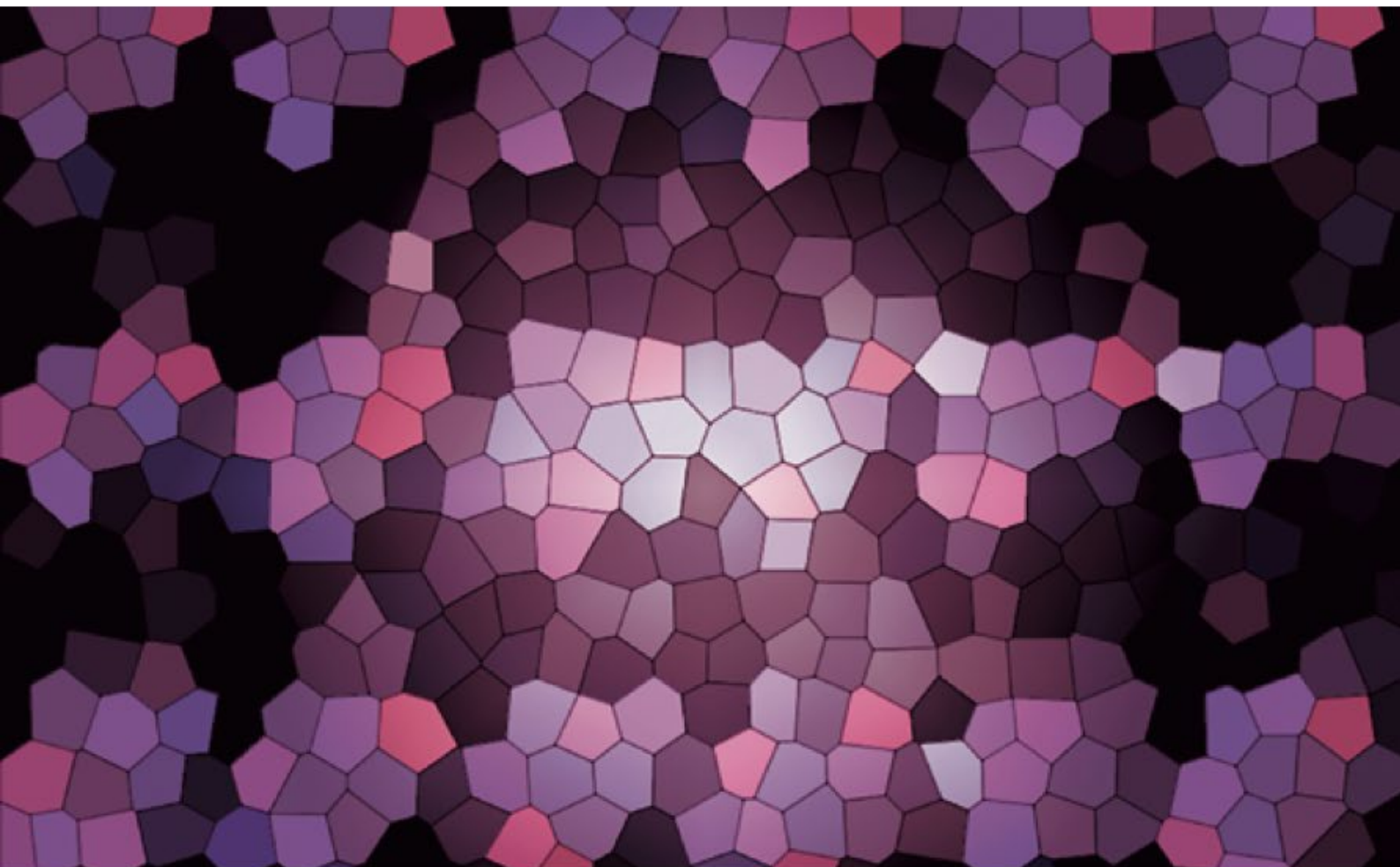


Manual de diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos



Editora

Dra. Rocío García Carbonero

Co-editores

Dr. Javier Aller, Dra. Elena Martín y Dra. Isabel Sevilla

Manual de diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos o Manual GETNE:
[Grupo Nacional de Tumores Neuroendocrinos] / Dra. Rocío García-Carbonero ... [*et al.*]

- Archivo de ordenador .pdf
 - Colaborador: Novartis Farmacéutica, S.A.
 - Coordinadora Editorial: Dra. Rocío García-Carbonero
 - Co-editores: Dr. Javier Aller; Dra. Elena Martín; Dra. Isabel Sevilla
 - Prologo: Dr. Ramon Salazar
 - Coordinador de la publicación: TACTICS Medicina y Desarrollo, S.L.
-
- Archivo electrónico (.pdf)
 - Datos (1 archivo : 10 MB)

4 de Octubre de 2013

ISBN: 978-84-695-8312-8

© 2013 Autores y Editores

© 2013 Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE)

Queda prohibida la reproducción parcial o total de esta obra, sin citar la fuente y los autores. Esta obra pretende ser una guía informativa, los autores y editores no se responsabilizan de ningún daño o perjuicio derivado, directa o indirectamente, del uso y la aplicación de los contenidos de la presente obra.

Notas

“Manual de diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos de origen digestivo.”
2ª Edición

Características del sistema: compatible con Sistema Operativo Windows y Mac.

Índice

Prólogo · Dr. Ramon Salazar

1. Generalidades

1.1. Epidemiología

Dra. Marta Martín

1.2. Biología Molecular

1.2.1. Biología molecular de los feocromocitomas-paragangliomas

Dra. Mercedes Robledo

1.2.2. Biología molecular de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Dr. Justo P. Castaño, Dr. Antonio J. Martínez Fuentes, Dr. Raúl M. Luque y Dr. Manuel D. Gahete

1.3. Síndromes de predisposición familiar hereditaria

Dr. Carlos Villabona y Dr. Francisco Javier Tébar

2. Diagnóstico

2.1. Diagnóstico histopatológico y sistemas de clasificación

Dr. Ángel Castaño y Dra. Aurora Astudillo

2.2. Diagnóstico clínico y bioquímico de los tumores neuroendocrinos

Dr. Javier Aller, Dra. Nuria Palacios, Dra. Rocío Campos; Dra. Marta Iturregui y Dr. Javier Estrada

2.3. Diagnóstico por imagen radiológica

Dra. Blanca Vargas

2.4. Diagnóstico por técnicas de medicina nuclear

Dra. María Angustias Muros

3. Presentación clínica

3.1. Tumores pulmonares y de timo

Dr. Mariano García-Yuste, Dr. José María Matilla, Dr. Félix Heras, Dra. Henar Borrego y Dr. Tomás Álvarez Gago

3.2. Tumores de tiroides

Dr. José Manuel Trigo

3.3. Tumores gástricos

Dr. Fernando Pazos

3.4. Tumores de intestino delgado, apéndice, colon y recto

Dra. Encarna González, Dra. Aránzazu González Vicente,
Dra. Beatriz González Astorga y Dr. Juan Ramón Delgado

3.5. Tumores pancreáticos no funcionantes

Dra. Ruth Vera, Dr. Antonio Viudez y Dra. Irene Hernández

3.6. Insulinoma

Dra. Mónica Marazuela y Dr. Javier Riveiro Villanueva

3.7. Gastrinoma

Dr. Carlos Taxonera, Dra. Concepción Sanabria y Dra. Natalia Pérez Ferre

3.8. Otros tumores funcionantes

Dr. José Ángel Díaz y Dra. María Curras Freixes

3.9. Tumores de origen desconocido

Dra. Paula Jiménez, Dr. Marcelo Garrido, Dr. Carlos Álvarez, Dra. Quionia Pérez y
Dr. José María Vieitez

3.10. Paraganglioma y feocromocitoma

Dra. Isabel Sevilla

3.11. Adenocarcinoide

Dr. Javier Sastre, Dr. Luis Ortega y Dra. Beatriz García Paredes

3.12. Síndromes de secreción hormonal ectópica

Dra. Rosa Cámara

3.13. Tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados

Dr. Enrique Grande

3.14. Cardiopatía carcinoide

Dr. José Manuel García Pinilla, Dra. María Victoria Ortega Jiménez
y Dr. Eloy Rueda Calle

3.15. Problemas metabólicos en pacientes con tumores neuroendocrinos

Dr. José Manuel García Almeida, Dra. Mónica Tomé García y Dr. Jorge García Alemán

4. Tratamiento quirúrgico

4.1. Tratamiento quirúrgico del tumor no primario

gastroenteropancreático (pulmón, timo, feocromocitoma, paraganglioma, tiroides)

Dr. José Luis García Fernández, Dr. Íñigo García Sanz y Dr. Joaquín Gómez Ramírez

