

Tumor neuroendocrino y terapia con lutecio

Neuroendocrine tumor and lutetium therapy

Tumor neuroendócrino e terapia com lutécio

Patricia Agüero¹, Rosa Finozzi², Nicolás Neill³, Dahiana Amarillo⁴,
Alvaro L. Ronco⁵, Mercedes Piñeyro⁶

Resumen

Introducción: los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP-NET) son un grupo diversos de tumores de origen en las células neuroendocrinas, la mayoría son esporádicos. Se clasifican según origen, secreción hormonal y diferenciación celular. El tratamiento con péptidos radiomarcados o Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) con lutecio 177-DOTATATE fue aprobado por la FDA en el 2018, ya que ha mostrado buenos resultados en tumores avanzados comparado con otras terapias. Presentamos un caso de una paciente con tumor neuroendocrino pancreático con secundarismo hepático tratada con este fármaco.

Caso clínico: paciente de sexo femenino de 65 años, portadora de un tumor neuroendocrino pancreático con secundarismo hepático diagnosticado por biopsia y con expresión de receptores de somatostatina. Por su extensión lesional se indica tratamiento médico con análogos de somatostatina que son mal tolerados, tras lo cual se plantea quimioterapia (QT), con progresión tumoral bajo tratamiento. Dada la mala evolución se inicia tratamiento con PRRT como es lutecio 177-DOTATATE. Se observó que los ciclos con lutecio 177-DOTATATE lograron una disminución mínima del tamaño y de la captación tumoral a nivel pancreático, las metástasis hepáticas no presentaron cambios, y la paciente persistió clínicamente estable.

Conclusión: El tratamiento con lutecio 177-DOTATATE en una paciente con un tumor neuroendocrino no funcionante con metástasis, irresecable quirúrgicamente, produjo una respuesta aceptable para un tratamiento paliativo, ya que no se produjo progresión tumoral. La paciente persiste clínicamente estable, asintomática, con un seguimiento a 8 años. El tratamiento con lutecio 177-DOTATATE es una opción efectiva con efectos adversos limitados en tumores GEP-NET irresecables o con metástasis.

Palabras clave: Tumores neuroendocrinos
Neoplasias pancreáticas
Lutecio

Key words: Neuroendocrine tumors
Pancreatic neoplasms
Lutetium

1. Asistente de Clínica de Endocrinología y Metabolismo, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina.

2. Prof. Adjunta de Clínica de Endocrinología y Metabolismo, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina.

3. Centro Uruguayo de Imagenología Molecular, CUDIM.

4. Asistente de Cátedra de Oncología, servicio de oncología clínica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina.

5. Unidad de Oncología y Radioterapia, Hospital de la Mujer, Centro Hospitalario Pereira Rossell.

6. Prof. Agregada de Clínica de Endocrinología y Metabolismo, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina.

Se obtuvo consentimiento informado para la publicación.

Los autores declaran que no presentan conflicto de intereses.

Recibido: 15/6/2021

Aprobado: 6/9/2021

Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

Introducción

Los GEP-NET constituyen un grupo heterogéneo de tumores con su origen en células neuroendocrinas del tracto gastrointestinal y del páncreas⁽¹⁾. Su incidencia ha aumentado probablemente con el mejor conocimiento y las técnicas diagnósticas a 3,56/100.000/año⁽¹⁾. La mayoría son esporádicos pero de 5% a 17% presentan un componente genético (MEN1, NF tipo 1, etcétera)^(1,2). Las localizaciones más frecuentes de los tumores gastroenteropancreáticos son el páncreas (30%-40%), el intestino delgado (15%-20%) y el recto (5%-15%)⁽³⁾. El diagnóstico es realizado en muestras de tejido extraídas en cirugía o biopsias del tumor o metástasis⁽¹⁾. Pueden ser clasificados según su origen, la secreción de polipéptidos u hormonas y su grado de diferenciación en la anatomía patológica (AP). Las células presentan abundantes gránulos neurosecretorios que reflejan en la inmunohistoquímica (IHQ) marcadores neuroendócrinos como cromogranina y sinaptofisina. La cromogranina A elevada es inespecífico para el diagnóstico pero útil para evaluar la progresión⁽¹⁾. A continuación vamos a presentar un caso clínico de una paciente con tumor neuroendocrino pancreático que recibió tratamiento con lutecio 177-DOTATATE sin progresión tumoral. Se encuentra asintomática y con buena calidad de vida.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, 65 años. Sin antecedentes familiares a destacar.

