

**Guía clínica
de diagnóstico
y tratamiento
de tumores
neuroendocrinos**

© 2011 OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid

Edición y diseño:

YOU & US, S.A. 2011
Ronda de Valdecarrizo, 41 A, 2.ª planta
Tel.: 91 804 63 33 - www.youandussa.com
Tres Cantos. 28760 Madrid

Diseño de portada y diagramación:

Equipo de Diseño YOU & US, S.A.

ISBN: 978-84-694-1916-8

DL:

PARTICIPANTES

Coordinadores de la guía:

Dra. Nuria Rodríguez Salas

Servicio de Ontología Médica. Hospital Infanta Leonor, Madrid

Dr. Daniel Castellano Gauna

Servicio de Ontología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Autores:

Dra. Isabel Fernández-Rañada Shaw

Servicio de Ontología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara

Dra. María Garrido Arévalo

Servicio de Ontología Médica. Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés AN, Madrid

Dr. Ignacio Juez Martel

Servicio de OncoHematología. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

Dr. Diego Malón Giménez

Servicio de Oncología Médica. Hospital del Henares, Madrid

Dr. José Ignacio Martín Valadés

Servicio de Oncología Médica. Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Dr. Javier Medina Martínez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de la Salud, Toledo

Dra. Clara Olier Gárate

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid

Dra. Nuria Rodríguez Salas

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid

Dr. Juan Sepúlveda Sánchez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Coordinadora científica de las guías OncoSur:

Dra. Cristina Grávalos Castro

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Coordinadora técnica de las guías OncoSur:

María Eugenia López Muñoz

Licenciada en Sociología y en Ciencias del Trabajo

ÍNDICE

1. EPIDEMIOLOGÍA.....	1
2. CLÍNICA.....	11
2.1.1. Tumores carcinoides sin sintomatología sistémica.....	12
2.1.2. Tumores carcinoides con sintomatología sistémica.....	14
2.1.3. Tumores endocrinos pancreáticos.....	16
2.1.4. Síndromes hereditarios.....	22
3. DIAGNÓSTICO.....	25
3.1. Histología y estadio.....	25
3.2. Marcadores bioquímicos.....	30
3.3. Diagnóstico por la imagen de los tumores neuroendocrinos.....	35
3.4. Métodos de imagen.....	35
3.4.1. Ecografía.....	35
3.4.2. Tomografía axial computerizada (TAC).....	36
3.4.3. Resonancia magnética nuclear (RMN).....	36
3.5. Métodos de imagen por radionúclidos: octreoscán.....	37
3.6. Tomografía por emisión de positrones (PET).....	37
3.7. Diagnóstico del tumor primario.....	38
3.8. Enfermedad metastásica.....	38
4. TRATAMIENTO.....	41
4.1. Introducción.....	41
4.2. Tratamiento local: cirugía.....	41
4.2.1. TNE bronquiales y tímicos.....	42
4.2.2. TNE gástricos.....	42
4.2.3. TNE pancreáticos.....	43
4.2.4. TNE intestinales.....	44
4.3. Tratamiento de metástasis hepáticas.....	44
4.3.1. Resección.....	45

4.4. Trasplante hepático ortotópico.....	47
4.4.1. Embolización hepática.....	47
4.4.2. Radiofrecuencia y criablación.....	48
4.4.3. Radioembolización.....	48
4.5. Tratamiento sistémico: quimioterapia.....	48
4.5.1. TNE pancreáticos.....	49
4.5.2. TNE bronquial.....	50
4.5.3. TNE indiferenciado.....	51
4.6. Tratamiento con análogos de somatostatina: control de síntomas.....	51
4.7. Tratamiento sistémico: nuevos agentes biológicos.....	53
4.7.1. Antiangiogénicos.....	54
4.7.2. Inhibidores de MTOR.....	56
4.7.3. Interferón α	57
4.7.4. Conclusiones en el uso de nuevos fármacos en TNEs.....	57
5. Interpretación de las guías terapéuticas actuales: directrices prácticas en Oncología (NCCN, ENET, etc.).....	63
5.1. Introducción.....	63
5.2. Guías NCCN.....	63
5.3. Guías ENET.....	68
5.4. Metástasis hepáticas.....	70
5.5. Conclusiones.....	71

1. EPIDEMIOLOGÍA

María Garrido Arévalo

Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias con comportamiento clínico variable, que derivan de las células neuroendocrinas, repartidas por todo el organismo y con capacidad para producir y secretar péptidos y neuroaminas que causan distintos síndromes clínicos. A pesar de ello, muchos tienen un comportamiento silente y se diagnostican tarde, en situación avanzada. Aunque generalmente son más indolentes que los carcinomas, con frecuencia tienen un comportamiento biológico imprevisible y en ocasiones se asocian con un curso clínico agresivo.

Los TNE más frecuentes son los que derivan del sistema neuroendocrino difuso del tracto gastrointestinal y sistema broncopulmonar; conocidos como tumores carcinoides, seguidos de los tumores de los islotes pancreáticos.

Los tumores carcinoides se han clasificado tradicionalmente según su origen anatómico embrionario en tres subgrupos (Williams y Sanders): intestino anterior o *foregut* (estómago, duodeno y bronquios), intestino medio o *midgut* (yeyuno, íleon, apéndice y colon ascendente), e intestino posterior o *hindgut* (colon transverso y descendente, sigma y recto). Junto con los tumores de los islotes pancreáticos se engloban bajo el término de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP), y constituyen el 2% de los tumores gastrointestinales malignos.

Además, las células neuroendocrinas dan lugar a los tumores secretores de catecolaminas (feocromocitoma, paraganglioma, ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma, simpatoblastoma, neuroblastoma), al carcinoma medular de tiroides, a los tumores adenohipofisarios, al carcinoma de célula pequeña pulmonar y al tumor de células de Merkel.

Los TNE pueden presentarse de forma aislada o formando parte de un síndrome genético hereditario como la neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo 1 y 2, la neurofibromatosis de tipo 1 o la enfermedad de von Hippel-Lindau, por lo que la historia familiar y la existencia de otros tumores endocrinos en el mismo individuo deben ser siempre evaluadas.

Se consideran tumores poco frecuentes y su epidemiología es difícil de estimar; en parte por su gran heterogeneidad y las múltiples modificaciones en su clasificación. Dada la escasez de registros, la incidencia exacta no se conoce, aunque se estima que oscila entre 2,5-5 casos por 100.000 habitantes al año en población caucásica. La mayoría de los datos proceden de registros de EE.UU., Reino Unido y países del norte de Europa. En España contamos con un registro de TNE-GEP, puesto en marcha en 2001 por la Sociedad Científica Española de Tumores Neuroendocrinos GETNE (www.retegep.net).

Yao y cols. analizaron de forma retrospectiva la epidemiología y pronóstico de los TNE utilizando el registro norteamericano del programa SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results). Los datos utilizados incluían un total de 4.926.760 neoplasias en 4.466.501 pacientes diagnosticados desde 1973 hasta 2004. Se identificaron 35.825 TNE en 35.618 pacientes, convirtiéndose en el mayor análisis realizado hasta la fecha. Se excluyeron el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y células grandes de pulmón, el feocromocitoma, el paraganglioma y el carcinoma medular de tiroides.

Este estudio muestra un aumento significativo en la incidencia anual desde 1973 (1,09 casos por 100.000) a 2004 (5,25 casos por 100.000) (Fig. 1), visible en todas las localizaciones del tumor primario y estadios de la enfermedad (Figs. 2 y 3).

Este notable aumento de los TNE en las tres últimas décadas se explica, en parte, por las mejoras tanto en las técnicas de diagnóstico como en la clasificación de estos tumores. Se desconoce si han influido otros factores como los cambios en los hábitos dietéticos, factores ambientales y el uso extendido de ciertos fármacos, como los inhibidores de la bomba de protones.

Además, los datos revelan una prevalencia mayor de la esperada. La prevalencia estimada como el número de pacientes vivos en 2004 diagnosticados de TNE en los últimos 29 años fue de 103.312 casos. Dado que con frecuencia la supervivencia es prolongada, si comparamos esta prevalencia con la de otras neoplasias gastrointestinales, los TNE se situarían en EE.UU. por delante del cáncer de esófago (28.664), de estómago (65.836), de páncreas (32.353) y del cáncer hepatobiliar (21.427).

1. Epidemiologia

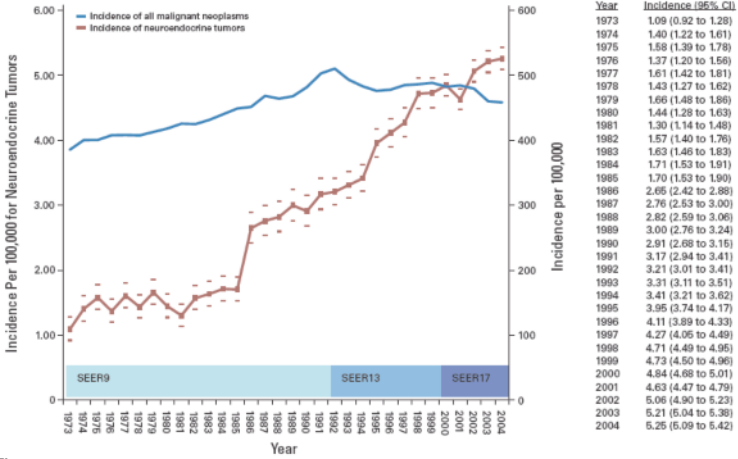


Fig. 1

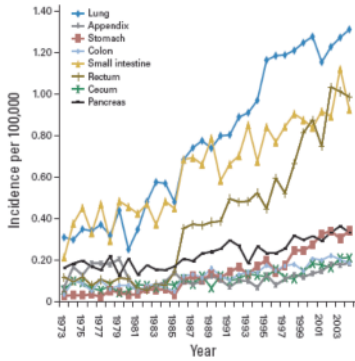


Fig. 2

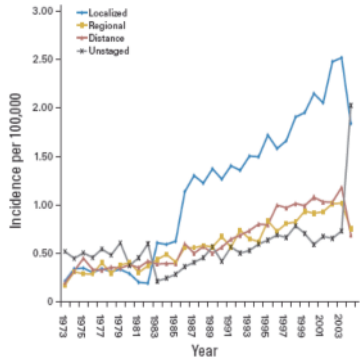


Fig. 3

Las características de los 35.618 pacientes identificados fueron: edad media al diagnóstico 63 años, un 52% mujeres, un 81% raza caucásica, 12% afroamericanos, 5% asiáticos y un 1% indios americanos.

De los 35.825 casos, el 41% tenían su origen en localización *foregut*, el 26% en *midgut* y el 19% en *hindgut*.

En cuanto al estadio al diagnóstico, el 40% eran localizados, el 19% tenían enfermedad locorregional, y el 21% presentaban metástasis a distancia.

La localización tumoral varía según el sexo. Las mujeres presentaron mayor probabilidad de tener un tumor primario en el pulmón, estómago, apéndice o ciego, y los varones en timo, duodeno, páncreas, yeyuno-íleon o recto. También varía la localización según razas, siendo predominante en el pulmón en la raza caucásica (30%).

Se observó una fuerte correlación entre el grado histológico y el estadio, de manera que el 21% de los pacientes con tumores bien diferenciados (G1) y el 30% de los moderadamente diferenciados (G2) tenían metástasis a distancia al diagnóstico, mientras que este porcentaje ascendía al 50% entre los pacientes con tumores pobremente diferenciados (G3) o indiferenciados (G4).

La mediana de supervivencia global fue de 75 meses. Los pacientes con tumores G1 y G2 presentaron una mediana de supervivencia de 124 y 64 meses, respectivamente. Los pacientes con tumores G3 y G4 tenían curvas de supervivencia idénticas con una mediana de supervivencia de 10 meses.

Los factores pronósticos más importantes en los tumores G1/G2 fueron el estadio tumoral y la localización del tumor primario (tabla 1). Otros factores fueron la histología, la edad, el sexo, la raza y el periodo de diagnóstico (de 1973 hasta 1987 y de 1988 hasta 2004).

La mediana de supervivencia en los pacientes con tumores G1/G2 que tenían enfermedad localizada, locorregional y a distancia fue 223 meses, 111 meses y 33 meses, respectivamente.

Entre los pacientes con tumores localizados, la mediana de supervivencia variaba entre 360 meses (tumores apendiculares), 111 meses (tumores de yeyuno e íleon) y 50 meses (tumores hepáticos). En aquellos con enfermedad locorregional, entre 360 meses (tumores apendiculares), 36 meses (tumores de colon, excepto ciego y recto) y 14 meses (tumores hepáticos). Y en los tumores metastásicos, la mediana de supervivencia oscilaba entre 56 meses (tumores de yeyuno e íleon) y 5 meses (tumores de colon, excepto ciego y recto).

A pesar de los avances en el diagnóstico de estos tumores, el pronóstico no ha cambiado de forma sustancial en las últimas tres décadas, al menos para los pacientes con enfermedad localizada y regional; en cam-

Tabla I
Supervivencia actuarial por estadio tumoral y localización del tumor primario en pacientes con TNE G1/G2 diagnosticados desde 1988 hasta 2004

Localizados				
Localización del tumor primario	Media de supervivencia (meses)	Tasa de supervivencia		
		3 años	5 años	10 años
Timo	92	93	93	52
Pulmón	NR	89	84	70
Páncreas	NR	83	79	58
Hígado	47	64	43	-
Gástrico	163	80	73	56
Duodeno	112	80	68	48
Yeyuno/Íleon	115	73	65	49
Ciego	135	74	68	55
Colon	NR	90	85	74
Recto	NR	94	90	80
Apéndice	NR	93	72	72

Locorrregional				
Localización del tumor primario	Media de supervivencia (meses)	Tasa de supervivencia		
		3 años	5 años	10 años
Timo	68	78	65	49
Pulmón	151	77	72	56
Páncreas	111	73	62	46
Hígado	14	32	27	-
Gástrico	76	75	65	43
Duodeno	69	75	55	44
Yeyuno/Íleon	107	83	71	46
Ciego	107	78	71	44
Colon	52	60	46	33
Recto	90	74	62	47
Apéndice	NR	86	78	67

Continúa

Tabla I
Supervivencia actuarial por estadio tumoral y localización del tumor primario en pacientes con TNE G1/G2 diagnosticados desde 1988 hasta 2004 (Continuación)

A distancia				
Localización del tumor primario	Media de supervivencia (meses)	Tasa de supervivencia		
		3 años	5 años	10 años
Timo	40	62	32	0
Pulmón	17	34	27	15
Páncreas	27	42	27	11
Hígado	12	34	26	0
Gástrico	13	33	25	9
Duodeno	57	60	46	27
Yeyuno/Íleon	65	70	54	30
Ciego	55	61	48	23
Colon	7	20	14	6
Recto	26	37	24	3
Apéndice	31	42	25	11

bio sí se ha observado una mejoría significativa en la supervivencia de los pacientes con TNE metastásicos entre 1988 y 2004. Este hallazgo posiblemente es debido a la introducción del octreótido en 1987, lo que ha permitido un mejor control del síndrome carcinoide. Además, los análogos de somatostatina han mostrado tener actividad antiproliferativa.

Considerando exclusivamente los TNE pancreáticos (TNEP), la incidencia informada es inferior a 1 por 100.000 habitantes al año, y suponen menos del 2% de todas las neoplasias pancreáticas. Sin embargo, los estudios de autopsias revelan que son mucho más frecuentes (0,8-10% de estudios *postmortem*). Halfdanarson y cols. analizaron la incidencia y el pronóstico de los casos de TNEP registrados en la base de datos SEER, desde 1973 hasta 2000. Se identificaron un total de 1.483 casos. El 55,2% eran hombres; la mayoría (90,8%) eran no funcionantes, un 2,5% eran insulinomas malignos y un 6,7% eran otros tumores malignos funcionantes (gastrinomas 4,2%, glucagonomas 1,6%, y VIPomas 0,9%). La media de edad fue de 58,5 años. Los pacientes con tumores funcionantes eran más

jóvenes que los pacientes con tumores no funcionantes. El 84,3% eran caucásicos, el 9,4% de raza negra y el 4,7% de origen asiático.

La mayoría (88,3%) tenía un tumor primario único, mientras que el 11,7% tenía dos o más tumores. Se disponía del grado tumoral en 311 pacientes (21%), de los cuales el 28,3% eran G1, el 24,8% G2, el 34,1% G3 y el 12,9% G4. La mayoría tenía enfermedad metastásica (60,2%) o localmente avanzada al diagnóstico (20,7%).

La incidencia anual por millón de habitantes fue de 1,8 en mujeres, y 2,6 en hombres, y aumentaba con la edad. La incidencia en ambos sexos también aumentaba de forma significativa durante el periodo del estudio.

La mediana de supervivencia para todos los casos fue de 28 meses. Los principales factores pronósticos fueron el estadio tumoral, grado tumoral y la edad. Los pacientes con tumores funcionantes tenían mejor supervivencia que los pacientes con tumores no funcionantes.

