

NUEVAS TERAPIAS EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS: EL RIESGO DE TOXICIDADES ACUMULADAS



LUCÍA CARRIL AJURIA

Hospital Universitario 12 de Octubre

Tutor: Guillermo de Velasco

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) gastrointestinales (GI), derivados de las células del sistema neuroendocrino difuso GI, constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias infrecuentes con una incidencia anual estimada de 6,98/100000 personas en el 2012 (EEUU).¹ La presentación clínica es heterogénea, pudiendo encontrarnos desde un síndrome carcinoide hasta presentaciones tardías por efecto masa en tumores no funcionantes.² La historia natural es igualmente variable, desde tumores benignos con largas expectativas de vida a tumores agresivos de pobre pronóstico.³

En los TNE G1-G2 localizados el tratamiento se basa en la cirugía oncológica completa y no hay estudios que apoyen la adyuvancia. El escenario metastásico es más complejo con un abanico de alternativas terapéuticas: cirugía, tratamientos loco-regionales o sistémicos.^{3,4} Este último puede dividirse en tratamientos dirigidos al control del síndrome carcinoide, entre los cuales se encuentran los análogos de somatostatina, que son la piedra angular, o bien antiproliferativos como el sunitinib, el everolimus o el recientemente aprobado 177-Lutecio-DOTATATE en pacientes con octreoscan o ⁶⁸Galio-PET positivos.⁵

A continuación se describe un caso excepcional de diagnóstico incidental de TNE gástrico con una presentación infrecuente en forma de afectación anexial bilateral, y con el que se describen la evolución, tratamientos recibidos así como toxicidades asociadas.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Antecedentes

El paciente es una mujer, de 34 años de edad, nulípara, VPH-18 positivo, sin otros antecedentes de interés.

Diagnóstico y tratamiento

La paciente acude a consulta con una cervicitis, y es diagnosticada, mediante conización, con adenocarcinoma infiltrante precoz.

Enero de 2014, pruebas diagnósticas:

1. Se realiza una **traquelectomía** radical con ganglio centinela.
2. Se realiza **resonancia magnética pélvica prequirúrgica**, donde se observa una lesión sólida de 27 x 24 mm en el ovario derecho y otra lesión intracapsular de 10 x 8 mm en el izquierdo, sugestivas de leiomiomas. **(Figura 1)**

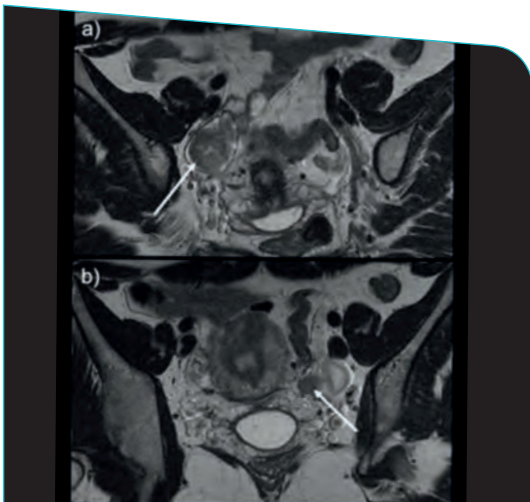


Figura 1 Cortes en plano coronal en secuencia T2 de anejos derecho (a) e izquierdo (b). Se identifican lesiones sólidas heterogéneas predominantemente hipointensas (flechas) de contorno bien delimitado, sin datos sospechosos de agresividad. Fuente: elaboración propia, Hospital 12 de Octubre

No se observan adenopatías de aspecto patológico.

3. Se realiza una **biopsia intraoperatoria ovárica bilateral** durante la intervención. El informe preliminar de anatomía patológica (AP) informa la lesión del ovario derecho como carcinoma de ovario, por lo que se suspende la traquelectomía y se realiza anexectomía derecha. Sorprendentemente, la AP definitiva corresponde a TNE de bajo grado (Ki-67:5%) de probable origen GI.
4. El estudio se completa con **colonoscopia**, sin hallazgos de interés.
5. Se realiza una **gastroscopia**, donde se observa una masa de 4 cm en la curvatura mayor, de la que se toman biopsias. El resultado de la biopsia es un TNE bien diferenciado G2 no productor de gastrina.
6. Se realiza **octreoscan** con captación patológica a nivel de unión cuerpo-fundus, adenopatía gastrohepática y anexial izquierda. **(Figura 2)**

