

## EXCELENTE RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA Y ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA EN PACIENTE CON TUMOR NEUROENDOCRINO DE PÁNCREAS

Álvaro López Gutiérrez<sup>1,2</sup>; Eduardo Terán Brage<sup>1,2</sup>; Daniel Morchón Araujo<sup>1,2</sup>; Alejandro Olivares Hernández<sup>1,2</sup>; Miguel Navarro Martín<sup>1,2</sup>

1 Hospital Universitario de Salamanca

2 Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)

alopezgutie@saludcastillayleon.es

### Introducción

Los tumores neuroendocrinos (NET) del aparato digestivo pueden agruparse en general según su sitio de origen como NET extrapancreáticos, antes llamados tumores carcinoides, o NET pancreáticos. Si bien los NET presentan por lo general una evolución más indolente que muchas otras neoplasias malignas, existe una amplia variedad de comportamientos clínicos dentro de estas entidades. Presentamos el caso de un paciente con tumor neuroendocrino de páncreas con debut clínico agresivo que presentó una favorable respuesta a tratamiento con análogos de somatostatina y quimioterapia.

### Caso clínico

Varón de 64 años al momento del diagnóstico. Sin antecedentes personales ni familiares de interés.

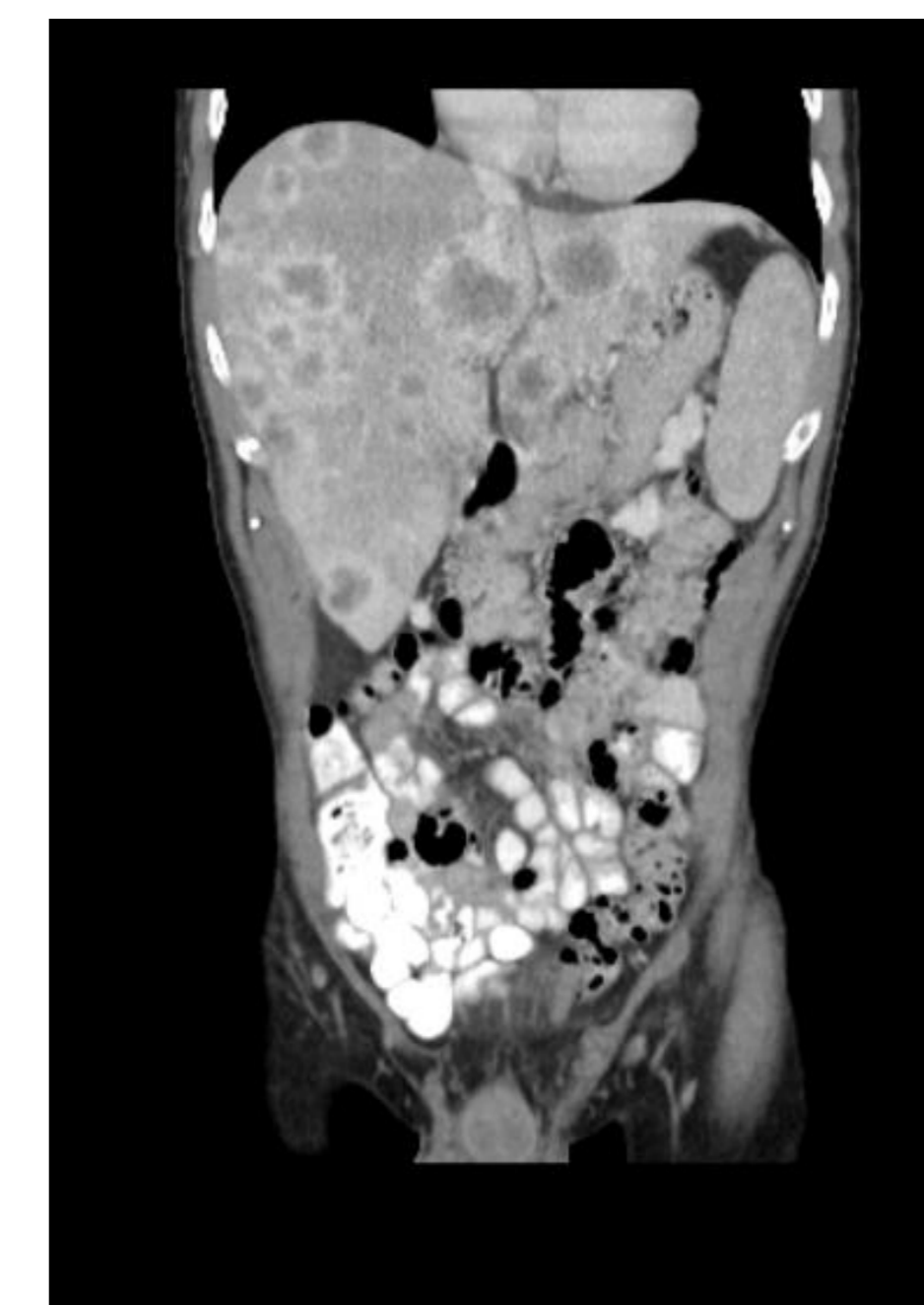
Paciente con historia de 3 meses de evolución de anorexia y pérdida ponderal de 10 Kg que es diagnosticado en enero de 2018 de NET pancreático estadio IV por afectación hepática (gran hepatomegalia de 23 cm de diámetro craneocaudal con múltiples LOES metástasis bilaterales). Véanse imágenes de TC de diciembre de 2017. Gammagrafía con receptores de somatostatina con múltiples depósitos patológicos del trazador. Ki 67: 10%. Cromogranina A inicial 1164ng/mL. MGMT hipermetilado.