La supervivencia ha aumentado a lo largo del tiempo. Las causas de este incremento no son claras y no se justifica por diferencias en la distribución del estadio o la edad al diagnóstico entre diferentes periodos de tiempo.

En el ámbito nacional, disponemos de los primeros datos obtenidos del Registro Nacional de Cáncer para TNE-GEP (RGETNE), en el cual están representadas todas las comunidades. En el periodo de 2001 hasta 2008 se han registrado de forma prospectiva 907 tumores en 887 pacientes. Las características de los 837 pacientes evaluables fueron: 55% eran hombres, edad media al diagnóstico de 59 años, 25% eran funcionantes. Los tumores apendiculares y los funcionantes se diagnosticaron a edades más jóvenes. El 5% fueron diagnosticados de neoplasia endocrina múltiple (MEN). El diagnóstico fue incidental en el 22% de los casos.

Los tipos tumorales más frecuentes fueron los carcinoides gastrointestinales (55%), seguidos de los TNEP no funcionantes (20%) y TNE metastásicos de primario desconocido (9%). Entre los tumores funcionantes, los más frecuentes fueron los carcinoides entéricos (10%), insulinomas (8%) y gastrinomas (4%).

El tumor primario se localizaba en el tracto gastrointestinal en el 47%, en el páncreas en el 34%, y en un 20% era desconocido o no estaba registrado. Entre los tumores entéricos, los lugares más comunes fueron el intestino delgado (16%), apéndice (9%) y estómago (6%).

El 36% tenían tumores localizados al diagnóstico, el 14% enfermedad locorregional y el 44% metástasis a distancia. El lugar más común de metástasis fue el hígado (42%), seguido de los ganglios linfáticos extrarregionales (10%), peritoneo (7%), huesos (5%) y pulmón (3%).

El estadio al diagnóstico fue significativamente diferente dependiendo de la localización del primario, tipo tumoral y grado. Los tumores primarios que más frecuentemente se presentaron con metástasis son los de intestino delgado (65%), colon (48%), recto (40%) y páncreas (38%), mientras que fue inusual en los primarios apendiculares. Los tipos tumorales más asociados con enfermedad diseminada fueron los VIPomas (71%), TNEP no funcionantes (44%) y carcinoides intestinales (41%), a diferencia de los gastrinomas (22%), insulinosomas o glucagonomas (15% cada uno).

En cuanto al tratamiento, 2/3 de los pacientes fueron intervenidos, la mayoría con intención curativa (65%) pero también paliativa (14%). Los tratamientos locorregionales como la embolización, la quimioembolización, radiofrecuencia y otras técnicas ablativas fueron poco frecuentes (<5%). El 44% recibió algún tipo de tratamiento sistémico (29% análogos de somatostatina, 9% interferón y 25% quimioterapia).

La mediana de supervivencia para todos los casos fue de 12 años, con un 75,4% vivos a los 5 años, y fue significativamente mayor en mujeres, pacientes más jóvenes, pacientes con síndromes clínicos hormonales, estadios localizados y bajo grado.

El pronóstico también fue diferente según el tipo de tumor (insulinoma/gastrinoma > glucagonoma/VIPoma > carcinoides/TNEP no funcionantes > metástasis de origen desconocido) o la localización del tumor primario (apéndice > duodeno > yeyuno-íleon > páncreas > colon > recto > estómago). El análisis multivariante confirmó el estadio y Ki-67 como los únicos factores pronósticos independientes.

A la vista de estos estudios, los TNE-GEP no son tan infrecuentes ni tan indolentes como se pensaba. A pesar de algunos avances recientes, la supervivencia no ha mejorado de forma significativa en los últimos 30 años. Las nuevas terapias dirigidas podrían cambiar la historia natural de estos tumores en recientes estudios fase III, sobre todo en pNETs.

BIBLIOGRAFÍA

- García-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G 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):1794-1803.
- Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 2008;19(10):1727-1733.
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13 715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-59.
- Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9(1):61-72.
- Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dunndarms. *Frankf Z Pathol* 1907;1:426-32.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence-SEER 9 Regs Public-Use, Nov 2004 Sub 1973-2002, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2005, based on the November 2004 submission.
- Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063-3072.

2. CLÍNICA

Isabel Fernández-Rañada Shaw

Los tumores neuroendocrinos son un tipo poco frecuente de tumores que se originan a partir de las células neuroendocrinas que se encuentran a lo largo de toda la extensión del intestino primitivo (de hecho, constituyen el mayor grupo de células productoras de hormonas del organismo). Actualmente se cree que derivan de células madre gastrointestinales multipotenciales, en vez de una migración de la cresta neural, como se pensaba antes. Los mecanismos por los cuales las células de este sistema neuroendocrino difuso se diferencian no se entienden bien, aunque en los últimos años se han implicado diversos factores de transcripción. Se han identificado al menos 13 tipos de células neuroendocrinas diferentes que producen una amplia variedad de péptidos biológicamente activos, incluyendo la serotonina (5HT) de las células enterocromafines (EC), la somatostatina (SST) de las células D, la histamina de las células enterocromafin-like (ECL) o la gastrina de las células G. Los productos de la secreción de estas células se almacenan en vesículas parecidas a las sinápticas junto con proteínas de estas vesículas como la cromogranina A y la sinaptofisina, que a su vez son importantes marcadores en estas enfermedades (1).

La clasificación que todavía se usa entre los clínicos es la que propusieron en 1963 Williams y Sander, que clasificaba estos tumores dependiendo de la localización del primario y del origen embriológico de dicho órgano (2). Desde el punto de vista embriológico, el intestino se divide en intestino anterior, medio y posterior, cuyo esbozo empieza a formarse a partir de la 4.^a semana de vida intrauterina. El **intestino anterior** se extiende desde la membrana bucofaríngea hasta la 2.^o porción del duodeno (ampolla de Vater) y también da lugar a la formación del hígado, vías biliares y páncreas, y de la laringe, bronquios y timo. El **intestino medio** da lugar al duodeno (distal al conducto biliar), yeyuno, íleon, ciego, apéndice, colon ascendente, la mitad de los dos tercios derechos del colon transverso, ovarios, testes y cérvix. El **intestino posterior**, finalmente, se extiende desde el tercio distal del colon transverso hasta la membrana cloacal.

El término "carcinoide", creado por el patólogo alemán Siegfried Oberndorfer en 1907, se reserva generalmente para los tumores neuroendocrinos que se originan en el tracto gastrointestinal y de acuerdo con la última clasificación de la OMS no se deben aplicar a los de origen pancreático (3) aunque sí se llama así a los de origen bronquial. Los tumores carcinoideos son poco frecuentes pero son los tumores neuroendocrinos gastrointestinales más frecuentes. La mayoría se localizan en el tracto gastrointestinal (55%) y broncopulmonar (30%). Dentro de los carcinoideos intestinales, la distribución es diferente según las series. En las series de autopsias, la mayoría de los carcinoideos se encuentran en el intestino delgado (hasta un 76%, sobre todo en el íleon), mientras que en las series clínicas la mayoría están en el intestino delgado (45%) seguido por el recto (20%), apéndice (16%), colon (11%) y estómago (7%). En los últimos años, con el crecimiento de los estudios endoscópicos y el mayor diagnóstico de pequeños tumores carcinoideos gástricos tipo I en pacientes con gastritis atrófica, probablemente esta distribución no sea ya correcta. En las series quirúrgicas, en cambio, se encuentra una incidencia elevada de hallazgos de tumores carcinoideos en las apendicectomías: se calcula que aproximadamente en 1 de cada 200 a 300 apendicectomías se encontrará un tumor carcinoide en el apéndice resecaado, en el 90% de los casos de menos de 1 cm de diámetro y sin metástasis (4).

La edad de distribución de los tumores carcinoideos varía entre la segunda y la novena década de la vida, con un pico de incidencia entre los 50 y 70 años. La incidencia es ligeramente mayor en la raza negra. El síndrome carcinoide es raro, ocurre en aproximadamente el 5-7% de los pacientes con carcinoideos del intestino delgado.

2.1. CLÍNICA

2.1.1. TUMORES CARCINOIDEOS SIN SINTOMATOLOGÍA SISTÉMICA

La presentación clínica de los tumores carcinoideos sin síndrome carcinoide es diversa y depende del lugar de origen del tumor y de la presencia o no de metástasis. La mayoría de los que se originan en el apéndice se encuentran incidentalmente en la cirugía por sospecha de apendicitis. La mayoría de carcinoideos intestinales pequeños no causan sínto-

mas, pero pueden causar fibrosis mesentérica, lo que puede provocar obstrucción intestinal, isquemia o intususcepción. La sintomatología más frecuente para tumores carcinoides pequeños del intestino delgado es dolor abdominal periódico secundario a pequeños episodios de suboclusión intestinal intermitente. Otra característica es la elastosis vascular, un engrosamiento de la pared vascular que finalmente opera cambios isquémicos en el intestino. Tanto la fibrosis/retracción mesentérica como la elastosis vascular pueden producir angina abdominal; el uso diagnóstico de nitroglicerina sublingual puede ayudar a diferenciar el dolor producido por la anginal de la obstrucción mecánica, ya que debido a la vasodilatación endotelial produce un inmediato alivio de los síntomas (4). La etiología exacta de la elastosis vascular no se conoce bien, pero la isquemia mesentérica sólo ocurre en los carcinoides del intestino medio. Una de las hipótesis es que la fibrosis se produce por la secreción de serotonina, que causa acortamiento del mesenterio y un estrechamiento de los vasos en forma de esclerosis vascular. A esto se puede añadir el efecto mecánico de los nódulos metastásicos *bulky* que comprimen los vasos mesentéricos. Otros autores postulan un efecto directo de la serotonina sobre las células musculares lisas y los fibroblastos de la pared vascular. Parece que esta isquemia sólo se ve cuando hay enfermedad metastásica en el mesenterio, lo que sugiere un efecto bioquímico locorregional.

Debido a lo vago de los síntomas, la mayoría de carcinoides intestinales se diagnostican muy tarde, con un retraso medio desde el inicio de los síntomas de 2 años pero que puede llegar hasta 20 años. Los tumores gástricos, duodenales y rectales se diagnostican con más frecuencia en endoscopias, los bronquiales en radiografías de tórax tras síntomas respiratorios y los tímicos como una masa mediastínica en la radiografía de tórax o en la TAC torácico. Los carcinoides ováricos o testiculares se presentan como una masa que se suele ver en una exploración física o en una ecografía.

Casi todos los tumores carcinoides se presentan de manera esporádica, pero también pueden ser múltiples y parte de un síndrome familiar. Estos síndromes genéticos incluyen MEN1, la enfermedad de von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis de tipo I y la enfermedad de von Recklinghausen I (1, 5).

Los carcinoides metastásicos se presentan con frecuencia como una hepatomegalia importante en un paciente activo, con buen PS y asintomático y con perfil hepático normal o mínimamente alterado.

2.1.2. TUMORES CARCINOIDES CON SINTOMATOLOGÍA SISTÉMICA

El síndrome más frecuente que aparece en este tipo de tumores es el síndrome carcinoide maligno, que se desarrolla a partir de la secreción de péptidos gastrointestinales. Todas las células tienen capacidad para secretar un número elevado de péptidos como ACTH, gastrina, somatostatina, insulina, motilina, hormona de crecimiento, péptido secretor de gastrina, calcitonina, neurotensina, β -MSH, glucagón, polipéptido pancreático y péptido intestinal vasoactivo (VIP), entre otros. En muchos estudios se encuentran presencia sérica de muchas de estas sustancias, aunque en la mayoría de los casos los niveles son insuficientes para provocar ningún síntoma y no suelen ser causantes del síndrome carcinoide. Los tumores del intestino anterior son los que con mayor frecuencia secretan estas sustancias y la producción ectópica de ACTH con síndrome de Cushing asociado se ve cada vez con mayor frecuencia, siendo en algunas series la causa más frecuente de secreción ectópica de ACTH. La acromegalia debido a secreción de factores liberadores de hormona del crecimiento también se ha descrito.

El **síndrome carcinoide**, que como se ha dicho es el más frecuente, consiste en cuadros de *flushing* que se dan en el 25-73% de los pacientes al inicio y en el 63-94% de los individuos en algún momento de la enfermedad. Consisten en cuadros de aparición súbita que cursan con enrojecimiento intenso de la parte superior del tronco, sobre todo cara y cuello, que llega a ponerse incluso violáceo en algunos casos. Se asocian con frecuencia a una sensación desagradable de calor, a veces con lagrimeo, picor, palpitaciones, edema facial o palpebral y diarrea. Estos cuadros pueden ser cortos, de 2 a 5 minutos de duración, sobre todo al inicio, o largos, de horas de duración, sobre todo más tarde. Pueden ser espontáneos o precipitados por estrés, consumo de alcohol, algunas comidas como el queso, el ejercicio o farmacológicamente por inyección de algunas sustancias como catecolaminas, calcio, pentagastrina (4). La mayoría de los casos ocurren en pacientes con tumores del intestino medio, pero también se pueden producir en los del intestino anterior y

de hecho en los tumores de origen bronquial tienden a ser más prolongados y más generalizados. La diarrea se presenta en un 32-78% de los pacientes al inicio y en hasta el 84% en algún momento a lo largo de la enfermedad, y suele ser acuosa, de entre 2 y 30 deposiciones diarias, habitualmente adherida al *flushing* y asociada o no a dolor abdominal. Se han descrito manifestaciones cardíacas en el 11-56% de los pacientes y se deben a fibrosis endocárdica, sobre todo del lado derecho, que suelen producir constricción de las válvulas pulmonar y tricúspide, con estenosis pulmonar e insuficiencia tricúspídea como lesiones predominantes. En el lado izquierdo se han encontrado lesiones en el 30% de las autopsias, sobre todo en la mitral. Otras manifestaciones del síndrome carcinoide incluyen broncoespasmo en el 8-25% y lesiones cutáneas tipo pelagra en el 2-6%, con hiperqueratosis e hiperpigmentación. También se han descrito raramente artritis reumatoide, artralgias, cambios en el estado mental o confusión y cambios oftálmicos durante el *flushing* debidos a obstrucción vascular. También se han descrito una serie de problemas no cardíacos secundarios a la fibrosis, como fibrosis retroperitoneal con obstrucción ureteral secundaria, enfermedad de Peyronie del pene, fibrosis intraabdominal u obstrucción de arterias o venas mesentéricas. La disfunción sexual, por último, es una queja frecuente en los hombres afectados de síndrome carcinoide y se cree que se debe al efecto vascular de la serotonina en los vasos pélvicos.

La frecuencia y severidad del síndrome carcinoide está directamente relacionada con el volumen tumoral en un área que drene directamente a la circulación sistémica. En casi todos los casos, especialmente en los del intestino medio, esto sólo ocurre cuando hay metástasis, sobre todo en el hígado, puesto que si no, al pasar por el filtro hepático disminuyen las concentraciones de las sustancias secretadas. De manera muy poco frecuente, algunos carcinoides con metástasis ganglionares con afectación masiva retroperitoneal o afectación de las venas ováricas, o tumores carcinoides pulmonares u ováricos con acceso directo a la circulación sistémica pueden producir síndrome carcinoide sin metástasis hepáticas. También se ha descrito síndrome carcinoide en algún caso aislado de carcinoma medular tiroideo y de carcinoma microcítico de pulmón.

Tradicionalmente se pensaba que el síndrome se debía a la producción de serotonina, aunque hoy en día no está tan claro ya que en algu-

nos casos no se ha visto elevación de los niveles séricos y los antagonistas de la serotonina como la metisergrida o la ciproheptadina no tienen efecto en el *flushing*. Parece que la etiología exacta del *flushing* puede deberse a distintas sustancias; por ejemplo, en los carcinoides gástricos, el *flushing* característicamente pruriginoso, rojo y parcheado se cree que se debe a histamina, puesto que se puede prevenir con el uso de antagonistas H₁ y H₂. Otros posibles productores del *flushing*, además de la serotonina, son la sustancia P, el neuropéptido K, varios péptidos gastrointestinales y prostaglandinas, aunque en otras ocasiones también están elevados sin producción de *flushing*.

Se piensa que la serotonina es la responsable de la diarrea y también puede causar malabsorción de la grasa; los antagonistas de los receptores de la serotonina pueden disminuir la diarrea. En combinación con histamina, la serotonina puede ser la responsable del asma y parece que está implicada en las fibrosis de distintos tejidos.

2.1.3. TUMORES ENDOCRINOS PANCREÁTICOS

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNETs) son un grupo de neoplasias que comparten unas características comunes. Histológicamente son similares entre sí y parecidos también a los carcinoides. Según la OMS, se les puede denominar de manera correcta como tumores endocrinos, neuroendocrinos o de los islotes pancreáticos (6); son nombres incorrectos APUDomas (*Amine Precursor Uptake and Decarboxilation*) y carcinoides. Comparten características citoquímicas con los melanomas, feocromocitomas, carcinoides y carcinomas medulares tiroideos. Excepto el insulinoma, todos son malignos en prácticamente todos los casos. La apariencia radiológica y el patrón de diseminación a distancia es el mismo en todos los tipos.

