



**Tratamiento oncológico de los tumores neuroendocrinos pancreáticos
(Oncological treatment of pancreatic neuroendocrine tumors)**

María Belén Fuentes

Coordinador docente postgrado Medicina Oncológica IOLR, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela

Recibido: 1 de agosto 2022

Aceptado: 1 de septiembre 2022

RESUMEN

El tratamiento médico de los tumores neuroendocrinos pancreáticos (Pan-NENs) es todo un desafío, y las decisiones de tratamiento deben ser realizadas en conjunto por el equipo multidisciplinario e individualizadas. Para enfermedad avanzada, el conocimiento de los síntomas funcionales o de los derivados de la proliferación celular son claves para diseñar el mismo. El objetivo de esta revisión es describir cada una de las opciones de terapéuticas con los niveles de evidencia y grado de recomendación de la Sociedad Europea de Medicina oncológica (ESMO).

Palabras claves: Neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas, GEP-NENs, GEP-NET, Pan-NENs, SI-NET, tratamiento, análogos de la somatostatina, telotristat, everolimus, sunitinib

ABSTRACT

The medical treatment of neuroendocrine pancreatic tumors (Pan-NENs) is a challenge, and the decisions should be realized for multidisciplinary team. For advance disease, the knowledge of the symptoms regarding to the function or the proliferation is a key code to design the better therapeutic options for the patients. The end point of this review is describe the medical options with european society medical oncology (ESMO) leves of evidence and recommendation grades.

Keywords: Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs, GEP-NET, Pan-NENs, SI-NET, treatment, somatostatin analogs, telotristat, everolimus, sunitinib.

Autor de correspondencia: María Belén Fuentes, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela, correo electrónico: mariabelen.fuentes@gmail.com

INTRODUCCIÓN



Las neoplasias neuroendocrinas (NEN) surgen del sistema celular neuroendocrino difuso y pueden ocurrir en muchos sitios de enfermedad diferentes. Con mayor frecuencia, estas neoplasias ocurren en el sistema digestivo, seguido por el pulmón. El término NEN abarca los tumores neuroendocrinos bien diferenciados (NET) y los carcinomas neuroendocrinos (NIC) mal diferenciados. Los NIC representan solo el 10% al 20% de todos los NENs. El enfoque principal de estas guías se centra en los NEN pancreáticos (Pan-NENs), ya que estos son los NEN más prevalentes en etapas avanzadas de la enfermedad. En general, el manejo de otros NENs gastrointestinales sigue los mismos principios que en los SI- o Pan-NENs teniendo en cuenta las características clave de los NENs como la actividad proliferativa, la expresión del receptor de somatostatina (SSTR), la tasa de crecimiento tumoral y extensión de la enfermedad.

TRATAMIENTO MEDICO DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS TERAPIA ADYUVANTE

No hay datos que apoyen el tratamiento adyuvante en NET G1/G2, ya que faltan datos de ensayos clínicos aleatorios prospectivos (ECA). Sin embargo, en neNs agresivos (NEC G3), se puede considerar la terapia adyuvante con quimioterapia a base de platino [V, C]. Se justifican ensayos clínicos prospectivos para validar esta indicación.

TERAPIA SISTÉMICA

El objetivo de la terapia sistémica es controlar los síntomas clínicos asociados al tumor y el crecimiento tumoral.

TRATAMIENTO PARA EL CONTROL DE LOS SÍNTOMAS.

El uso de análogos de somatostatina (octreotide, lanreotide) es una terapia estándar de primera línea en los NET funcionales (1). La mejoría de la fiebre y la diarrea se logra en el 70% a 80% de los pacientes mediante el uso de formulaciones de liberación lenta.

En general, son bien tolerados, excepto por los efectos secundarios gastrointestinales en su mayoría transitorios (diarrea, malestar abdominal, flatulencia, náuseas). En caso de enfermedad radiológica estable o crecimiento lento y empeoramiento de la sintomatología, es una práctica común aumentar la dosis [octreotide de liberación de acción prolongada (LAR) 30 mg intramuscular (i.m.) una vez cada 4 semanas, lanreotide autogel (AG) 120 mg subcutáneo (s.c.) c 4s] acortando la inyección a un intervalo de 3 o incluso 2 semanas (2), aunque faltan datos prospectivos suficientes que respalden este enfoque. Es una opción el rescate subcutáneo (3).