4.2. Tratamiento quirúrgico del tumor primario gastroenteropancreático

Dr. Adolfo Beguiristain Gómez

4.3. Papel de la cirugía en el tratamiento de las metástasis hepáticas: resección y trasplante hepático

Dra. Elena Martín Pérez y Dra. Inés Rubio Pérez

5. Tratamiento locorregional de las metástasis hepáticas

5.1. Técnicas locorregionales y de ablación local: radiofrecuencia, embolización, quimioembolización y radioembolización

Dr. José Urbano García

6. Tratamiento sistémico

6.1. Tratamiento hormonal y biológico

Dr. Juanjo Reina, Dr. David Vicente, Dr. Fernando Henao, Dr. Luis de la Cruz, Dra. Ana Grueso, Dra. Teresa García y Dr. Manuel Codes

6.2. Tratamiento quimioterápico

Dra. Rocío García Carbonero, Dra. Marta Benavent y Dra. Amparo Sánchez Gastaldo

6.3. Terapias dirigidas

Dr. Jaume Capdevilla y Dr. Alejandro Navarro

6.4. Tratamiento con radionúclidos

Dra. Mercedes Mitjavila

7. Algoritmos

7.1. Algoritmo diagnóstico

Dra. Pilar García-Alfonso

7.2. Algoritmo terapéutico

Dr. Daniel Castellano

8. Autores

9. Auspicios

Prólogo

Dr. Ramon Salazar
Instituto Catalán de Oncología

El campo de los tumores neuroendocrinos ha presentado un desarrollo exponencial en muchos aspectos en la última década. A modo de ejemplo, la comunidad médica y científica internacional ha reconocido su importancia y complejidad con un incremento exponencial de artículos científicos publicados en revistas indexadas y revisadas por pares, tanto en el terreno de las ciencias biomédicas como en los aspectos clínicos de estas enfermedades. Esto ha sido posible por la constante tarea de unas sociedades profesionales y asociaciones de pacientes que han puesto estas patologías en el mapa de prioridades del mundo del conocimiento médico y científico.

A nivel nacional, el Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos ha representado un ejemplo de este fenómeno, con la actitud incansable de sus miembros, que ha llevado al desarrollo de un gran número de actividades de divulgación científica y formación continuada, así como ensayos clínicos y otros proyectos de investigación. Entre los primeros, destaca la edición de este manual de manejo diagnóstico y terapéutico que empezó en el año 2007 en su primera edición, y que ahora ve su segunda edición.

Entre estas dos ediciones han pasado cinco años, durante los cuales se ha consolidado el concepto de que estas enfermedades, a pesar de su heterogeneidad, conforman un nodo de conocimiento común y que su manejo multidisciplinar debe ser llevado a cabo por profesionales con un alto grado de conocimiento y experiencia, y que debemos trabajar en equipo con una coordinación óptima entre las distintas especialidades.

En este sentido ya se han establecido, más o menos formalmente, unos centros de referencia en las distintas comunidades autónomas del país donde, en mi opinión, se deberían atender la gran mayoría de los pacientes con tumores neuroendocrinos, pues no existen casos sencillos y las primeras decisiones clínicas acostumbran a ser las que más peso tienen en el resultado final del proceso diagnóstico y terapéutico.

Espero que la segunda edición de esta obra ayude a todos los profesionales y estudiantes de las Ciencias de la Salud y Biomedicina a adquirir una mayor comprensión global de la enfermedad y estimule vocaciones entre sus lectores. Es una disciplina de conocimiento fascinante y estamos viviendo una época de desarrollo de nuevas tecnologías científicas en la que todo es posible.

1. Generalidades

1.1. Epidemiología

Dra. Marta Martín

1.2. Biología molecular

1.2.1. Biología molecular de los feocromocitomas- paragangliomas

Dra. Mercedes Robledo

1.2.2. Biología molecular de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Dr. Justo P. Castaño, Dr. Antonio J. Martínez Fuentes, Dr. Raúl M. Luque y
Dr. Manuel D. Gahete

1.3. Síndromes de predisposición familiar hereditaria

Dr. Carlos Villabona y Dr. Francisco Javier Tébar

1.1

Epidemiología

Dra. Marta Martín

Una de las características más repetidas al hablar de los tumores neuroendocrinos (TNE) es que son poco frecuentes, puesto que representan en torno a un 1 % de los tumores digestivos^{1,2}. Pero conocer su incidencia y prevalencia exacta es difícil porque hasta hace poco se contaba con escasos registros. Además, las diferentes nomenclaturas utilizadas en estos tumores dificultan el análisis de dichos registros y las comparaciones de datos. Los datos más amplios y, por tanto, más fiables provienen del registro americano (SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results), en los que en su última actualización en la que recogen tanto los casos de tumores pancreáticos como del resto de localizaciones gastrointestinales³, analizan 35.825 casos. Actualmente contamos también con otros registros más modestos, tanto de países del norte de Europa como el de otros continentes como Asia y Australia y muy recientemente el realizado en nuestro ámbito por el grupo.

Así podemos comprobar que existen diferencias entre países fundamentalmente en la localización más frecuente de los tumores y en el estadio al diagnóstico. Se podría deducir que estas diferencias se deben a motivos raciales o medio ambientales, pero no se puede descartar completamente que no sean reales y se deban simplemente a un sesgo en la recogida de datos⁴, o que se vean influidos por el hecho de que en ciertos países esté más desarrollada la realización de endoscopias o ecografías en la población general y, por tanto, la probabilidad de diagnóstico por un hallazgo casual sea más alta⁵.

Aumento generalizado de la incidencia

El registro americano muestra un aumento significativo de la incidencia a lo largo del tiempo. Así, en 1973 la incidencia era de 1.9 /100.000 habitantes, pero en 2004 de 5.25/100.000^{3,6,7}. Los otros registros más recientes también detectan este aumento en la incidencia^{1,8,10}. Este aumento se observa en todas las localizaciones tumorales excepto en los apendiculares⁶. Las localizaciones que muestran un mayor aumento en su incidencia son los tumores localizados en intestino delgado y los tumores de recto en el registro americano⁶ y los de colon y de origen desconocido en el australiano⁸.

No se conoce la explicación exacta de este aumento, y aunque se ha relacionado el tabaco, el alcohol, la obesidad y el sedentarismo con la etiopatogenia de estos tumores^{5,6,8}, no se puede descartar que se deba a un aumento en la detección por un aumento de la sensibilización hacia su diagnóstico y registro, por el aumento del uso de técnicas de inmunohistoquímica (que permite diferenciarlo del adenocarcinoma), o por el uso cada vez más extendido de técnicas endoscópicas en el screening poblacional, lo que justificaría el aumento de los casos diagnosticados por hallazgos casuales^{5,6,9}. Además, el estudio de casos y controles más importante no pudo confirmar la relación de los TNE con el tabaco ni el alcohol. Los únicos factores que parecían correlacionarse eran la existencia de antecedentes familiares de cáncer y el padecer una diabetes mellitus de larga evolución¹¹.

Distribución por localizaciones

En el registro americano, la localización tumoral más frecuente, si excluimos la pulmonar, es el recto (incidencia de 0.86/100.000 habitantes), seguida de la categoría de origen desconocido/otros, los tumores de yeyuno-íleon y en cuarto lugar los de origen pancreático³. Aunque en la última actualización cuando cuantifican exclusivamente los tumores de origen gastrointestinal, los de intestino delgado pasan a ser los más frecuentes por encima de los de recto⁶ (ver Tabla 1).

Diferencias raciales y entre ambos géneros

La incidencia global es algo mayor en mujeres (52 %). Además, se observa que existen algunas localizaciones que se dan más frecuentemente en mujeres (estómago, apéndice y ciego) y otras en varones (duodeno, páncreas, yeyuno-íleon y recto)³.

También se detectan algunas diferencias entre razas. Así, por ejemplo, la incidencia es más alta en los individuos de origen afroamericano^{3,10}. Existen también diferencias en la distribución por localizaciones, siendo los tumores de yeyuno-íleon más frecuentes en caucásicos o afroamericanos, mientras que los tumores de recto lo son en los pacientes de origen asiático, indios americanos y afroamericanos, y son raros en los caucásicos^{3,10} (ver Tabla 2).

Diferencias en los otros registros

Como ya se dibujaba en el registro americano en cuanto a la población asiática, el registro japonés muestra que la mayoría de los tumores neuroendocrinos gastrointestinales no pancreáticos en esta población se localizan en el recto (55 %). De ellos, una gran proporción (el 44 %) se diagnostican como hallazgos casuales. Además, en la población japonesa, la incidencia de TNE pancreáticos es de 1.01/100.000, que es casi tres veces la registrada en USA^{5,7}, siendo más frecuentes en mujeres (63,2 %).

