

**Tumores
neuroendocrinos
gastroenteropancreáticos**

Tratamiento farmacológico de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos: análogos de somatostatina

MÓNICA MARAZUELA AZPÍROZ^a E IGNACIO BERNABEU MORÓN^b

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Princesa.
Universidad Autónoma. Madrid.

^bServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico
Universitario de Santiago. Santiago de Compostela.
La Coruña. España.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS: SOMATOSTATIN ANALOGS

Digestive neuroendocrine tumors are a rare clinical entity. Because surgery is the only curative therapy, early diagnosis is required. Clinical suspicion is usually confirmed by specific serological neuroendocrine markers and tissue expression of somatostatin receptors. Even when surgery is not curative, it can reduce tumor volume and hormone hypersecretion, resolve mechanical complications and help subsequent response to medical treatment, improve quality of life and survival, and identify histological markers of poor prognosis.

Expression of different subtypes of somatostatin receptors in digestive neuroendocrine tumors allows treatment with somatostatin analogs such as Octreotide LAR and Lanreotide Autogel. Both treatments are anti-secretory, anti-proliferative (cytostatic) and cytotoxic (apoptosis), induce clinical and biochemical remission, stabilize the tumor, and can even produce tumor regression in some cases. These agents can also play a role as isotope carriers, allowing specific and effective radiotherapy.

Interferon-alpha is indicated in patients with somatostatin analog resistance, especially in carcinoids. Chemotherapy should be considered in poorly differentiated tumors or in patients with progressive disease and no response to somatostatin analogs and/or interferon. The risk-benefit ratio of using aggressive therapy should always be considered in patients who, despite having disseminated disease, usually have prolonged survival.

Key words: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Pharmacological treatment. Somatostatin analogs.

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP) son una entidad clínica poco frecuente. Dado que el único tratamiento curativo es la resección quirúrgica completa, es necesario realizar un diagnóstico temprano. La medición de marcadores neuroendocrinos específicos y la expresión de receptores para la somatostatina por estos tumores ayudan a confirmar la sospecha clínica. Aun en los casos en los que la cirugía no es curativa, puede disminuir el volumen tumoral y la hipersecreción hormonal, resolver las complicaciones mecánicas, facilitar la respuesta posterior al tratamiento médico y disminuir sus complicaciones, mejorar la calidad de vida y la supervivencia y, por último, identificar marcadores histológicos de mal pronóstico. La expresión en los TEGEP de diversos subtipos de receptores para la somatostatina permite el tratamiento con análogos de somatostatina de acción prolongada como el octreótida LAR y el lanreótido Autogel. Ambos fármacos tienen efecto antisecretor, antiproliferativo (citostático) y citotóxico (apoptosis), producen una mejoría clínica y bioquímica, una estabilización tumoral e incluso, en algunos casos, una regresión tumoral. Además, pueden actuar como vehículo de isótopos radiactivos y permiten una radioterapia específica y eficaz. El interferón- α está indicado en pacientes con resistencia a análogos de somatostatina, especialmente en carcinoides. La quimioterapia debe considerarse bien en TEGEP poco diferenciados o en casos de enfermedad progresiva sin respuesta a otros tratamientos. Siempre debe considerarse el riesgo-beneficio de utilizar tratamientos agresivos en pacientes que, a pesar de tener enfermedad diseminada, suelen tener supervivencias prolongadas.

Palabras clave: Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Tratamiento farmacológico. Análogos de somatostatina.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos se presentan en el 75% de los casos en el tracto digestivo (TEGEP), son poco frecuentes, pueden presentarse de forma familiar y/o asociada o de forma esporádica y/o aislada. Su desarrollo se relaciona con pérdida de función de genes supresores tumorales¹⁻³. Pueden ser funcionantes o no funcionantes y presentarse con clínica de hiperproducción hormonal o con síntomas digestivos inespecíficos por

Correspondencia: Dra. M. Marazuela.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.
Correo electrónico: mmaraezuela.hlpr@salud.madrid.org