Clínica: dolor abdominal de 4 meses de evolución, sin clínica que oriente a hipersecreción.

Imagenología: tomografía axial computarizada (TC) de abdomen y pelvis se destaca tumor pancreático con metástasis hepática con tumoración a nivel de cuerpo y cola de páncreas de 14 x 15cm de diámetro mayor, de densidad heterogénea a expensas de áreas sólido-quísticas y calcificaciones. A nivel hepático múltiples metástasis a nivel de los segmentos 2, 5, 6, 7 y 8.

AP: se le realizó una biopsia hepática que mostró tumor neuroendocrino. IHQ: cromogranina A positiva, citoplasma granular intenso, Ki-67 2%, sin otros datos para completar clasificación de la OMS 2019.

Medicina nuclear: PET 68 Ga-DOTATATE: expresión de receptores de somatostatina en cola y cuerpo de páncreas. Secundarismo hepático múltiple (figura 1).

Diagnóstico: Diagnóstico de tumor neuroendocrino pancreático no funcionante.

Tratamiento: por proceso tumoral extenso y presencia de metástasis se decide no realizar cirugía. Se inicia concomitante octreotide 30 mg i/m mensual y cape-

citabine v/o que abandona a los 6 meses por síndrome mano-pie e hipoglucemias.

Se inicia plan de QT 6 ciclos de cisplatino/etopósido. Se controla evolución con PET 68Ga-DOTATATE que evidencia progresión lesional metastásica hepática, se decide suspender QT y se reinicia octreotide por 5 ciclos a igual dosis. Se suspende nuevamente por episodios de hipoglucemia severos.

Tratamiento con lutecio 177-DOTATATE: dada la mala evolución con el tratamiento en base a análogos de somatostatina, se decide comenzar con 5 ciclos de lutecio 177-DOTATATE 200 mCi i/v a pasar en 20 minutos cada 8-10 semanas, con buena tolerancia tanto a nivel digestivo, renal y hepático. TC antes del inicio del tratamiento sin cambios con respecto a la del diagnóstico.

Se dosifica cromogranina A para valoración de respuesta al tratamiento, presentando 859 ng/mL (valor normal: menor a 93) al inicio. Previo al 4º ciclo con lutecio se observa disminución a 345 ng/mL.

Estudio para valorar tratamiento de medicina nuclear: PET 68 Ga-DOTATATE que evidencia disminución mínima del tamaño y captación tumoral a nivel pancreático, las metástasis hepáticas no presentan cambios (figura 2).

Evolución clínica: la paciente presenta mejoría del dolor abdominal, recibe tratamiento con analgésicos comunes (antiinflamatorios no esteroideos). No presentó efectos adversos. Desde el diagnóstico pasaron 8 años, sobrevivió libre de progresión de 20 meses luego del tratamiento con lutecio 177-DOTATATE.

Discusión

En el momento del diagnóstico la paciente presentaba un tumor pancreático con metástasis hepáticas, que podemos clasificar como no funcionante. En éstos el motivo más frecuente de consulta es el dolor abdominal⁽¹⁾.

La clasificación de neoplasias neuroendócrinas (NEN) del tracto gastrointestinal y hepato-pancreáticos de la OMS 2019 utiliza el grado de diferenciación tumoral, índice mitótico y Ki 67. Para poder clasificar el grado de diferenciación contamos con AP de biopsia hepática, se destaca Ki 67 de 2% que nos orienta a bajo grado. No describe índice mitótico, ni grado de diferenciación⁽⁴⁾.

La cirugía es el tratamiento de elección en tumores localizados resecables, puede ser curativa con una supervivencia global anual de un 85%. En presencia de metástasis la cirugía puede realizarse para disminución del tumor, previo o concomitante con el tratamiento médico, se excluye en presencia de metástasis extrabdominales y NEN de alto grado⁽¹⁾.

