperglucemia (7%), la elevación de transaminasas (5%), la astenia (2%) y el dolor abdominal (2%).

En este ensayo se incluyó una cohorte de pacientes con CCM que no habían recibido tratamiento previo. Se han reportado los datos de un análisis interino de 39 pacientes de esta cohorte en el que se reporta una tasa de respuestas del 62%, con un 14% de respuestas completas y un 48% de respuestas parciales. La SLP a 3 meses fue del 67% (26).

En base a estos datos de este estudio y comparándolos con los datos históricos de tratamiento con quimioterapia, el tratamiento con avelumab fue aprobado en primera y en segunda líneas del CCM metastásico en marzo de 2017 la FDA y, posteriormente, en septiembre de 2017 la EMA.

Otros inhibidores de inmuno-*checkpoints* han sido ensayados en el CCM. En un ensayo fase II, pacientes sin tratamiento previo con CCM metastásico recibieron pembrolizumab (anti-PD1) a dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas. De los 25 pacientes incluidos evaluables, se obtuvo una tasa de respuestas del 56% (95% CI, 35-76%), con una mediana de seguimiento de 33 meses. El rango de SLP oscila entre 2,2 y 9,7 meses, con una SLP a 6 meses del 67% (95% CI, 49-86%) (27).

Finalmente, se ha reportado el caso de un paciente con CCM metastásico que recibió tratamiento en primera línea con nivolumab (anti-PD1) a dosis de 3 mg/kg durante 6 ciclos, experimentando una respuesta parcial de al menos 8 meses de duración (28).

INMUNOTERAPIA EN OTROS TNE

El ensayo KEYNOTE-028 fue un estudio fase Ib multicohorte de tratamiento con pembrolizumab (anti-PD1) a dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas a pacientes con múltiples tumores sólidos PD-L1 positivos y refractarios a tratamiento convencional. En este grupo se incluyeron pacientes con TNE intestinales (n = 25) y TNE pancreáticos (n = 16). La tasa objetiva de respuestas fue del 12% (95% CI, 3-31%) para los tumores carcinoides y del 6% (95% CI, 0,2-30%) para los pancreáticos. Ningún paciente tuvo respuesta completa y se reportó un 60% y 88% de estabilizaciones de enfermedad en cada grupo respectivamente. La mediana de tiempo a la respuesta fue < 2 meses y todas las respuestas tuvieron una duración > 6 meses (29).

En el congreso de ESMO de 2018 se reportaron los datos de actividad y seguridad de spartalizumab (PDR001) (anti-PD1) en diferentes cohortes de TNE. Se incluyeron pacientes con tumores de origen GEP y pulmonares bien diferenciados, así como una cohorte de CNE. La mayor tasa de respuestas fue del 20% en el grupo de TNE de origen pulmonar, mientras que fue baja en los otros grupos de pacientes, en concordancia con lo observado en otros estudios de monoterapia con inmunoterapia (30).

También en el congreso de ESMO 2018 se presentaron datos de un nuevo inhibidor de PD1 denominado toripalimab (JS001). 35 pacientes con TNE de cualquier localización G2-3 recibieron tratamiento con una tasa de respuestas del 20%, que ascendía hasta el 50% en el subgrupo de pacientes con expresión en muestra tumoral de PD-L1 > 1% (31).

ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA CON INMUNOTERAPIA EN TNE

Aunque el desarrollo clínico de la inmunoterapia en las NNE ha comenzado más tarde y a un ritmo más lento que en otros tipos de neoplasias, dadas las dificultades preclínicas reseñadas anteriormente, actualmente existen múltiples ensayos en marcha tanto en monoterapia como en combinación.

En base a los datos en CCM, varios ensayos están explorando el papel de avelumab en varios tipos de TNE. Actualmente hay varios ensayos clínicos fase II en: TNE bien diferenciados grados 2-3 de la OMS en progresión a 0-2 líneas de tratamiento previo (NCT03278379); CNE de cualquier localización en progresión a una línea de tratamiento de quimioterapia (NCT03352934, AveNEC); CNE de origen GEP en progresión a cisplatino-etopósido asociado a una firma molecular predictiva de respuesta (NCT03147404).

El único ensayo clínico fase III con inhibidores de inmuno-*checkpoints* en neoplasias neuroendocrinas es el estudio que explora el papel de avelumab como terapia adyuvante en CCM estadio III (NCT03271372, ADAM). En este ensayo aleatorizado con placebo se incluyen pacientes intervenidos de CCM que han podido recibir, además, tratamiento con radioterapia adyuvante. El objetivo primario es la supervivencia libre de recaída, y entre los objetivos secundarios se incluyen la supervivencia global, la supervivencia libre de metástasis y la seguridad del tratamiento. El objetivo de reclutamiento son 100 pacientes, y se esperan resultados a finales de 2024.