Por el contrario, en el registro australiano se detecta un muy baja frecuencia de TNE pancreáticos que representan solo un 6.5 % del total⁸.

Registro español

También encontramos diferencias en comparación con los datos de USA¹². Si bien en el computo general, los tumores gastrointestinales son más frecuentes que los pancreáticos, cuando se detalla por localizaciones, estos últimos pasan a ser los más frecuentes, representando un 33 % del total, lo que se observa también en el registro italiano⁹. En segundo lugar se encuentran los de origen desconocido (19 %) y en tercero los de intestino delgado (15 %)¹².

Edad media al diagnóstico

La edad media de aparición de TNE se encuentra entre los 57-62 años^{3,12}, aunque varía un poco por localización. Los tumores apendiculares se dan a una edad más temprana (49 años de media), al igual que los tumores secretores^{2,3,12}.

Estadio al diagnóstico

La mayoría de ellos se diagnostican cuando están todavía localizados y solo un 20 % en estadio avanzado^{3,5,10}, aunque esto es muy variable, pues depende de la localización del tumor. Así, los tumores de estómago, duodeno y apéndice se diagnostican más frecuentemente en un estadio localizado (76-81 %), mientras que los de páncreas se diagnostican en su mayoría ya en una fase avanzada.^{3,6}

En el registro español, sin embargo, la proporción de tumores metastásicos al diagnóstico es más alta. Para explicar esta diferencia, se ha propuesto que esto puede ser debido a un sesgo, puesto que la mayoría de los especialistas que participaron en el registro eran oncólogos, especialistas que suelen ver pacientes con enfermedad más avanzada.¹²

Otros factores que se relacionan con el estadio al diagnóstico son el sexo y la raza³, pero el factor que se correlaciona de manera más importante es el grado tumoral. De esta forma, los tumores de grado 1 se diagnostican con metástasis en solo un 21 %, los de grado 2 en un 30 % y los de grado 3-4 hasta en un 50 %^{3,12}.

Supervivencia y factores pronósticos

La supervivencia media de los más de 35.000 casos del registro americano es de 75 meses. Pero existen grandes diferencias dependiendo del grado histológico. Los tumores grado 1 tienen una supervivencia media de 124 meses, mientras que los grado 2 de 64 meses y los grado 3-4 de 10 meses³. Todo ello se traduce en que la supervivencia a 5 años de los pacientes con tumores pobremente diferenciados metastásicos (grado 3-4) es tan solo del 4 %, mientras que aquellos con tumores bien-moderadamente diferenciados (grados 1-2) es del 35 %.

Si nos centramos en los pacientes con tumores bien o moderadamente diferenciados, las supervivencias varían por localización, siendo los de mejor pronóstico los de apéndice y recto 6, 8. Pero si nos centramos en enfermedad avanzada, la supervivencia media de los tumores de intestino delgado es muy alta (56 meses), mientras que la de los tumores gástricos es de 12 meses o la de colon de 5 meses (ver Tabla 3).

La existencia de un componente mixto (tumor neuroendocrino y adenocarcinoma) confiere un mal pronóstico³.

Los otros factores que han demostrado un valor pronóstico independiente son la edad, sexo (mejor pronóstico en el sexo femenino) y raza³. En el registro español, sin embargo, todos estos factores aparecen en el análisis univariado, pero el único que mantiene su valor pronóstico en el multivariado es el índice de proliferación (Ki 67)¹³.

Cuando se compara la supervivencia dependiendo de si el periodo de diagnóstico es previo a 1987 o posterior, se demuestra que la supervivencia media de los tumores localizados o con afectación regional no varía sensiblemente a lo largo del tiempo. Sin embargo en tumores avanzados, la supervivencia aumenta de manera importante en el segundo periodo con un HR de 0.67. Una posible explicación a este hecho que se ha propuesto es que este se debería, en parte, a la introducción de los análogos de somatostatina en el tratamiento de estos tumores^{3,14}.

Segundas neoplasias

Se ha descrito un aumento del riesgo de padecer segundas neoplasia en los pacientes diagnosticados de TNE. Pero realmente estos datos derivan del análisis de pequeñas series retrospectivas o análisis de autopsias^{15,16}. Recientemente, una publicación de un grupo holandés, analiza concretamente la incidencia de segundas neoplasia en el conjunto de pacientes con TNE del registro estatal. Para ello, primero excluyen los casos con síndrome familiar MEN1, y en el resto analizan tanto la incidencia de neoplasias sincrónicas como metacrónicas y lo comparan con la incidencia esperada en la población general. Detectan un 13,7 % de segundas neoplasias; el 5,4 % son previas, el 2,8 % sincrónicas y el 6,3 % metacrónicas¹⁷. El porcentaje de neoplasias previas y metacrónicas es inferior a lo esperado, pero la incidencia de las sincrónicas son el doble de lo esperado. Estas neoplasias son en su mayoría de colon y, por tanto, concluyen que su estudio solo puede demostrar un aumento del riesgo de padecer neoplasias sincrónicas de colon¹⁷.

Conclusión

Todos los registros coinciden al detectar un aumento de la incidencia de los TNE. Sin embargo, no se puede confirmar si esto se debe a un aumento real o a una mejoría del diagnóstico. Los tumores gastrointestinales son los más frecuentes, aunque existen diferencias interraciales y entre ambos sexos en la distribución por localizaciones. La supervivencia media sigue siendo alta y el índice de proliferación parece ser el factor pronóstico más importante.

Tabla 1

Incidencia de los tumores gastroenteropancreaticos por localizaciones entre las diferentes razas en el registro SEER 2008³

	Global	Caucásicos	Afroamericanos	Asiáticos
Gástrico	0,30	0,29	0,39	0,23
ID	0,86	0,86	1,52	0,27
Colon	0,36	0,37	0,59	0,16
Recto	0,86	0,66	1,80	1,25

	Global	Caucásicos	Afroamericanos	Asiáticos
Apéndice	0,15	0,16	0,14	0,03
Páncreas	0,32	0,32	0,36	0,25
Hígado	0,04	0,04	0,05	0,01
Desconocido	0,74	0,77	0,79	0,30

Tabla 2

Distribución de los TNE gastroenteropancreáticos por localizaciones según diferentes series

	Americano ¹⁸			Holandés ¹⁹	Español ²⁰
	General	Afroamericanos	Asiáticos		
Gástrico	8,3 %	7 %	8,6 %	6,5 %	6 %
ID	23,6 %	27,1 %	10,1 %	20,2 %	21 %
Colon	10 %	10,5 %	6 %	7,7 %	4,7 %
Recto	23,6 %	40,1 %	47,6 %	7,7 %	5,8 %
Apéndice	4,1 %	2,5 %	1,1 %	36,4 %	9,4 %
Páncreas	9 %	6,4 %	9,4 %	4,5 %	33,6 %
Hígado	1,1 %	0,9 %	0,3 %	1,2 %	19,5 %
Desconocido	20,3 %	14,1 %	11,3 %	15,9 %	NR

ID: Intestino delgado; NR: no reportado

Tabla 3

Supervivencias de los tumores bien y moderadamente diferenciados (grado 1-2) en el registro SEER (2008)³

	Localizado		Regional		A distancia	
	S. media	Sm 5 años	S. media	Sm 5 años	S. media	Sm 5 años
Gástrico	163 m	73 %	76 m	65 %	13 m	25 %
ID	115 m	65 %	107 m	71 %	65 m	54 %
Colon	NA	85 %	52 m	46 %	7 m	14 %
Recto	NA	90 %	90 m	62 %	26 m	24 %
Apéndice	NA	88 %	NA	78 %	31 m	25 %
Páncreas	NA	79 %	11 m	62 %	27 m	27 %
Hígado	47	43 %	14 m	27 %	12 m	26 %

NA: no alcanzado

Bibliografía

01. Lepage C, Bouvier AM, Phelip JM *et al.* Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut* 2004; 53: 549-553.
02. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 909-918.
03. 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: 3063-3072.
04. Alsina M, Marcos-Gragera R, Capdevila J *et al.* Neuroendocrine tumors: a population-based study of incidence and survival in Girona Province, 1994-2004. *Cancer Epidemiol* 2011; 35: e49-54.