Las inyecciones de octreotide se usan alternativamente, particularmente en casos de aumento intermitente de los síntomas (4). Además, el interferón alfa (IFN- α) está aprobado para el control de los síntomas (3 a 5 millones de UI s.c. tres veces por semana) con un efecto similar en comparación con los análogos, pero generalmente se usa en segunda línea como complemento al tratamiento de los análogos de somatostatina en pacientes con síndrome refractario, debido a su toxicidad menos favorable (fatiga, pérdida de peso y, más raramente, depresión) (5).

Etilo de Telotristat es un inhibidor oral del triptófano hidroxilasa que limita la velocidad de síntesis enzimática de serotonina y que tiene en teoría mejorar el número de deposiciones,



como lo demuestra el estudio fase III (TELESTAR) con 135 pacientes con diarrea refractaria (4 o más deposiciones diarias) comparado con placebo. La respuesta duradera (definida como 30% de mejora en las deposiciones para >50% del estudio básico de 12 semanas) ocurrió en 44% y 42% de los pacientes tratados con 250 mg o 500 mg tres veces al día (t.i.d.), respectivamente (6). Un segundo ensayo controlado con placebo (TELE-CAST) que incluye pacientes con movimientos intestinales menos frecuentes apoya la eficacia y la buena tolerabilidad del etilo de telotristat.

Los efectos adversos de telotristat incluyen elevaciones leves de las enzimas hepáticas. Se observaron eventos relacionados con la depresión y náuseas en dosis más altas (7). Pacientes con respuesta duradera mostraron mejoras significativas en la calidad de vida global, así como náuseas, dolor, diarrea y otros síntomas gastrointestinales (8). Telotristat etilo (250 mg t.i.d.) está aprobado para el tratamiento de la diarrea asociada con síndrome carcinoide en pacientes controlados de forma ineficiente con análogos de somatostatina y puede recomendarse para esta indicación como tratamiento complementario.

Otras opciones de tratamiento para los síntomas no controlados incluyen everolimus, particularmente en el insulinooma metastásico, pero también el síndrome carcinoide refractario con enfermedad progresiva, aunque no está aprobado en esta indicación ni por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ni por la Asociación de Alimentos y Medicamentos (FDA).

El diazóxido es de valor en el insulinooma metastásico, ya que inhibe la secreción de insulina por las células tumorales. Debe utilizarse bajo vigilancia para detectar el riesgo de empeoramiento de la hipoglucemia. En el síndrome de Zollinger-Ellison no controlado, se pueden usar análogos de somatostatina (9). Estos últimos son un estándar de atención en pacientes con otros Pan-NET funcionales como VIP de glucagón y otros compuestos bioactivos.

PrRT es un tratamiento eficaz para el control de los síntomas en Pan-NET funcionales refractarios a los análogos (10).

TRATAMIENTO ANTIPROLIFERATIVO

Los biomarcadores predictivos para la selección de la terapia no tienen suficiente evidencia para hacer una recomendación. La elección del tratamiento antiproliferativo se basa en las características patológicas y clínicas, la extensión tumoral, el comportamiento del crecimiento y las imágenes. Además, el uso secuencial de fármacos se ve afectado por el nivel de evidencia de la actividad farmacológica, las comorbilidades de los pacientes y la accesibilidad a los fármacos en diferentes países.

Las opciones de tratamiento médico antiproliferativo incluyen medicamentos dirigidos y quimioterapia sistémica. Los análogos de somatostatina y el IFN- α (también llamado bioterapia) son los medicamentos dirigidos más antiguos utilizados en los NET, aunque los nuevos fármacos dirigidos, como el inhibidor de la rapamicina en mamíferos everolimus (mTOR) y el inhibidor múltiple de la tirosina cinasa (TKI) sunitinib, se han introducido más recientemente en el tratamiento de los NET. Ninguna de las opciones de tratamiento disponibles proporciona una cura, sino más bien una estabilización de la enfermedad con una



duración variable, dependiendo de diferentes factores pronósticos, incluido el grado, la extensión del tumor y la pendiente de progresión.

ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA

Son una terapia antiproliferativa establecida en geP-NET metastásicos, basada en dos ensayos controlados con placebo. Con mayor frecuencia, se utilizan en el tratamiento de primera línea, en función de su actividad modesta y de los entornos en los que han sido utilizados. Las tasas de respuesta general son bajas (<5%). El estudio PROMID mostró una prolongación del tiempo hasta la progresión tumoral en los NET metastásicos agudos avanzados del intestino medio sin tratamiento previo (principalmente G1 y con baja carga tumoral) en 8,3 meses; TTP con octreotide LAR 30 mg fue de 14,3 meses y 6 meses con placebo (11).

El estudio CLARINET demostró eficacia no sólo en el intestino medio, sino también en Pan-NET y NET con alta carga tumoral hepática (>25%), y NET G2 con un Ki-67 del 10%. La mayoría de los pacientes (96%) tenían una enfermedad estable al inicio del estudio. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) no se alcanzó con lanreotide (>27 meses) y fue de 18 meses en el grupo de placebo (12).

El estudio de extensión CLARINET también mostró eficacia en pacientes con enfermedad progresiva con NET enteropancreáticas (13). Existe una muy buena tolerabilidad a largo plazo de ambas drogas. Se pueden recomendar (1,11,12) para el control del crecimiento tumoral en GI avanzados positivos para SSTR y Pan-NET de crecimiento lento hasta un Ki-67 del 10% [European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1 puntuación: 3] para lanreotide y [ESMO- MCBS v1.1 puntuación: 2] para octreotide.

Los análogos también pueden ser recomendados en pacientes con estado desconocido o enfermedad progresiva estable. La carga tumoral puede afectar al inicio del tratamiento. El estado positivo de SSTR generalmente es necesario, pero no es predictivo de la respuesta, y las imágenes de SSTR, particularmente SRS, pueden pasar por alto lesiones pequeñas de <1 cm de tamaño.

Desde el sistema operativo falta beneficio en ambos ensayos (los datos del CLARINET OS son aún prematuros), probablemente debido a las altas tasas de eventos adversos y los pacientes con comportamiento tumoral indolente pueden tener una enfermedad estable durante mucho tiempo, se puede aplicar una estrategia de observación y espera, particularmente en pacientes con NET G1 y/o baja carga tumoral (<10% de carga tumoral hepática y ausencia de e y enfermedad estable. Un enfoque de observación y espera se aplica con menos frecuencia en pan-NET avanzados, la mayoría de la enfermedad extra abdominal) pacientes tienen NET G2 en lugar de NET G1 (13-16).

EVEROLIMUS.

Se ha estudiado ampliamente a una dosis de 10 mg / día en varios subtipos de NENs y ha mostrado actividad en NETs pan-, GI y pulmonares. Los ORR son bajos (<10%) con everolimus. Tres estudios prospectivos demuestran una alta tasa de control de la enfermedad con everolimus en Pan-NETs. La mediana de SLP varía de 9,7 meses en pacientes muy



pretratados (estudio RADIANT-1) a 16,6 meses en pacientes con pocas terapias previas (17-18).

El ensayo de registro (estudio RADIANT-3) con 410 pacientes (incluido el 40% de pacientes sin tratamiento previo) mostró una prolongación de la SLP en 6,4 meses en los Pan-NET progresivos avanzados; la mediana de SLP fue de 11 meses con everolimus y de 4,6 meses con placebo (19). Hubo una tendencia hacia el beneficio. Everolimus se recomienda en Pan-NET G1/G2 progresivo con o sin quimioterapia previa [Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 3]. La adición de pasireotide a everolimus no proporcionó un beneficio más duradero en comparación con everolimus solo en los Pan-NET progresivos (estudio COOPERATE-2) (18); por lo tanto, la terapia combinada de análogos de la somatostatina y everolimus no se recomienda (19-20).