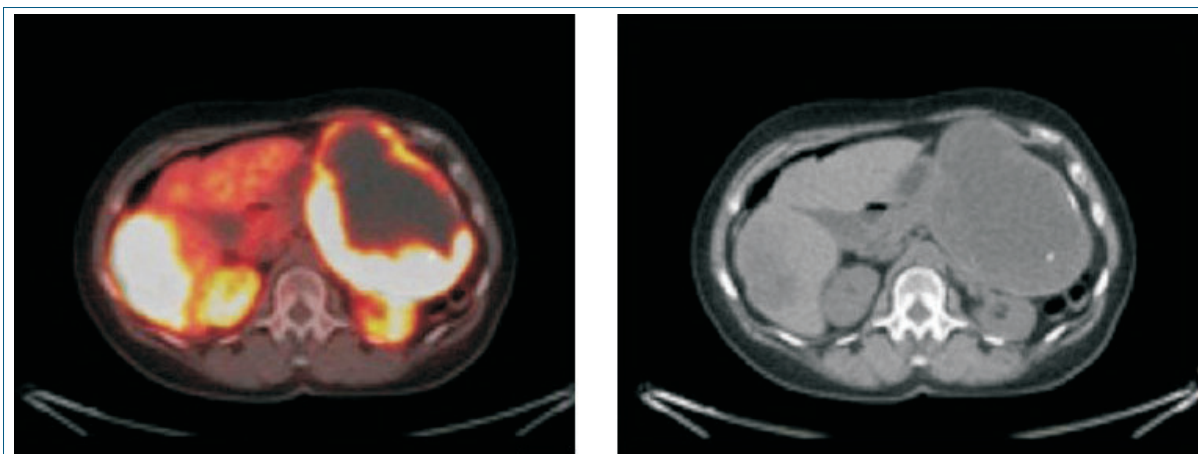


Figura 1 PET 68Ga-DOTATATE previa al tratamiento con lutecio 177-DOTATATE.

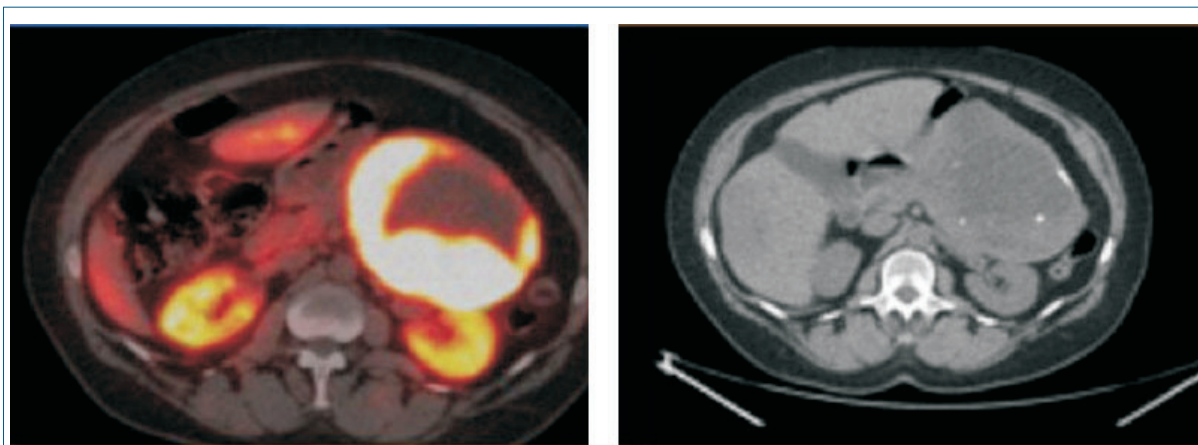


Figura 2. PET 68Ga-DOTATATE posterior a tratamiento con lutecio 177-DOTATATE.

Al diagnóstico presenta un tumor metastásico irreseccable. Se plantea un tratamiento paliativo, se observa progresión bajo tratamiento con análogos de somatostatina que es el tratamiento de primera línea en estos tumores, se realizó sin datos que apoyen la terapia tratamiento con cisplatino/etopósido, este se puede plantear en NEN agresivos. Se pueden considerar en segunda línea tratamiento con interferon alfa, everolimus, telotristat etilo y PRRT. Se opto por el tratamiento con un PRRT⁽¹⁾.

Los análogos de la somatostatina radiomarcados se unen a los receptores de somatostatina en las células tumores, son internalizados y almacenados en los lisosomas, y así entregan el radioisótopo a las células tumorales⁽⁵⁾.