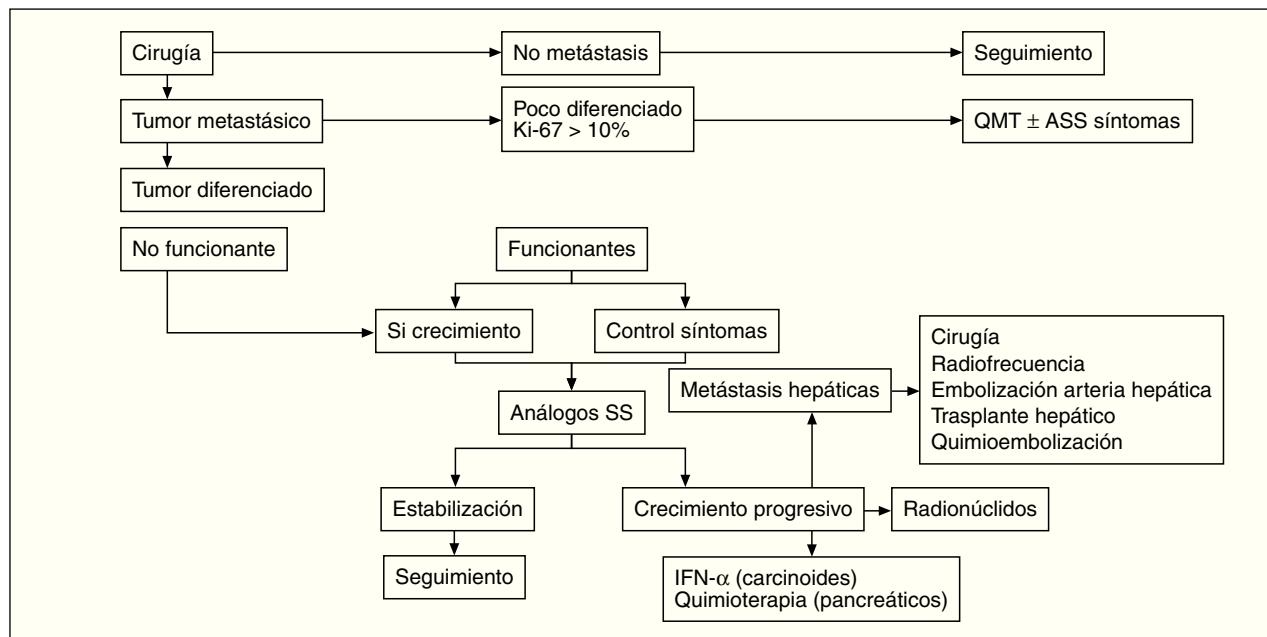


Fig. 1. Esquema de tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. QMT: quimioterapia; ASS: análogos de somatostatina.

compresión tumoral. Suelen ser bien diferenciados y de crecimiento lento, y la mayoría expresan receptores para la somatostatina (SS). Se considera de mal pronóstico la presencia de metástasis a distancia, la pérdida de funcionalidad, el tamaño superior a 4 cm, la presencia de síndromes ectópicos, la negatividad del rastreo con análogos de SS^{4,5} (fig. 1), la expresión de Ki-67 (> 2%), la existencia de angioinvasión o invasión perineural y la sobreexpresión de la proteína p53⁶.

La curación sólo se consigue mediante la resección quirúrgica completa. Si esto no fuera posible, la reducción de la masa tumoral disminuye la hipersecreción hormonal, proporciona una mejoría sintomática y de la calidad de vida, disminuye complicaciones mecánicas y/o vasculares, mejora la respuesta al tratamiento posterior y/o prolonga la supervivencia en el 70-100% de los casos^{3,7-12}. Los resultados del tratamiento médico de los TESEP son difíciles de valorar, por su rareza, el desconocimiento de su historia natural, la escasez de estudios prospectivos y la ausencia de criterios uniformes para cuantificar la respuesta al tratamiento¹³.

SOMATOSTATINA Y SUS ANÁLOGOS

La SS es un tetradecapéptido cíclico identificado en el hipotálamo ovino, por su capacidad para inhibir la secreción de hormona de crecimiento¹⁴. Se distribuye en el sistema nervioso y en el sistema gastroenteropancreático y renal. Tiene 2 formas biológicamente activas, la de 14 (SS-14) y la de 28 aminoácidos (SS-28).

Receptores de somatostatina (SSTR)

La SS interacciona con una familia de receptores de membrana de alta afinidad unidos a la proteína G (SSTR)¹⁵. Se han identificado 5 subtipos de receptor (SSTR1 a SSTR5) cada uno de ellos codificado por un gen de un cromosoma distinto. El receptor SSTR3 media la apoptosis, mientras que la inhibición de la proliferación celular está mediada por la activación de los receptores SSTR1, SSTR2 y

SSTR5. Estos receptores están ampliamente distribuidos en todo el organismo, con un perfil de expresión específico para cada tejido y tipo celular. Todos los tumores derivados de tejidos diana para la SS los expresan. La mayoría de los TESEP expresan concentraciones altas de SSTR2 (el 90% de los casos) y SSTR5 (80%), y su presencia se correlaciona con su respuesta a análogos de SS¹⁶.

Dimerización de SSTR

Los SSTR pueden interactuar entre sí formando homodímeros o heterodímeros o bien con otros receptores ligados a la proteína G como el receptor de dopamina tipo 2 (DA D2R) o el receptor de opióideos (hetero-oligomerización). Este nuevo estado del receptor se acompaña de cambios en la afinidad de unión a los ligandos, en la regulación de la expresión celular de los diversos subtipos de receptor, en su internalización y en sus mecanismos de acción posreceptor, y puede tener relación con los fenómenos de escape tras el tratamiento prolongado^{17,18}.

Mecanismos de acción de los SSTR

La activación de los SSTRs produce¹⁵ inhibición de la adenilciclasa, activación de la fosfotirosina fosfatasa y modulación de la actividad MAPK (*mitogen activated protein kinase*) a través de mecanismos dependientes de proteína G. Otras acciones guardan relación con el subtipo de receptor: regulan canales de K⁺ (SSTR2, 3, 4 y 5) y de Ca⁺⁺ dependiente del voltaje (SSTR1 y 2), el intercambiador Na⁺/H⁺ (SSTR1), la fosfolipasa C (SSTR2 y 5) y la fosfolipasa A2 (SSTR4).

Acciones de la somatostatina

La SS actúa como neurotransmisor y neurohormona en el sistema nervioso central, inhibiendo la secreción de hormona de crecimiento (GH) y de tirotropina (TSH). En el sistema digestivo actúa como neurotransmisor en el plexo mientérico y submucoso, y también de forma paracrína y

autocrina. Bloquea la secreción endocrina digestiva inhibiendo la insulina (SSTR5), la gastrina y el glucagón (SSTR2), el polipéptido pancreático, la secretina y el péptido intestinal vasoactivo (VIP). Inhibe la motilidad digestiva y las secreciones exocrinas salival, pancreática, biliar e intestinal. Tiene un efecto antiproliferativo, ya que inhibe la producción de factores estimuladores del crecimiento, inhibe la angiogénesis tanto de forma directa, actuando sobre SSTR endoteliales, como indirecta, por inhibición de factores de crecimiento (factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 [IGF-1] y VEGF)¹⁹, regula la proliferación y la diferenciación celular, ejerce un efecto citostático (detención del ciclo celular en G1), mediado por SSTR1, 2, 4 y 5, y citotóxico, estimulando la apoptosis (SSTR3) mediada por fosfotirosina fosfatasa y por la activación de la proteína p53 y de la proteína pro-apoptótica BAX^{20,21}. Por último, la SS ejerce un efecto inmunomodulador (quizá mediado por unión de corticostatina a SSTR2)²².