Las excepciones pueden ser Pan-NET en funcionamiento. El posicionamiento de everolimus en el algoritmo de tratamiento para Pan-NET progresivos se estudia más a fondo en comparación con PRRT (COMPETE) y quimioterapia basada en estrepto-zotocina (STZ) (SEQTOR) y en ensayos clínicos en curso (NCT03049189, NCT02246127).

La eficacia de everolimus en NETs NF-GI avanzadas con mal pronóstico ha sido demostrada por el RADIANT-4 (21). En este ensayo, se incluyeron 302 pacientes con NET GI y pulmón. La mediana de SLP fue de 11 meses con everolimus y de 3,9 meses con placebo [cociente de riesgos instantáneos [CRI] 0,48]. Hubo un beneficio en términos de prolongación de la SLP en el subgrupo GI [HR 0,56 (0,37-0,8)] y el subgrupo NET pulmonar [HR 0,5 (0,28-0,88)], y everolimus está aprobado por la EMA para NF-GI y NETs pulmonares. Everolimus debe utilizarse en pacientes con NET GI claramente progresivas [ESMO-MCBS v1.1 puntuación: 3]. Se recomienda el uso de everolimus después de PRRT en SI-NET, cuando PRRT está disponible (22-24).

El uso de everolimus es menos claro en pacientes con NET (carcinoides) avanzados asociados con síndrome carcinoide. Aunque se había demostrado una prolongación de la SLP con everolimus en combinación con octreotide en comparación con placebo y octreotide, el resultado no fue estadísticamente significativo (por lectura central) y everolimus no está registrado para pacientes con NET funcionales (25). Sin embargo, se han notificado efectos clínicamente beneficiosos en los pacientes con síndromes carcinoides, aunque debe usarse con precaución, si se considera para pacientes con este diagnóstico (26).

Los efectos secundarios más frecuentes y relevantes incluyeron estomatitis (>60%), diarrea (30%), fatiga (30%), infecciones (20% a 29%), neumonitis (12% a 16%) e hiperglucemia (10% a 13%).

En todos los ensayos aleatorizados de everolimus, los eventos adversos relacionados con el fármaco fueron en su mayoría manejables. Sin embargo, alrededor del 60% requirió reducción de la dosis o interrupción del tratamiento (19,21,25). Pueden ocurrir efectos secundarios potencialmente mortales en pacientes individuales (por ejemplo, infecciones graves, sepsis, eventos trombo-embólicos) que requieren una educación integral y seguimiento estrecho mientras los pacientes estén en tratamiento con everolimus.



No hay datos que apoyen el uso de everolimus en los NIC. Sin embargo, pequeños datos retrospectivos indican algún valor en Pan-NET G3 (24). Se están llevando a cabo ensayos prospectivos de fase II para evaluar la actividad de everolimus en NET G3 y NIC (NCT02113800, NCT02248012).

SUNITINIB

Es el único TKI múltiple que está aprobado por la EMA en Pan-NET [Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 3]. En un ensayo aleatorizado, sunitinib (37,5 mg/día) se comparó con placebo en 171 pacientes con Pan-NET no resecables avanzados. Se observó una SLP significativamente más larga (11,4 frente a 5,5 meses) a favor de sunitinib (28). La tasa de respuesta global fue <10%; pero hubo una tendencia hacia un beneficio en supervivencia global con sunitinib (29). Si bien el tratamiento se asoció con efectos secundarios modestos, no hubo mejoría significativa en múltiples aspectos de la calidad de vida, sino un empeoramiento de la diarrea con sunitinib versus placebo (30). Los efectos secundarios más frecuentes incluyeron diarrea (59%), náuseas (45%), astenia (34%), vómitos (34%) y fatiga (32%). Otros efectos secundarios incluyen hipertensión (26%), linfopenia (26%) y cambios en la pigmentación del cabello (29%). Resultados de un ensayo de fase IV que considera la eficacia y seguridad de sunitinib en pacientes con Pan-NET avanzados y bien diferenciados que no habían recibido tratamiento previo o que habían sido tratados previamente con otros fármacos (31).