05. Ito T, Sasano H, Tanaka M *et al.* Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 234-243.
06. Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis. *J Cancer* 2012; 3: 292-302.
07. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 2008; 19: 1727-1733.
08. Luke C, Price T, Townsend A *et al.* Epidemiology of neuroendocrine cancers in an Australian population. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 931-938.
09. Faggiano A, Ferolla P, Grimaldi F *et al.* Natural history of gastro-entero-pancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. Data from a large prospective and retrospective Italian Epidemiological study: THE NET MANAGEMENT STUDY. *J Endocrinol Invest* 2011.
10. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M *et al.* Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113: 2655-2664.
11. Hassan MM, Phan A, Li D *et al.* Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study. *Int J Cancer* 2008; 123: 867-873.
12. Garcia-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: 1794-1803.
13. Garcia-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* 21: 1794-1803.
14. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB *et al.* Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol* 2001; 12: 1295-1300.
15. Habal N, Sims C, Bilchik AJ. Gastrointestinal carcinoid tumors and second primary malignancies. *J Surg Oncol* 2000; 75: 310-316.
16. Gerstle JT, Kauffman GL, Jr., Koltun WA. The incidence, management, and outcome of patients with gastrointestinal carcinoids and second primary malignancies. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 427-432.
17. Kamp K, Damhuis RA, Feelders RA, de Herder WW. Occurrence of second primary malignancies in patients with neuroendocrine tumors of the digestive tract and pancreas. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: 95-99.
18. 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: 3063-3072.
19. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, *et al.* Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol* 2001; 12: 1295-1300.
20. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, *et al.* Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010; 21: 1794-1803.

1.2

Biología molecular

1.2.1

Biología molecular de los feocromocitomas-paragangliomas

Dra. Mercedes Robledo

Los feocromocitomas (FEO) y los paragangliomas (PGL) son tumores neuroendocrinos desarrollados a partir de células cromafines de la médula suprarrenal, de paraganglios del sistema nervioso simpático (PGL abdominales/retroperitoneales o torácicos), y más raramente de paraganglios parasimpáticos (PGL de cabeza y cuello), todos ellos derivados de la cresta neural. La incidencia anual de FEO/PGL en población española es de 2,06 por millón (3-8 por millón en EE. UU.), si bien, los hallazgos en autopsias sugieren una mayor incidencia¹.

Tanto los FEO como los PGL derivados del sistema nervioso simpático suelen presentar una secreción excesiva de catecolaminas², que conduce a una hipertensión arterial sostenida o paroxística, a veces acompañada de cefalea, sudoración, taquicardia, ansiedad, palpitaciones, náuseas y vómitos, dolor abdominal, pérdida de peso, intolerancia al calor, hiperglucemia y estreñimiento¹. Otros síntomas asociados con PGL abdominales o torácicos están relacionados con el efecto de la masa tumoral (hidroureteronefrosis, hipertensión renovascular, etc.). Los PGL de cabeza y el cuello son fundamentalmente no secretores. Los síntomas, por tanto, son casi siempre la consecuencia de la compresión que ejerce la masa tumoral y dependen de la localización anatómica y del tamaño del tumor. Estos síntomas incluyen: pérdida de audición unilateral, tinnitus pulsátil, ronquera, tos, dolor de cabeza, sensación de plenitud faríngea, dificultad para tragar y problemas con la movilidad de la lengua.

Este tumor puede desarrollarse de forma aparentemente esporádica, o en el seno de varios síndromes tumorales asociados a defectos genéticos en distintos genes y, por tanto, acompañado del desarrollo de otras patologías, bien en un mismo individuo, bien en los miembros de una familia. Este hecho refleja no solo la expresividad clínica variable asociada, sino que es testigo de la complejidad genética que subyace a su desarrollo.

Durante años se conoció como «el tumor del 10 %», dado que un 10 % eran malignos, un 10 % presentaban un componente hereditario, un 10 % tenía un carácter bilateral y un 10 % se desarrollaban en localizaciones extraadrenales. El conocimiento creciente al que hemos asistido durante la última década ha demostrado que este término es erróneo, dado que actualmente sabemos que más del 30 % de los pacientes desarrollan tumores extraadrenales^{3,4}, el porcentaje de casos malignos depende de la localización del tumor y/o del gen que esté defectuoso en línea germinal (de aproximadamente el 3 % de los tumores asociados con RET o VHL, al 31 % en pacientes portadores de mutaciones en SDHB)⁵, y que la probabilidad de desarrollar un FEO/ PGL como resultado de una mutación germinal en alguno de los genes de susceptibilidad asociados a estos tumores se está aproximando gradualmente al 50 %. De hecho, es sin duda uno de los tumores más heredables y debemos tener en cuenta que todavía hay pacientes con múltiples PGL, con FEO bilateral, o con antecedentes familiares de la enfermedad que quedan sin poder ser diagnosticados desde un punto de vista genético, lo que supone un reto en la carrera científica por comprender tanto la biología del tumor, como por clasificar correctamente cada paciente que permita ofrecer un adecuado seguimiento clínico.

Susceptibilidad a desarrollar FEO y PGL.

Desde que en 1990 se describiera el primer gen cuyas mutaciones germinales pueden asociarse con el desarrollo de un feocromocitoma, se han identificado hasta la fecha 13 genes de susceptibilidad implicados en la enfermedad (ver Figura 1), y se ha demostrado la importancia de la búsqueda sistemática de mutaciones germinales en pacientes con FEO/PGL aparentemente esporádicos⁵.

Actualmente al menos un 40 % de los FEO/PGL tiene un carácter hereditario, desarrollándose principalmente en el contexto de tres síndromes tumorales familiares: la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN2) y el síndrome de FEO/PGL familiar. Con menor frecuencia, pacientes diagnosticados de Neoplasia Endocrina Múltiple de tipo 1 (MEN1) y Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) también pueden desarrollar FEO, mientras que los PGL se presentan principalmente en el síndrome de FEO/PGL familiar, siendo muy poco prevalentes en el resto de enfermedades⁶ (ver Tabla 1). Una proporción aún no establecida de pacientes con características clínicas de enfermedad hereditaria (carácter bilateral del FEO, múltiples PGL, antecedentes familiares de la enfermedad o edad temprana de diagnóstico) no son portadores de mutación germinal en ninguno de los genes de susceptibilidad identificados hasta el momento. Este hallazgo indica la existencia de otros loci aún desconocidos, que vendrán a complicar más aún el escenario genético que subyace a la patogénesis de este tumor.

1. Feocromocitomas síndrómicos

Algunos pacientes desarrollan FEO o PGL en el seno de un síndrome tumoral hereditario y, por tanto, junto con otros signos clínicos que ayudan a reconocer el defecto genético que debe buscarse en primer lugar. En estos casos, es más frecuente que el paciente haya desarrollado previamente otras neoplasias, o bien tenga antecedentes familiares que apunten en esa dirección. Este es el caso de los feocromocitomas asociados a MEN2 o NF1 fundamentalmente, y una pequeña proporción relacionada con otros síndromes como la triada de Carney, el síndrome Carney–Stratakis y MEN1. En estos síndromes es más frecuente que el paciente haya desarrollado, por ejemplo, un carcinoma medular de tiroides en el caso de ser portador de una mutación germinal en RET, un hiperparatiroidismo primario en el caso de un paciente MEN1, o manchas café con leche si se trata de un paciente con NF1. Una excepción, como veremos más adelante, son los pacientes con mutaciones germinales en VHL, dado que algunas mutaciones en particular se asocian con el desarrollo de feocromocitoma como única manifestación de la enfermedad.

1.1 Feocromocitomas asociados a MEN2

La Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (OMIM 171400) tiene una incidencia anual estimada de $0,5 \times 10^6$ y una prevalencia de 1:30.000. MEN2 sigue un modo de herencia autosómica dominante, con expresividad variable y penetrancia dependiente de la capacidad transformante asociada a cada mutación. Los pacientes MEN2 pueden desarrollar carcinoma medular de tiroides (CMT), FEO e hiperparatiroidismo primario (HPT), producido por hiperplasia o por adenomas de las glándulas paratiroides. Este síndrome se clasifica en 3 subtipos: MEN2a, MEN2b y CMTf (carcinoma medular de tiroides familiar), de acuerdo a la combinación de manifestaciones desarrolladas por los individuos afectados.

Los pacientes MEN2a pueden desarrollar las tres patologías. Además, tienen mayor susceptibilidad a producir un trastorno conocido como «amiloidosis liquéfica cutánea», una lesión cutánea pruriginosa en la región superior de la espalda producida por la deposición incontrolada de proteína amiloide entre dermis y epidermis, y en raras ocasiones pueden desarrollar también la enfermedad de Hirschsprung (HSCR). Los pacientes que desarrollan CMT, FEO, neuromas múltiples en párpados, lengua y labios, pero carecen de afectación paratiroidea, son clasificados como MEN2b. Por último, las familias con miembros exclusivamente afectados por CMT o por hiperplasia de células C (HCC) se engloban dentro del tercer subtipo, el CMTf. Una familia clasificada como CMTf debe tener más de 10 miembros afectados de CMT con seguimiento clínico exhaustivo que permita descartar otros tumores característicos de MEN2, especialmente en los miembros de mayor edad.