Los pNETs se consideran funcionantes si se asocian a algún síndrome específico debido a liberación de determinadas hormonas, o no funcionantes (entre el 15-30% de todos los pNETs) si no se asocian a ningún síndrome específico. Entre estos últimos están los que secretan polipéptido pancreático (PP) y neurotensina, ya que estas sustancias no se asocian a ningún síntoma específico, al igual que los tumores que no secretan sustancias concretas pero que son histológicamente indistinguibles de

los funcionantes. Los gastrinomas y los secretores de PP son los pNETs malignos más frecuentes, y los insulinomas los más frecuentes entre los benignos (7).

La clasificación actual de la OMS para los pNETs define 3 categorías (6):

1. **a)** Tumores endocrinos bien diferenciados de comportamiento benigno, menores de 2 cm de diámetro, confinados al páncreas, no angioinvasivos, no funcionantes, o si son funcionantes, sólo productores de insulina (insulinoma).

b) Tumores endocrinos bien diferenciados de comportamiento incierto, mayores de 2 cm de diámetro o angioinvasivos, confinados al páncreas, no funcionantes o funcionantes (cualquier tipo).
2. Carcinomas endocrinos bien diferenciados con metástasis sincrónicas y/o invasión local (pared duodenal, grasa, bazo), no funcionantes o funcionantes (cualquier tipo).
3. Carcinomas pobremente diferenciados de alto grado.

Esta clasificación es útil pero sitúa a muchos pNETs en la vaga categoría de "comportamiento incierto". Recientemente, la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETs) ha propuesto un sistema simple de 3 pasos para los tumores neuroendocrinos de intestino delgado que implica un mayor riesgo de malignidad cuanto mayor índice mitótico y Ki-67 (8). Sin embargo, la capacidad predictiva efectiva de esta clasificación todavía no se ha probado.

Grado	N.º mitosis (10 HPF)	Ki-67
G1	<2	≥ =2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

Síndrome de Zollinger-Ellison. Se describió por primera vez en 1955 por Zollinger y Ellison tras ver a 2 pacientes con úlcera péptica severa tratable sólo con gastrectomía, hipersecreción ácida severa y un tumor pancreático de células no- β . La sustancia secretada es idéntica a la gastrina humana de origen antral, por lo que estos tumores se llamaron gastrinomas.

Los gastrinomas son ligeramente más frecuentes en hombres que en mujeres (60%), la edad media al diagnóstico es de 45-50 años y aproximadamente el 20% se asocian a MEN-1.

El síntoma más frecuente es el dolor abdominal, que es indistinguible del producido por enfermedad péptica de otro origen. Sin embargo, en algunos estudios una proporción importante de pacientes (14-25%) no tenían enfermedad ulcerosa ni dolor abdominal en el momento del diagnóstico. Algunos pacientes tienen diarrea como primer síntoma y otros síntomas esofágicos. El cambio en la presentación de los síntomas se refleja también en los hallazgos endoscópicos y radiológicos. En los primeros estudios, hasta el 93% de los pacientes tenían úlcera péptica y en el 36% las úlceras eran múltiples o en localizaciones atípicas. Aunque las úlceras atípicas sugieren el diagnóstico, hoy en día la mayoría de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison tienen úlceras duodenales atípicas y el 18-25% de los pacientes no tienen úlcera en el momento del diagnóstico. Estos cambios sugieren que el diagnóstico se hace antes. Sin embargo, en la mayoría de las series todavía hay un retraso de 3 a 6 años entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico.

Hoy en día no hace falta la tríada típica de Zollinger y Ellison para el diagnóstico, sino que éste se sospecha por la presentación clínica y se confirma mediante la demostración de hipersecreción ácida basal persistente e hipergastrinemia tras el ayuno. Siempre se debe sospechar ante una úlcera péptica con diarrea, úlcera péptica familiar, úlcera en localizaciones atípicas o úlcera persistente o recurrente.

Insulinoma. Lo describió por primera vez Whipple en una serie de 30 pacientes con hipoglucemia y adenomas pancreáticos en 1935. La tríada de Whipple consiste en síntomas de hipoglucemia, asociada a niveles de glucosa menores de 50 mg/dl y alivio inmediato tras la ingestión de glu-

cosa, y han sido los criterios mayores para el diagnóstico de insulinoma durante muchos años.

La edad media de presentación es entre 44 y 46 años, aunque el rango va de 20 a 75 años y en la mayoría de las series hay una ligera preponderancia entre las mujeres (60%). Como todos los pNETs, son poco frecuentes, pero dentro de los tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionantes son los más habituales (9) y el pronóstico de los insulinomas benignos (el 90%) es excelente.

La sintomatología se debe a la hipoglucemia, siendo los síntomas neurológicos los más frecuentes: alteraciones visuales (59%), confusión (51%), alteraciones del nivel de consciencia (38%) y debilidad (32%). Las convulsiones pueden ocurrir pero son poco frecuentes. También existen síntomas debidos a la producción de catecolaminas (síntomas adrenérgicos), como la sudoración (43%) y el temblor (23%). En un estudio sobre los síntomas de presentación, el 49% de los pacientes tenían síntomas neuroglucopénicos y adrenérgicos, el 38% sólo neuroglucopénicos y el 12% sólo adrenérgicos.

Característicamente, los síntomas se asocian con el ayuno, el retraso en las comidas o el ejercicio. Hay numerosas descripciones de diagnósticos psiquiátricos o neurológicos erróneos en pacientes con insulinomas años antes del diagnóstico correcto.

Entre el 5 y el 11% de los insulinomas son malignos y sólo se pueden diferenciar de los benignos mediante la demostración radiológica o histológica de las metástasis. Habitualmente miden unos 6 cm de media al diagnóstico, lo que supone el triple del tamaño de los benignos al diagnóstico.

Tumores endocrinos pancreáticos no funcionantes y productores de PP

Habitualmente se presentan en la 4.^a ó 5.^a década de la vida. La mayoría secretan cromogranina o algún otro péptido que no produce sintomatología. Los síntomas aparecen por efecto de masa y, por tanto, se diagnostican tarde y generalmente son grandes y localmente invasivos, en

algunas series el 72% miden más de 5 cm de diámetro. Resulta especialmente importante el diagnóstico diferencial con los adenocarcinomas de páncreas, ya que el pronóstico y el tratamiento son radicalmente diferentes. Las metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos se ven característicamente hipervasculares en el TC con contraste y la gammagrafía con octreótido marcado también resulta muy útil en el diagnóstico diferencial, ya que los adenocarcinomas no tienen receptores de somatostatina, aunque su negatividad no descarta un tumor neuroendocrino ya que la densidad de receptores es muy heterogénea (10).

Suelen ser tumores solitarios excepto en los pacientes con síndrome MEN-1 que pueden tener microadenomas múltiples. Asientan con más frecuencia en la cabeza del páncreas y la tasa de malignidad varía entre el 64 al 92% según las series. Histológicamente los productores de PP (PPomas) son indistinguibles de los pNETs no funcionantes y no hay datos que sugieran que pueden tener un comportamiento biológico diferente. En la mayoría de los casos hay elevación de la cromogranina A y B. Los niveles elevados de PP no implican el diagnóstico de PPomas ya que también se pueden encontrar en otros pNETs funcionantes y carcinoides, e incluso en otras situaciones como la edad avanzada, tras la resección intestinal, durante ciertas infecciones o con el abuso de alcohol, entre otras.

En el 36% se presentan con dolor abdominal y con ictericia en el 28%; en el 16% de los casos se encuentran de manera incidental en una cirugía y en el resto se producen una variedad de síntomas diferentes relacionados con el efecto masa. En algunas series hasta el 80% se presentan con metástasis hepáticas al diagnóstico. El retraso medio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico varía entre 5 meses a 2-7 años.

De manera global, la supervivencia para los pNETs no funcionantes es del 44 al 63% a 5 años, pero el pronóstico se relaciona significativamente con el grado de diferenciación del tumor (11).

VIPoma. Se describió por primera vez en 1958 y también se le llama síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreático o cólera endocrino por su diarrea acuosa parecido al cólera o por el acrónimo WDHA (*Watery Diarrhea, Hypokalemic y Achlorhydric*). La edad media es de 49-50 años en

los adultos y de 4 años en niños. Los principales síntomas son diarrea secretora severa (100%) con hipokalemia (100%) y deshidratación (100%). La pérdida de peso es prácticamente universal y el *flushing*, característicamente eritematoso, se presenta en el 23% de los pacientes. Los análisis muestran invariablemente hipokalemia (83-100%), hipercalcemia (41%), hipoclorhidria (70%) e hiperglucemia leve (18%).

Glucagonoma. Produce unos niveles elevados de glucagón en ayunas, diabetes, pérdida de peso, diarrea, dolor abdominal y dermatitis en forma de eritema necrolítico migratorio. La mayoría de los glucagonomas son grandes al diagnóstico, con una media de entre 5 y 10 cm. Del 50 al 82% de los pacientes tienen metástasis o invasión local al diagnóstico, siendo la localización de metástasis más frecuente el hígado y algo menos en ganglios linfáticos, hueso y mesenterio. La presencia de lesiones cutáneas precede al diagnóstico del síndrome en mucho tiempo, con una media de 6 a 8 años. Típicamente el *rash* comienza como un área eritematosa generalmente perioral o intertriginosa, produciéndose una ampolla central que posteriormente se ulcera. Las lesiones se van curando por el centro, dejando una zona hiperpigmentada, mientras que por los bordes continúan extendiéndose. Todo este proceso dura entre 1 y 2 semanas, y mientras unas lesiones se van curando, en otras zonas se desarrollan otras nuevas, por lo que suele haber un patrón mixto de eritema, lesiones ampollosas, costras e hiperpigmentación en medio de zonas de piel sana.

Somatostatinoma. La somatostatina es una hormona que inhibe numerosas funciones endocrinas y exocrinas. La liberación de casi todas las hormonas intestinales se inhibe por la somatostatina, incluidas la insulina, glucagón, gastrina, secretina, colecistoquinina y motilina. Además también tiene efecto directo en varios órganos, incluido la inhibición de la secreción ácida gástrica, el aumento de la motilidad intestinal y la disminución de la absorción intestinal de grasas.

Los somatostatinomas son los pNETs menos frecuentes, se describieron por primera vez en 1977 y se han descrito menos de 50 casos desde entonces. Los pacientes padecen característicamente de diabetes mellitus, diarrea, pérdida de peso, esteatorrea y aclorhidria. En la mayoría de los casos se diagnostican durante una colecistectomía o tras realizar estu-

dios gastrointestinales realizados por quejas abdominales inespecíficas, como dolor abdominal o diarrea. Los síntomas producidos por los somatostatonomas son menos intensos y menos específicos que los producidos por otros pNETs y probablemente no llegan hasta un nivel detectable hasta que los niveles de somatostatina son muy elevados, lo que ocurre tarde en el transcurso de la enfermedad, cuando el tumor ya es muy grande.

Los somatostatonomas se localizan en el páncreas en el 56-75% y los casos restantes en el intestino delgado. Los somatostatonomas duodenales se asocian con frecuencia con la enfermedad de von Recklinghausen y en estos casos no se suelen asociar con el síndrome del somatostatino, la producción de hormonas es poco frecuente y son menos frecuentemente malignos (30 vs. 70%).

GRFomas. Son el último tumor endocrino pancreático descrito y produce un exceso de factor liberador de hormona del crecimiento. El 20-30% se originan en el páncreas, el 53% en el pulmón, el 10% en el intestino delgado y algún caso raro en la glándula suprarrenal. Los síntomas de acromegalia son indistinguibles de los de la acromegalia típica e incluyen agrandamiento de pies y manos, cambios faciales y cutáneos, cefalea y atrapamiento de nervios periféricos. El diagnóstico se debe sospechar ante todo paciente con acromegalia sin un adenoma hipofisario.

2.1.4. SÍNDROMES HEREDITARIOS

Neoplasia endocrina múltiple de tipo I (MEN-1). Es de herencia autosómica y se han descrito más de 20 tumores endocrinos y no endocrinos asociados a este síndrome. El diagnóstico se establece cuando un paciente con hiperparatiroidismo desarrolla un tumor pituitario o un tumor de los islotes pancreáticos o cuando un paciente no afecto miembro de una familia con MEN-1 es diagnosticado de un tumor endocrino. Se caracteriza por una alta penetrancia pero con expresividad variable. Prácticamente todos los pacientes desarrollan hiperplasia paratiroidea a los 40 años, el 50% un tumor maligno de los islotes pancreáticos (generalmente gastrinomas, menos frecuente insulinomas y más raramente glucagonomas o VIPomas) y el 25% un tumor pituitario (habitualmente prolactinomas). Tanto la corteza adrenal como el tiroides tienen típica-

mente adenomas benignos no funcionantes. La frecuencia de los síntomas en orden descendente es: hipercalcemia, nefrolitiasis, úlcera péptica, hipoglucemia, cefalea, pérdida de visión, hipopituitarismo, acromegalia, galactorrea-amenorrea y con menos frecuencia, síndrome de Cushing (12).

Síndrome de von Hippel-Lindau. Es un síndrome familiar de herencia autosómica dominante que se asocia con varias neoplasias, que incluyen hemangioblastoma retiniano, cerebeloso y espinal, carcinoma de células renales, feocromocitoma y pNETs (6).

Esclerosis tuberosa. La manifestación más frecuente es la aparición de hamartomas benignos múltiples, pero también pueden desarrollar tumores de los islotes pancreáticos.

Neurofibromatosis tipo I o enfermedad de von Recklinghausen. Es una enfermedad autosómica dominante asociada al desarrollo de neurofibromas cutáneos y un tipo de lesiones cutáneas conocidas como manchas “café con leche”, y también se asocia a tumores neuroendocrinos en el duodeno y la ampolla de Vater; y muchos de ellos son somatostatinoomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Irvin M Modlin, Kjell Öberg et al. The current status of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. En: A Century of Advances in neuroendocrine Tumor Biology and Treatment. Ed: Felsenstein CCCP. Suiza 2007; Pág: 4-21.
2. Ilkjell Öberg. Carcinoid Tumors: Current considerations. En: A Century of Advances in neuroendocrine Tumor Biology and Treatment. Ed: Felsenstein CCCP. Suiza 2007; Pág: 40-53.
3. Solcia IE, Klöppel G, y Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. Second edn. WHO International Histological Classification of Tumours. Berlin: Springer 2000.
4. de Vries H, Verschueren RCJ, Willemse PHB et al. Diagnostic, surgical and medical aspects of the midgut carcinoids. Cancer Treatment Reviews 2002;28:11-25.
5. Doherty IGM. Carcinoid Tumors and the Carcinoid Syndrome. En: Principles and Practice of Oncology 8th ed. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2008; Pág: 1721-1735.
6. DeLellis IRA, Lloyd RV, Heitz PU et al. WHO classification of tumours, pathology and genetics of tumours of endocrine organs Lyon: IARC Press 2004.

7. Yao ICJ, Rindi G y Evans DB. Pancreatic Endocrine Tumors. En: Principles and Practice of Oncology 8th ed. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2008; Pág:1702-1721.
8. Rindi IG, Kloppel G, Alhman H et al. TNM staging of foregut neuroendocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395.
9. Arnold IR, Rinke A y Anlauf M. Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia (PHH) in Adults: Insulinoma and Nesidioblastosis. En: A Century of Advances in neuroendocrine Tumor Biology and Treatment. Ed: Felsenstein CCCP. Suiza 2007; Pág:76-85.
10. Plöckinger IU and Wiedenmann B. Neuro-Endocrine Tumours of the Gastro-Enteropancreatic System: The Role of Early Diagnosis, Genetic Testing and Preventing Surgery. *Dig Dis* 2002;20:49-60.
11. Plöckinger IU and Wiedenmann B. Diagnosis of Non-Functioning Neuro-Endocrine Gastro-Enteropancreatic Tumours. *Neuroendocrinology* 2004;80(suppl 1):35-38.
12. Doherty IGM. "Multiple Endocrine Neoplasias". En: Principles and Practice of Oncology 8th ed. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2008; Pág:1735-1740.

3. DIAGNÓSTICO

Ignacio Juez Martel y Javier Medina Martínez

3.1. HISTOLOGÍA Y ESTADIO

El término alemán "karzinoide" fue usado por primera vez en 1907 por Siegfried Oberndorfer para identificar algunos tumores digestivos originados a partir de las células enterocromafines que producían serotonina, caracterizados por un mejor comportamiento y menor agresividad en comparación con los adenocarcinomas. También se han denominado de otras formas: tumores carcinoides, APUDomas y tumores del sistema endocrino difuso. Actualmente, se acepta la nomenclatura de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) (1, 2).