Análogos de somatostatina

El uso clínico de la SS nativa está limitado por su corta vida media in vivo y por los fenómenos de rebote que se producen al suspender su infusión; por ello, se han desarrollado análogos y agonistas. Los únicos análogos disponibles en clínica, el octreótida y el lanreótido, son estructuralmente similares y tienen una alta afinidad por SSTR2, baja por SSTR3 y moderada por SSTR5.

Otros agonistas de somatostatina

Se han descrito múltiples análogos de SS peptídicos y no peptídicos²³ con acción agonista y con menos frecuencia antagonista. Algunos con selectividad por SSTR similares al octreótida y el lanreótido; otros específicos para algún subtipo o subtipos de receptores incluyendo híbridos SS-dopamina²⁴⁻³⁰, la mayoría de ellos sin aplicación clínica actual; el SOM-230, comentado posteriormente, es el más prometedor a corto plazo.

Indicaciones de los análogos de somatostatina

El octreótida y el lanreótido tienen efecto antisecretor y antiproliferativo, no inducen hipersecreción de rebote y en ambos casos existen preparaciones de liberación prolongada de administración mensual (octreótida LAR y lanreótido Autogel)³¹. No parecen existir grandes diferencias entre el octreótida, el octreótida LAR, el lanreótido y el lanreótido en micropartículas, en términos de respuesta clínica, bioquímica o tumoral^{3,31}. Están indicados en la prevención de crisis carcinoide, cuando existe hipersecreción hormonal y en enfermedad metastásica en progresión (incluso sin síndrome clínico). Es controvertida la indicación del tratamiento como adyuvante en pacientes, sin evidencia de enfermedad residual o aquellos sin evidencia de progresión tumoral.

Selección de pacientes

Existe una estrecha correlación entre la presencia de SSTR-2 y la respuesta terapéutica a los análogos^{16,32}; por ello, la selección de los pacientes se suele realizar en base a un resultado positivo en una gammagrafía con análogos radiomarcados o bien tras demostrar un descenso del péptido/amina hiperproduceda superior al 50% tras octreótida.

Pautas de tratamiento con análogos de somatostatina^{4,33}

Tratamiento agudo. En pacientes con TESEP funcionante no tratado previamente y que precisan cirugía urgente debe

TABLA 1. Pautas de tratamiento con análogos de somatostatina

Agudo
Cirugía, síndrome carcinoide
Preoperatorio: 100 (hasta 500) µg s.c. 30 min antes
Intraoperatorio: infusión 50 (hasta 200) µg/h i.v.
Postoperatorio: infusión 50-200 µg/h
Crisis carcinoide
Octreótida i.v., bolo 500-100 µg; luego, 50-200 µg/h
Crónico
Octreótida
Dosis recomendada: 100-600 µg/día s.c., 2-3 dosis (media, 150 µg/8 h)
Experimental: 1.500-3.000 µg/día s.c.
Octreótida LAR
Combinar mínimo 14 días con octreótida s.c.
Octreótida LAR 20-30 mg i.m./4 semanas i.m.
Lanreótido
Lanreótido de liberación prolongada: 30 mg/14 días i.m.
Lanreótido Autogel: 90-120 mg/4 semanas s.c.

administrarse octreótida en bolo o subcutáneo antes del procedimiento. En pacientes previamente controlados con análogos de larga duración antes de cualquier procedimiento quirúrgico, y para prevenir una crisis carcinoide, deben administrarse bolos suplementarios de octreótida antes, durante y tras el procedimiento quirúrgico (tabla 1).

Tratamiento crónico sistémico. El tratamiento debe iniciarse con análogos de acción rápida por vía subcutánea, seguido de 3 a 7 días más tarde –tras comprobar la tolerancia– de análogos de la SS en presentación de liberación prolongada, manteniendo los primeros al menos 14 días tras la primera inyección de octreótida; con lanreótido Autogel no es necesario. La dosis de inicio figura en la tabla 1. El tratamiento con análogos de acción prolongada suele iniciarse con octreótida LAR, 20 mg/4 semanas, o con lanreótido Autogel, 120 mg/4 semanas. Durante el tratamiento deben utilizarse dosis de rescate de octreótida subcutáneo en caso de presentar síntomas. Si se precisan más de 3 o 4 dosis de rescate a la semana, debe aumentarse la dosis del análogo depot y/o reducir el intervalo entre éstas, especialmente si las dosis de rescate las necesita en la semana previa a la siguiente dosis de análogo depot. Dosis superiores a 60 mg/4 semanas de octreótida LAR no suelen proporcionar mayor beneficio⁴. Es posible que estas dosis tan elevadas puedan tener efectos antiproliferativos e incrementar la inducción de apoptosis a través de receptores SSTR3³⁴. El tratamiento suele ser crónico, excepto en casos de efectos colaterales no manejables o pérdida total del control de los síntomas.