Con respecto a pembrolizumab, actualmente está estudiándose en varios ensayos clínicos fases II: CNE de origen GEP en progresión, al menos, a una línea de tratamiento con quimioterapia (NCT03190213, PembroNEC); TNE G3 de cualquier origen en progresión a una línea de quimioterapia basada en platino (NCT02939651) y TNE de origen GEP de alto grado en progresión a una línea de tratamiento sistémico (NCT03290079).

Uno de los estudios más interesantes en combinación, el ensayo DUNE (NCT3095274), iniciativa del Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE), explora el bloqueo dual CTLA-4 y PD-1/PD-L1 a través de la combinación de durvalumab a dosis de 20 mg/kg cada 4 semanas durante 12 meses y de tremelimumab a dosis de 1 mg/kg cada 4 semanas durante 4 ciclos. Este estudio explora la eficacia de la combinación durvalumab-tremelimumab en cuatro cohortes: TNE pulmonares G1-2, TNE intestinales G1-2, TNE pancreáticos G1-2 y una cohorte de tumores G3. El objetivo primario para las cohortes 1,2 y 3 es el beneficio clínico determinado como el porcentaje de pacientes en respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable según criterios RECIST v1.1. El objetivo primario para la cohorte 4 es la supervivencia global a 9 meses del inicio del tratamiento de inmunoterapia. Entre los objetivos secundarios, se encuentran la tasa de respuestas según criterios inmu-

TABLA VI
ENSAYOS CLÍNICOS CON INHIBIDORES DE INMUNO-CHECKPOINTS EN TNE

<i>Código (nombre)</i>	<i>Fase</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Fármaco</i>
NCT2155647 (JAVELIN 200)	2	CCM	Avelumab
NCT3271372 (ADAM)	3	CCM (adyuvante)	Avelumab
NCT3278379 (NET-002)	2	GEP y pulmón G2-3	Avelumab
NCT03278405 (NET-001)	2	GEP y pulmón CNE	Avelumab
NCT3147404	2	GEP CNE	Avelumab
NCT3352934 (AVENEC)	2	CNE / TNE G3	Avelumab
NCT3095274 (DUNE)	2	GEP y pulmón G3	Durva-Treme
NCT3071406	2	CCM	Nivolumab-ipilimumab
NCT03420521	2	GEP y pulmón G1-2	Nivolumab-ipilimumab
NCT2955069 (CPDR001)	2	GEP y pulmón G3	PDR001
NCT3190213 (Pembro-NEC)	2	CNE	Pembrolizumab
NCT2939651	2	TNE G3	Pembrolizumab
NCT3136055	2	CNE	Pembrolizumab + QT
NCT3290079 (PLANET)	1b/2	TNE G3 / CNE	Pembrolizumab
NCT3043664	2	GEP G1-2	Pembrolizumab-Lan
NCT03167853	2	TNE / CNE	JS001

G: grado; *GEP*: gastroenteropancreáticos; *CNE*: carcinoma neuroendocrino; *CCM*: carcinoma de células de Merkel; *QT*: quimioterapia.

no-RECIST (irRECIST), la respuesta según irRECIST, la supervivencia libre de progresión según irRECIST, la seguridad de la combinación y la supervivencia global.

En la tabla VI se encuentran los ensayos clínicos más significativos actualmente activos con inmunoterapia en el ámbito de los TNE.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

A pesar de los importantes avances en el conocimiento de la biología molecular, en el diagnóstico y en el tratamiento de los TNE, todavía quedan múltiples preguntas por resolver en este campo. La experiencia de la enfermedad metastásica debería permitirnos desarrollar estudios de adyuvancia para pacientes con alto riesgo de recaída y de neoadyuvancia para los tumores localmente avanzados. Además, algunos subgrupos característicos, como los recientemente clasificados NET G3, necesitan

estudios clínicos específicos de esta población. Por último, necesitamos biomarcadores que guíen el desarrollo de nuevos fármacos para la selección de pacientes.

Con respecto a la inmunoterapia, el crecimiento de la evidencia preclínica nos aportará nuevas estrategias para aumentar la inmunogenicidad de estos tumores y elevar de esta manera las tasas de respuestas conseguidas hasta la fecha. En los próximos años conoceremos los resultados de múltiples ensayos fases 2 y 3, que sentarán las bases para el tratamiento de los TNE de la próxima década.