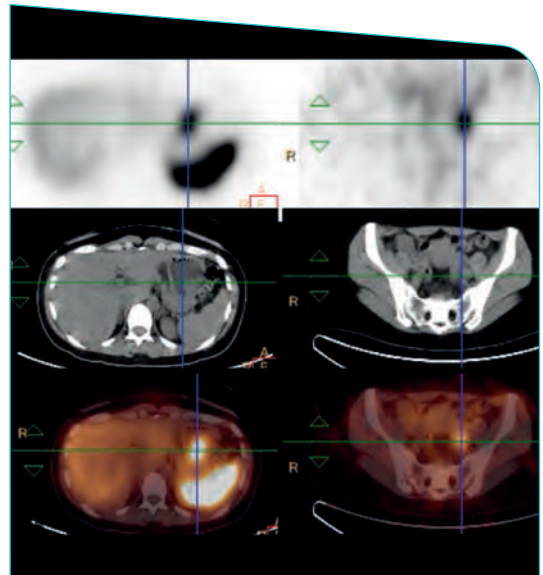


Figura 2 SPECT con Octreoscan, objetivándose acúmulo patológico del material radiactivo a nivel de curvatura mayor del estómago y ovario izquierdo. Fuente: elaboración propia, Hospital 12 de Octubre

7. Se realiza **PET-CT con FDG-F18** que no aporta información adicional. Los niveles de gastrina fueron normales. Los niveles de cromogranina fueron 105 mg/ml, mientras que el 5-HIAA era de 21 mg/día.

8. **Marzo de 2014:** el comité multidisciplinar decide **gastrectomía total con linfadenectomía D1 ampliada**. La AP de la gastrectomía total reveló un TNE G2 bien diferenciado tipo 3 con infiltración de toda la pared gástrica hasta serosa, y con metástasis en 1 de 17 ganglios.
9. **Mayo de 2014:** se realiza una **ooforectomía bilateral** en (Mayo-14). La AP anexial izquierda fue compatible con metástasis de TNE.

Tras constatar en el estudio de extensión radiológico post-quirúrgico la ausencia de enfermedad macroscópica, y con niveles normales de cromogranina y 5-HIAA, se inicia seguimiento.

Seguimiento y evolución

Noviembre de 2015, recidiva y tratamiento de primera línea: se objetiva recidiva hepática (**Figura 3**) iniciando tratamiento de primera línea con sunitinib 37,5 mg/día continuo y sandostatín-LAR obteniendo enfermedad estable como mejor respuesta y con regular tolerancia.

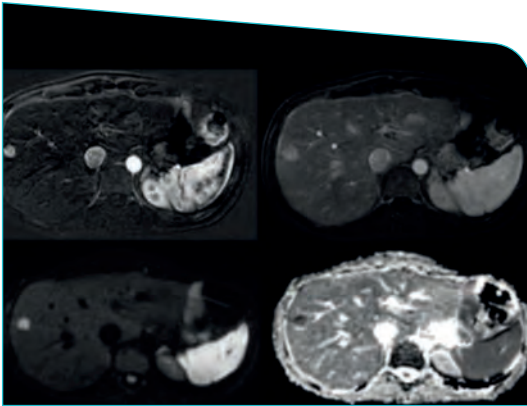


Figura 3 Cortes en plano axial de RM hepática en fases arterial (a), venosa portal (b), secuencia de difusión (c) y mapa de ADC (d). Se identifica una lesión focal hipervascularizada con restricción en el estudio de difusión compatible con metástasis. Fuente: elaboración propia, Hospital 12 de Octubre

Septiembre de 2016, progresión y tratamiento de segunda línea: la paciente presenta progresión hepática por lo que inicia segunda línea de tratamiento con lutecio-177 dotatate (Lutathera®), recibiendo un total de 4 ciclos con respuesta parcial.

Octubre de 2017, progresión y tratamiento de tercera línea: ante nueva progresión hepática, se inicia tercera línea con dos anticuerpos monoclo-

nales dirigidos contra antiPDL1 y AntiCLTA4 dentro de ensayo clínico. Recibe una única dosis de tratamiento porque presenta transaminitis G3 como complicación. Tras buena respuesta inicial a metilprednisolona 1 mg/kg, presenta empeoramiento tras inicio de pauta descendente. Tras nuevo ingreso y corticoterapia a altas dosis (metilprednisolona 1 mg/kg/12h) presenta mejoría de la hepatitis. Se inicia entonces pauta descendente, y de nuevo presenta transaminitis G3.

Descartados productos de herbolario u otros hepatotóxicos, y con serologías para virus hepatotropos negativas, ante persistencia de colestasis se solicita ecografía de abdomen para descartar otras posibles causas de hepatopatía añadidas. En la ecografía se observa dilatación de radicales libres intrahepáticos y de colédoco que se confirman en colangio-resonancia donde observan un afilamiento abrupto a 2 cm del hepatocolédoco sin poder determinar la causa (fibrosis versus neoplasia). (**Figura 4**)