Efectos adversos. Pueden ser locales, con dolor, eritema y/o induración en la zona de punción, o bien generales, con náuseas, dolor o malestar abdominal, flatulencia, estatorrea leve o diarrea. Son dependientes de la dosis, aparecen en las primeras 24 h tras ésta y, habitualmente, son autolimitados. Pueden inducir intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus. Ocasionadamente, provocan atonía gástrica y con más frecuencia (hasta en un 50% en los pacientes con TESEP) colitis, aunque sólo un 1% desarrolla síntomas que requieren colecistectomía. En pacientes que van a ser intervenidos y tratados con análogos de SS se recomienda realizar colecistectomía profiláctica.

Taquifilia. Puede producirse un fenómeno de escape al tratamiento por desensibilización o taquifilia varias semanas o meses tras el inicio del tratamiento³⁵. La duración media de la respuesta respecto a la producción hormonal y el

crecimiento tumoral es de 12 meses. La taquifilaxia puede estar en relación con fosforilación del receptor, fenómenos posreceptor, regulación a la baja de la expresión de SSTR2 y 5 o sobrecrecimiento de clones de células tumorales que han perdido la expresión de SSTR2 y 5^{12,36}. Sin embargo, esta taquifilaxia no aparece en la acromegalía tratada con análogos de SS; por ello, parece relacionarse con cambios tejido-específicos en la regulación de los receptores de SS más que por patrones diferenciales de expresión de receptores^{12,36}. La taquifilaxia se ha asociado también con la frecuencia y forma de administrar los análogos de SS y es mucho más rara con análogos de larga duración. En estos casos, se recomienda aumentar la dosis de análogo de SS para controlar los síntomas, en algunos casos añadiendo dosis de análogos de corta duración.

Pautas en pacientes que reciben terapia con radiofármacos. El tratamiento con análogos debe suspenderse antes de la administración terapéutica de análogos de SS radiomarcados, ya que en caso contrario la ocupación de los receptores impide la captación del radiofármaco. Los análogos de SS de liberación prolongada deben suspenderse 2 meses antes de la radioterapia, sustituyéndolos por análogos de acción corta como el octreótida subcutáneo⁴, que sólo precisa 24 h de suspensión previamente a la radioterapia.

Respuesta al tratamiento con análogos de somatostatina

Evaluación de la respuesta. Se considera respuesta completa la regresión de todas las alteraciones clínicas, bioquímicas y radiológicas; respuesta parcial, una reducción del 50% o más del volumen tumoral con mejoría bioquímica y clínica; enfermedad estable, una reducción del tamaño tumoral inferior al 50% o aumento no superior al 25%, con una evolución similar de los marcadores bioquímicos y del síndrome clínico, y enfermedad progresiva si hay un aumento tumoral superior al 25% o aparición de nuevas lesiones con deterioro bioquímico y clínico¹².

Marcadores tumorales. Los TEGERP pueden producir uno o varios péptidos útiles como marcadores tumorales. Los más utilizados son marcadores no específicos como la cromogranina A, B, la sinaptofisina y la enolasa neuronal específica³⁷. El tratamiento con análogos de SS disminuye los marcadores tumorales, más por inhibición de la síntesis y liberación hormonal, que por reducción del tamaño tumoral. Un incremento progresivo de los marcadores durante el tratamiento indica una pérdida del control bioquímico y/o de la masa tumoral, que puede detectarse a veces antes de que se produzca ningún cambio en la imagen. En el seguimiento es recomendable controlar la evolución de los marcadores bioquímicos y los estudios de imagen cada 3 a 6 meses según la enfermedad sea estable o progresiva.

Respuesta clínica

1. Sintomática: los análogos de SS son considerados el estándar oro en el tratamiento de los síntomas debido a la mejoría del bienestar y estado físico en la mayoría de los casos (70%)³¹.

2. Bioquímica: descenso de al menos un 50% del marcador, en el 70-80% de los casos, con una duración media de respuesta de entre 6 y 17 meses.

3. Tumoral: ocurre en un 5-15% de los pacientes especialmente en tumores carcinoides, un 30-40% de los casos presenta estabilización de enfermedad progresiva⁴. La respuesta tumoral a los análogos parece depender de la tasa de progresión tumoral previa. Entre los que presentan tumores

rápidamente progresivos (crecimiento del 50% o más en los 3 meses previos) sólo un 33% se estabiliza, mientras que en pacientes con tumores de progresión lenta (crecimiento inferior al 50% en 3 meses, pero superior al 25% en 6 meses), la posibilidad de estabilización es del 76%³⁸.

4. Supervivencia: no hay evidencia directa de que los análogos de SS prolonguen la supervivencia en los TEGERP³⁹. Sin embargo, estudios retrospectivos en que se compara la quimioterapia y el octreótida encontraron un aumento 3 veces superior de la supervivencia tras la introducción de los análogos de SS⁴⁰. No obstante, se precisan estudios prospectivos.

Respuesta en cada tipo de tumor

1. Síndrome carcinoide: tanto la diarrea como el enrojecimiento mejoran, incluso desaparecen, en la primera semana del tratamiento; el enrojecimiento es aún más sensible a los análogos que la diarrea. Los análogos son muy eficaces en la crisis carcinoide.

2. Insulinoma: sólo el 50% de los insulinomas responde a los análogos, y a veces las hipoglucemias pueden empeorar por el efecto supresor en el glucagón contrarregulador.

3. VIPoma: mejoran en más del 80% de los casos. La mejoría no siempre se ha relacionado con la reducción de la concentración de VIP sugiriendo un efecto directo en el intestino.