Mutaciones germinales en el proto oncogen RET causan susceptibilidad a desarrollar MEN2. RET tiene un tamaño de 55 kilobases, consta de 21 exones y codifica un receptor tirosina kinasa que se expresa principalmente en células derivadas de la cresta neural (células C o parafoliculares del tiroides y células de la médula adrenal, entre otras) y en células precursoras del sistema urogenital⁸. A pesar de ser un gen de mediano tamaño, el *screening* genético de RET es relativamente sencillo, dado que las mutaciones asociadas al desarrollo de este síndrome afectan a un número bajo de aminoácidos, localizados en exones concretos. Así, mutaciones que afectan a los exones 10, 11, 13 y 14 están relacionadas con MEN2a y CMTf, mientras que las que comprometen a los exones 15 y 16 se detectan en pacientes MEN2b. Estudios recientes han descrito mutaciones en el exón 5 y 8 en pacientes MEN2, si bien la especificidad del fenotipo asociado a estas variantes raras no está en absoluto establecida. La relación fenotipo-genotipo aceptada para el síndrome MEN2 se basa en la clasificación de las mutaciones de acuerdo a su capacidad transformante y, por tanto, a la agresividad esperada con la que se desarrolla la enfermedad en los individuos portadores⁹. El impacto del *screening* de mutaciones de RET en el manejo de pacientes MEN2 es, sin duda, uno de los ejemplos más robustos de seguimiento clínico personalizado.

Aproximadamente un 50 % de los pacientes MEN2 desarrollarán FEO a lo largo de su vida, siendo 35 años la edad media de aparición de este tumor. Entre un 50-80 % de los tumores son bilaterales, suelen ser secretores de epinefrina y el porcentaje de tumores malignos no supera el 5 % (se recomienda ver referencia 8 para la revisión de RET y MEN2). El feocromocitoma no suele ser la primera manifestación de MEN2 (12–25 % de los casos), de modo que RET no contribuye de manera significativa en el feocromocitoma no sindrómico (en torno al 5 %) en comparación con otros síndromes¹⁰. Recientemente se han descrito mutaciones somáticas en RET en una proporción notable de feocromocitomas esporádicos (14,3% en la serie del consorcio COMETE)¹¹. Este hallazgo pone de manifiesto la importancia de trabajar en paralelo con ADN germinal y tumoral del mismo paciente, para poder ofrecer un diagnóstico genético completo.

La identificación de dos o más variantes deletéreas en RET mediante ensayos de secuenciación del exoma¹² genera preguntas acerca de su capacidad conjunta para modular el fenotipo MEN2. Es probable que en un futuro cercano podamos desvelar el papel de los polimorfismos en relación con la clínica del paciente, ahora que los datos de secuencia a gran escala empiezan a estar disponibles.

1.2 Enfermedad de Von Hippel-Lindau

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) (OMIM 193300) es un síndrome tumoral hereditario con una prevalencia de 1:36.000, expresividad clínica variable y penetrancia dependiente de la edad. Los pacientes afectados muestran una predisposición a desarrollar hemangioblastomas (Hgb) en retina y en el sistema nervioso central (SNC), FEO y/o PGL, carcinoma renal de células claras (CRCC), quistes renales y pancreáticos (cistoadenomas serosos), tumores neuroendocrinos pancreáticos, tumores del saco endolinfático, cistoadenomas benignos del epidídimo en varones y tumores del ligamento ancho en mujeres. (ver Tabla 1)^{13,14}.

El diagnóstico de la enfermedad VHL se basa principalmente en criterios clínicos. Así, pacientes con una historia familiar y con al menos un Hgb de SNC o de retina, un FEO o un CRCC es diagnosticado de la enfermedad. Aquellos pacientes que no presentan una historia familiar relevante deben tener al menos dos o más Hgbs, o un Hgb del SNC y una lesión visceral (a excepción de quistes renales o del epidídimo, que son muy frecuentes entre la población general). Existe una clasificación de la enfermedad ampliamente aceptada con información práctica para el *screening* y el consejo genético. Las familias clasificadas como VHL tipo 1 tienen un riesgo bajo de desarrollar FEO, pero pueden presentar el resto de los tumores asociados con la enfermedad. Las familias tipo 2 desarrollan FEO y Hgbs y muestran, además, un bajo (tipo 2A) o alto (tipo 2B) riesgo de desarrollar CRCC. Finalmente, las familias encuadradas en el tipo 2C solo desarrollan FEO como único signo clínico de la enfermedad.

Gen VHL. Función de la proteína y relación con la tumorigénesis

El gen responsable de la enfermedad (VHL) es un gen supresor de tumores, que tiene tres exones y codifica para tres productos génicos: una proteína de 213 aminoácidos y dos isoformas más cortas, resultantes de un *splicing* alternativo que excluye el exón 2 y de un sitio alternativo de comienzo de la traducción. La proteína VHL (pVHL) está implicada en múltiples funciones, pero el papel mejor caracterizado VHL es la regulación de la degradación proteolítica del factor inducido por hipoxia (HIF)¹⁸. En circunstancias normales, los factores HIF coordinan la respuesta a hipoxia, aumentando la captación de glucosa e incrementando la expresión de factores angiogénicos, de crecimiento y metabólicos [como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFB), el factor de crecimiento transformante (TGF) y la eritropoyetina (EPO)]¹⁸. La inactivación de pVHL lleva a una estabilización de HIF-1 α y HIF-2 α y, por tanto, a la activación de los genes cuya transcripción depende de ellos, hecho que explicaría la naturaleza altamente vascularizada de los tumores asociados con el síndrome VHL¹⁵.

Feocromocitomas asociados a VHL

En relación al feocromocitoma, alrededor de un 20 % de los pacientes con enfermedad de VHL desarrollan FEO o PGL, siendo multifocales o bilaterales en un 43-45 % de los casos, secretores únicamente de norepinefrina y malignos en menos del 5 %^{15,16}. Es mucho menos frecuente el desarrollo de PGL, tanto simpáticos como parasimpáticos. La edad media de diagnóstico del FEO/PGL es 29 años, más baja que en otros síndromes. Este hecho tiene especial relevancia y explica que más del 40 % de pacientes con feocromocitoma diagnosticados a edad pediátrica son portadores de mutaciones germinales en este gen (17). Otro hecho a destacar es que el FEO o PGL es la primera manifestación de la enfermedad VHL en un 30-50 % de los casos¹⁵ y, por tanto, el gen VHL debe estudiarse en casos aparentemente esporádicos no sindrómicos.

Atendiendo a la relación fenotipo-genotipo, se ha relacionado el desarrollo de tumores VHL específicos con la alteración de determinadas interacciones entre pVHL y otras proteínas con las que forma complejos. En este sentido, la hipótesis más aceptada es que el desarrollo de FEO en el contexto de un VHL se asocia con una retención parcial de la función de pVHL¹⁹. Un punto caliente en VHL asociado al desarrollo de FEO afecta al residuo 167, localizado en el dominio α . Este dominio es el encargado de interactuar con otras proteínas y, por lo tanto, las mutaciones de cambio de aminoácido en esta región no suponen la pérdida de función de pVHL. Un dato que refuerza esta hipótesis es el hallazgo de que un 23 % (7/30) de los pacientes con FEO sin signos de VHL o MEN2 y portadores de alteraciones en VHL presentaban mutaciones que afectan a este residuo²⁰.

Basados en todos estos datos, se ha propuesto que una estimación del cambio de la estabilidad de pVHL podría usarse como herramienta adicional para entender el cuadro clínico que desarrolla un paciente VHL¹⁹. De hecho, mediante esta herramienta se ha encontrado una asociación entre el desarrollo de CRCC y la existencia de mutaciones de cambio de aminoácido que alteran significativamente la estabilidad de la proteína. Un estudio posterior clasifica las mutaciones de cambio de aminoácido como «de superficie» (surface missense substitution) o «profundas» (deep missense mutations), atendiendo a la localización del residuo en la estructura de la proteína. Estas dos categorías se asocian a un riesgo de FEO claramente distinto¹⁴.

1.3 Neurofibromatosis tipo 1

La neurofibromatosis tipo 1 (enfermedad de Von Recklinghausen) es una enfermedad hereditaria frecuente (su incidencia al nacer es de 1 por 2500-3300 nacidos), normalmente diagnosticada a edad pediátrica y caracterizada por la aparición de múltiples neurofibromas, manchas café con leche, efélides axilar o inguinal, lesiones óseas específicas como displasia esfenoidal o pseudoartrosis, y predisposición a glioma óptico y leucemias²¹. Aunque se trata de una enfermedad de herencia autosómica dominante, entre el 30 y el 50 % de los pacientes tienen mutaciones de novo, que si son poszigóticas pueden dar lugar a fenotipos en mosaico²².