Aunque todavía se utiliza clasificación por áreas topográficas (*foregut*, *midgut*, *hindgut*), que abarca el tracto gastrointestinal (la localización más frecuente) y el tracto respiratorio, cada vez toma mayor relevancia la nueva clasificación de la OMS que se basa en el potencial maligno (4) de estas neoplasias:

El reto actual es cómo adaptar las especiales características de estos tumores en una clasificación definitiva que sirva tanto para el comportamiento-naturaleza (benignidad, incierta, malignidad) como para la estadificación y el pronóstico.

Clasificación según su origen embrionario	
<i>Foregut</i> o intestino anterior	Estómago, duodeno, páncreas, timo, bronquios
<i>Midgut</i> o intestino medio	Yeyuno, íleon, apéndice, colon ascendente y colon transverso (primer y segundo tercio)
<i>Hindgut</i> o intestino posterior	Colon transverso (último tercio), colon descendente y recto

			Clasificación
Tipos tumorales	Vesícula biliar y conductos biliares extrahepáticos	Esófago	Estómago
Tumor carcinoide	Tumor carcinoide Carcinoide calciforme	Tumor carcinoide	Tumor carcinoide
Carcinoide atípico	(-)	(-)	(-)
Carcinoma de célula pequeña		Carcinoide de célula pequeña	
Carcinoide mixto		Carcinoide mixto con adenocarcinoma	

La mayoría de los TNEs malignos presentan un grado histológico bien diferenciado y su historia natural, aun con afectación hepática al diagnóstico, es por lo general prolongada y con un curso indolente en algunos casos, aun sin aplicar ningún tratamiento; sin embargo, todavía es difícil separar los tumores que pueden ser vigilados sin necesidad de tomar ninguna actitud terapéutica de aquellos que deben ser tratados. En la práctica clínica, el diagnóstico usualmente se efectúa en fases avanzadas, siendo relativamente habitual la afectación hepática desde el inicio, especialmente en los de localización inicial digestiva.

La clasificación TNM (3) es una clasificación anatómica que define el tumor primario, la extensión a nódulos y la ausencia o presencia de metástasis sirviendo de factor pronóstico importante de supervivencia.

La ENETs (5) realizó una clasificación consensuada para los TNE-GEP con el formato TNM junto con una clasificación en grados según el Ki-67 y el índice mitótico así como una clasificación de la enfermedad en estadios.

En los TNE pulmonares no existe una clasificación TNM específica, por lo que se aplica la general descrita para el cáncer de pulmón, distinguiéndose las siguientes entidades:

3. Diagnóstico

anatomopatológica		
Intestino delgado	Apéndice	Colon y recto
Tumor carcinoide Gastrinoma Somatostatina Serotonina Glucagonoma/PP/PYY	Tumor carcinoide Serotonina Glucagonoma/PP/PYY Carcinoide tubular Carcinoide mucinoso o caliciforme	Tumor carcinoide Serotonina Glucagonoma/PP/PYY
(-)	(-)	(-)
	Carcinoide de célula pequeña	Carcinoide de célula pequeña
Carcinoide mixto con adenocarcinoma	Carcinoide mixto con adenocarcinoma	Carcinoide mixto con adenocarcinoma

Clasificación TNM general	
T	Definido en las 5 categorías según su localización
N	NX: no puede valorarse la afectación de nódulos linfáticos regionales
	N0: ausencia de metástasis en nódulos linfáticos regionales
	N1: presencia de metástasis en nódulos linfáticos regionales
M	MX: no pueden valorarse metástasis a distancia
	M0: ausencia de metástasis a distancia
	M1: presencia de metástasis a distancia

Por último, se puede clasificar a los tumores según el tipo de sustancia producida (funcionantes o no funcionantes), siendo por orden de incidencia: tumores no funcionantes, insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma y somatostatina. Cabe señalar que en los tumores funcionales secretores de hormonas, la sintomatología guía en el paciente, por ejemplo el síndrome carcinoide, sucede generalmente cuando el tumor presenta metástasis a distancia (hepáticas).

Subclasificación		
Estómago	Intestino delgado	Páncreas
Tx: el tumor primario no puede ser valorado	Tx: el tumor primario no puede ser valorado	Tx: el tumor primario no puede ser valorado
T0: no evidencia de tumor primario	T0: no evidencia de tumor primario	T0: no evidencia de tumor primario
Tis: tumor <i>in situ</i> /displasia <0,5 cm		
T1: el tumor invade la lámina propia o submucosa y es ≤1 cm	T1: el tumor invade la mucosa o submucosa y su tamaño es ≤1 cm	T1: tumor limitado al páncreas, de diámetro máximo <2 cm
T2: el tumor invade la muscular propia o subserosa o es >1 cm	T2: el tumor invade la muscular propia o su tamaño es >1 cm	T2: tumor limitado al páncreas, de diámetro máximo entre 2-4 cm
T3: el tumor penetra la serosa	T3: el tumor invade la subserosa	T3: tumor limitado al páncreas, de diámetro máximo >4 cm o invasión directa de duodeno o de conductos biliares
	T4: el tumor invade el peritoneo/otros órganos	T4: tumor que se extiende directamente a alguna de las siguientes estructuras: grandes vasos adyacentes (tronco celiaco o mesentérica superior), estómago, bazo, colon, glándula suprarrenal

Clasificación en estadios			
Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
IIIa	T4	N0	M0
IIIb	Cualquier T	NI	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	Cualquier M1

3. Diagnóstico

T según localización	
Apéndice	Colon y recto
Tx: el tumor primario no puede ser valorado	Tx: el tumor primario no puede ser valorado
T0: no evidencia de tumor primario	T0: no evidencia de tumor primario
T1: tumor ≤ 1 cm que invade la submucosa y la muscular propia	T1: el tumor invade la mucosa o submucosa T1a: tamaño < 1 cm T1b: tamaño 1-2 cm
T2: tumor ≤ 2 cm que invade la submucosa la muscular propia y/o mínimamente (hasta 3 mm) la subserosa/ mesoapéndice	T2: el tumor invade la muscular propia o tamaño > 2 cm
T3: tumor > 2 cm y/o invasión extensa (más de 3 mm) de la subserosa/mesoapéndice	T3: el tumor invade la subserosa/pericólica/grasa perirrectal
T4: el tumor invade el peritoneo y otros órganos	T4: el tumor invade directamente otros órganos o estructuras y/o perfora el peritoneo visceral

Clasificación general en grados		
Grado	Índice mitótico (10 HPF)	Índice Ki-67 (%)
G1	< 2	≤ 2
G2	2-20	3-20
G3	> 20	> 20

Carcinoide típico	Neoplasias neuroendocrinas bien diferenciadas con < 2 mitosis/10 CGA, sin necrosis y $> 0,5$ cm
Carcinoide atípico	Neoplasias neuroendocrinas bien diferenciadas con ≥ 2 -10 mitosis/10 CGA, y/o necrosis focal
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	Neoplasias neuroendocrinas de células grandes con > 10 mitosis/10 CGA y necrosis
Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas	Neoplasias neuroendocrinas de células pequeñas con > 10 mitosis/10 CGA y necrosis

3.2. MARCADORES BIOQUÍMICOS

Marcadores generales (6)

Los tumores neuroendocrinos se originan en células de los islotes pancreáticos, las células neuroendocrinas distribuidas por todo el epitelio intestinal y respiratorio, y las células parafoliculares distribuidas dentro del tiroides. Estos tumores pueden producir hormonas específicas y en consecuencia producir síntomas.

El paso limitante en los tumores carcinoides para la síntesis de la serotonina es la conversión de triptófano en 5-HTTP, catalizada por la enzima triptófano hidroxilasa.

En los tumores del intestino medio, el 5-HTTP se convierte rápidamente en serotonina por la enzima dopa decarboxilasa. La serotonina se almacena en los gránulos neurosecretorios de las células enterocromafines del tracto gastrointestinal (80%) o puede ser liberada directamente en el compartimento vascular.

La mayoría de la serotonina secretada es absorbida por las plaquetas y se almacenan en sus gránulos secretorios. El resto permanece libre en el plasma y es entonces cuando una gran parte de la serotonina circulante se convierte en el metabolito urinario ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) por las enzimas de monoamino-oxidasa y la aldehído deshidrogenasa. Estas enzimas son abundante en el riñón, y la orina normalmente contiene grandes cantidades de 5-HIAA.

En los pacientes con tumores del intestino anterior, la orina contiene relativamente poco 5-HIAA pero sí grandes cantidades de 5-HTTP. Se presume que estos tumores son deficientes en la dopa-decarboxilasa, por lo que esta deficiencia afecta la conversión de 5-HTTP en serotonina, lo que conduce a la secreción de 5-HTTP al compartimento vascular; por lo que muchos pacientes con estos tumores tienen mínima o ninguna elevación de la excreción urinaria de 5-HIAA.

El rango normal de la secreción de 5-HIAA es de 2 a 8 mg por 24 horas, y la cuantificación de la serotonina y de todos sus metabolitos, por

3. Diagnóstico

lo general, permite la detección de cerca del 84% de los pacientes con tumores carcinoides. Su medida aislada no detecta todos los casos del síndrome carcinoide, aunque la determinación en orina de 5-HIAA parece ser la mejor prueba de *screening*. Esta prueba tiene una sensibilidad del 75% y la especificidad >90%, pero está llena de errores que pueden ser inducidos por la ingesta de ciertos medicamentos y alimentos y la especificidad de esta prueba es variable, pudiéndose elevar en otras patologías como en los paragangliomas, que incluyen los feocromocitomas extra-adrenales.

Falsos positivos	
Fármacos	Acetanilida, cafeína, diazepam, efedrina, fenmetracina, fenobarbital, L-dopa, maleato de metisergida, mefensina, melfalán, metanfetamina, metocarbamol, nicotina, paracetamol, reserpina, salicilatos
Alimentos	Aguacate, berenjena, café, chocolate, ciruela roja, kiwi, nuez, piña, plátano, queso, té, tomate, vainilla, vino tinto
Falsos negativos	
Fármacos	Clorpromazina, corticotropina, etanol, fenotiazina, heparina, IMAO, imipramina, isoniazida, mandelato de metenamina, metildopa, p-clorfenilalanina, prometacina, salicilatos

Valores de hasta 30 mg / día puede ser encontrados en pacientes con síndromes de malabsorción como la enfermedad celiaca y la enfermedad de Whipple, así como después de la ingestión de grandes cantidades de alimentos ricos en triptófano, mientras que puede haber falsos negativos en la insuficiencia renal y en pacientes dializados y en aquellos que usan análogos de la somatostatina.

La determinación de la concentración en sangre de serotonina puede ser útil cuando el resultado de la determinación de la secreción urinaria de 5-HIAA tiene resultados equívocos.

Desde el punto de vista pronóstico existen datos en los que niveles superiores a 150 mg/día se asocian a supervivencias inferiores al año.

Los tumores neuroendocrinos se caracterizan por su capacidad de sintetizar, almacenar y liberar sus productos hormonales. Estas sustancias se almacenan en las vesículas neurosecretoras junto con la cromogranina A (CGA). La concentración de la CGA en el plasma se cree que refleja la diferenciación neuroendocrina y el volumen de carga tumoral, siendo también útil para medir la respuesta al tratamiento, especialmente las determinaciones seriadas.

Aunque en plasma la concentración de CGA parece ser un marcador sensible de los tumores neuroendocrinos, las elevaciones pueden estar presentes en un número de otras condiciones, y la especificidad depende del valor de corte.

La determinación de la CGA en el diagnóstico y seguimiento de tumores neuroendocrinos tiene una sensibilidad del 62,9% y una especificidad del 98,4%; los valores analíticos son más altos en los secretores frente a los no secretores (45% vs. 7%) y se relacionan en buena medida con afectación metastásica. En tumores no secretores, el valor predictivo positivo para la presencia de metástasis es de 100%, pero el valor predictivo negativo es de sólo 50%.

Durante el seguimiento, la concordancia entre el crecimiento del tumor y CGA es del 80%, mejor que con la serotonina (81% vs. 54%). Por tanto, debido a su alta especificidad, la determinación CGA puede ayudar a discriminar el carácter secretor de un tumor neuroendocrino. Recientemente se ha llevado a cabo un estudio multicéntrico español con intención de validar la cromogranina A como marcador bioquímico de enfermedad NE (estudio GEBMANET).

En contraste con la determinación aislada de CGA, la sensibilidad del polipéptido pancreático (PP) para TNE fue aproximadamente del 50%, pero la combinación de los dos marcadores aumentó la sensibilidad cercana del 95%. Más concretamente, la ganancia en la detección de los tumores pancreáticos fue del 93% con CGA y PP frente al 68% utilizando CGA solo.

La enolasa neuroespecífica también se utiliza como marcador diagnóstico pero sólo se encuentra elevada en el 15-45% de los pacientes con TNEs.

B. Marcadores específicos

Gastrinomas

Los anticuerpos frente a las células parietales gástricas neutralizan la secreción ácida eliminando el freno de las células parietales para producir gastrina, que a su vez estimula el trofismo de las células enterocromafin-like (ECL). Después de un periodo de hipertrofia progresiva, estas células ECL se pueden transformar en un tumor carcinoide gástrico. La determinación de gastrina en suero y en ayunas es la mejor prueba diagnóstica hasta en el 99% de los pacientes, siempre que el valor de gastrina sea superior a 1.000 pg/ml, el pH gástrico menor de 3 y la secreción basal ácida mayor de 15 mEq/h. Siempre se debe dejar un periodo ventana sin fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP) de al menos 7 días, ya que en los pacientes que toman IBP los valores altos pueden ser falsos positivos o reflejar una hiperplasia de células ECL.

La determinación aislada de la gastrinemia sin tener en cuenta el pH puede pasar por alto otros procesos como la anemia perniciosa, la infección por *Helicobacter pylori*, el síndrome del intestino corto, etc.

Un pequeño subgrupo de pacientes puede tener concentraciones séricas de gastrina dentro del rango de referencia. Para estos pacientes y para aquellos en los que existe una secreción ácida gástrica normal o deprimida, la prueba de la secretina es la prueba de elección con dosis de 2 U/kg de secretina extractiva ó 0,4 mg/kg de la recombinante humana. El incremento de la gastrina sérica >200 pg/ml es muy sugestivo de síndrome de Zollinger-Ellison (sensibilidad 83%, especificidad 100%). El diagnóstico metastásico es muy improbable si el incremento es 95,13 pg/ml.

A diferencia de la situación fisiológica normal, en la que la secretina disminuye la secreción de gastrina, en los metastásicos, ésta permanece elevada. El calcio en infusión (por ejemplo: 54 mg / kg / hora durante 3 horas, en forma de gluconato de calcio 10%) también estimula la liberación de gastrina pero no distingue de otras causas de enfermedad ulcerosa tan bien como la prueba de la secretina.

Insulinomas

Se debe demostrar la hipoglucemia en ayunas y una respuesta insulínica inadecuada a la hipoglucemia en la llamada prueba de ayuno, con un cociente insulina/glucosa mayor de 0,3 en presencia de hipoglucemia.

En casos de duda, se puede realizar una prueba de supresión, valorándose el descenso del péptido C, señal de la inhibición de la célula beta del páncreas.

Las recomendaciones de determinación de marcadores tumorales para el diagnóstico del insulinoma son:

- Niveles de glucosa en sangre ≤ 40 mg/dl.
- Niveles séricos de insulina ≥ 6 $\mu\text{g/l}$.
- Niveles de péptido C ≥ 200 pmol/l.
- Niveles séricos de proinsulina ≥ 5 pmol/l.
- Niveles de β -hidroxibutirato ≤ 5 pmol/l.
- Ausencia de sulfonilureas en plasma y orina.
- Cromogranina A (en tumores metastásicos).

Otros marcadores

En los tumores carcinoides, la neurotensina se encuentra elevada en un 43% de los pacientes, la sustancia P en el 32%, motilina en el 14%, somatostatina en el 5%, y el péptido intestinal vasoactivo (VIP) en raras ocasiones.

Cualquier tumor neuroendocrino puede sintetizar y secretar varias hormonas, dando lugar a síndromes mixtos o presentar secreción de hormonas no secretadas previamente.

Valores analíticos de interés	
Serotonina	>10 ng/ml plasma o >450 ng/ml suero
5-HIAA	>450 ng/ml orina
CgA	Según técnica, sospecha si >100 ng/ml
Polipéptido pancreático	>100 pmol/l
Somatostatina	>160 pg/ml
Gastrina	>100 pg/ml suele >1.000 pg/ml
VIS	>100 ng/l suele >900 ng/l
Insulina	>6 μ U/ml plasma
Glucagón	>500-1.000 pg/ml
Gastrina	>100 pg/ml suele >1.000 pg/ml

3.3. DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

Los aspectos a considerar en el diagnóstico por imagen de los tumores neuroendocrinos (TNE) incluyen la localización del tumor primario, la evaluación de su extensión local y relación con las estructuras adyacentes, diagnóstico de la enfermedad metastásica, evaluación de la densidad de receptores de somatostatina, monitorización y seguimiento y detección de las recurrencias.