4. Glucagonoma: mejora el 90% de los casos, sobre todo las lesiones cutáneas, y en un 60% los parámetros bioquímicos. Son menos eficaces para controlar la diabetes mellitus y la pérdida de peso.

5. Somatostatinomas: hay muy poca experiencia, y se ha observado una mejoría sintomática y bioquímica.

Resistencia cruzada de análogos de somatostatina

Ocasionalmente, pacientes que no toleran o no responden adecuadamente a un análogo, pueden tolerar y/o responder a otro^{41,42}. La posible falta de resistencia cruzada entre diferentes análogos de SS puede deberse a distintas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas que producen desensibilización de los receptores por distintos mecanismos, lo cual podría conducir al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en el abordaje de los TEGERP⁴¹⁻⁴⁴.

Nuevos análogos

El SOM-230 (Novartis) es un nuevo análogo con una vida media más larga, una mayor afinidad de unión a los receptores (SSTR1, 2, 3, 5, y escasa por SSTR4) y una mayor potencia que los compuestos actuales²³, que ya ha demostrado ser capaz de reducir la secreción de GH en acromegalia^{45,46}. Estudios iniciales no han mostrado efectos de desensibilización a SOM-230 debido a otra dinámica intracelular de los receptores SSTR2 y SSTR5⁴⁷.

OTROS TRATAMIENTOS SINTOMÁTICOS

Síndrome carcinoide

Modificación del estilo de vida para evitar desencadenantes habituales (alcohol, picantes y ejercicio extenuante). Para la diarrea y la rehidratación agresiva, reposición de potasio y bicarbonato. En la diarrea secundaria a hipersecreción hormonal el tratamiento de elección son los análogos de SS, y también son útiles la loperamida, la ciproheptadina y el ondansetrón (tabla 2). En los tumores productores de histamina, se deben evitar fármacos que la liberan, usar análogos de SS, antihistamínicos y probablemente glucocorticoides. Los análogos de SS también controlan el *flushing* (60%) o lo mejoran (85%). En enfermedad grave y sospecha de pelagra, administrar complejo vitamínico B.

TABLA 2. Tratamientos médicos específicos para algunos tumores neuroendocrinos

Síndrome de hipersecreción	Tratamiento médico
Carcinoides	Análogos de SS si SSTR positivos Interferón- α si SSTR negativos Antagonistas de histamina (H1 y H2) Ciproheptadina, nicotinamida Ingesta frecuente de carbohidratos de liberación lenta Infusión de dextrosa intravenosa en períodos de ayuno Diazóxido
Insulinoma	Análogos de SS si SSTR positivo (en general malignos)
Gastrinoma	Inhibidores de la bomba de protones a dosis altas
Glucagonoma	Dosis altas de análogos de SS Anticoagulación por trombofilia asociada
VIPoma	Insulina para diabetes mellitus Dosis altas de análogos de SS Hidratación agresiva en crisis agudas de diarrea
Somatostatinoma	Potasio y bicarbonato en crisis agudas Suplementos de enzimas pancreáticas Insulina para diabetes mellitus
PPoma	Dosis altas de análogos de SS Rehidratación intravenosa Difosfonatos para hipercalcemia aguda
No funcionantes	Análogos de SS si SSTR positivo y enfermedad progresiva

SS: somatostatina; SSTR: receptores de somatostatina.

Insulinoma

Son los menos sensibles al tratamiento con análogos de SS. Se deben administrar comidas frecuentes, glucosa intravenosa en períodos de ayuno y/o tratamiento con diazóxido, 50 a 300 mg/día (hasta 600 mg/día). El diazóxido puede producir edemas, alteración renal e hirsutismo.

Gastrinoma

Deben utilizarse inhibidores de la bomba de protones para controlar la hipersecreción gástrica a corto y largo plazo⁴⁸ (40 a 80 mg de omeprazol o equivalente). Si se precisan dosis mayores pueden utilizarse cada 12 h. Rara vez son necesarias la gastrectomía o la vagotomía⁹.

Glucagonoma

Se debe corregir la hipoaminoacidemia y las deficiencias minerales, controlar la diabetes mellitus y administrar heparina para evitar las trombosis. Puede administrarse cinc oral o tópico en casos de eritema necrolítico migratorio⁴⁹.

VIPoma

Pueden utilizarse antidiarreicos, la indometacina y el litio, todos ellos con poca eficacia; los glucocorticoides suelen ser efectivos y reducir el VIP hasta en un 40-50%.

INTERFERÓN- α

Mecanismo de acción

Se utilizó de forma inicial en el síndrome carcinoides por su capacidad para estimular la función de las células T y *natural killer* (NK) y para controlar la secreción de productos

tumorales⁵⁰. Su mecanismo de acción parece relacionarse con un efecto directo sobre las células tumorales, en las cuales inhibe tanto el ciclo celular en fase G1 a S, como la producción de factores/receptores de crecimiento y otros agentes secretados por las células tumorales. También actúa en el sistema inmune, donde tiene efectos directos en proliferación, diferenciación y angiogénesis^{51,52}. El IFN- α puede, también, inducir apoptosis y, posteriormente, las células tumorales son reemplazadas por tejido fibrótico, sobre todo en lesiones metastásicas, fundamentalmente hepáticas⁵¹⁻⁵³.

Posología

La dosis de IFN- α debe ser individualizada por peso, sexo y edad. Se debe intentar reducir la cifra de leucocitos a menos de $3 \times 10^9/l$ ⁵⁴. La dosis habitual de IFN- α recombinante es de 3-9 millones de unidades 3 veces a la semana por vía subcutánea⁵⁵.