Inicia en enero de 2018 tratamiento sistémico con capecitabina - temozolomida y lanreotida, con respuesta parcial mayor en TC de control de abril de 2018 (gran disminución de tamaño de todas las lesiones), normalización de cromogranina A y franca mejoría clínica. Véanse imágenes de TC de abril de 2018. Mantiene tratamiento hasta junio de 2019, cuando se suspende capecitabina por toxicidad hepática.

En marzo de 2020 se suspende temozolomida para evitar mielotoxicidad a largo plazo y continúa únicamente con análogo de somatostatina. En febrero de 2022 se evidencia progresión de la enfermedad metastásica hepática y elevación de cromogranina A (811 ng/mL). Se decide reintroducir temozolomida - capecitabina, con buena tolerancia y evidencia de nueva respuesta parcial en junio de 2022, que mantiene en la actualidad (última reevaluación 08/11/2022), cromogranina A 653ng/mL).



Diciembre de 2017



Abril de 2018



### Discusión

El caso presentado trata de un paciente con un NET pancreático bien diferenciado de grado 2 (Ki-67 10%) con afectación metastásica de novo. A día de hoy, no se encuentra establecida la selección y secuenciación de tratamiento en el manejo de enfermedad avanzada. En pacientes con tumores grado 2 con Ki-67 superior al 10% se plantean las opciones de estreptozocina-5 fluorouracilo (STZ-5Fu), capecitabina-temozolomida, everólimus y sunitinib (2). En el ensayo fase 3 SEQTOR se comparó STZ-5Fu con everólimus seguido de quimioterapia; si bien no se encontraron diferencias en supervivencia libre de progresión, STZ-5Fu mostró una mayor tasa de respuesta (ORR), lo que sugiere que ésta podría ser de primera elección en pacientes en los que la respuesta tumoral sea una prioridad (3).

Si bien el Ki-67 se encontraba en el límite del 10%, dado el deterioro clínico del paciente y el estado avanzado de la enfermedad, se decidió el uso de quimioterapia de entrada; en estudios retrospectivos se ha demostrado que la quimioterapia basada en temozolomida es activa en tumores neuroendocrinos pancreáticos, tanto sola como en combinación con capecitabina, si bien se sugiere superioridad para la terapia combinada en términos de supervivencia libre de progresión (22.7 meses vs 14.4 meses; HR 0.58, P= 0.023) (4). En el caso presentado, el paciente presentó una franca mejoría inicial y posteriormente progresión tras la retirada de quimioterapia por toxicidad relacionada, con nueva respuesta objetivada tras la reintroducción del esquema capecitabina-temozolomida.

Se plantea el dilema de qué tratamiento utilizar en líneas ulteriores en caso de una posible progresión. Una opción sería el uso de sunitinib, fármaco avalado en este contexto con impacto en supervivencia libre de progresión (5). Otra opción a valorar sería el <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, cuyo uso podría suponer un cambio en la práctica clínica en el futuro: el ensayo fase 2 OCLURANDOM en NET pancreáticos bien diferenciados arroja resultados prometedores para <sup>177</sup>Lu-DOTATATE frente a sunitinib en términos de supervivencia libre de progresión. (6)

Los NET suponen un campo en desarrollo en Oncología y debemos ampliar nuestro conocimiento para mejorar el manejo y cuidado de nuestros enfermos.

### Bibliografía

- 1 Kulk MH. Tumores neuroendocrinos del aparato digestivo. Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e, 2022. Capítulo 84.
- 2 Pavel M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2020. 31 (7), 844-860
- 3 Salazar R, et al. Randomized open label phase III study comparing the efficacy and safety of everolimus followed by chemotherapy (CT) with streptozotocin (STZ)-5FU upon progression or the reverse sequence, in advanced progressive panNETs: The SEQTOR study (GETNE 1206)
- 4 Kunz PL, 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). 2018. Journal of Clinical Oncology. 36 (15).
- 5 Raymond E, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. 2011. New England Journal of Medicine. 364, (6), 501 – 513.
- 6 Baundin E, et al. First multicentric randomized phase II trial investigating the antitumor efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (OCLU) in unresectable progressive neuroendocrine pancreatic tumor: Results of the OCLURANDOM trial. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl\_7): S410-S416.