En general, los datos obtenidos de la literatura acerca de los diferentes métodos radiológicos usados en los TNE, presentan el importante problema del pequeño número de pacientes incluidos en los estudios y de la ausencia de una técnica *gold standard* que verifique los resultados.

3.4. MÉTODOS DE IMAGEN

3.4.1. ECOGRAFÍA

La ecografía es utilizada fundamentalmente a nivel de los TNE gastroenteropancreáticos. Es conocida la dependencia en el radiólogo que la realiza por lo que existe una importante variación en su sensibilidad y especificidad entre las diferentes series. La ecografía, ecoendoscopia, ecografía intraoperatoria y ecografía con contraste son las técnicas más utilizadas.

Para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNP), mediante la ecografía, existe una mediana de 39% (rango 17-79%) en el rango de detección obtenidos entre 153 pacientes de 6 estudios (7). La ecoendoscopia es el método más sensible para el diagnóstico de los TNP llegando a un rango de detección en torno al 90% (rango 77-100%) (7).

En el caso de tumores duodenales y metástasis ganglionares, la tasa de detección descrita mediante ecografía en un estudio con 25 pacientes es de 18%, comparado con un 63% en el caso de la ecoendoscopia (8).

Los datos acerca del diagnóstico de las metástasis hepáticas mediante ecografía son escasos. No obstante, en un estudio que incluyó 131 pacientes con diferentes TNE, la ecografía obtuvo un 88% de sensibilidad con un 95% de especificidad (9). La ecografía con contraste comienza a tener un papel cada vez más relevante en el diagnóstico de las metástasis hepáticas, obteniendo datos de mayor sensibilidad y especificidad que la ecografía convencional (10).

3.4.2. TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA (TAC)

La TAC helicoidal es actualmente la técnica de elección en lo que al uso de TAC se refiere. La sensibilidad en la detección de TNE varía entre un 50-83%, con una especificidad entre un 25-96% y una tasa de detección entre 73-81% (11).

La TAC-enteroclisia se utiliza para la detección de tumores de intestino delgado, permitiendo observar alteraciones en la luz, la pared y lesiones extraluminales del intestino delgado. En 219 pacientes ha evidenciado un 85% de sensibilidad y un 97% de especificidad (12).

3.4.3. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

El número de estudios con RMN en los TNE es pequeño. La sensibilidad varía según las series para el diagnóstico de tumor primario (fundamentalmente a nivel de tumores abdominales) en torno a un 93% con una especificidad del 88%. En el caso de las metástasis hepáticas, los datos son entre un 80 y 75%, respectivamente (11). Los nuevos aparatos y medios de contraste entre los que destacan los quelantes de gadolinio

como el Gd-DTPA, Gd-EOB-DTPA o MN-DPDP (mangafodipir) permiten, al no ser eliminados por la filtración glomerular, acumularse en los hepatocitos durante un largo espacio de tiempo (15-120 min) y obtener una imagen hipointensa del tejido tumoral.

3.5. MÉTODOS DE IMAGEN POR RADIONÚCLIDOS: OCTREOSCÁN

Los análogos de la somatostatina marcados con una sustancia radiactiva consisten en octreótido o lanreótido conjugado con un agente quelante que se une al radioisótopo. El más usual es el ^{111}In -DTPAD-Phe-octreótido (octreoscán). La mayoría de los TNE que expresan el receptor de somatostatina tipo 2 pueden ser visualizados mediante esta técnica. Las imágenes obtenidas no dependen de que el tumor sea funcional o no, sino de la presencia de dichos receptores.

El octreoscán es especialmente interesante para la detección y localización de los TNE, estadificación de los mismos, seguimiento y predicción de respuesta, así como monitorización de dicha respuesta.

Otros radioligandos unidos a análogos son el ^{111}In -DOTA-TOC y el ^{111}In -DOTA-LAN, que se encuentran en desarrollo.

3.6. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

Los TNE son habitualmente bien diferenciados y de lento crecimiento, motivo por el cual la ^{18}F -deoxiglucosa (FDG) resulta negativa en la mayor parte de estos tumores (salvo en los pobremente diferenciados). El ^{11}C -5HTP (5-hidroxitriptófano) es captado específicamente por los tumores productores de serotonina. El uso de la PET con ^{11}C ha demostrado ser superior a la TAC en el diagnóstico de TNE, pero su elevado coste y poca disponibilidad hacen que esta técnica sea menos utilizada de lo que podría ser deseable. Teniendo en cuenta que el 10-20% de los TNE no son detectados por el octreoscán, el papel de la PET ha de ser formalizado con estudios prospectivos (12).

3.7. DIAGNÓSTICO DEL TUMOR PRIMARIO

Tumores gástricos: la endoscopia y la ecoendoscopia son los pilares básicos de su diagnóstico. El octreoscán en carcinoides gástricos tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 95%, por lo que puede ser una técnica interesante para los enfermos con MEN1 o con gastritis atrófica (13).

Tumores pancreáticos: el método más sensible es la ecoendoscopia. Teniendo en cuenta que es una prueba menos sensible para los tumores de la cola del páncreas, la suma de la ecoendoscopia y la RMN son aconsejables para este tipo de tumor.

Tumores de intestino delgado: el método habitual de diagnóstico de estos tumores es la cirugía. El método más sensible es la enteroclisia con TAC o RMN.

Colon y recto: la colonoscopia en los tumores de colon junto a la ecoendoscopia en los de recto son las principales pruebas diagnósticas. La ecoendoscopia y la RMN pélvica nos permitirán el acercamiento loco-regional.

Tumores pulmonares: la fibrobroncoscopia, la TAC de tórax y el octreoscán son las pruebas diagnósticas principales para estos tumores.

3.8. ENFERMEDAD METASTÁSICA

Metástasis hepáticas: un estudio aleatorizado que compara la TAC, el octreoscán y la RMN para valorar la detección de metástasis hepáticas en NET, pone de manifiesto que la RMN es la técnica de elección (14).

Metástasis pulmonares: dada la baja frecuencia de metástasis pulmonares en estos tumores, sólo estará indicado su estudio en los tumores de pulmón, colon o en los que plantea la resección de metástasis hepáticas.

Metástasis óseas: está indicado su estudio mediante gammagrafía ósea, en el caso de sospecha clínica con octreoscán negativo.

El uso combinado de las técnicas descritas, permite, la detección del tumor primario, su afectación locorregional y metastásica para poder establecer el diagnóstico de los TNE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Lancet Oncol* 2008;9:61-72.
2. Salazar R, Díaz JA, Halperin I, Sevilla I. Diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos del tubo digestivo. Barcelona: GETNE 2007.
3. Pape UF, Jann H, Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, Koch M, Röcken C, Rindi G, Wiedenmann B. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; Jul 15;113(2):256-65.
4. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004; Apr;1014:13-27.
5. Klöppel G, Couvelard A, Perren A, Komminoth P, McNicol AM, Nilsson O, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B, Papotti M, Rindi G, Plöckinger U. Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):162-6.
6. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, Pape UF, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):194-202.
7. Zimmer T, Ziegler K, Bäder M, Wiedenmann B. Localization of neuroendocrine tumors of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 1994;35:471-475.
8. de Angelis C, Carucci P, Repici A, Rizzeto M. Endosonography in decision-making and management of gastrointestinal endocrine tumors. *Eur J Ultrasound* 1999;10:139-150.
9. Chiti A, Fanti S, Savelli G, Bombardieri E. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1396-1403.
10. Mörk H, Ignee A, Schessler G, Dietrich CF. Analysis of neuroendocrine tumour metastases in the liver using contrast-enhanced ultrasonography. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:652-662.
11. Plöckinger U, de Herder W, Wiedenmann B. Consensus Guidelines for the standard of care for patients with Digestive Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2009;90:167-183.
12. Kaltsas G, Rockall A, Papadogias G, Grossmann A. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *European Journal of Endocrinology* 2004;151:15-27.

13. Gibril F, Reynolds JC, Lubensky IA. Ability of somatostatin receptor scintigraphy to identify patients with gastric carcinoids: a prospective study. *J Nucl Med* 2000;41:1646-1656.
14. Dromain C, de Baera T, Lumbroso J. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005;23:70-78.

4. TRATAMIENTO

Ignacio Martín Valadés, Diego Malón Giménez y Juan Sepúlveda Sánchez

4.1. INTRODUCCIÓN

El tratamiento de los tumores neuroendocrinos (TNE) bien diferenciados debe realizarse de forma multidisciplinar; integrando todas las armas terapéuticas disponibles: la cirugía, los tratamientos locales no quirúrgicos, la quimioterapia, los análogos de la somatostatina y los nuevos agentes biológicos, también llamados “tratamientos dirigidos”.

En muchos pacientes, especialmente si tienen metástasis, será necesario utilizar varios tratamientos a lo largo de la enfermedad.

El tratamiento quirúrgico se realizará generalmente con intención curativa la mayoría de las veces, mientras que la quimioterapia y el resto de los tratamientos sistémicos actualmente tienen un papel paliativo y de control de síntomas puesto que por sí mismos raramente consiguen la eliminación de la enfermedad.

En el momento actual se está realizando un importante esfuerzo para mejorar el tratamiento de estas neoplasias. Los estudios en marcha tratarán de resolver múltiples cuestiones como el papel de los tratamientos sistémicos en la situación de adyuvancia o la actividad de la asociación y/o secuenciación de fármacos en el tratamiento de la enfermedad avanzada.

4.2. TRATAMIENTO LOCAL: CIRUGÍA

La cirugía constituye el tratamiento principal de los TNE en distintas fases de la evolución de los mismos. En estadios iniciales, la resección completa del tumor se realiza con intención curativa; en casos más avanzados, la cirugía puede llevarse a cabo con intención citorreductora o paliación de síntomas.

En relación con el abordaje quirúrgico es importante la presencia de cardiopatía carcinoide y niveles altos de 5-HIAA aumentan la morbimor-

talidad perioperatoria; por otra parte, la anestesia puede precipitar una crisis carcinoide, que debe prevenirse con la administración profiláctica de octreótido (1).

4.2.1. TNE BRONQUIALES Y TÍMICOS

La cirugía es la única opción curativa en tumores carcinoides bronquiales, tanto típicos como atípicos, realizándose cirugías conservadoras (segmentectomías, resecciones atípicas, broncotomías, resecciones en manguito, tratamientos endobronquiales) en el caso de carcinoides típicos, de localización periférica, bien diferenciados; o cirugías más amplias (lobectomías, neumonectomías) en casos de carcinoides atípicos, debido a su comportamiento más agresivo (2). Aunque se debería realizar una linfadenectomía hilar y mediastínica independientemente del tipo de carcinoide, la afectación ganglionar no influye sustancialmente en el pronóstico de los típicos, pero sí en el de los atípicos (3).

La administración de radioterapia postoperatoria es necesario considerarla en el caso de carcinoides típicos resecaados de forma incompleta (si no es posible la reintervención) o de carcinoides atípicos con afectación ganglionar mediastínica (N2) o incompletamente resecaados.

En los carcinomas neuroendocrinos pulmonares indiferenciados de células grandes o pequeñas, debido a su frecuente presentación como enfermedad avanzada, la cirugía sólo jugaría un papel en estadios iniciales.

Los TNE tímicos constituyen una entidad poco frecuente y muy agresiva; el tratamiento quirúrgico, siempre que sea posible, es el de elección y debe incluir la linfadenectomía mediastínica y la resección de las estructuras adyacentes infiltradas por el tumor. La radioterapia postoperatoria disminuye la tasa de recurrencias locales en el caso de cirugías incompletas (4).

4.2.2. TNE GÁSTRICOS

En el abordaje quirúrgico de los TNE gástricos hay que tener en cuenta el tamaño del tumor, número de lesiones y la presencia o no de hipergastrinemia asociada y su manejo se puede resumir en la siguiente tabla (5):

4. Tratamiento

Tipo	Características	Tratamiento quirúrgico
I	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 62-83% ✓ Mujeres ✓ Gastritis crónica atrófica ✓ Proliferación de ECL* por hipergastrinemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor <1 cm y no afectación <i>muscularis</i> propia: resección endoscópica mucosa • Tumor >1 cm o afectación <i>muscularis</i> propia o afectación múltiple: resección quirúrgica • Recaída tras resección endoscópica: resección quirúrgica
II	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 15-30% ✓ Hombres = mujeres ✓ Asociado a síndrome de Zollinger-Ellison y MEN1 ✓ Proliferación de ECL* por hipergastrinemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor <1 cm y no afectación <i>muscularis</i> propia: resección endoscópica mucosa • Tumor >1 cm o afectación <i>muscularis</i> propia o afectación múltiple: resección quirúrgica • Recaída tras resección endoscópica: resección quirúrgica • Duodenectomía y linfadenectomía de los gastrinomas duodenales (MEN-1)
III	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 6-8% ✓ Hombres ✓ Esporádico ✓ Proliferación ECL* y otras células ✓ Gastrina normal ✓ Comportamiento agresivo (metástasis linfáticas y hepáticas frecuentes) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrectomía (total o parcial) y linfadenectomía

*Células enterochromaffin-like.

Inicialmente se planteará la excisión quirúrgica local, pero en tumores grandes y/o múltiples puede ser necesario la gastrectomía total. La antrectomía no se recomienda sistemáticamente pues aunque elimina el efecto estimulante continuo sobre las células ECL, no siempre produce la regresión del tumor. En cuanto a la resección fúndica, elimina las células ECL y los carcinoides.

4.2.3. TNE PANCREÁTICOS

Como en el resto de los TNE, la cirugía constituye la piedra angular del tratamiento. En el caso de los TNE pancreáticos funcionantes (gastrinoma, insulinoma, somatostatina, VIPoma, glucagonoma) aunque el

diagnóstico de sospecha sea evidente, pueden no ser objetivables en pruebas de imagen; en estos casos la cirugía juega un papel importante al permitir la realización de ecografías pancreáticas intraoperatorias y exploraciones quirúrgicas en las áreas en las que con mayor frecuencia asientan este tipo de tumores.

El tratamiento quirúrgico básicamente no varía, independientemente de que se trate de tumores funcionantes o no; de manera general podemos decir que la mayoría de los TNE pancreáticos pueden ser reseca-dos mediante enucleación o resecciones segmentarias, salvo si el tumor presenta características de malignidad, en cuyo caso hay que realizar cirugías oncológicas, que incluyan una linfadenectomía (6).

4.2.4. TNE INTESTINALES

Los tumores intestinales suelen tratarse quirúrgicamente mediante resecciones segmentarias con linfadenectomías locorregionales; incluso en presencia de enfermedad metastásica, el tratamiento quirúrgico debe ser considerado para control de síntomas como dolor u obstrucción intestinal.

Se debe valorar la realización de colecistectomías profilácticas en pacientes sometidos a cirugías abdominales que posteriormente puedan recibir tratamiento con análogos de somatostatina, por el aumento de riesgo de colelitiasis asociado a dicho tratamiento (7).

La magnitud de la resección dependerá de los siguientes factores relacionados con el tumor y con el paciente: tamaño, localización, estadio y situación general del paciente. En la tabla de la página siguiente se resume el tratamiento quirúrgico de los TNE intestinales (8, 9).

4.3. TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

El hígado es el lugar de diseminación más frecuente en este tipo de tumores. Los TNE con metástasis hepáticas son subsidiarios de valorar tratamientos radicales o citorreductores.

4. Tratamiento

Localización	Tamaño	Tratamiento
Duodeno ^a	<ul style="list-style-type: none"> • <1 cm • 1-2 cm • ≥2 cm y/o N+ 	<ul style="list-style-type: none"> • Resección endoscópica • Resección transduodenal • Duodenopancreatectomía/ resección segmentaria
Yeyuno e íleon ^b	<ul style="list-style-type: none"> • <1 cm • ≥1 cm y/o N+ y/o multicéntricos 	<ul style="list-style-type: none"> • Resección segmentaria + linfadenectomía • Resección intestinal ampliada + linfadenectomía
Colon	<ul style="list-style-type: none"> • <1 cm • ≥1 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • Resección endoscópica • Colectomía + linfadenectomía
Apéndice	<ul style="list-style-type: none"> • <1 cm • 1-2 cm • ≥2 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • Apendicectomía simple • Apendicectomía o hemicolectomía derecha^c + linfadenectomía • Hemicolectomía derecha + linfadenectomía
Recto	<ul style="list-style-type: none"> • <1 cm • 1-2 cm, no invasión vascular/perineural • ≥2 cm y/o invasión vascular/perineural 	<ul style="list-style-type: none"> • Resección endoscópica • Escisión transanal • Resección anterior/AAP*

^aSuelen ser tumores indolentes y el impacto de la afectación ganglionar en la supervivencia es incierto.