Indicaciones

Está indicado en TEGERP con bajo índice mitótico y masa tumoral limitada; es el tratamiento de elección en carcinoides del intestino medio, donde ha demostrado efecto anti-proliferativo y supervivencias superiores a las conseguidas mediante tratamiento quimioterápico^{51,52}. No obstante, no está clara su eficacia y sólo existe un grupo que lo utiliza de forma generalizada^{51,52}.

RESULTADOS

En los estudios más amplios, ha demostrado una respuesta bioquímica tanto en carcinoides como en tumores neuroendocrinos pancréaticos (TNEP) de un 40 a un 60%, una mejoría sintomática en un 40 a un 70% y una disminución del tamaño tumoral significativa en un 10 a un 15% de los pacientes^{50,54}. Se observó estabilización en un 35% adicional y progresión tumoral en un 15-20%; la duración media de la respuesta fue de 32 meses⁵⁶. La discordancia entre resultados bioquímicos y de imagen se ha intentado explicar por la fibrosis intratumoral que produce el tratamiento con IFN- α , que se interpretaría erróneamente como persistencia tumoral. Se dispone de escasos estudios aleatorizados que demuestren un aumento de la supervivencia en los pacientes tratados con IFN- α ⁵⁶.

Efectos colaterales

No son insignificantes e incluyen un síndrome gripeal (89%), pérdida de peso (59%), astenia (51%) y depresión (50%). Existe también riesgo de hepatotoxicidad, enfermedades autoinmunitarias y el desarrollo de anticuerpos neutralizantes.

Nuevos avances

Se espera que los nuevos interferones, en particular las fórmulas de larga duración con polietileno, lleven a un mejor seguimiento del tratamiento y reduzcan los efectos colaterales. El IFN- α pegilado se ha empezado a utilizar a dosis de 50 a 100 μ g por semana.

TRATAMIENTO COMBINADO DE ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA E INTERFERÓN

Aunque estudios con células in vivo e in vitro han visto una mayor inhibición de crecimiento en tratamientos combinados de análogos de SS e IFN- α , no está claro el efecto aditivo en la clínica. En estudios comparativos aleato-

rizados^{57,58} con lanreótido y octreótida solos frente a asociados a IFN- α en TEGER metastásicos, la tasa de regresión o estabilización tumoral y la supervivencia no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos.

QUIMIOTERAPIA

Indicaciones

El papel de la quimioterapia en los TEGER es controvertido. En general, son tumores poco sensibles, debido a la tasa baja de mitosis y a la expresión alta de genes de multirresistencia a fármacos y de anti-apoptosis. Es útil valorar la presencia de receptores para SS en la gammagrafía; así, la respuesta a quimioterapia es de un 10% en tumores fuertemente positivos para SS y de un 70% en los tumores negativos.

Existen 2 indicaciones para este tratamiento: en primer lugar, en tumores bien diferenciados significativamente sintomáticos y en los que han fracasado otros tipos de tratamiento, incluyendo la bioterapia y los análogos de SS radiomarcados. En segundo lugar, puede utilizarse quimioterapia en TEGER agresivos, poco diferenciados, con índices de mal pronóstico, sobre todo presencia del índice de proliferación Ki-67 superior al 10%⁵³, que se comportan de forma similar al carcinoma pulmonar de células pequeñas⁹, que es extremadamente quimiosensible.

En general, debido a que no existe un solo agente quimioterápico o combinación que haya demostrado beneficio significativo en el tratamiento de los TEGER bien diferenciados, tanto en carcinoides como tumores pancreáticos, antes de indicar quimioterapia debe considerarse el estado general del paciente y la tasa de crecimiento tumoral, ya que la calidad de vida de estos pacientes, con supervivencias habitualmente prolongadas, puede verse afectada negativamente por ésta.

Fármacos utilizados

En tumores diferenciados se utilizan combinaciones basadas en estreptozotocina. Con esta pauta, la respuesta de los tumores de los islotes pancreáticos oscila entre un 40 y un 70%, con combinaciones de estreptozotocina con dacarbazine, 5-fluorouracilo o adriamicina, con una supervivencia media de 2 años en pacientes con enfermedad avanzada. El uso de quimioterapia para carcinoides del intestino medio tiene una tasa de respuesta muy inferior, del 15 al 30% de los pacientes, con una remisión de unos 6 a 8 meses.

En el caso de tumores indiferenciados como tumores anapásicos pancreáticos y carcinoides pulmonares, se utilizan cisplatino y etopósido en combinación, con remisiones de hasta de un 70%^{59,60}, pero las respuestas son de escasa duración, del orden de 8-10 meses. Sin embargo, los mejores resultados son los obtenidos combinando quimioembolización de la arteria hepática: hasta un 70% de respuestas con remisiones de varios años de duración⁶¹.

TRATAMIENTO COMBINADO DE QUIMIOTERAPIA E INTERFERÓN

El tratamiento con IFN- α ha demostrado una tasa de respuesta del 77% (con una duración media de 8,5 meses) como segunda línea de tratamiento tras el fracaso de la quimioterapia, con una respuesta de un 51% (duración media de 20 meses) en pacientes que lo recibieron bien como primera o como segunda línea de tratamiento^{52,62,63}. Sin embargo, la combinación de IFN- α recombinante y quimioterapia con estreptozotocina y doxorubicina, o bien 5-fluorouracilo, en estudios aleatorizados, no se ha asociado a un efecto sinergístico; sin embargo, sí se ha observado un aumento de la toxicidad^{64,65}.

