

Quimioterapia clásica y la incorporación de nuevas terapias dirigidas a blancos moleculares en TNE-GEP

Guillermo Méndez

Sección Oncología Clínica. Hospital de Gastroenterología "Dr C Bonorino Udaondo". Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

La quimioterapia (QT) constituye una de las opciones de tratamiento en TNE-GEP, particularmente, en situación de enfermedad metastásica. En esta condición, son dos los problemas a considerar: por un lado, el crecimiento tumoral (tanto del tumor primario como de las metástasis) y los síntomas que esto ocasiona, y por otro lado, los síndromes de secreción hormonal asociados a dicha progresión. En estas dos particulares situaciones es donde la quimioterapia sistémica tiene un potencial rol y constituye una de las herramientas terapéuticas a la cual podemos recurrir.

Sin embargo, existen ciertas variables que debemos considerar antes de decidir qué camino terapéutico tomar: si el curso de la enfermedad es indolente o agresivo; la distribución de las metástasis, es decir, si éstas son hepáticas, extra-hepáticas, o ambas; si estamos frente a un tumor funcional o no funcional; la contribución del volumen o carga tumoral y la secreción hormonal a los síntomas; la localización del tumor primario (pancreático vs no pancreático); el grado histológico; el índice de proliferación celular (Ki-67); y el *perfomance status* del paciente, entre otros.

Ante este panorama, debemos entonces considerar diferentes opciones de tratamiento: cirugía, terapias regionales, análogos de somatostatina, interferón, radioisótopos, quimioterapia y ensayos clínicos.

Las cuatro drogas quimioterápicas clásicas utilizadas en el tratamiento sistémico de TNE-GEP han sido históricamente 5-fluorouracilo (5-FU), doxorubicina, dacarbacina (DTIC) y estreptozotocina (STZ), especialmente en tumores de localización pancreática, los cuales muestran una mayor quimiosensibilidad que aquellos localizados en otro sitio del tubo digestivo. Por más de treinta años la combinación estreptozotocina con 5-FU o doxorubicina ha sido el *gold standard* de tratamiento.

Estudios realizados en la década del '80 muestra-

ron altas tasas de respuesta tumoral. En un estudio de Moertel y col, se evaluó la eficacia de tres diferentes esquemas de QT en tumores pancreáticos avanzados: clorozotocina, fluorouracilo + STZ, y doxorubicina + STZ, siendo la respuesta con la tercera combinación de un 69%, aunque los criterios de evaluación de respuesta utilizados en dicho estudio fueron sobre todo clínicos, por ejemplo, por palpación hepática,¹ sin seguir los actuales criterios de evaluación RECIST.

En un estudio fase II/III, 249 pacientes con tumores carcinoides avanzados fueron randomizados a 5-FU-doxorubicina o 5-FU-STZ, utilizando TC/RMN para evaluación de respuesta. La tasa de respuesta fue del 15%, mientras que la mediana de sobrevida fue superior en el segundo grupo (24,3 meses). Los pacientes que presentaron progresión de enfermedad fueron tratados con DTIC como segunda línea, con una tasa de respuesta de sólo 8.2%. Es de destacar que el intestino delgado (ID) y el apéndice fueron los sitios tumorales primarios predominantes.²

En el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* y el *Dana Farber Cancer Institute* se evaluó retrospectivamente la combinación de STZ + doxorubicina en pacientes con TNE pancreáticos. Se incluyeron 16 pacientes por centro, evidenciando una tasa de respuesta del 8%. Una vez más, TC/RMN fueron utilizados para evaluación de respuesta.^{3,4}

Otro estudio, realizado en el *MD Anderson Cancer Center* con la combinación de 5FU + DOX + STZ (FAS) en 84 pacientes, mostró una alentadora respuesta de 39% (según criterios RECIST), con una duración media de respuesta de 9.3 meses, y con un 40% de sobrevida libre de progresión a dos años, en pacientes con TNE pancreáticos avanzados.⁵

Otras drogas que han sido evaluadas en el tratamiento de TNE-GEP incluyen carboplatino,⁶ cisplatino,⁷ ciclofosfamida,⁸ etopósido,⁹ gemcitabine¹⁰ y docetaxel,¹¹ con resultados poco alentadores, tanto

en monodroga como en combinación, con tasas de respuesta de entre 0 y 5%, lo cual demuestra claramente la poca sensibilidad de los tumores carcinoides intestinales a la quimioterapia.