Gen NF1 y función de la proteína

NF1 (17q11.2), que contiene 60 exones y codifica para una proteína llamada neurofibromina, es uno de los genes con mayor tasa de mutación espontánea de nuestro genoma²¹. La proteína se expresa principalmente en el sistema nervioso y suprime la proliferación celular inactivando RAS, inhibiendo la cascada de señalización RAS/RAF/MAPK, así como la ruta PI3K/AKT/mTOR. Las mutaciones en NF1 conducen a un incremento en la activación de RAS, y de las rutas dependientes de éste último. NF1 actúa como un gen supresor clásico y con ello los tumores relacionados, incluyendo feocromocitomas. Normalmente son el resultado de tener una mutación constitucional en un alelo y una segunda mutación adquirida o una pérdida de heterocigosidad del alelo silvestre²¹.

Feocromocitomas asociados a NF1

El 0,1-5,7 % de los pacientes NF1 desarrollan FEO, si bien este porcentaje aumenta hasta el 3,3-13 % en series de autopsias. Los FEO en un contexto NF1 se desarrollan a una edad relativamente tardía (41 años), son unilaterales, raramente ocupan localizaciones extraadrenales y el comportamiento maligno es ligeramente superior que en un contexto VHL y MEN2, llegando incluso al 10 % de los casos. Hallazgos recientes han demostrado que NF1 es responsable de una parte sustancial de feocromocitomas esporádicos, dado que en torno a un 40 % de tumores presentaron mutaciones somáticas en este gen²³. Este hallazgo pone de manifiesto una vez más la necesidad de plantear el diagnóstico genético de forma integral y poder analizar en paralelo tejido normal y tumoral de un paciente, de cara a poder ofrecer un *screening* útil para su consejo genético.

2. Feocromocitomas no sindrómicos o FEO/PGL familiar

Revisaremos en este apartado genes relacionados con la susceptibilidad a desarrollar FEO o PGL como única manifestación de la enfermedad, si bien es cierto que en algunos pacientes publicados se han descrito asociaciones con otros tumores, pero en cualquier caso en porcentajes limitados. En este apartado revisaremos la función de los genes SDHs, TMEM127 y MAX, así como la clínica asociada con mutaciones en cada uno de ellos.

2.1 FEO/PGL no sindrómicos asociados a mutaciones en genes SDH

Función de los genes SDH

La conexión entre los genes SDH y el desarrollo de tumores neuroendocrinos se estableció por primera vez en el año 2000⁷, al describirse mutaciones germinales en SDHD en pacientes con PGL familiar. Los genes SDH codifi-

can las subunidades del complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial, o succinato deshidrogenasa (SDH), que juega un papel fundamental tanto en la cadena de transporte electrónico como en el ciclo de los ácidos tricarbónicos. Este complejo está compuesto por cuatro subunidades: dos catalíticas (SDHA y SDHB) y dos estructurales (SDHC y SDHD). Las mutaciones heterocigotas en los genes SDHA, SDHB, SDHC y SDHD afectan a la detección de los niveles de oxígeno llevada a cabo por el complejo, y provocan una situación de pseudohipoxia celular que activa la ruta angiogénica mediada por HIF-1 α y VEGF (revisado en referencia 5). Un último gen, SDHAF2, también está involucrado en el complejo II mitocondrial, confirmando la importancia de este complejo en el desarrollo de FEO/PGL²⁴. SDHAF2 se encarga de la flavinación de SDHA, paso crítico para la funcionalidad del complejo II. La acumulación de succinato, por efecto de las mutaciones en SDH, conduciría hacia la oncogénesis a través de la inhibición de las prolil-hidroxilasas, necesarias para la regulación de HIF-1 α mediada por pVHL²⁵. Esta conexión entre mutaciones en los genes SDH y la ruta de HIF-1 α también viene respaldada por los resultados de perfiles de expresión tumoral²⁶. Mutaciones en cualquiera de los genes SDH, independientemente de que tengan una función catalítica o estructural, causa un defecto en la actividad enzimática del complejo, acompañada por la ausencia de proteína SDHB²⁷. De hecho, esta característica representa una ventaja a la hora de seleccionar pacientes, dado que si se dispone de material parafinado del tumor, el estudio de SDHB con técnicas inmunohistoquímicas permite dirigir la investigación genética de forma racional.

Mutaciones en genes SDH. Relación fenotipo-genotipo

Expresión clínica asociada a mutaciones en SDHD

Mutaciones germinales en SDHD (11q23.1) predisponen al desarrollo de PGL, fundamentalmente parasimpáticos (84% de los casos), si bien hasta un 22 % de los pacientes también desarrollan PGL de localización toraco-abdominal, y un 12-24 % feocromocitoma, siendo poco frecuente que éste sea bilateral^{3,4,28} (ver **Tabla 1**). Normalmente, el paciente portador de mutaciones en SDHD presenta múltiples PGL, con una edad media de diagnóstico de 35 años y una penetrancia estimada del 86 % a los 50 años de edad. Aun siguiendo un modo de herencia autosómico dominante, SDHD está sujeto a *imprinting* materno, de modo que hay familias en las que el carácter hereditario queda por completo enmascarado si por azar el defecto genético se ha ido transmitiendo de generación en generación solo por vía materna. En otros casos, hay claros saltos generacionales que únicamente pueden ser reconocidos en las consultas de consejo genético si se recoge información de familiares de segundo y tercer grado. Esto es, un individuo portador solo desarrollará la enfermedad si la mutación es heredada por vía paterna. Si por el contrario, el cromosoma portador de la alteración es el materno, el individuo no estará afectado, aunque podrá transmitir la mutación a la siguiente generación con una probabilidad del 50 % en cada gestación. A este respecto, se han descrito algunas familias en las que la enfermedad se ha desarrollado en individuos portadores del cromosoma materno defectuoso²⁹ y referencias contenidas en ésta). El mecanismo molecular sugerido para explicar estos hallazgos implica una pérdida del *imprinting* del alelo materno. No se conoce realmente la probabilidad de que esto suceda y por esta razón se ha creado un consorcio europeo que permita establecer la frecuencia del evento. Esto implica hacer un seguimiento clínico a los portadores de mutaciones en SDHD, que hayan heredado el defecto por vía materna, si bien el calendario de pruebas propuesto es menos estrecho. Un dato esencial para el seguimiento clínico es que un 3-8 % de los pacientes portadores de mutación germinal en SDHD desarrollarán cursos malignos de la enfermedad²⁸.

En relación con el desarrollo de otros tumores, merece la pena destacar la controversia surgida en torno a dos variantes del gen SDHD, p.H50R y p.G12S. Estas variantes fueron relacionadas inicialmente con el desarrollo de carcinomas de células de Merkel, con la hiperplasia de células C familiar e incluso con el síndrome de Cowden-like. Sin embargo, finalmente se han clasificado como polimorfismos presentes en varias poblaciones sanas (revisar <http://www.lovd.nl/3.0/home>) y descartada su asociación con alguna de las enfermedades propuestas.

Expresión clínica asociada a mutaciones en SDHB

Un 67 % de los pacientes portadores de mutaciones en SDHB (1p36.13) desarrollan fundamentalmente PGL toraco-abdominales, un 27,4 % PGL de cabeza y cuello y un 17-29 % feocromocitoma adrenales, que raramente son bilaterales^{3,4,27}. La edad media de diagnóstico es 33 años, el 21 % desarrollan múltiples PGL, y en torno al 40 % metástasis durante el seguimiento, de modo que se recomienda un seguimiento más estrecho. Es frecuente que los pacientes no tengan antecedentes familiares de la enfermedad debido a la baja penetrancia asociada a las mutaciones en este gen³⁰, y que hayan desarrollado un único tumor, a edades incluso superiores a 50 años. Todas estas características explican que el estudio genético, al menos de SDHB, se plantee en todos los pacientes mayores de 40 años que presenten un único tumor, fundamentalmente aquellos con PGL abdominal.

En lo relativo a la predisposición de los portadores de mutaciones en SDHB a desarrollar otros tumores, cabe destacar la asociación con carcinoma renal de células claras (CRCC) en particular³¹. De acuerdo a estos hallazgos, se recomienda que un paciente con mutaciones en SDHB siga un protocolo clínico que descarte la presencia de un CRCC y, de la misma forma, un paciente con CRCC y mutaciones en este gen debería hacerse rastreos para descartar PGL.