CONCLUSIONES

El único tratamiento curativo de estos tumores es la exéresis quirúrgica. Si la resección completa no es posible, el tratamiento va dirigido al control de los síntomas, a la prevención del crecimiento tumoral e intentar la curación, lo que rara vez es posible. En tumores bien diferenciados y de crecimiento lento, los análogos de SS son la primera elección, son seguros y eficaces en el control de los síntomas y la hipersecreción hormonal, si bien su capacidad para inducir respuestas tumorales es escasa. El IFN- α está indicado en pacientes resistentes a los análogos, especialmente en carcinoides. El tratamiento combinado de análogos e IFN- α no parece mejorar las respuestas objetivas. La quimioterapia debe considerarse en TEGER poco diferenciados o en casos de enfermedad progresiva pese a la utilización de bioterapia o tratamiento con análogos SS radiomarcados. Siempre debe considerarse el riesgo-beneficio de la quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

- Rindi G, Bordi C. Highlights of the biology of endocrine tumours of the gut and pancreas. *Endocr Relat Cancer*. 2003;10:427-36.
- Leotlela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H, Thakker RV. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2003;10:437-50.
- Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikuoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005;128:1717-51.
- De Herder WW, Krenning EP, Van Eijk CHJ, Lamberts SWJ. Considerations concerning a tailored, individualized therapeutic management of patients with neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11:19-34.
- Öberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, De Herder W, Rindi G, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol*. 2004;15:966-73.
- Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg*. 1996;20:168-72.
- Sutton R, Doran HE, Williams EM, Vora J, Vinjamuri S, Evans J, et al. Surgery for midgut carcinoid. *Endocr Relat Cancer*. 2003;10:469-81.
- Sutcliffe R, Maguire D, Ramage J, Rela M, Heaton N. Management of neuroendocrine liver metastases. *Am J Surg*. 2004;187:39-46.
- De Herder WW, Lamberts SWJ. Gut endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18:477-95.
- Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg*. 2003;197:29-37.
- Kaltsas GA, Papadogias D, Makras P, Grossman AB. Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:683-99.
- Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev*. 2004;25:458-511.
- Kaltsas G, Mukherjee JJ, Plowman PN, Grossman AB. The role of chemotherapy in the nonsurgical management of malignant neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;155:575-87.
- Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*. 1973;179:77-9.
- Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol*. 1999;20:157-98.
- Kvols LK, Reubi JC, Horisberger U, Moertel CG, Rubin J, Charboneau JW. The presence of somatostatin receptors in malignant neuroendocrine tumors tissue predicts responsiveness to octreotide. *Yale J Biol Med*. 1992;65:505-18.
- Krantic S, Goddard I, Saveanu A, Giannetti N, Fombonne J, Cardoso A, et al. Novel modalities of somatostatin actions. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:643-55.
- Rocheville M, Lange DC, Kumar U, Sasi R, Patel RC, Patel YC. Subtypes of the somatostatin receptor assemble as functional homo- and heterodimers. *J Biol Chem*. 2000;275:7862-9.
- Macaulay VM. Insulin-like growth factors and cancer. *Br J Cancer*. 1992;65:311-20.
- García de la Torre N, Wass JA, Turner HE. Antiangiogenic effects of somatostatin analogues. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57:425-41.
- Sharma K, Patel YC, Srikant CB. C-terminal region of human somatostatin receptor required for induction G1. *Cell Cycle Arrest Mol Endocrinol*. 1999;13:82-90.
- Dalm VA, Van Hagen PM, Van Koetsveld PM, Langerak AW, Van der Lely AJ, Lamberts SW, et al. Cortistatin rather than somatostatin as a potential endogenous ligand for somatostatin receptors in the human immune system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:270-6.

Marazuela M et al. Tratamiento farmacológico de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos: análogos de somatostatina