Teniendo en cuenta que la STZ no está disponible en algunos países, como por ejemplo en Argentina, podrían ser utilizados esquemas de QT alternativos. La combinación 5-FU + DTIC + epirubicina fue evaluada en 82 pacientes (21 con enfermedad localmente avanzada y 61 con enfermedad metastásica) con diagnóstico de TNE-GEP avanzados, mostrando una tasa de respuesta de 27,8%. La respuesta bioquímica completa fue del 25,1%. Las toxicidades severas principales fueron neutropenia (grado 3-4, 23%) y alopecia. El seguimiento fue de 60 meses, con un tiempo a la progresión de 21 meses y una sobrevida global que alcanzó los 38 meses.¹²

De manera similar, la combinación oxaliplatino-capecitabine (XELOX) fue testada, en combinación con bevacizumab, en 40 pacientes con TNE-GEP avanzados (13 tumores pobremente diferenciados y 27 tumores bien diferenciados), con progresión a análogos de somatostatina. Los sitios primarios fueron páncreas 15, intestino delgado 8, pulmón 10, otros sitios 8 y sitio primario desconocido 1. La tasa de respuesta fue de 23% en los tumores pobremente diferenciados y 30% en los bien diferenciados. Las respuestas bioquímicas y sintomáticas fueron 20% y 50%, respectivamente.¹³

La temozolamida ofrece un mejor perfil de toxicidad, y resulta una alternativa oral válida al DTIC. En combinación con capecitabine, y conformando un esquema totalmente oral, fue evaluada en 17 pacientes con enfermedad pancreática progresiva (3 gastrinomas, 2 insulinomas, 2 glucagonomas y 10 tumores no funcionantes). Los pacientes fueron evaluados con TAC utilizando criterios RECIST. No se observó progresión de enfermedad en ningún paciente, aunque el seguimiento es relativamente corto (doce meses). Sólo un paciente presentó toxicidad grado 3-4 (trombocitopenia secundaria a capecitabina).¹⁴

En combinación con talidomida, que posee propiedades antiangiogénicas, en 29 pacientes con TNE-GEP avanzados mostró una tasa de respuesta radiológica de 25% (45% en aquellos pacientes con TNE pancreáticos y 7% en carcinoides), con una respuesta bioquímica (cromogranina A) de 40%. La duración media de la respuesta fue de 13.5 meses, con una sobrevida a dos años de 61%.¹⁵ Cabe destacar entre los eventos adversos la linfopenia y la ocu-

rrencia de infecciones oportunistas.

Están siendo estudiadas activamente drogas dirigidas a blancos moleculares para ser incorporadas al arsenal terapéutico en el tratamiento de TNE-GEP. Bevacizumab, sorafenib, sunitinib y everolimus son algunos ejemplos de dicha tendencia.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que actúa como regulador clave de la angiogénesis. Su mecanismo de acción consiste en normalizar la vasculatura tumoral, reduciendo la presión intersticial y permitiendo con ello una mejor llegada de los agentes quimioterápicos al sitio tumoral. Tasas de respuesta de 4% como monoterapia y una mejoría en la sobrevida libre de progresión han sido observadas en un estudio en el cual los pacientes fueron randomizados a bevacizumab o interferón pegilado.¹⁶

En combinación con temozolamida ha mostrado resultados alentadores, deparando un 24% de respuestas en tumores de los islotes pancreáticos. Es de destacar que en el mismo estudio ningún paciente con tumor carcinoides mostró respuesta alguna.¹⁷

El sorafenib es una pequeña molécula que inhibe los dominios de tirosina kinasa de VEGFR-2 y PDGFR- β , siendo una terapia dirigida racional en TNE-GEP.

En un estudio multicéntrico fase II con sorafenib en TNE-GEP metastásicos, 93 pacientes fueron enrolados en dos cohortes: tumores carcinoides (51 pacientes) y de los islotes pancreáticos (42 pacientes). Se administraron dosis de 400 mg dos veces por día. Trece de los 93 pacientes habían recibido quimioterapia previamente.

La respuesta confirmada por RECIST fue de 7% en carcinoides y 17% en tumores de los islotes. Se observó un 65% de sobrevida libre de progresión a los 6 meses. Aún no se cuenta con datos de sobrevida. En dicho estudio se observó una correlación con los valores de Ki-67: ocurrió una mayor tasa de respuesta cuando el Ki-67 era mayor de 2% y ausencia de respuesta cuando el Ki-67 era inferior a dicho valor.¹⁸

El sunitinib es otro inhibidor oral de tirosina kinasa multitarget que inhibe específicamente VEGFR, PDGFR, y c-KIT. Un estudio de fase II con 102 pacientes con TNE-GEP irrecesables mostró un 9% de respuestas parciales (RP) y 82% de enfermedad estable (EE). Nuevamente, una mayor tasa de respuesta fue observada en el grupo de tumores de los islotes pancreáticos.¹⁹