CORRESPONDENCIA:
Jaume Capdevila
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
e-mail: jacapdevila@vhebron.net

BIBLIOGRAFÍA

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence and Survival Outcomes in Patients With neuroendocrine tumors in the United States. *Jama Oncol* 2017;3(10):1335-42.
2. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, et al. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. IARC Press; 2010.
3. Kloppel G, Klimstra DS, Hruban RH, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: update on the new World Health Organization classification. *AJSP Rev Rep* 2017;22:657-64.
4. Vinik AI, Wolin EM, Liyanage N, et al. Evaluation of lanreotide depot/autogel efficacy and safety as a carcinoid syndrome treatment (ELECT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocr Pract* 2016;22:1068-80.
5. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4656-63.
6. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224-33.
7. Pavel M, Borson-Chazot F, Horsch D, et al. Results from Phase 2, Open-Label, Multicenter, Randomized Study of the Novel, Octreotide (Oct) Subcutaneous (SC) Depot formulation in Patients with Functioning Neuroendocrine Tumors (NETs) and Aromegaly Previously Treated with Long-Acting Octreotide. *ENETS 2017*;abstract K14.
8. Capdevila J, Lacombe F, Lachamp L, et al. Prospective, Multi-Center, Open Label, Phase Study II of APOC, a New Controlled Release 15mg Octreotide Aetate, for the Treatment of Advanced NETs. *ENETS 2018*;abstract H03.
9. Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 2017;35:14-23.
10. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Eng J Med* 2017;376:125-35.
11. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. Overall survival, progression-frees survival, and quality of life updates from the NETTER-1 study: ¹⁷⁷Lu-Dotatate vs high dose octreotide in progressive midgut neuroendocrine tumors. *ENETS 2017*;abstract K22.
12. Dalm SU, Nonnekens J, Doeswijk GN, et al. Comparison of the therapeutic response to treatment with a ¹⁷⁷Lu-labeled somatostatin receptor agonist and antagonist in preclinical models. *J Nucl Med* 2016;57(2):260-5.
13. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib Malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Eng J Med* 2011;364:501-13.
14. Yao J, Shah M, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Eng J Med* 2011;364:514-23.
15. Yao J, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet* 2016;387:968-77.
16. Chan JA, Faris JE, Murphy JE, et al. Phase II trial of abozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors (pNET). *J Clin Oncol* 2017;35:228-228.
17. Strosberg JR, Cives M, Hwang J, et al. A phase II study of aitinib in advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2016;23(5):411-8.
18. Xu J, Li J, Bai CM, et al. An open-label phase Ib/II study of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *ENETS 2017*;abstract L18.
19. Capdevila J, Fazio N, López C, et al. Efficacy of Lenvatinib in patients with advanced pancreatic (panNETs) and gastrointestinal (giNETs) grade ½ (G1/G2) neuroendocrine tumors: Results of the international phase II TALENT trial (GETNE 1509). *Ann Oncol* 2018;29:467-78.
20. Kunz PL, Catalano PJ, Nimeiri H, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211). *J Clin Oncol* 2018;36:4004-4004.
21. Katz SC, Donkor C, Glasgow K, et al. T cell infiltrate and outcome following resection of intermediate-grade primary neuroendocrine tumours and liver metastases. *HBP (Oxford)* 2010;12(10):674-83.
22. Kasajima A, Ishikawa Y, Iwata A, et al. Inflammation and PD-L1 expression in pulmonary neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(3):339-50.
23. Vikman S, Sommaggio R, de La Torre M, et al. Midgut carcinoid patients display increased numbers of regulatory T cells in peripheral blood with infiltration into tumor tissue. *Acta Oncol* 2009;48(3):391-400.
24. Arnold R, Rinke A, Klose KJ, et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(8):761-71.
25. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after >1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):7.
26. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, et al. Efficacy and safety of first-line avelumab treatment in patients with stage IV metastatic Merkel cell carcinoma: a preplanned interim analysis of a clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(9):e180077.
27. Nghiem P, Bhatia S, Lipson E, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Eng J Med* 2016;374:2542-52.
28. Walocko FM, Scheier BY, Harms PW, et al. Metastatic Merkel Cell carcinoma response to nivolumab. *J Immunother Cancer* 2016;4:79.
29. Mehnert JM, Rugo HS, O'Neil BH, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1 positive advanced carcinoid or pancreatic neuroendocrine tumors: results from the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol* 2017;28:142-57.
30. Yao JC, Strosberg J, Fazio N, et al. Activity & safety of spartalizumab (PDR001) in patients (pts) with advanced neuroendocrine tumors (NET) of pancreatic (Pan), gastrointestinal (GI), or thoracic (T) origin, & gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma (GEP NEC) who have progressed to prior treatment (Tx). *Ann Oncol* 2018;29:467-78.
31. Zhang P, Lu M, Li J, et al. Efficacy and safety of PD-1 blockade with JS001 in patients with advanced neuroendocrine neoplasms: a non-randomized, open-label, phase 1b trial. *Ann Oncol* 2018;29:467-78.