^bHemicolectomía derecha en los localizados en íleon terminal. Se recomienda el tratamiento quirúrgico incluso en presencia de metástasis con el objetivo de aliviar síntomas, evitar complicaciones tardías, facilitar tratamientos posteriores e incluso prolongar la supervivencia.

^cHemicolectomía derecha: tumores de la base apendicular, márgenes positivos, invasión de serosa, alto índice proliferativo, invasión vascular o mesentérica o histología atípica.

*AAP= Amputación abdómino-perineal.

4.3.1. RESECCIÓN

Está indicada la resección de metástasis en ausencia de afectación difusa bilobar; si no se compromete la función hepática o si no existe afectación metastásica extrahepática extensa. Aproximadamente entre los pacientes con metástasis hepáticas sin diseminación a otros órganos un 10-20% son candidatos a una resección quirúrgica completa.

Aunque no existen estudios aleatorizados, se ha observado en series retrospectivas un mejor control sintomático y calidad de vida así como un aumento de supervivencia en resecciones completas a pesar de tener tasas de recurrencia mayores del 80%.

Además del impacto en la supervivencia, otras cuestiones como el mejor momento para realizar la metastectomía permanecen en controversia al no existir evidencia con estudios prospectivos aleatorizados. El tumor primario debe haber sido resecado o ser resecable (10-12).

Cirugía de metástasis hepáticas	
Indicaciones	Enfermedad metastásica limitada al hígado Resecabilidad superior al 90% del tejido tumoral Tumor primario resecado o resecable Paciente operable
Intención curativa	Enfermedad hepática resecable de tumor bien diferenciado Ausencia de metástasis extraabdominales Ausencia de carcinomatosis peritoneal difusa Ausencia de insuficiencia cardíaca derecha
Intención paliativa	Resección >90% de la enfermedad metastásica

Criterios de resecabilidad	
Tumor completamente extirpable Dos segmentos adyacentes con adecuado flujo portal y arterial, adecuado drenaje suprahepático y biliar	
Criterios absolutos de irreseabilidad	Afectación extensa hepática: >6 segmentos <30% volumen hepático residual 3 venas suprahepáticas Adenopatías positivas del tronco celiaco (si no se pueden extirpar) Insuficiencia hepática: cirrosis grado B-C Child
Criterios relativos de irreseabilidad	Afectación de 2 venas suprahepáticas Afectación vena cava inferior Contacto con el pedículo portal contralateral Adenopatías positivas del tronco celiaco extirpables

*Prevención crisis carcinoides con tratamiento perioperatorio de AAS

4.4. TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO

No existe experiencia suficiente al respecto, pero debido al lento crecimiento de estos tumores existe esta posibilidad, a diferencia de otros tipos de tumores. Un estudio multicéntrico demostró una supervivencia global a los 5 años del 69% en pacientes con tumores carcinoides metastásicos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes trasplantados recidivan y existe una alta morbilidad. Esta técnica se debe considerar únicamente de forma experimental en el momento actual (13).

Criterios de Milan: trasplante hepático en TNE bien diferenciados

Metástasis irresecables de TNE bien diferenciado
Drenaje por vía portal
Volumen de la metástasis <50% volumen hepático total
Enfermedad estable pretrasplante (6 meses)
Ausencia de enfermedad extrahepática
Edad <55 años

Se han identificado factores de buen pronóstico como son: edad inferior a 50 años, carcinoides de intestino delgado, ausencia de cirugía extensa concomitante o expresión de E-cadherina y Ki-67 inferior al 5% (21).

4.4.1. EMBOLIZACIÓN HEPÁTICA

Se considera como técnica paliativa en pacientes con metástasis hepáticas no candidatos a cirugía. Las tasas de respuestas (beneficio clínico, respuesta radiológica, disminución secreción hormonal) con esta técnica se encuentran en torno al 50% con una duración entre 4 y 24 meses en series retrospectivas. La adición de quimioterapia intraarterial parece beneficiar a tumores de los islotes celulares pero no a carcinoides. A pesar de las mejoras técnicas en la actualidad, se debe seleccionar de

forma cuidadosa el perfil de paciente candidato debido a la posible toxicidad postembolización potencialmente grave (necrosis hepática, insuficiencia renal, sepsis, etc.) (14-15).

4.4.2. RADIOFRECUENCIA Y CRIOABLACIÓN

Vía percutánea o laparoscópica. Aplicable únicamente a lesiones pequeñas. La evidencia existente comprende pequeñas series de casos que no exceden los 40 pacientes, por lo que su papel está por definir (16, 17).

4.4.3. RADIOEMBOLIZACIÓN

Utilización de microesferas con isótopos radiactivos (ej., Yttrium-90) aplicadas vía arteria hepática. Existe poca experiencia publicada al respecto pero los resultados parecen prometedores con respuestas objetivas de hasta el 64%, siendo la astenia el principal efecto secundario. La falta de evidencia científica y su alto coste la hace no ser recomendada como primera opción de tratamiento en esta situación. Considerar en metástasis irresecables con enfermedad hepática dominante y con expectativa de vida de al menos 3 meses (18-20).

4.5. TRATAMIENTO SISTÉMICO: QUIMIOTERAPIA

Respecto al tratamiento quimioterápico, la mayoría de los estudios existentes son series retrospectivas con criterios de inclusión no bien controlados que no soportan la evidencia necesaria para disponer en la actualidad de un esquema estándar. La inclusión de estos pacientes en estudios clínicos siempre debe ser una opción a valorar.

El tratamiento quimioterápico con agentes únicos como 5-FU, estrep-tozotocina, doxorubicina, etopósido o dacarbacina han conseguido tasas de respuestas modestas en tumores carcinoides (22). Nuevos agentes como taxanos, topotecán y gemcitabina son inactivos en monoterapia tanto en tumores carcinoides como neuroendocrinos pancreáticos (23-26). La terapia de combinación no ha demostrado superioridad y se asocian a un aumento significativo de la toxicidad.

4. Tratamiento

Régimen	N.º	TR (%)	SG (meses)	Referencia
Dacarbacina	65	16	20	Bukowski R; 1994 (27)
Dacarbacina (segunda línea)	61	8	11,9	Sun W; 2005 (28)
Etopósido	17	12	NR	Kelsen D; 1987
Paclitaxel	24	8	18	Ansell S; 2001
Docetaxel	21	0	24	Kulke M; 2004
Gemcitabina	18	0	11,5	Kulke M; 2004
Estreptozotocina + fluorouracilo + doxorubicina + ciclofosfamida	56	30	10,8	Bukowski R; 1987
Estreptozotocina + fluorouracilo + ciclofosfamida	9	22		
Temozolomida + talidomida	15	7	NR	Kulke M; 2006
Gemcitabina + oxaliplatino	18	17	23,4	Cassier P; 2009 (32)
Ensayos aleatorizados				
Estreptozotocina + ciclofosfamida	47	26	12,5	Moertel C; 1979 (29)
vs.				
Estreptozotocina + fluorouracilo	42	33	11,2	Engstrom P; 1984 (30)
Doxorubicina	81	21	11,1	
vs.				
Estreptozotocina + fluorouracilo	80	22	14,9	Sun W; 2005 (31)
Doxorubicina + fluorouracilo	88	16	15,7	
vs.				
Estreptozotocina + fluorouracilo	88	16	24,3 (p=0,03)	

A continuación se exponen tablas resumen de la evidencia científica disponible al respecto en tumores neuroendocrinos pancreáticos, carcinoides bronquiales y neuroendocrinos indiferenciados.

4.5.1. TNE PANCREÁTICOS

Varios estudios parecen sugerir una mayor quimiosensibilidad de los tumores neuroendocrinos pancreáticos respecto a los carcinoides.

Combinaciones con estreptozotocina				
Régimen	N.º	TR (%)	SG (meses)	Referencia
+ Doxorubicina	36	69	26,4	Moertel C; 1992 (33)
+ 5-fluorouracilo	33	45	16,8	
+ Doxorubicina + 5-FU (retrospectivo)	84	39	37	Kouvaraki M; 2004 (34)

Combinaciones con temozolomida				
Régimen	N.º	TR (%)	SG (meses)	Referencia
+ Talidomida	11	45	NR (a los 26 meses seguimiento, 4 progresiones)	Kulke M; 2006 (35)
+ Capecitabina	17	71	NR	Strosberg JR; 2008 (36)

Combinaciones con dacarbacina				
Régimen	N.º	TR (%)	SG (meses)	Referencia
Dacarbacina	50	34	19,3	Ramanathan R; 2001
+ 5-FU + Epirubicina	30	30	NR	Bajetta E; 1998

4.5.2. TNE BRONQUIAL

Los datos que se desprenden de la evidencia disponible sugieren que los tumores carcinoides bronquiales tienen una sensibilidad diferente a los de otras localizaciones, sin estar claras las posibles razones, haciendo a la quimioterapia un tratamiento poco eficaz para este tipo de tumores con un índice proliferativo bajo.

Pacientes con enfermedad metastásica de un primario carcinóide bronquial a menudo han sido tratados con regímenes típicos del carcinoma microcítico de pulmón con **cisplatino** y **etopósido** con o sin **paclitaxel**, documentando alguna respuesta parcial.

Existen datos de actividad con **temozolomida** (37) que se adjuntan en la tabla siguiente y un caso informado con respuesta parcial duradera con **capecitabina** y **doxorubicina liposomal** (38).

4. Tratamiento

Temozolomida				
Régimen	N.º	TR (%)	SG (meses)	Referencia
Temozolomida (día 1-5/28) (retrospectivo)	13 (10 típicos y 3 atípicos)	62	19,3	Ekeblad S; 2007 (37)

4.5.3. TNE INDIFERENCIADO

Se trata de tumores más quimiosensibles que los considerados bien diferenciados.

En estudios en los que se administra el esquema típico del carcinoma microcítico de pulmón con cisplatino y etopósido, se objetivaron tasas de respuestas globales en torno al 36% y medianas de supervivencias en torno a 19 meses (39-40).

4.6. TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA: CONTROL DE SÍNTOMAS

Con frecuencia, los síntomas derivados de los TNE están más relacionados con la hipersecreción hormonal que con el propio “efecto masa” del tumor; este hecho es especialmente relevante en el caso de carcinoides apendiculares y de intestino delgado, que suelen ser asintomáticos hasta que se produce una liberación de sustancias vasoactivas al torrente circulatorio, como consecuencia del desarrollo de metástasis hepáticas.

La somatostatina es un péptido que inhibe la secreción de distintas hormonas, lo que la hace muy efectiva en el control tanto del síndrome carcinoide como de otros síndromes hormonales. Los análogos de la somatostatina (ASS) han demostrado en numerosos estudios su utilidad en el tratamiento sintomático derivado de la hipersecreción hormonal de los TNE; se acepta que tanto el octreótido como el lanreótido presentan una eficacia similar en relación con el control sintomático de los TNE e incluso que los tumores inicialmente resistentes a un análogo pueden responder posteriormente a otro (41-42).

En el conjunto de estudios publicados de pacientes que han sido tratados con octreótido y lanreótido, la tasa mediana de control sintomático es del 73,2% (rango 50-100%); en el caso de octreótido de acción prolongada, la mediana es de 74,2% (rango 61,9-92,8%), y 67,5% (rango 40-100%) en el caso de lanreótido de acción prolongada (43). El pasireótido controla síntomas como diarrea y sofocos en más del 27% de los pacientes con TNE gastroenteropancreáticos refractarios o resistentes a octreótido LAR (44). Los factores relacionados con una buena respuesta sintomática a los tratamientos con ASS son: tipo de tumor (mejor en glucagonomas, VIPomas y carcinoides; peor en gastrinomas e insulino-mas), localización del tumor (mejor en localizaciones intestinales), bajo índice proliferativo y ausencia de metástasis extrahepáticas (45, 46). Los efectos secundarios más frecuentes relacionados con el tratamiento con ASS son: dolor/enrojecimiento en el punto de inyección, síntomas abdominales (flatulencia, diarrea/esteatorrea, dolor abdominal, náuseas), alteraciones de niveles de glucemia y litiasis biliar.

Como hemos comentado en otros apartados, el síndrome carcinoide se puede desencadenar durante la inducción anestésica, la realización de procedimientos radiológicos invasivos o durante la manipulación quirúrgica del tumor: El uso profiláctico de octreótido subcutáneo e intravenoso es obligatorio en estos casos para prevenir el desarrollo de una crisis carcinoide. En pacientes que no han recibido previamente ASS se puede administrar octreótido 500 µg sc 1-2 horas antes del procedimiento; si ya recibe ASS, se puede administrar un suplemento de octreótido 1-2 horas antes del procedimiento (250-500 µg sc) (47, 48).

La hipersecreción hormonal requiere la administración de otros fármacos específicos tanto para el control de los síntomas derivados de ello como para la paliación de los síntomas propios del síndrome carcinoide. La tabla de la página siguiente resume los más utilizados en cada situación concreta.

El interferón-alfa, administrado solo o en combinación con AAS, es el fármaco de elección para el control de síntomas cuando estos últimos fallan. A pesar de que su eficacia en estudios no controlados es similar a los análogos de la somatostatina (tasa respuesta sintomática 40-70%), su desfavorable perfil de toxicidad (fatiga crónica, astenia, síndrome gripal,

4. Tratamiento

Síndrome carcinoide	Sofocos <ul style="list-style-type: none">- Evitar factores predisponentes o estrés: alcohol, ejercicio- Antiserotoninérgicos: ondansetrón Broncoespasmo <ul style="list-style-type: none">- Corticoides- Broncodilatadores Insuficiencia cardíaca <ul style="list-style-type: none">- Diuréticos- Cirugía valvular Diarrea <ul style="list-style-type: none">- Loperamida- Antiserotoninérgicos. Ondansetrón
Glucagonoma	Insulina Anticoagulación profiláctica
Insulinoma	Diazóxido Glucagón Suplementos de glucosa
Gastrinoma	Inhibidores de la bomba de protones
VIPoma	Loperamida Rehidratación oral/iv
Somatostinoma	Insulina Soporte nutricional

fiebre, náuseas, toxicidad hepática y tiroidea, depresión, leucopenia) lo han relegado como fármaco de segunda elección (49-50).

4.7. TRATAMIENTO SISTÉMICO: NUEVOS AGENTES BIOLÓGICOS

Durante los últimos años, se ha demostrado que los análogos de la somatostatina (ASS), específicamente octreotide (Sandostatín LAR) no son sólo útiles en el control de síntomas al reducir la secreción hormonal, sino que también presentan actividad antitumoral. Sus efectos antineoplásicos derivan de su unión a receptores en la superficie celular con inactivación de la expresión de factores de crecimiento, estimulación del sistema inmune e inhibición de la angiogénesis (51).

El ensayo PROMID (Placebo-Controlled Prospective Randomized Study Antiproliferative Efficacy of Octreotide LAR in patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors) fue el primer estudio prospectivo y aleatorizado que demostraba la actividad antitumoral del octreótido LAR frente a placebo en pacientes con TNE gastrointestinales bien diferenciados (52). La mediana del tiempo a la progresión, objetivo principal del estudio, en los pacientes tratados con octreótido fue de 15,6 meses frente a 5,9 meses en los que recibieron placebo (HR: 0,34%; IC: 0,2-0,59; $p = 0,00072$). Aunque el beneficio en la supervivencia libre de progresión fue significativa, sólo se objetivó una respuesta parcial. La tasa de pacientes en enfermedad estable fue mayor en los casos tratados con octreótido, lo que sugiere que los ASS tienen capacidad para evitar el crecimiento y desarrollo de los TNE pero no para inducir su reducción, a semejanza del efecto observado con otros agentes anti-diana en diferentes neoplasias. El ensayo PROMID determinó, también, que el incremento en la supervivencia libre de progresión ocurre tanto en los TNE productores de hormonas como en aquellos con tumores no productores.

En el momento actual, la Agencia Europea del Medicamento sólo ha aprobado el tratamiento con octreótido LAR para el control de síntomas, aún no como tratamiento antitumoral.

4.7.1. ANTIANGIOGÉNICOS

La angiogénesis es esencial para el crecimiento de numerosos tumores sólidos, incluyendo los TNE. El factor de crecimiento vaso-endothelial (VEGF) y otros mediadores implicados en la angiogénesis tumoral, como PDGFR y FGF están ampliamente sobreexpresados en TNEs y su nivel de expresión se correlaciona con el pronóstico (53, 54).

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal anti-VEGF que ha sido comparado frente a interferón en 44 pacientes con TNE bien diferenciados del intestino. En los pacientes tratados con bevacizumab se objetivaron un 18% de respuestas parciales y un 77% de enfermedad estable, mientras que en el brazo tratado con interferón no se encontró ninguna respuesta objetiva. La supervivencia libre de progresión fue 18 sema-

nas más prolongada en los pacientes tratados con bevacizumab, mostrando que es un agente activo en monoterapia (55). Existen otros estudios fase II que combinan bevacizumab con quimioterapia, pero sin que puedan extraerse conclusiones definitivas por su pequeño tamaño muestral (56, 57).