Expresión clínica asociada a mutaciones en SDHC

A pesar de que hay pocas mutaciones descritas en SDHC (1q23.3) en todo el mundo y, por tanto, las características clínicas no están muy bien definidas, los pacientes portadores de mutaciones germinales en este gen fundamentalmente desarrollan PGL (93 % en paraganglios parasimpáticos y un 7 % en simpáticos), y raramente feocromocitoma adrenal o GIST. El comportamiento de los tumores asociados a SDHC es principalmente benigno, la edad media de diagnóstico es de 43 años, el 17 % de los pacientes tiene múltiples PGL y en torno al 25 % una historia familiar de la enfermedad, sugiriendo la penetrancia incompleta del gen^{3,5}.

Expresión clínica asociada a mutaciones en SDHA

De acuerdo a los datos disponibles, el SDHA (5p15.33) parece contribuir poco a la enfermedad. Dado que el gen tiene un tamaño mediano y, por ello, su análisis es laborioso, hasta el momento hay pocas series de pacientes con datos genéticos de SDHA. Merece mencionar el estudio de Korpershoek, que describe una serie de 198 pacientes con FEO o PGL aparentemente esporádico, identifica un 3 % de portadores de mutación en SDHA²⁷. Los portadores habían desarrollado bien FEO, bien PGL de cabeza y cuello o toraco-abdominal (ver Tabla1). Una de las particularidades relacionadas con SDHA es que las mutaciones descritas han sido identificadas con frecuencias alélicas bajas en población control. Este hecho no solo indica que la penetrancia de SDHA es incompleta, sino que complica el consejo genético ofrecido a los individuos portadores. Aun así, SDHA debería ser tenido en cuenta en aquellos pacientes que, presentando evidencias clínicas de FEO/PGL familiar, sean negativos para el *screening* genético de otros genes relacionados. Como ya se ha mencionado, mutaciones en cualquiera de los genes SDHs, tienen como consecuencia la falta de actividad enzimática del complejo II. Un testigo de que esto está ocurriendo es detectar una inmunotinción negativa de SDHB. Ahora sabemos que ser portador de una mutación en SDHA asociada al desarrollo de un FEO o un PGL conducirá, además, a una inmunotinción negativa de SDHA²⁷. Teniendo en cuenta la disponibilidad de esta herramienta de *screening*, se debería incorporar el estudio inmunohistoquímico del tumor en el protocolo de diagnóstico molecular. Esto permitiría plantear estrategias de detección de mutaciones más eficientes y menos costosas.

Expresión clínica asociada a mutaciones en SDHAF2

El gen SDHAF2 (11q12.2) comparte con SDHD la particularidad de seguir un modelo de herencia autosómico dominante con *imprinting* materno. Hasta la fecha, los portadores de mutación en SDHAF2 desarrollan exclusivamente PGL de cabeza y cuello, fundamentalmente a edades tempranas, y en todos los casos los pacientes tenían antecedentes familiares de la enfermedad (²⁴ y referencias contenidas en esta). Los datos sugieren que SDHAF2 no explica una proporción importante de pacientes, aunque como en el caso anterior, habrá que esperar a conocer la prevalencia de mutaciones en otras poblaciones para asignarle o no un papel relevante en la enfermedad. En cualquier caso, el estudio genético de SDHAF2 debería ofrecerse a pacientes afectados de PGL de cabeza y cuello, negativos para mutaciones en SDHD, SDHC y SDHB, y con una tinción negativa de SDHB en el tejido tumoral.

2.2 FEO/PGL no sindrómicos asociados a mutaciones en TMEM127

Función del gen TMEM127

TMEM127 (2q11) fue identificado como un nuevo gen de susceptibilidad de feocromocitoma en 2010, a través de un análisis integrado de resultados procedentes de varias plataformas genómicas (análisis de ligamiento, perfiles de expresión transcripcional y mapas de pérdidas y ganancias cromosómicas)³². Se pudo comprobar la pérdida de heterocigosidad (LOH) del alelo silvestre en todos los tumores disponibles de pacientes portadores de mutación en TMEM127, hallazgo que sugería su papel como gen supresor de tumores clásico.

TMEM127 codifica una proteína transmembrana de 238 aminoácidos, que no tiene dominios funcionales reconocibles. De acuerdo a los ensayos funcionales disponibles, la proteína TMEM127 se localiza en la membrana plasmática y en el citoplasma, y se asocia con subpoblaciones de orgánulos vesiculares, como el aparato de Golgi y los lisosomas. TMEM127 se distribuye subcelularmente de forma dinámica en respuesta al nivel de nutrien-

tes³². El análisis detallado de los perfiles de expresión global en tumores TMEM127 permitió agruparlos con feocromocitomas relacionados con RET y NF1, y finalmente se demostró que TMEM127 modula el complejo 1 de mTOR (mTORC1), que promueve el crecimiento de la célula, la traducción de proteínas y fosforila 4EBP1 and S6K.

Expresión clínica asociada a mutaciones en TMEM127

Hasta la fecha, se han publicado pocas series de pacientes que incluyesen el *screening* genético de TMEM127. Entre ellos, el estudio, sin duda, más relevante fue el que describió los hallazgos genéticos en 990 pacientes con FEO o PGL, negativos para RET, VHL, y SDHD/B/C³³. En este estudio, el 2 % de los pacientes fueron portadores de mutaciones germinales, todos ellos habían desarrollado FEO, de carácter bilateral en un 39 % de los casos y la edad media de presentación es de 43 años. Posteriormente, se han descrito también dos pacientes con PGL, uno de localización toraco-abdominal y el segundo con múltiples PGL de cabeza y cuello. Una vez más, los hallazgos descritos hasta la fecha sugieren una penetrancia incompleta del gen, que en muchos casos hará que el carácter hereditario se vea enmascarado y los pacientes no cumplan claramente los criterios para ser incluidos en los algoritmos de *screening* genético.

2.3 FEO/PGL no sindrómicos asociados a mutaciones en MAX

Función del gen MAX

MAX (14q23.3) codifica un factor de transcripción que juega un papel importante en la regulación de la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis, como parte del eje MYC/MAX/MXD1. Estas proteínas forman dímeros para unirse al DNA. De hecho, MYC forma un heterodímero con MAX para unirse a secuencias concretas de DNA, llamadas E-boxes, localizadas en los genes diana de MYC, actuando este complejo como activador transcripcional. Tanto el carácter letal demostrado en ratones Max knockout y el hecho de que MAX se exprese constitutivamente en muchos tipos celulares, hace difícil entender que MYC pueda realizar su función sin la presencia de MAX. Sin embargo, la línea celular PC12, derivada de feocromocitoma de rata, es portadora de una mutación homocigota en Max, demostrando que debe existir otro factor aún desconocido capaz de regular la función de Myc (revisado en referencia³⁴).

La identificación de MAX como gen de susceptibilidad a desarrollar feocromocitoma fue posible tras el análisis de un ensayo de secuenciación del exoma completo, aplicado a tres pacientes no relacionados diagnosticados de FEO y con historia familiar de la enfermedad³⁴. Estos pacientes habían sido seleccionados como candidatos a estudio porque sus tumores compartían un perfil transcripcional muy robusto y distinto a otros tumores relacionados con otros genes de susceptibilidad conocidos²⁶. La pérdida de heterocigosidad en los tumores de pacientes portadores de mutación germinal en MAX y la ausencia de proteína MAX mediante análisis inmunohistoquímico sugería que MAX actúa como un gen supresor de tumores.

Expresión clínica asociada a mutaciones en MAX

Tras la identificación de mutaciones patogénicas en MAX en las tres familias iniciales, el estudio se extendió a 59 pacientes negativos para el *screening* genético de los genes FEO/PGL conocidos. Estos pacientes fueron escogidos por tener historia familiar de la enfermedad, por haber desarrollado feocromocitoma bilateral, o por haber sido diagnosticados de FEO a una edad inferior a 30 años. El 8,5 % de los pacientes resultaron portadores de mutaciones germinales en MAX, el 67 % de ellos presentaban tumores bilaterales y el 25 % habían desarrollado metástasis. Uno de los hallazgos más notables del estudio fue que la transmisión del alelo mutado debía producirse por vía paterna para que el portador desarrollase la enfermedad, al igual que ocurre con SDHD y SDHAF2, si bien el mecanismo implicado en este proceso se desconoce por el momento.

Con el objetivo de conocer la prevalencia de mutaciones en MAX y la clínica asociada, se analizó genéticamente una serie de 1694 probandus y 245 tumores, gracias a la colaboración de 17 centros de referencia de todo el mundo³⁵. Se identificaron mutaciones germinales patogénicas en el 1,3 % de los pacientes, el 21 % de los portadores desarrollaron, además de FEO, PGL toraco-abdominal, un 37 % tenía historia familiar de la enfermedad y el 10 % metástasis. La edad media de diagnóstico fue de 32 años y, de hecho, el 21 % de los pacientes tenían edades iguales o inferiores a 18 años. Estos hallazgos indican que MAX debería ser, además de VHL y SDHB, un gen a incluir en el algoritmo de *screening* genético en presentaciones pediátricas. El mismo estudio permitió establecer que la frecuencia de mutaciones somáticas es del 1,65 %, y que el perfil bioquímico secretor se caracteriza por una elevación de normetanefrinas, asociada con niveles normales o ligeramente incrementados de metanefrinas³⁵.