Sunitinib se recomienda en el tratamiento de pan-NET progresivos avanzados (32). El medicamento no tiene indicación en Pan-NECs debido a la falta de datos. Un pequeño estudio fase II en pacientes con NET G3 y NEC (33), obtuvo resultados que, aunque prometedores deben validarse en un estudio más amplio.

La secuencia adecuada de los fármacos dirigidos sigue sin estar clara y depende principalmente de factores individuales del paciente, incluidas las comorbilidades y los efectos secundarios de los fármacos dirigidos. No hay datos que apoyen el uso de TKI fuera de los ensayos clínicos en los NET gastrointestinales. Sin embargo, datos recientes de un ensayo fase III controlado con placebo (SANET-ep) indicaron actividad de surufatinib en extra-Pan-NETs, donde prolongó la SLP en 5,4 meses en comparación con placebo en pacientes de mal pronóstico (>80% NET G2, los sitios primarios más frecuentes incluyen el recto y el pulmón) (34). Ensayos controlados aleatorizados están Ongoing, y proporcionarán más datos sobre los inhibidores de tirosina cinasa en el futuro.

QUIMIOTERAPIA

Se recomienda el uso de quimioterapia sistémica en Pan-NET avanzados y en NEN G3 de cualquier sitio. Los resultados para NETs no pancreáticos avanzados bien diferenciados del tracto GI son pobres; en una revisión sistémica de pacientes con NETs GI G1/G2 localmente avanzados o metastásicos bien diferenciados, la tasa de respuesta global fue del 11,5% (rango 5,8% a 17,2%) (35-37); por lo tanto, la quimioterapia no puede recomendarse en este contexto. Se sugiere hacer una preselección de pacientes con mayor probabilidad de respuesta (por ejemplo, ki-67 más alto en el rango de 15% al 20%) ya que podría estar asociado con algún beneficio.



Adicionalmente, está indicada en pacientes con enfermedad no-resecable y/u otras metástasis a distancia de G1/G2 Pan-NETs. La combinación de STZ y 5-fluorouracilo(5-FU) produce una tasa de respuesta global entre el 35% y 40%. Regímenes basados en STZ deben ser considerados en enfermedad voluminosa sin evidencia de progresión (38). Otros ensayos retrospectivos con temozolomida demuestra que es activa en Pan-NETs, sola o combinada con capecitabina (39).

En casos de metástasis hepática y/u otras metástasis a distancia de NEC G3 de células pequeñas o grandes de alto grado, se recomienda el uso de cisplatino / etopósido o carboplatino / etopósido. Aunque las tasas de respuesta pueden ser altas (30% a 67%), la mediana de supervivencia global es muy limitada (11 a 19 meses). El inicio temprano del tratamiento es crucial para el resultado. No hay una segunda línea establecida para los NIC mal diferenciados, pero los estudios retrospectivos de centros individuales indican cierta eficacia de temozolamida sola o en combinación con capecitabina y bevacizumab, de 5-FU por vía intravenosa o capecitabina por vía oral, combinado con oxaliplatino o irinotecán (39,40).

La tasa de respuesta global de la quimioterapia a base de cisplatino en NET G3 (en general, Ki-67 es <55%) es mucho más bajo que en NEC y no se recomienda cisplatino / etopósido. Se pueden considerar otras opciones que incluyen temozolamida, medicamentos dirigidos, PRRT en casos seleccionados y quimioterapia basado en STZ en el caso de Pan-NET (41).

PRRT

La PRRT es una opción terapéutica en NET progresivos SSTR-positivas con expresión homogénea de SSTR (todas las lesiones NET son positivas) evaluados por imágenes SSTR (9,11). Los dos péptidos más utilizados para PRRT son DOTATOC y DOTATATE.

¹⁷⁷El Lutecio es individualmente preferido a itrio-90 (⁹⁰Y) marcado SSA debido a su toxicidad renal mucho menor y la posibilidad de llevar a cabo la gammagrafía y, por lo tanto, Dosimetría.