La vía del mTOR, involucrada en el crecimiento celular y la apoptosis, es otro *target* que ha sido tes-

teado en el tratamiento de TNE-GEP. El everolimus (RAD001) es un nuevo inhibidor oral del mTOR y fue evaluado en un estudio de fase II, en 30 pacientes con carcinoides y 30 pacientes con tumores de los islotes pancreáticos. Todos los pacientes recibieron Octreótide LAR más RAD001, observándose 10 RP (17%), 45 EE (75%) y 5 progresiones (8%), con una tendencia a mayor tasa de respuesta en el grupo de tumores de los islotes.²⁰

Los estudios RADIANT I, II y III (RAD001 en tumores neuroendócrinos avanzados) están en curso para evaluar al RAD001 en una mayor población de pacientes.

Se han logrado importantes avances en el tratamiento de los TNE-GEP desde la cirugía en el 1900, a la que luego se fueron sumando la quimioterapia, las terapias regionales, el uso de interferón, los análogos de la somatostatina, los radioisótopos, y finalmente la incorporación más reciente de las terapias dirigidas a blancos moleculares. Sin embargo, resta aún conocer cuál es el mejor régimen y la mejor secuencia de tratamiento, así como una mejor selección de los pacientes para recibir las mejores opciones disponibles.

Junto al desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas, el desafío futuro deberá concentrarse en la búsqueda de factores pronósticos y predictivos clínicos y biológicos que permitan la posibilidad de individualizar las terapias con tratamientos "a medida", aumentando la eficacia y disminuyendo la toxicidad y los costos.

Referencias

1. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519-523.
2. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, et al. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005;23:4897-4904.
3. Cheng PN, Saltz LB. Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer* 1999;86:944-948.
4. McCollum AD, Kulke MH, Ryan DP, Clark JW, Shulman LN, Mayer RJ, Bartel S & Fuchs CS. Lack of efficacy of streptozocin and doxorubicin in patients with advanced pancreatic endocrine tumors. *Am J Clin Oncol* 2004;27:485-488.
5. Kouvaraki M, Ajani J, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004;22:4762-4771.
6. Saltz L, Lauwers G, Wiseberg J, et al. A phase II trial of carboplatin in patients with advanced APUD tumors. *Cancer* 1993;15:619-622.
7. Moertel CG, Rubin J, O'Connell MJ. Phase II study of cisplatin therapy in patients with metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:1459-1460.
8. Moertel CG, O'Connell MJ, Reitemeier RJ, et al. Evaluation of combined cyclophosphamide and methotrexate therapy in the treatment of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Treat Rep* 1984;68:665-667.
9. Kelsen D, Fiore J, Heelan R, et al. A phase II trial of etoposide in APUD tumors. *Cancer Treat Rep* 1987;71:305-307.
10. Kulke MH, Kim H, Clark JW, Enzinger PC, Lynch TJ, Morgan JA, Vincitore M, Michelini A & Fuchs CS. A phase II trial of gemcitabine for metastatic neuro-endocrine tumors. *Cancer* 2004;101:934-939.
11. Kulke MH, Kim H, Stuart K, Clark JW, et al. A phase II study of docetaxel in patients with metastatic carcinoid tumors. *Cancer Investigation* 2004;22:353-359.
12. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, et al. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1998;83:372-378.
13. Kunz P, Kuo T, Kaiser H. L, et al. A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab for metastatic or unresectable neuroendocrine tumors: Preliminary results. *J Clin Oncol* 2008;26:(suppl): A15502.
14. Strosberg J, Choi J, Gardner N, et al. First-line treatment of metastatic pancreatic endocrine carcinomas with capecitabine and temozolomide. *J Clin Oncol* 2008; 26: (suppl): A4612.
15. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:401-406.
16. Yao J, Ng C, Hoff P, et al. Improved progression free survival (PFS), and rapid, sustained decrease in tumor perfusion among patients with advanced carcinoid treated with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl): A4007.
17. Kulke MH, Stuart K, Earle CC, et al. A phase II study of temozolomide and bevacizumab in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:4044.
18. Hobday T, Rubin J, Holen K, et al. MC044h, a phase II trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic neuroendocrine tumors (NET): A Phase II Consortium (P2C) study. *J Clin Oncol* 2007; 25, (Suppl): A4504.
19. Kulke M, Lenz H. J, Meropol N, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:3403-3410.
20. Yao J, Phan A, Chang D. Z, et al. Phase II study of RAD001 (everolimus) and depot octreotide (sandostatin LAR) in advanced low grade neuroendocrine carcinoma (LGNET). *J Clin Oncol*, 2007; 25 (Suppl): 2007: 4503.