El estudio que válido este tratamiento fue el NETTER 1, que fue un estudio randomizado con lutecio 177-DOTATATE en tumores neuroendocrinos gastrointestinales. Se seleccionaron adultos con tumores neuroen-

docrinos del intestino medio bien diferenciados con Ki 67 <20% y presencia constatada por gammagrafía de receptores de somatostatina, que fueran irreseccables y que progresaran bajo tratamiento con octreotide documentado en imágenes (TC o RNM) durante un periodo máximo de 3 años. Se trataron 229 pacientes, de los cuales 116 recibieron 4 ciclos de lutecio 200 mCi cada 8 semanas con dosis bajas de octreotide LAR 30 mg cada 4 semanas y 113 grupo control con octerotide LAR a dosis altas 60 mg cada 4 semanas. Se demostró que el tratamiento con lutecio 177-DOTATATE presentó una mayor sobrevida libre de progresión a los 20 meses, fue de 65,2% (IC95%: 50,0-76,8) en el grupo de lutecio 177-DOTATATE y de 10,8% (IC95%: 3,5-23,0) en el grupo de control. De la sobrevida global, se destacan 14 muertes en el grupo de lutecio y 26 muertes en el grupo de control, lo que representó un riesgo estimado de muerte que fue 60% menor en el grupo de lutecio

177-DOTATATE que en el grupo de control. Los efectos adversos observados con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron digestivos, toxicidad hematológica (trombocitopenia, linfopenia, anemia, pancitopenia), fatiga y disminución del apetito. Demostró que era efectivo en pacientes con bajo e intermedio grado con mínimos efectos adversos⁽⁶⁾.

Al inicio del ensayo y cada 12 semanas se realizaron dos cuestionarios EORTC QLQC-30 y G.I.NET-21 para determinar el impacto del tratamiento en la calidad de vida. Se observó que la calidad de vida fue significativamente mejor y más largo en el grupo de lutecio 177-DOTATATE en estado general de salud, función física, fatiga, diarrea e imagen corporal⁽⁷⁾.

La efectividad de los PRRT fue reportada en un estudio en Alemania, donde se siguieron 450 pacientes en tratamiento con análogos radiomarcados (241 con lutecio 177-DOTATATE) con tumores neuroendocrinos, concluyendo que el tratamiento era efectivo en pacientes con bajo e intermedio grado y que presentaban mínimos efectos adversos⁽⁸⁾. Asimismo, en un metaanálisis de 15 estudios de GEP-NET con un total de 872 pacientes con enfermedad metastásica, la tasa de respuesta objetiva combinada fue de 28% (IC95%: 21%-35%), y la tasa combinada de control de la enfermedad fue de 79% (IC95%: 76%-82%). Los efectos adversos tempranos fueron mínimos e incluyeron náuseas, vómitos, fatiga y alteraciones hormonales⁽⁹⁾.

Estos trabajos científicos respaldan el tratamiento con lutecio 177-DOTATATE dado el aumento de la sobrevida, con mínimos efectos adversos a corto plazo.

Conclusión

El tratamiento con lutecio 177-DOTATATE en una paciente con un tumor GEN-NET metastásico produjo una aceptable respuesta ya que no presentó progresión tumoral y está asintomática con buena calidad de vida. Apoyado en la evidencia disponible se plantea como indicación de segunda línea frente a un tumor neuroendocrino irreseccable, que ha progresado bajo otros tratamientos. Si bien se continúa investigando la sobrevida, nuestra limitante actual es el costo del mismo, individualizando este tratamiento.

Abstract

Introduction: gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NET) are a group of several tumors originated in neuroendocrine cells, most of which are sporadic. These tumors are classified according to hormone secretion and cell differentiation. Treatment with radiolabeled peptides or Peptide Receptor Radio-nuclide Therapy (PRRT) with lutetium 177-DOTATATE was approved by the FDA in 2018, since it has eviden-

ced good results in advanced tumors compared to other therapies. The study presents the case of a patient with a pancreatic neuroendocrine tumor with secondary hepatic disease who was treated with this drug.

Clinical case: 65-year-old female patient carrier of a pancreatic neuroendocrine tumor with secondary hepatic disease who was diagnosed with a biopsy and presented somatostatin receptor (SSTR) expression. Given the extension of the lesion, medical treatment is indicated with somatostatin analogues that are poorly tolerated. Consequently, chemotherapy is indicated, with low performance tumor progression. Given the poor outcome, PRRT treatment as lutetium 177-DOTATATE is initiated. Cycles with lutetium 177-DOTATATE were observed to cause a minimum reduction in size and tumor uptake in the liver. Liver metastases evidenced no change and the patient remained clinically stable.

Conclusion: lutetium 177-DOTATATE therapy in a patient with a metastatic nonfunctioning neuroendocrine tumor, that could not be surgically resected produced an acceptable response for palliative treatment, since the tumor failed to progress. The patient continues to be clinically stable, asymptomatic, after 8 years of follow-up. Lutetium 177-DOTATATE therapy constitutes an effective option with limited side effects in unresectable GEP-NET tumors, or in the presence of metastases.