La PRRT también se puede considerar en líneas de terapia adicionales. Varios ensayos de fase II y estudios observacionales que reclutaron a más de 1000 pacientes informaron tasas de respuesta generales que oscilaron entre el 4% y el 39% en pacientes con NET funcionales y NF-SSTR positivos, incluidos los NET del páncreas o el tracto gastrointestinal fuera de la región del intestino medio (8).

Lu-DOTATATE ha sido aprobado la EMA y la FDA, no solo en pacientes con NET del intestino medio [Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 4] pero también en pacientes con Pan-NET [Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 4]. Por lo tanto, los resultados de los ECA con PRRT en Pan-NET y los agentes moleculares dirigidos, como everolimus o sunitinib, y la quimioterapia sistémica pueden ser, por lo tanto, las opciones de tratamiento preferidas, y la PRRT después del fracaso de estas terapias aprobadas. Sin embargo, se considera que la PRRT debe considerarse antes en el algoritmo de tratamiento para los Pan-NET SSTR positivos (42-44).

Los datos publicados sobre los resultados de PRRT en NEN G3 de aproximadamente 280 pacientes en cuatro estudios retrospectivos con un número de pacientes que oscilan entre 28



y 149 con Ki-67 >20% apoyan la consideración terapéutica de PRRT también en este grupo de pacientes (45).

Los resultados globales muestran tasas de control de la enfermedad entre el 30% y el 80%, la SLP 9 y 23 meses y la SG 19 y 53 meses. Los resultados fueron significativamente mejores en los pacientes con un Ki-67 <55% en comparación con aquellos con valores más altos de Ki-67 (hay menos pacientes con un Ki-67 >55%).

En pacientes con un Ki-67 de >35%, la SLPm fue de 6,8 meses en subgrupos de pacientes con Ki-67 >55%, el SLPm fue de 6 meses, 4 meses y 4 meses, respectivamente desde los diferentes estudios. Se pueden considerar PRRT en pacientes con NET G3. Sin embargo, los pacientes deben seleccionarse cuidadosamente y se justifican ensayos prospectivos para establecer aún más qué pacientes con NEN G3 podrían beneficiarse más de PRRT. El ensayo NETTER-2 se ha iniciado recientemente para abordar este problema (NCT03972488).

El tratamiento con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE se considera en general seguro, sin embargo, hasta el 3% a 4% de los pacientes pueden desarrollar toxicidad irreversible de la médula ósea como leucemia o displasia de la médula ósea. La toxicidad renal leve grado 1/2 se ha reportado a largo plazo en el 30% de los pacientes.

MEDICINA PERSONALIZADA

En ausencia de marcadores predictivos fidedignos y escasez de ensayos aleatorizados comparativos, la selección del tratamiento sistémico debe basarse en una decisión interdisciplinaria de la junta de tumores en centros experimentados, incluidos expertos familiarizados con la enfermedad. Los marcadores moleculares pronósticos recientemente identificados pueden tener un impacto en las estrategias terapéuticas en el futuro si se validan en ensayos prospectivos. Un metanálisis reciente identificó un biomarcador genómico NET mRNA (NETest) con una precisión diagnóstica del 95% a 96%. Este marcador parece tener un valor predictivo para la respuesta y el logro de la cirugía completa (46).

RECOMENDACIONES FINALES

- La terapia adyuvante no está indicada en NET G1/G2. Sin embargo, en tumores agresivos NENs (NEC G3), la quimioterapia basada en platino puede ser una opción.
- La terapia sistémica deber ser administrada para el control de los síntomas y el crecimiento asociado al tumor.
- El uso de análogos de somatostatina es estándar en primera línea en pacientes con síndrome carcinoide y alguno raro funcional Pan-NETs (Ej. VIPoma, glucagonoma).
- En pacientes con diarrea refractaria relacionada con síndrome carcinoide el etilo de telotristat se puede recomendar como un tratamiento complementario a los análogos de somatostatina.
- El aumento de la dosis de los análogos es un enfoque alternativo para mejorar síntomas en síndrome carcinoide refractario, así como el uso de IFN-a, aunque eso es menos tolerado.
- En la enfermedad progresiva, la PRRT puede tener un valor de alto impacto en el control de la diarrea en pacientes con síndrome carcinoide [II, B]. La crisis hormonal puede ocurrir poco después de la PRRT por lo cual seguimiento estrecho y entrenamiento del paciente.