Sunitinib es un inhibidor de las tirosinquinasa de múltiples receptores como VEGFR 1, 2 y 3, PDGFR α y β , c-KIT, RET y FLT3. Los primeros datos de actividad se obtuvieron de un ensayo fase II con 107 TNE gastroenteropancreáticos. Entre los 66 pacientes con TNE pancreáticos, sunitinib alcanzó una tasa de respuestas del 16,7% y enfermedad estable en el 68,2% con un tiempo hasta la progresión de 7,7 meses. En los pacientes con tumores carcinoides, la tasa de respuestas fue más baja (2,4%) y el tiempo hasta la progresión de 10,2 meses (58). Con estos datos prometedores, se inició un ensayo fase III internacional comparando sunitinib con placebo en pacientes con TNE pancreáticos bien diferenciados que habían progresado en los 6 meses anteriores. Sunitinib consiguió una supervivencia libre de progresión de 11,4 meses mientras que en la rama que recibió placebo fue de 4 meses (HR: 0,41; IC: 0,26-0,66; $p = 0,0001$) aunque la tasa de respuestas fue baja en la rama tratada con sunitinib. En términos de supervivencia global, sunitinib también fue superior a placebo, aunque una reciente actualización con un seguimiento mayor no ha conseguido demostrarlo (59). Una actualización reciente del estudio ha mostrado que sunitinib es activo tanto en pacientes que no han recibido ASS, como en aquellos que lo recibieron previamente o que lo estaban recibiendo de forma concurrente (60). Con estos resultados, ha sido aprobado recientemente por la EMA y FDA para el tratamiento de los TNE pancreáticos.

Sorafenib es un inhibidor de tirosinquinasa que actúa sobre VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , FLT-3, Raf quinasa y c-KIT que en un estudio fase II con 93 pacientes consiguió un 12% de respuestas parciales y una supervivencia libre de progresión de 9,6 meses (en los pacientes con origen pancreático fue más elevada, 12,7 meses, que en los pacientes con tumores gastrointestinales, que fue de 9,1 meses) (61). El grupo GETNE ha desarrollado recientemente un estudio fase II de combinación de nuevos fármacos (GETNE 0801) en TNEs avanzados con sorafenib + bevacizumab con muy buenos resultados. (72).

Pazopanib es otro inhibidor de múltiples tirosinaquinasas (VEGFR1, 2 y 3, PDGFR α y β y c-KIT) que, asociado a octreótido LAR, obtiene resultados similares a los conseguidos previamente con sorafenib y sunitinib (62).

4.7.2. INHIBIDORES DE mTOR

La vía PI3/AKT/mTOR tiene un papel fundamental en la carcinogénesis de múltiples neoplasias humanas al participar en procesos de proliferación, crecimiento y supervivencia celular. Estudios preclínicos han mostrado que PTEN, una de las fosfatasa inhibidoras de la vía AKT/PI3K/mTOR, se encuentra inactivo en la mayoría de los TNE pancreáticos y es una interesante diana terapéutica en estas neoplasias (63).

Everolimus es un inhibidor oral de mTOR que ha mostrado actividad antitumoral en estudios preclínicos y también en un ensayo fase II asociado a octreótido LAR (64-65). El estudio RADIANT-1 (RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors) es un ensayo fase II realizado en 160 pacientes con NETs avanzados de origen pancreático, 115 casos tratados con everolimus en monoterapia y 45 asociado a octreótido LAR. En monoterapia, la tasa de respuestas fue del 9,6% con una tasa de enfermedad estable del 67,8% y una supervivencia libre de progresión de 9,7 meses. En combinación con octreótido LAR, los resultados fueron mejores, alcanzándose, una supervivencia libre de progresión de 16,7 meses (66). Recientemente se han comunicado los datos finales de los dos estudios fase III de registro de everolimus en NETs (RADIANT-2 y RADIANT-3). En el estudio RADIANT-2 se evaluó la eficacia y seguridad de everolimus 10 mg/d frente a placebo + octreótido LAR 30 mg/mensual en 429 pacientes afectados de tumor carcinoide avanzado. El estudio no ha conseguido alcanzar el objetivo primario, pero el análisis estadístico que corrige el efecto del informativo censorig (IPCW) de los datos censurados por discrepancias entre la visión central y la local muestra una diferencia estadísticamente significativa a favor de everolimus (*hazard ratio*: 0,60; 95% IC: 0,44-0,84; $p = 0,001$).

En el estudio RADIANT-3 se evaluó la eficacia y seguridad de everolimus frente a BSC (mayor tratamiento de soporte) en pacientes afectados de tumor NE pancreático avanzado. Los datos de este estudio muestran un beneficio claro en la supervivencia libre de progresión de forma sig-

nificativa (11,0 meses vs. 4,6 meses; *hazard ratio*: 0,35; 95% IC: 0,27-0,45; $p < 0,0001$) a favor de everolimus. Everolimus fue recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento de pNET avanzado, pendiente de la decisión final para registro a nivel europeo (EMA).

4.7.3. INTERFERÓN α

El interferón α es una citoquina con actividad inmunorreguladora, antiviral e incluso antitumoral. Existen resultados discordantes en cuanto a su actividad en distintos estudios realizados en TNEs.

Tras un análisis sistemático de la literatura, se encuentra que sólo en un 10% de los casos se consigue una reducción significativa de la enfermedad y que las respuestas prolongadas son anecdóticas.

Existen varios estudios clínicos aleatorizados que comparan interferón α en monoterapia frente a interferón α asociado a ASS y que encuentran una discreta mayor actividad antitumoral de la combinación sin que se alcance la significación estadística (67-69). Sin embargo, la toxicidad de la combinación es mayor y, por tanto, no está indicado su uso en TNEs.

4.7.4. CONCLUSIONES EN EL USO DE NUEVOS FÁRMACOS EN TNEs

Durante la última década se han encontrado nuevos fármacos activos en TNEs avanzados gracias a un mejor conocimiento de la biología de estas neoplasias. Actualmente, los datos publicados nos permiten ser optimistas respecto a las opciones terapéuticas a utilizar en estos pacientes pero aún no existe evidencia suficiente para realizar recomendaciones estrictas.

Queda por determinar si los ASS deben utilizarse en monoterapia o asociados a antiangiogénicos o inhibidores de mTOR. Tampoco se conoce cuál es la secuencia óptima de fármacos en TNEs, si debe utilizarse primero un antiangiogénico y luego un inhibidor de mTOR, o viceversa.

Tampoco se conoce cuál es el antiangiogénico más activo ni tampoco si deben utilizarse primero los agentes biológicos o la quimioterapia.

Los ensayos clínicos en marcha y las aprobaciones de fármacos por parte de las agencias oficiales aclararán estas cuestiones en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kinney Ma, Warner ME, Nagorney DM et al. Perianaesthetic risks and outcomes of abdominal surgery for metastatic carcinoid tumors. *Br J Anaesth* 2001;87:447-52.
2. Filosso PL, Rena O, Donati G et al. Bronchial carcinoids tumors: Surgical management and long-term outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:303-9.
3. Thomas CH F, Tazelaar HD, Jett Jr. Typical and atypical pulmonary carcinoids. Outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest* 2001;119:1143-50.
4. Chaer CH, Massad MG, Evans A et al. Primary neuroendocrine tumors of the thymus. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1733-40.
5. Modlin IM, Kidd M, Latich I et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005;128(6):1717-51.
6. Ramage JK, Vavies AHG, Ardill J et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors. *Gut* 2005;54:1.
7. Oberg K, Kvols L, Caplin M et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004;15(6):966-73.
8. Woodside KJ, Townsend CM Jr, Mark B et al. Current management of gastrointestinal carcinoid tumors. *J Gastrointest Surg* 2004;8:742-56.
9. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003;197:29.
10. Cho, CS, Labow, DM, Tang, L et al. Histologic grade is correlated with outcome after resection of hepatic neuroendocrine neoplasms. *Cancer* 2008;113:126.
11. Dousset B, Saint-Marc O, Pitre J et al. Metastatic endocrine tumors: medical treatment, surgical resection, or liver transplantation. *World J Surg* 1996;20:908.
12. van Vilsteren FG, Baskin-Bey ES, Nagorney DM et al. Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: Defining selection criteria to improve survival. *Liver Transpl* 2006;12:448.
13. Moertel CG, Johnson CM, McKusick MA et al. The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinomas. *Ann Intern Med* 1994;20:302.
14. Ruszniewski P, Rougier P, Roche A et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. *Cancer* 1993;71:2624.
15. Eriksson BK, Larsson EG, Skogseid BM et al. Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Cancer* 1998;83:2293.
16. Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery* 2007;142:10.
17. Mazzaglia PJ, Berber E, Siperstein AE. Radiofrequency thermal ablation of metastatic neuroendocrine tumors in the liver. *Curr Treat Options Oncol* 2007;8:322.

4. Tratamiento

18. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008;31:271.
19. Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM et al. 90Y Radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: preliminary results from a multi-institutional experience. *Ann Surg* 2008;247:1029.
20. King J, Quinn, R, Glenn, DM et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2008;113:921.
21. Pascher A, Klupp J, Neuthaus P. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract. Transplantation in the management of metastatic endocrine tumors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(4): 637-48.
22. Kulke, MH, Mayer, RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340:858.
23. Ansell S, Pritot H, Burch P et al. A phase II study of high-dose paclitaxel in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001;91:1543.
24. Kulke MH, Kim H, Stuart K et al. A phase II study of docetaxel in patients with metastatic carcinoid tumors. *Cancer Invest* 2004;22:353.
25. Kulke M, Kim H, Clark JW et al. A phase II trial of gemcitabine for metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2004;101:934.
26. Ansell, SM, Mahoney, MR, Green, EM, Rubin, J. Topotecan in patients with advanced neuroendocrine tumors: a phase II study with significant hematologic toxicity. *Am J Clin Oncol* 2004;27:232.
27. Ramanathan RK, Cnaan A, Hahn RG et al. Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. *Ann Oncol* 2001;12:1139.
28. 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.
29. Moertel CG, Hanley JA. Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin Trials* 1979;2:327.
30. Engstrom P, Lavin P, Moertel C et al. Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor: *J Clin Oncol* 1984;2:1255.
31. 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.
32. Cassier PA, Walter T, Eymard B et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy for metastatic well-differentiated neuroendocrine carcinomas: a single-center experience. *Cancer* 2009;115:3392.
33. Moertel C, Lefkopoulo M, Lipsitz S et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519.
34. Kouvaraki MA, Ajani JA, 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;22:4710.
35. 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.

36. Strosberg JR, Choi J, Gardner N, Kvols L. First-line treatment of metastatic pancreatic endocrine carcinomas with capecitabine and temozolomide (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26:241s. (Abstract available online at www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=32319, accessed July 3, 2008).
37. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13:2986.
38. Masi G, Fornaro L, Cupini S et al. Refractory neuroendocrine tumor-response to liposomal doxorubicin and capecitabine. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:670.
39. Moertel C, Kvols L, O'Connell M, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin: evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;68:227.
40. Fjallskog ML, Granberg DP, Welin SL et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001;92:1101.
41. O Toole D, Ducreux M, Bommelaer G et al. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide vs octreotide in terms of efficacy, patient acceptability and tolerance. *Cancer* 2000;88:770-6.
42. Raderer M, Kutaran A, Scheithauer W et al. Different response to de long-acting somatostatin analogues lanreotide and octreotide in a patient with malignant carcinoid. *Oncology* 2001;60:141-5.
43. Modlin IM, Pavel M, Kidd M et al. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:169-88.
44. Kvols L, Wiedenmann B, Oberg K et al. The SOM230 Carcinoid Study Group, 2006. Safety and efficacy of pasireotide (SOM230) in patients with metastatic carcinoid tumors retractor and resistant to octreotide LAR: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006;24:198s.
45. Grozinsky-Glasberg S, Shimon I, Kornobits M et al. Somatostatin analogues in the control of neuroendocrine tumors: efficacy and mechanisms. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15:701-20.
46. Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Lancet Oncol* 2008;9:61-72.
47. Kinney Ma, Warner ME, Nagorney DM et al. Perianaesthetic risks and outcomes of abdominal surgery for metastatic carcinoid tumors. *Br J Anaesth* 2001;87:447-52.
48. Kharrat HA, Taubin H et al. Carcinoid crisis induced by external manipulation of liver metastasis. *J Clin Gastro* 2003;36:87-8.
49. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP tumors: a review. *Digestion* 2000;62 Suppl1:92-7.
50. Sah T, Caplin M et al. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Biotherapy for metastatic endocrine tumors*. *Best Pract Clin Gastroenterol* 2005;19(4):617-36.
51. Oberg K. Cancer: antitumor effects of octreotide LAR, a somatostatin analog. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6(4):188-9
52. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P 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(28):4656-63.

4. Tratamiento

53. Zhang J, Jia Z, Li Q, Wang L, Rashid A et al. Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis and decreased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer* 2007;109(8):1478-86.
54. Yao JC. Neuroendocrine tumors. Molecular targeted therapy for carcinoid and islet-cell carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21(1):163-72.
55. Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charnsangavej C et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1316-23.
56. Kunz PL, Kuo T, Kaiser HL, Norton JA, Longacre TA et al. A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab for metastatic or unresectable neuroendocrine tumors: Preliminary results. *J Clin Oncol* 2008;26:May(20 suppl; abstr 15502).
57. Venook AP, Ko AH, Tempero MA, Uy J, Weber T et al. Phase II trial of FOLFOX plus bevacizumab in advanced, progressive neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26: May 20 suppl; abstr 15545.
58. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3403-10.
59. Raymond E, Niccoli-Sire P, Bang Y, Borbath I, Lombard-Bohas C et al. Updated results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET). Presented at the 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium, Abstract 127.
60. Raymond E, Niccoli P, Raoul J, Bang Y, Borbath I et al. Cox proportional hazard analysis of sunitinib (SU) efficacy across subgroups of patients (pts) with progressive pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *J Clin Oncol* 28:7s, 2010 (suppl; abstr 4031).
61. Hobday TJ, Rubin J, Holen K, Picus J, Donehower R et al. MCO44h, a phase II trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic neuroendocrine tumors (NET): A Phase II Consortium (P2C) study. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 25, No. 18S 2007;June:20 Supplement, 4504.
62. Phan AT, Yao JC, Fogelman DR, Hess KR, Ng CS et al. Pazopanib and depot octreotide (sandostatin LAR) in advanced low-grade neuroendocrine carcinoma (LGNEC). *J Clin Oncol* 2010;28:7s(suppl; abstr 4001).
63. Missiaglia E, Dalai I, Barbi S, Beghelli S, Falconi M, della Peruta M, Piemonti L, Capurso G, Di Florio A, delle Fave G, Pederzoli P, Croce CM, Scarpa A. Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT-mTOR pathway. *J Clin Oncol* 2010;28(2): 245-55.
64. Grozinsky-Glasberg S, Franchi G, Teng M, Leontiou CA, Ribeiro de Oliveira A Jr et al. Octreotide and the mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) block proliferation and interact with the Akt-mTOR-p70S6K pathway in a neuro-endocrine tumour cell Line. *Neuroendocrinology* 2008;87(3):168-81.
65. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Wolff RA, Hess K et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26(26):4311-8.
66. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P 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(1):69-76.

67. Kölbl L, Persson G, Franzén S, Ahrén B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003;90(6):687-93.
68. Faiss S, Pape UF, Böhmig M, Dörffel Y, Mansmann U et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2689-96.
69. Arnold R, Rinke A, Klose KJ, Müller HH, Wied M et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(8):761-71.
70. Pavel M, Hainsworth JD, Baudin E et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus plus octreotide LAR vs ersus placebo plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2). In: 35th European Medical Oncology Society 2010;Milan, Italy;2010.
71. Yao JC, Shah MH, Ito T et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) (RADIANT-3). In: 35th European Society Medical Oncology 2010; Milan, Italy;2010.
72. Castellano D, Capdevilla J, Salazar R et al. Sorafenib and bevacizumab combination targeted therapy in advanced neuroendocrine tumor: A phase II study of Spanish Neuroendocrine Tumor Group (GETNE-0801). In: 35th European Society of Medical Oncology 2010;Milan, Italy;2010.

5. INTERPRETACIÓN DE LAS GUÍAS TERAPÉUTICAS ACTUALES: DIRECTRICES PRÁCTICAS EN ONCOLOGÍA (NCC, ENET, etc.)

Clara Olier Gárate y Nuria Rodríguez Salas

5.1. INTRODUCCIÓN

Las guías clínicas son una herramienta de ayuda en la toma de decisiones sobre el tratamiento y seguimiento de los pacientes con una patología determinada. Están elaboradas como documentos de consenso de un panel de expertos. Se actualizan de forma periódica y son fáciles de consultar y de manejar.