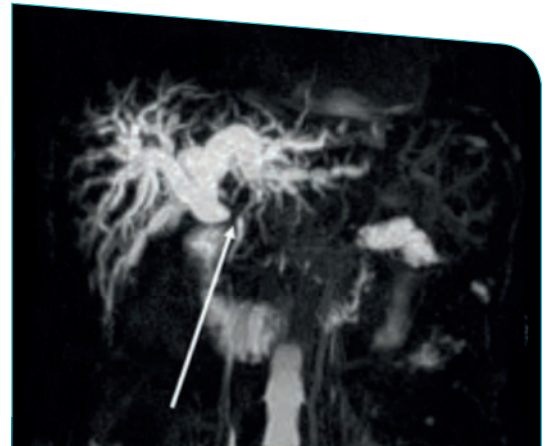


Figura 4 Severa dilatación de la vía biliar intrahepática de aspecto arrosariado, objetivándose una estenosis completa en el hepatocolédoco proximal (flecha). Fuente: elaboración propia, Hospital 12 de Octubre

Con estos datos radiológicos y empeoramiento del perfil hepático con una bilirrubina de 4,0 mg/dl se realiza dilatación y colocación de catéter biliar externo-interno por colangiografía transparieto-hepática con normalización de perfil hepático. La citología obtenida es negativa y sugestiva de etiología inflamatoria. El cuadro es compatible con hepatitis G3 inmunomediada asociado a un cuadro de colestasis secundario a estenosis de la vía biliar de probable etiología inflamatoria (fibrosis versus inmunomediado).

CONCLUSIONES

- Este caso es interesante no solo por el diagnóstico incidental de un TNE gástrico a raíz de un adenocarcinoma de cérvix, sino por su excepcional presentación con afectación anexial bilateral que recuerda al tumor de Krukenberg asociado a adenocarcinomas mucosecretorios, principalmente de origen gástrico.⁵
- A pesar de que los TNE suelen tener una historia natural más prolongada a la progresión, las alternativas terapéuticas son escasas, cobrando especial importancia las nuevas terapias especialmente en pacientes jóvenes.
- Existe escasa evidencia de la inmunoterapia en los TNE, sorprende la larga duración de control de enfermedad alcanzada en esta paciente con la combinación de antiPDL1 y antiCTLA4, teniendo en cuenta los resultados poco alentadores del Keynote-158.⁶
- La hepatitis G3 experimentada por la paciente tras un ciclo de inmunoterapia, confirma que este tipo de tratamientos no están exentos de riesgos. El caso presentado remarca la importancia del inicio precoz de corticoterapia a altas dosis en caso de sospecha y descenso progresivo posterior para evitar la recurrencia de efectos adversos inmunomediados (iAE).⁷
- En la era de la inmunoterapia, es crucial hacer un correcto diagnóstico diferencial de posibles causas ante un efecto adverso. En esta paciente la razón de la persistencia y empeoramiento de la alteración del perfil hepático fue la adición

de una obstrucción de la vía biliar de causa no filiada (fibrosis versus inmunomediada). Actualmente, no hay evidencia de cómo la adición de tratamientos puede afectar a esta complicación. El lutecio-177 es un fármaco generalmente seguro, pero no existen datos de seguridad en pacientes recibiendo radiofármacos e inmunoterapia, y cómo las secuencias de tratamientos pueden estar implicadas en determinadas complicaciones. Cómo han influido los tratamientos recibidos: inhibidor de tirosina-kinasa, lutecio-177 y combinación de inmunoterapia, en la aparición de hepatitis y fibrosis no está claro. Tampoco está claro cuánto han contribuido éstos fármacos en la aparición de pancitopenia, y es algo que debemos seguir estudiando.

- Los nuevos tratamientos aportan esperanza para los pacientes, sin embargo debemos ser prudentes y reconocer potenciales efectos adversos que puedan agravarse debido a los tratamientos previos recibidos.

COMENTARIOS DEL TUTOR

El número de tratamientos de los tumores neuroendocrinos ha aumentado en los últimos años mejorando el pronóstico de los pacientes. Estos avances son complejos y requieren la estrecha colaboración multidisciplinar entre diferentes especialistas. La colaboración es clave para poder ofrecer los nuevos tratamientos y manejar cada una de las toxicidades y poder conseguir los mejores resultados en los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncology*. 2017;3(10):1335.
2. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *The Lancet Oncology*. 2008;9(1):61–72.
3. Herrera-Martínez AD, Hofland J, Hofland LJ, Brabander T, et al. Targeted Systemic Treatment of Neuroendocrine Tumors: Current Options and Future Perspectives. *Drugs*. 2019;79(1):21–42.
4. Massironi S, Sciola V, Peracchi M, Ciafardini C, Spampatti MP, et al. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol*. 2008;14(35):5377–84.
5. Kubeček O, Laco J, Špaček J, Petera J, et al. The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic tumors to the ovary: a comprehensive review. *Clinical & Experimental Metastasis*. 2017;34(5):295–307.
6. Strosberg JR, Mizuno N, Doi T, Grande E, Delord J-P, et al. Pembrolizumab treatment of advanced neuroendocrine tumors: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(4_suppl):190–190.
7. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *European Journal of Cancer*. 2016;54:139–148.