- La elección del tratamiento anti-proliferativo debe ser basado en los hallazgos patológicos, clínicos y SSTR imagenológicos.
- Se puede seguir una estrategia de observación y espera en los pacientes con bajo Ki-67 (<2%), baja carga tumoral y enfermedad estable, preferiblemente en SI-NET con pronóstico a largo plazo favorable.
- Los análogos de somatostatina son recomendados como terapia de primera línea para tumores avanzados de crecimiento lento SSTR positivo y Pan-NETs con Ki-67 mayor al 10% [Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 3] para lanreotide y [Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 2] para octreotide. El estado positivo de SSTR generalmente se requiere, pero no es predictivo de la respuesta.
- IFN- α se considera como terapia antiproliferativa, si se han explotado otras opciones de tratamiento o no son factibles (por ejemplo, SSTR negativo en imágenes funcionales), particularmente en los NET del intestino medio, donde hay menos opciones de terapia en comparación con los Pan-NET.
- Everolimus está aprobado por la EMA para Pan-NET G1 progresivo/ G2 con o sin quimioterapia previa, para NF-GI y NETs pulmonares [ESMO-MCBS v1.1 puntuación: 3]. Adicionalmente everolimus tiene indicación en segunda línea.
- Sunitinib es una de las opciones de tratamiento aprobadas por la EMA en enfermedad avanzada o progresiva Pan-NETs [ESMO-MCBS v1.1 puntuación: 3].
- El uso de la quimioterapia se recomienda en Pan-NETs avanzados y en NEN G3 de cualquier sitio.
- En ausencia de biomarcadores predictivos y escasez de ensayos clínicos aleatorizados comparativos, la selección del tratamiento en la enfermedad avanzada a menudo se basa en decisiones individualizadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31: 169-188.
2. Broder MS, Beenhouwer D, Strosberg JR, et al. Gastrointestinal neuroendocrine tumors treated with high dose Octeotride-LAR: a systematic literature review. *World J Gastroenterol* 2015;21:1945-1955.
3. Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B, et al. Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:5075-5086.
4. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. *Digestion* 2000;62(Suppl 1):92-97.
5. Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome *J Clin Oncol* 2017;35:14y23.
6. Pavel M, Gross DJ, Benavent M, et al. Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELESCAT phase 3 trial. *Endocr Relat Cancer* 2018;25:309-322.
7. Cella D, Beaumont JL, Hudgens S, et al. Relationship between symptoms and health-related quality-of-life benefits in patients with carcinoid syndrome: Post hoc analyses from TELESTAR. *Clin Ther* 2018;40:2006-2020.
8. Bushnell Jr DL, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octeotride. *J Clin Oncol* 2010;28: 1652-1659.



9. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. Health-related quality of life in patients with progressive midgut neuroendocrine tumors treated with (177)Lu-Dotatate in the phase III NETTER-1 trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2578-2584.
10. Ito T, Lee L, Jensen RT. Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes: recent advances and controversies. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:2191-2205.
11. Zandee WT, Brabander T, Blazevic A, et al. Symptomatic and radiological response to 177Lu-DOTATATE for the pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1336e1344.
12. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo- controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-4663.
13. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224-233.
14. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Anti-tumor effects of Lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocr Relat Cancer* 2016;23:191-199.
15. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PROMID): Results of long- term survival. *Neuroendocrinology* 2017;104:26-32.
16. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, et al. Phase III prospective randomized comparison trial of depot octreotide plus interferon alfa-2b versus depot octreotide plus bevacizumab in patients with advanced carcinoid tumors: SWOG S0518. *J Clin Oncol* 2017;35:1695-1703.
17. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010;28:69-76.
18. Kulke MH, Ruzsniowski P, Van Cutsem E, et al. A randomized, open-label, phase 2 study of everolimus in combination with pasireotide LAR or everolimus alone in advanced well-differentiated, progressive pancreatic neuroendocrine tumors: COOPERATE-2 trial. *Ann Oncol* 2017;28:1309-1315.
19. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-523.
20. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, et al. Everolimus for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: overall survival and circulating biomarkers from randomized, phase III RADIANT-3 study. *J Clin Oncol* 2016;34:3906-3913.
21. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced nonfunctional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo- controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387:968-977.
22. Singh S, Carnaghi C, Buzzoni R, et al. Everolimus in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2018;106:211-220.
23. Pavel ME, Singh S, Strosberg JR, et al. Health-related quality of life for everolimus versus placebo in patients with advanced, non-functional, well differentiated gastrointestinal or lung neuroendocrine tumours (RADIANT-4): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1411-1422.



24. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:2005-2012.
25. Pavel ME, Baudin E, Oberg KE, et al. Efficacy of everolimus plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors and carcinoid syndrome: final overall survival from the randomized, placebo-controlled, phase 3 trial RADIANT-2 study. *Ann Oncol* 2017;28:1569-1575.
26. Ema. Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/a-finitor-epar-product-information_en.pdf. Accessed November 29, 2019.
27. Panzuto F, Rinzivillo M, Spada F, et al. Everolimus in pancreatic neuroendocrine carcinomas G3. *Pancreas* 2017;46:302-305.
28. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364: 501-513.
29. Faivre S, Niccoli P, Castellano D, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Ann Oncol* 2017;28:339-343.
30. Vinik A, Bottomley A, Korytowsky B, et al. Patient-reported outcomes and quality of life with sunitinib versus placebo for pancreatic neuroendocrine tumors: results from international phase III trial. *Target Oncol* 2016;11:815-824.
31. Ema. Available at https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136193/anx_136193_en.pdf. Accessed November 29, 2019.
32. Raymond E, Kulke MH, Qin S, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2018;107:237-245.
33. Pellat A, Dreyer C, Couffignal C, et al. Clinical and biomarker evaluations of sunitinib in patients with Grade 3 digestive neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2018;107:24-31.
34. Xu J, Shen L, Zhou Z, et al. Efficacy and safety of surufatinib in patients with well-differentiated advanced extrapancreatic neuroendocrine tumors (NETs): Results from the randomized phase III study (SANET-ep). *Ann Oncol* 2019; 30:v851-v934.
35. Lamarca A, Elliott E, Barriuso J, et al. Chemotherapy for advanced non-pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract, a systematic review and meta-analysis: A lost cause? *Cáncer Tratar Rev*. 2016;44:26-41.
36. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluoracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519-523.
37. Clewemar Antonodimitrakis P, Sundin A, Wassberg C, et al. Streptozocin and 5-fluoracil for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors: Efficacy, prognostic factors and toxicity. *Neuroendocrinology* 2016;103:345-353.
38. Dilz LM, Denecke T, Steffen IG, et al. Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2015;51:1253-1262.
39. Cives M, Ghayouri M, Morse B, et al. Analysis of potential response predictors to capecitabine/temozolomide in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer de Endocr Relat*. 2016;23:759-767.



40. Kunz PL, Catalano PJ, Nimeiri HS, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours: a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211). *J Clin Oncol* 2015; 33:TPS4145.
41. Walter T, van Brakel B, Vercherat C, et al. O6-Methylguanine-DNA methyltransferase status in neuroendocrine tumours: prognostic relevance and association with response to alkylating agents. *Br J Cancer* 2015;112:523-531.
42. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, et al. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 2014;120:2814-2023.
43. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2016;103:186-194.
44. Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK, et al. ENETS Consensus recommendations for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology* 2017;105:310- 319.
45. Ema. Available in https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lutatherapepar-summary-public_en.pdf. Accessed November 29, 2019.
46. Oberg K, Califano A, Strosberg JR, et al. A meta-analysis of the accuracy of a neuroendocrine tumor mRNA genomic biomarker (NETest) in blood. *Ann Oncol* 2020;31:202-212.