Para los tumores neuroendocrinos existen varias, entre las que podríamos destacar las de ESMO, la elaborada por el grupo español de tumores neuroendocrinos (GETNE) en colaboración con la Sociedad Española de Endocrinología, las guías NCCN y las del grupo europeo de tumores neuroendocrinos (ENET). En este capítulo nos vamos a centrar en dos de las más importantes: las guías NCCN y las del grupo europeo.

5.2. GUÍAS NCCN

Están elaboradas en forma de algoritmos de tratamiento que facilitan la consulta, aunque también tiene un documento escrito más extenso en la parte final. Se pueden consultar en la página <http://www.nccn.org>. En ellas se dividen los tumores neuroendocrinos en distintas categorías.

1. Tumores carcinoides (divididos en tumores de colon/intestino delgado, apéndice, recto, estómago, timo y bronquiales).
2. Tumores neuroendocrinos pancreáticos (funcionantes y no funcionantes).
3. Tumores de origen desconocido.
4. Tumores de glándulas suprarrenales.

5. Feocromocitoma/paraganglioma.
6. Tumores pobremente diferenciados (anaplásicos)/de célula pequeña.
7. Tumores asociados a MEN tipo 1.
8. Tumores asociados a MEN tipo 2.

Diagnóstico

Recomiendan realizar valoración morfológica y funcional del tumor. Para la primera, se aconseja la realización de pruebas radiológicas tradicionales como la RMN o la TAC, en el caso de ésta última debe ser trifásica, para la correcta valoración del parénquima hepático, ya que es el principal lugar de metastatización de estos tumores.

Para la valoración funcional se realiza una analítica con marcadores bioquímicos. En todos ellos se recomienda la determinación de cromogranina A, y el resto de marcadores (polipéptido pancreático, somatostatina, insulina, catecolaminas,...) en función de la sospecha clínica y valoración del clínico.

Aconsejan la realización de un octreoscán en pacientes con tumores carcinoides, ya que los pacientes con una prueba positiva tienen más probabilidades de responder al tratamiento con análogos de somatostatina. En otro tipo de tumores se deja a criterio del especialista.

El estudio con MIBG es útil en la localización del feocromocitoma (incluidos aquellos de localización extra-adrenal) y está especialmente recomendado en los casos en los que no se observe la tumoración en las pruebas radiológicas habituales.

Tratamiento

La cirugía es el pilar fundamental del tratamiento tanto para tumores localizados como metastásicos.

Tumores localizados

Se debe considerar siempre la opción quirúrgica. La técnica varía en función de la extensión y del tipo de tumor; por ejemplo, en el caso del insulinoma sólo se requeriría enucleación, ya que en el 90% de los casos son benignos.

Para los tumores de la glándula suprarrenal, en el caso de tumores malignos, aconsejan la resección de la glándula junto con linfadenectomía locorregional. Se debe realizar cirugía abierta siempre, por el alto riesgo de recurrencia que existe por vía laparoscópica. Si se realiza una resección incompleta, sugieren la administración de mitotane o radioterapia adyuvantes.

Enfermedad metastásica

Se recomienda la realización de cirugía si fuera posible la resección de al menos el 90% de toda la carga tumoral.

En el caso de enfermedad irresecable, se recomienda en primer lugar la inclusión dentro de un ensayo clínico, debido a que los tratamientos sistémicos disponibles ofrecen poco beneficio. Para el caso de tumores carcinoides y neuroendocrinos pancreáticos asintomáticos, dejan como opción válida la observación sin tratamiento, hasta la progresión.

Para las metástasis óseas se puede plantear administrar radioterapia añadiendo, o no, tratamiento con bifosfonatos. Siendo categoría 2A para las metástasis sintomáticas y 2B para las que son asintomáticas.

Metástasis hepáticas

Se recomienda valorar siempre la resección quirúrgica. En el caso de que la enfermedad sea irresecable, se plantean diversas opciones; 1) radiofrecuencia; 2) embolización y/o quimioembolización; 3) cirugía citorrreductora; 4) ensayo clínico; 5) en último lugar y si no existe otra opción, se puede administrar tratamiento sistémico con interferón o quimioterapia.

En caso contrario, se puede plantear observación o inclusión en ensayo clínico o tratamiento sistémico.

Tratamientos sistémicos

Se reservan para los tumores metastásicos en los que no existe otra opción. En el caso de tumores carcinoides o pancreáticos, como se ha mencionado previamente, se puede demorar el inicio del tratamiento, hasta aparición de síntomas o progresión.

En primer lugar, se plantea la inclusión dentro de un ensayo clínico, y si esto no es posible, se utilizará quimioterapia tradicional.

Se hace mención a los tratamientos con nuevas moléculas (NCCN v. 1-2011) Everolimus 10 mg/d y Sunitinib 37,5 mg/d continuo para tumores neuroendocrinos pancreáticos y considerar Everolimus 10 mg/d (categoría 3) para tumores carcinoides avanzados.

Para los tumores carcinoides también se puede utilizar el tratamiento con análogos de somatostatina marcada.

Uso de análogos de somatostatina

Sobre el tratamiento con octreótido en los tumores carcinoides o pancreáticos, las guías NCCN recomiendan tratar a pacientes con síndrome carcinoide, con gran carga tumoral, progresión (octreoscán positivo y elevación de marcadores), o con marcado efecto de masa. Aunque también aparece como opción válida en aquellos pacientes asintomáticos con enfermedad metastásica como alternativa a la observación o al ensayo clínico.

En el caso de los tumores pancreáticos funcionantes, se plantea administrarlo previo a la cirugía, para aquellos pacientes con VIPoma, glucagonoma e insulinoma con enfermedad localizada.

Para los tumores pobremente diferenciados o de célula pequeña, el tratamiento con octreótido se realizará en todos los tumores que sean secretores de hormonas (resecables, localmente avanzados y metastásicos).

Sobre las dosis, establece dos opciones, la primera con octreótido sc (150-200 µg) tres veces al día. La segunda incluye los análogos de somatostatina de formulación LAR (20-30 mg, intramuscular, cada 4 semanas).

Situaciones especiales

1. Tumores de origen desconocido

Tratamiento: es importante determinar el grado de diferenciación, ya que el tratamiento varía. Si está bien o moderadamente diferenciado, se propone tratar como un tumor carcinoide. Y si está pobremente diferenciado, la propuesta es tratar como si fuera un tumor microcítico.

2. Tumores de glándula suprarrenal

Diagnóstico: se plantea realizar una evaluación funcional, buscando hipercortisolismo, elevación de hormonas sexuales o actividad mineralocorticoide (aldosterona). Y evaluación morfológica mediante estudios de imagen.

Tratamiento: como en el resto, la cirugía es el pilar fundamental del tratamiento. Si existe resección incompleta sugieren el uso de mitotane o radioterapia adyuvantes.

Para paliar los síntomas secundarios a la actividad adrenocortical, se pueden utilizar mitotane, ketoconazol o metirapone.

3. Feocromocitoma/paraganglioma

Diagnóstico: si existe la sospecha clínica, el análisis de metanefrina y normetanefrina plasmáticas y/o análisis de metanefrina, creatinina, catecolaminas (con o sin dopamina) en orina de 24 horas, suele ser diagnóstico en gran parte de los pacientes. El estudio con MIBG es útil en la localización de feocromocitoma (incluidos aquellos de localización extra-adrenal) y está especialmente recomendado en los casos en los que no se observe la tumoración en las pruebas radiológicas habituales.

Tratamiento: antes del abordaje quirúrgico es importante llevar a cabo premedicación con fármacos bloqueantes alfa e hidratación intensa al menos 7 días antes de la cirugía, ya que el estrés puede desencadenar una descarga de catecolaminas con cuadro de hipertensión grave secundaria, que puede llegar a ser incluso mortal.

Tumores pobremente diferenciados o de célula pequeña

Se plantea el tratamiento de los mismos como similar al tumor de célula pequeña con origen pulmonar. Así, si se considera reseccable, se haría cirugía más quimioterapia adyuvante. En caso de enfermedad localmente avanzada e irreseccable, se plantearía tratamiento de quimiorradioterapia con intención radical. Y si fuese metastásico, se trataría con quimioterapia con el esquema empleado en los tumores de pulmón microcíticos.

5.3. GUÍAS ENET

Se publicaron en la revista *Neuroendocrinology* en los años 2006 y 2008. Se tratan los tumores digestivos en distintos apartados, que están divididos en función del origen embrionario y de la diferenciación celular: Las metástasis hepáticas de cualquier origen están incluidas en un capítulo separado.

Posteriormente, en 2009, se publicó en la misma revista un nuevo trabajo que trata del manejo de los tumores neuroendocrinos digestivos, que incluye diversos apartados, entre los que se encuentran pruebas diagnósticas (radiológicas, octreoscán ecocardiografía, marcadores bioquímicos), tratamiento pre y postoperatorio, bioterapia, quimioterapia, tratamiento con análogos de somatostatina marcada y seguimiento.

Se pueden consultar en la página web: <http://www.neuroendocrine.net>

Diagnóstico

Al igual que en las guías NCCN, se plantea la realización de estudios morfológicos con pruebas radiológicas (ecografía, TAC, RMN,...) y de medicina nuclear (principalmente octreoscán). Y en estudios de laboratorio, la determinación de cromogranina A se aconseja realizarla en todos los tumores, y en función del tipo, se ampliará el estudio con la determinación de otros marcadores (como polipéptido pancreático, 5-HIAA,...).

Tratamiento

Cirugía

La cirugía es el principal tratamiento para los tumores localizados, ya que es la única opción que ofrece posibilidades de curación. La extensión de la misma dependerá del tipo, tamaño y agresividad del tumor. Así, por ejemplo, para tumores de recto < 1 cm, basta con realizar una resección endoscópica de la lesión. En cambio para tumores > 2 cm, se aconseja realización de una cirugía más extensa, planteándose la resección anterior de recto.

En el caso de tumores metastásicos, se plantea la cirugía sólo si se prevé una resección de al menos el 90% de la carga tumoral. Y se deja la cirugía paliativa sólo para determinadas situaciones, como por ejemplo resección del primario en el caso de obstrucción intestinal secundaria.

Se hace mención al trasplante hepático como una opción terapéutica, dejándolo exclusivamente para pacientes muy seleccionados: menores de 50 años, con síntomas refractarios a cirugía y tratamientos sistémicos, sin metástasis extrahepáticas, con tumores con bajo índice de proliferación Ki-67 y baja expresión de e-Cadherina.

Tratamiento sistémico

Se utilizará principalmente en tumores metastásicos. Ya que no se plantea como opción de tratamiento adyuvante.

Uso de análogos de somatostatina

Se plantea como primera línea de tratamiento (como antiproliferativo) en los tumores bien diferenciados de yeyuno/íleon funcionantes y en los tumores no funcionantes de páncreas en los que existe progresión y la determinación de Ki-67 es $< 15\%$. En el resto de tumores se utilizará para control de síntomas secundarios a la secreción de hormonas, si existe síndrome carcinoide y previo a cualquier intervención, para evitar la aparición de crisis carcinoide. En los tumores pancreáticos funcionantes supone una herramienta útil en el control de síntomas, y se puede plan-

tear como tratamiento antiproliferativo para aquellos pacientes en los que existe una prueba de octreoscán positiva.

Como recomendación general en cuanto a las dosis, establece iniciar durante un par de días con 100-600 $\mu\text{g}/\text{día}$ de octreótido repartidos en 2-4 dosis y posteriormente cambiar a formulaciones depot (octreótido LAR o lanreótido autogel).

Quimioterapia

Se plantea su utilización para tumores metastáticos en progresión, y aquellos de alto grado y pobremente diferenciados. Quedan reflejadas diferentes pautas de tratamiento, siendo las más utilizadas las combinaciones de doxorubicina y estreptozotocina para tumores bien diferenciados y la combinación de cisplatino y etopósido para tumores con alto índice de proliferación.

Otras moléculas

En las guías aparecen mencionados los inhibidores mTOR y antiangiogénicos, pero sólo se usan en caso de ensayo clínico.

Tratamiento con análogos de somatostatina marcados

Viene reflejado el uso de esta terapia para aquellos pacientes con enfermedad refractaria a otros tratamientos y con alto nivel de captación del isótopo en la prueba diagnóstica octreoscán. Deben de tener PS de Karnofsky $>50\%$ o ECOG <4 , con expectativa de vida de al menos 3-6 meses, buena función renal y hepática.

5.4. METÁSTASIS HEPÁTICAS

Al igual que en las guías NCCN, dedican un capítulo separado a las metástasis hepáticas. En él realizan una división de los casos por patrones, en función de la extensión de la enfermedad hepática y valoración quirúrgica. Así, quedan determinados 3 patrones:

- Simple: unilobar o limitado.
- Complejo: bilobar.
- Difuso.

Los dos primeros se consideran potencialmente quirúrgicos, mientras el tercero sería inoperable y habría que realizar un tratamiento sistémico.

En el caso de ser inoperable de entrada, se consideran otros tratamientos como ablación por radiofrecuencia, termoterapia con láser, crioterapia, braquiterapia o quimioembolización, para posteriormente intentar un rescate quirúrgico.

5.5. CONCLUSIONES

Las guías clínicas ofrecen una ayuda en cuanto al manejo de los pacientes en la práctica habitual. Los tumores neuroendocrinos, a pesar de ser una entidad poco frecuente, no son una excepción; de hecho, hay distintas publicaciones que se pueden consultar:

En todas ellas, se destaca la cirugía como herramienta principal en el tratamiento de los tumores localizados, ya que es lo único que ofrece posibilidades de curación.

En cambio, para los tumores extendidos, se plantea el tratamiento sistémico exclusivamente, salvo en el caso de las metástasis hepáticas. Dentro de éste, se puede utilizar la bioterapia (análogos de la somatostatina e interferón). En cuanto a los análogos de la somatostatina, en las guías de la ENET y de la ESMO, viene contemplado su uso como tratamiento de primera línea tras progresión en tumores bien diferenciados y con bajo índice de proliferación, y en aquellos tumores productores de hormonas. En las guías de la NCCN viene además como opción válida, en tumores asintomáticos, como alternativa a la observación. Para los pacientes muy sintomáticos se puede añadir octreótido de acción corta.

En cuanto al uso de interferón, en la última actualización de las guías de la NCCN lo han retirado, dejándolo como nota al pie de página.

La quimioterapia, a diferencia de en otros tumores, se reserva para los casos en los que existe enfermedad refractaria a otros tratamientos, o para tumores pobremente diferenciados y con alto índice de proliferación. En cuanto al tipo de fármacos a utilizar, en general coinciden en todas las guías, prefiriendo las combinaciones de adriamicina y estreptozotocina para los tumores bien diferenciados y dejando las combinaciones con sales de platino y etopósido para los tumores pobremente diferenciados y con alto índice de proliferación. En las guías NCCN y de la ESMO, y no en las ENET, aparecen nuevas opciones de fármacos, como son la combinación de temozolamida con capecitabina, esto probablemente se deba a que las guías del grupo europeo se publicaron entre 2006 y 2008 y la última actualización es de 2009.

Se plantea, como segunda línea de tratamiento en tumores en los que existe alta captación de isótopo en el octreoscán, el tratamiento con análogos de la somatostatina marcados con radionucleidos.

Sobre los tratamientos con nuevas moléculas (Everolimus y Sunitinib), todas las guías actualizadas los recomiendan como una terapéutica válida para los tumores neuroendocrinos pancreáticos y el Everolimus como una opción terapéutica para tumores carcinoides avanzados.

Las metástasis hepáticas se tratan en un capítulo separado (al igual que en el adenocarcinoma de colon), ya que se pueden plantear alternativas de tratamiento más agresivas (desde la cirugía hasta procedimientos de radiología intervencionista) que pueden aumentar las posibilidades de curación.

Tal y como se puede ver, aunque cambien en la forma y en parte del contenido, no hay claras diferencias entre unas guías y otras. Coinciden, por lo general, en el manejo de este tipo de tumores.

Para el diagnóstico, coinciden en señalar que el octreoscán es una herramienta útil para el despistaje de metástasis, así como un factor predictivo de respuesta a los tratamientos con análogos de la somatostatina.

En conclusión, y tras analizar las guías, en cuanto al tratamiento de primera línea, se puede plantear, para tumores irreseccables, el uso de análogos para tumores bien diferenciados y con bajo índice de proliferación,

dejando la quimioterapia sólo para los tumores pobremente diferenciados y con alto índice Ki-67%. Como segunda línea entran otros tratamientos, que pueden ir desde la quimioterapia, el uso de nuevas moléculas o PRRT.

Para los pacientes que presenten metástasis hepáticas de forma exclusiva, debe considerarse en primer lugar la resección de las mismas, y si no fuera posible, se podría plantear un tratamiento localizado (como radiofrecuencia, quimioembolización,...) con o sin cirugía de rescate. Sobre los tumores localizados, la cirugía es el principal tratamiento, ya que es lo único que ofrece garantías de curación.