23. Lamberts SWJ, Van der Lely AJ, Hofland LJ. New somatostatin analogs: will they fulfill old promises? *Eur J Endocrinol.* 2002;146:701-5.
24. Saveanu A, Gunz G, Dufour H, Caron P, Fina F, Ouafik L, et al. BIM-23244, a somatostatin receptor subtype 2-and 5-selective analog with enhanced efficacy in suppressing growth hormone (GH) from octreotide-resistant human GH-secreting adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;186:140-5.
25. Jaquet P, Gunz G, Saveanu A, Barlier A, Dufour H, Taylor J, et al. BIM-23A760, a chimeric molecule directed towards somatostatin and dopamine receptors, vs universal somatostatin receptors ligands in GH-secreting pituitary adenomas partial responders to octreotide. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:11 Suppl:21-7.
26. Hannon JP, Nunn C, Stolz B, Bruns C, Weckbecker G, Lewis I, et al. Drug design at peptide receptors: somatostatin receptor ligands. *J Mol Neurosci.* 2002;18:15-27.
27. Saveanu A, Lavaque E, Gunz G, Barlier A, Kim S, Taylor JE, et al. Demonstration of enhanced potency of a chimeric somatostatin-dopamine molecule, BIM-23A387, in suppressing growth hormone and prolactin secretion from human pituitary somatotroph adenoma cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5545-52.
28. Yang L, Berk SC, Rohrer SP, Mosley RT, Guo L, Underwood DJ, et al. Synthesis and biological activities of potent peptidomimetics selective for somatostatin receptor subtype 2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:10836-41.
29. Nelson-Piercy C, Hammond PJ, Gwilliam ME, Khandan-Nia N, Myers MJ, Ghatei MA, et al. Effect of a new oral somatostatin analog (SDZ CO 611) on gastric emptying, mouth to cecum transit time, and pancreatic and gut hormone release in normal male subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:329-36.
30. Reubi JC, Schaer JC, Wenger S, Hoeger C, Erchegyi J, Waser B, et al. SST3-selective potent peptidic somatostatin receptor antagonists. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:13973-8.
31. Delaunoit T, Rubin J, Neczyporenko F, Erlichman C, Hobday TJ. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:502-6.
32. Virgolini I, Traub-Weidinger T, Decristoforo C. Nuclear medicine in the detection and management of pancreatic islet-cell tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:213-27.
33. Plöckinger AG, Rindi BR, Arnold CB, Eriksson DEP, Krenning E, De Herder WW, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Neuroendocrinology.* 2004;80:394-424.
34. Imam H, Eriksson B, Lukinius A, Janson ET, Lindgren PG, Wilander E, et al. Induction of apoptosis in neuroendocrine tumors of the digestive system during treatment with somatostatin analogs. *Acta Oncol.* 1997;36:607-14.
35. De Herder WW, Hofland LJ, Van der Lely AJ, Lamberts SWJ. Somatostatin receptors in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2003;10:451-8.
36. Hofland LJ, Lamberts SWJ. The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. *Endocr Rev.* 2003;24:28-47.
37. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Liedmans J, De Herder WW, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2622-8.
38. Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, Sabourin JC, De Baere T, Mitry E, et al. Antitumor activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumors. *Eur J Cancer.* 2001;37:1014-9.
39. Jensen RT. Carcinoid and pancreatic endocrine tumors: recent advances in molecular pathogenesis, localization, and treatment. *Curr Opin Oncol.* 2000;12:368-77.
40. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijnen ML, Taal BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2,391 patients. *Ann Oncol.* 2001;12:1295-300.
41. Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, Orlandini C, Ferdeghini M, Boni G, et al. Long-acting depot lanreotide in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors. *Am J Clin Oncol.* 2000;23:412-5.
42. Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, Ferdeghini M, Bodei L, Orlandini C, et al. Octreotide acetate long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors pretreated with lanreotide. *Ann Oncol.* 2000;11:1127-30.
43. Raderer M, Kurtaran A, Scheithauer W, Fiebiger W, Weinlaender G, Oberhuber G. Different response to the long-acting somatostatin analogues lanreotide and octreotide in a patient with a malignant carcinoid. *Oncology.* 2001;60:141-5.
44. Dogliotti L, Tampellini M, Stivanello M, Gorzegno G, Fabiani L. The clinical management of neuroendocrine tumors with long-acting repeatable (LAR) octreotide: comparison with standard subcutaneous octreotide therapy. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S105-9.
45. Van der Hoek J, De Herder WW, Feelders RA, Van der Lely AJ, Uitterlinden P, Boerlin V, et al. A single-dose comparison of the acute effects between the new somatostatin analog SOM230 and octreotide in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:638-45.
46. Van der Hoek J, Van der Lelij AJ, Feelders RA, De Herder WW, Uitterlinden P, Poon KW, et al. The somatostatin analogue SOM230, compared with octreotide, induces differential effects in several metabolic pathways in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:176-84.
47. Stroh T, Jackson AC, Sarret P, Dal Farra C, Vincent JP, Kreienkamp HJ, et al. Intracellular dynamics of sst₅ receptors in transfected COS-7 cells: maintenance of cell surface receptors during ligand-induced endocytosis. *Endocrinology.* 2000;141:354-65.
48. Arnold R, Frank M. Gastrointestinal endocrine tumours: medical management. *Bail Clin Gastroenterol.* 1996;10:737-59.
49. Lamberts SW, Van der Lely AJ, De Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med.* 1996;334:246-54.
50. Oberg K, Funai K, Alm G. Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with mid-gut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *N Engl J Med.* 1983;309:129-33.
51. Oberg K. State of the art and future prospects in the management of neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med.* 2000;44:3-12.
52. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. *Digestion.* 2000;62:92-7.
53. Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S111-4.
54. Ericsson B, Oberg K. An update of the medical treatment of malignant endocrine pancreatic tumors. *Act Oncol.* 1993;32:203-8.
55. Moertel CG, Rubin J, Kvols LK. Therapy of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome with recombinant leukocyte A interferon. *J Clin Oncol.* 1989;7:865-8.
56. Oberg K. Treatment of neuroendocrine tumors. *Cancer Treat Rev.* 1994;20:331-55.
57. Faiss S, Pape UF, Bohmig M, Dorffel Y, Mansmann U, Golder W, et al. International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors—the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21:2689-96.
58. Arnold R, Rinke A, Klose KJ, Muller HH, Wied M, Zamzow K, et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:761-71.
59. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer.* 1991;68:227-32.
60. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufie P, Aparicio T, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumors with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer.* 1999;81:1351-5.
61. Mavligit GM, Pollock RE, Evans HL, Wallace S. Durable hepatic tumor regression after arterial chemoembolization-infusion in patients with islet cell carcinoma of the pancreas metastatic to the liver. *Cancer.* 1993;72:375-80.
62. Oberg K. Advances in chemotherapy and biotherapy of endocrine tumors. *Curr Opin Oncol.* 1998;10:58-65.
63. Oberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors—a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 2:S3-8.
64. Pelley RJ, Bukowski RM. Recent advances in systemic therapy for gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Curr Opin Oncol.* 1999;11:32-7.
65. Hughes MJ, Kerr DJ, Cassidy J, Soukop M, McGregor K, Blackburn N, et al. A pilot study of combination therapy with interferon- α -2a and 5-fluorouracil in metastatic carcinoid and malignant endocrine pancreatic tumors. *Ann Oncol.* 1996;7:208-10.