Resumo

Introdução: os tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (GEP-NET) são um grupo diverso de tumores de origem em células neuroendócrinas, a maioria das quais esporádicos. São classificados de acordo com a origem, secreção hormonal e diferenciação celular. O tratamento com peptídeos radiomarcados ou terapia com radionuclídeos com receptor de peptídeos (PRRT) com 177 Lutecio-Dotatate foi aprovado pela FDA em 2018, pois mostrou bons resultados em tumores avançados em comparação com outras terapias. Apresentamos o caso de um paciente com tumor neuroendócrino pancreático com secundarismo hepático tratado com esse medicamento.

Caso clínico: paciente do sexo feminino, 65 anos, portadora de tumor neuroendócrino pancreático com doença hepática secundária diagnosticada por biópsia e com expressão de receptores de somatostatina. Devido à extensão da lesão, o tratamento clínico é indicado com análogos da somatostatina que são pouco tolerados, após o que se considera a quimioterapia (TC), com progressão do tumor em tratamento. Dada a má evolução, foi iniciado tratamento com PRRT, como o 177 Lutecio-Dotatate. Observou-se que os ciclos com 177 Lutecio-Dotatate obtiveram diminuição mínima no tamanho

e captação do tumor em nível pancreático, as metástases hepáticas não apresentaram alterações e o paciente manteve-se clinicamente estável.

Conclusão: o tratamento com ¹⁷⁷Lutécio-Dotatate em um paciente com tumor neuroendócrino não funcional com metástases, não ressecável cirurgicamente, produziu uma resposta aceitável para o tratamento paliativo, uma vez que não ocorreu progressão do tumor. O paciente permanece clinicamente estável, assintomático, com seguimento de 8 anos. O tratamento com ¹⁷⁷Lu-Dotatate é uma opção eficaz com efeitos adversos limitados em tumores GEP-NET não ressecáveis ou metastáticos.

Bibliografía

1. **Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning E, Sundin A, Perron A, et al.** Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31(7):844-60. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304
2. **Anlauf M, Garbrecht N, Bauersfeld J, Schmitt A, Henopp T, Komminoth P, et al.** Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch* 2007; 451(Suppl 1):S29-38. doi: 10.1007/s00428-007-0450-3
3. **García-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez J, Martínez Del Prado M, Alonso Orduña V, et al.** Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010; 21(9):1794-803. doi: 10.1093/annonc/mdq022
4. **Nagtegaal I, Odze R, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al.** The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020; 76(2):182-8. doi: 10.1111/his.13975
5. **Capello A, Krenning E, Breeman W, Bernard B, de Jong M.** Peptide receptor radionuclide therapy in vitro using [¹¹¹In-DTPA0] octreotide. *J Nucl Med* 2003; 44(1):98-104.
6. **Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al.** Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017; 376(2):125-35. doi: 10.1056/NEJMoa1607427
7. **Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, Caplin M, et al.** Improved time to quality of life deterioration in patients with progressive midgut neuroendocrine tumors treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the NETTER-1 trial. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 5):v142-57. doi: 10.1093/annonc/mdx368.010
8. **Hörsch D, Ezziddin S, Haug A, Gratz K, Dunkelmann S, Miederer M, et al.** Effectiveness and side-effects of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms in Germany: A multi-institutional registry study with prospective follow-up. *Eur J Cancer* 2016; 58:41-51. doi: 10.1016/j.ejca.2016.01.009
9. **Zhang J, Song Q, Cai L, Xie Y, Chen Y.** The efficacy of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in patients with metastatic neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146(6):1533-43. doi: 10.1007/s00432-020-03181-2

Contribución de autores

Patricia Agüero, ORCID 0000-0003-0750-751X. Diseño y coordinó el estudio, participó en la redacción del texto.

Rosa Finozzi, ORCID 0000-0002-5073-6732. Diseño y coordinó el estudio, participó en la redacción del texto y la revisión crítica. Supervisó el manuscrito.

Nicolas Neill, ORCID 0000-0002-6341-0491. Participó en la redacción del texto.

Dahiana Amarillo, ORCID 0000-0002-8615-8639. Participó en la redacción del texto.

Alvaro Ronco, ORCID 0000-0002-6328-1482. Participó en la redacción del texto y la revisión crítica.

Mercedes Piñeyro, ORCID 0000-0003-2083-7839. Participó en la redacción del texto y la revisión crítica.