Conclusiones

Ante un escenario genético tan complejo como el descrito en este capítulo, es esencial disponer de información relativa a la existencia de historia familiar de la enfermedad, tumores bilaterales o múltiples, la edad de diagnóstico, la localización del tumor, el desarrollo de metástasis y las características bioquímicas o inmunohistoquímicas del tumor para plantear un estudio genético eficiente. Para completar el diagnóstico molecular es, además, necesario hacer el estudio a partir de DNA tumoral, ya que entre un 40-50 % de los tumores tendrán mutaciones somáticas en NF1, RET, VHL o MAX. El hecho de detectar bien una mutación germinal, bien una de carácter somático en alguno de los genes relacionados con el desarrollo de estos tumores, tiene claras repercusiones para el consejo genético y el seguimiento clínico del paciente.

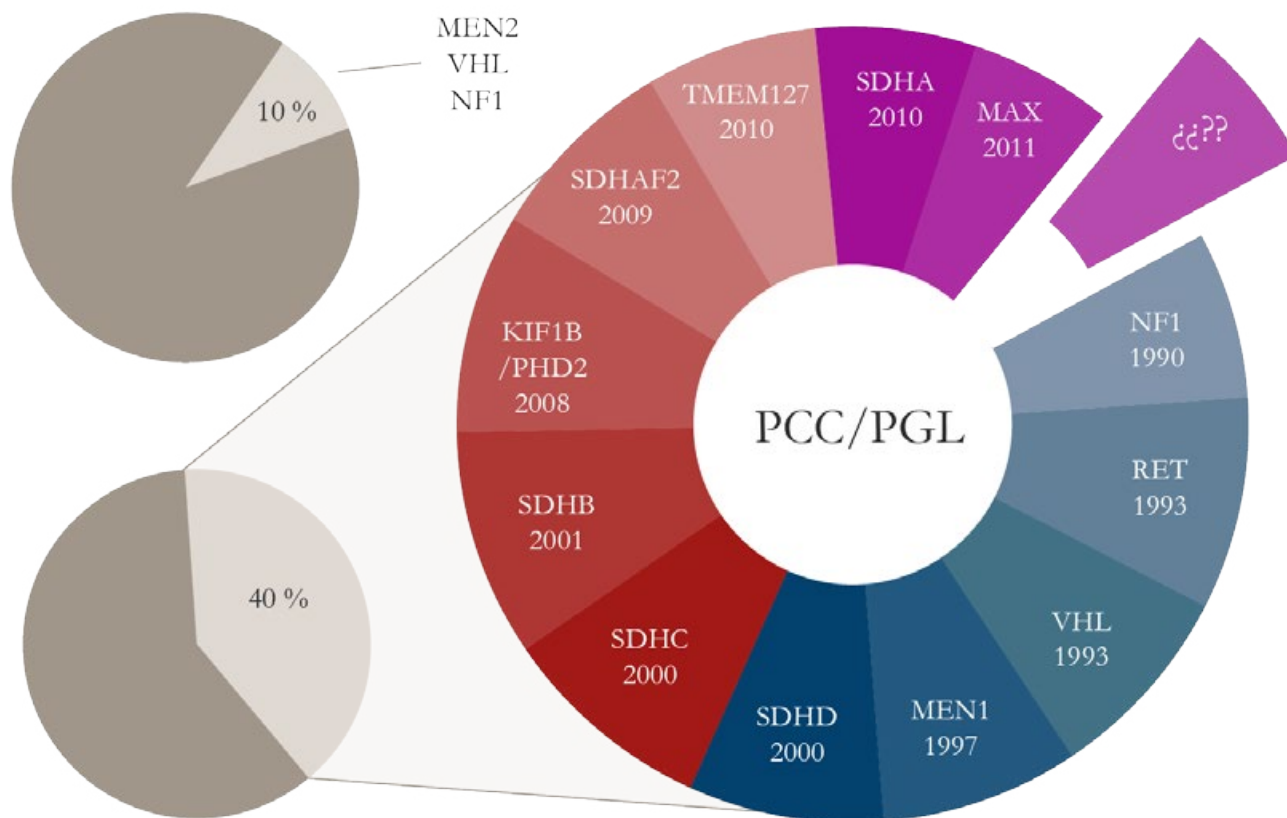
Tabla 1

Características genéticas y clínicas de los síndromes asociados al desarrollo de Feo/PGL. · GIST, tumor del estroma gastrointestinal; CPT, carcinoma papilar de tiroides

Síndrome	Gen	Herencia	Locus	Clínica asociada
MEN2	RET	Autosómica dominante	10q11.2	CMT, HPT 1°, FEO, raramente PGL
VHL	VHL	Autosómica dominante	3p25-26	Hgb (SNC y retina), CRCC, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cistoadenomas pancreáticos, quistes renales, tumores del saco endolinfático, FEO, PGL, etc.
PGL1	SDHD	Autosómica dominante con <i>imprinting</i> materno	11q23	PGL de cabeza y cuello, abdominal/torácico, FEO. Raramente GIST
PGL3	SDHC	Autosómica dominante	1q21	PGL de cabeza y cuello, raramente FEO o GIST
PGL4	SDHB	Autosómica dominante	1p35-36.1	PGL, FEO, raramente CRCC, GIST o CPT
NF1	NF1	Autosómica dominante	17q11.2	Neurofibromas, manchas café con leche, pecas axilares, gliomas ópticos, hamartomas pigmentados del iris, FEO
MEN1	MEN1	Autosómica dominante	11q13	HPT 1°, adenomas hipofisarios, tumores neuroendocrinos enteropancreáticos, FEO
PGL2	SDHAF2	Autosómica dominante con <i>imprinting</i> materno	11q13.1	PGL de cabeza y cuello
PGL5/ FeoF1	TMEM127	Autosómica dominante	2q11.2	FEO y raramente PGL de cabeza y cuello; no otros tumores asociados
PGL6	SDHA	Autosómica dominante	5p15	PGL (de cabeza y cuello, o toraco-abdominal), FEO; no otros tumores asociados
PGL7/ FeoF2	MAX	Autosómica dominante por transmisión paterna	14q23	FEO únicos, bilaterales o múltiples; hasta un 20 % de pacientes desarrollan además PGL toraco-abdominales

Figura 1

Los FEO/PGL son un ejemplo de heterogeneidad genética. Hasta que en el año 2000 Baysal *et al.*⁷ describieran el primer caso de FEO familiar causado por alteraciones en uno de los genes implicados en el Complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial, la proporción de casos hereditarios era aproximadamente de un 10 %, asociado a tres síndromes, MEN2, VHL, y NF1. A partir de ese momento, varios genes adicionales se han identificado y aumentado la proporción de casos hereditarios hasta el 40 %. Se muestran los genes implicados en la susceptibilidad a desarrollar feocromocitomas o paragangliomas, y el año en el que estos genes fueron identificados o definitivamente asociados a esta patología. Queda un porcentaje de pacientes, con antecedentes familiares o personales de la enfermedad, que no muestran mutaciones germinales en ninguno de los genes descritos y que, por tanto, apuntan a la existencia de otros loci.



Bibliografía

01. Kaltsas GA, Papadogias D, Grossman AB: The clinical presentation (symptoms and signs) of sporadic and familial chromaffin cell tumours (pheochromocytomas and paragangliomas). *Front Horm Res* 2004; 31: 61-75.
02. Koch CA, Vortmeyer AO, Huang SC, *et al.* Genetic aspects of pheochromocytoma. *Endocr Regul* 2001; 35: 43-52.
03. Mannelli M, Castellano M, Schiavi F, *et al.* Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with pheochromocytomas and/or functional or non-functional paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(5): 1541-7.
04. Cascon A, Pita G, Burnichon N, *et al.* Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1701-1705.
05. Welander J, Soderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18: R253-276.
06. Baysal BE: On the association of succinate dehydrogenase mutations with hereditary paraganglioma. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 453-9.

07. Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, *et al.* Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000; 287: 848-51.
08. de Groot JW, Links TP, Plukker JT, *et al.* RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev* 2006; 27: 535-60.
09. Kloos RT, Eng C, Evans DB, *et al.* Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19: 565–612.
10. Milos IN, Frank-Raue K, Wohllk N, *et al.* Age related neoplastic risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ line RET Cys634Trp (TGC > TGG) mutation. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 1035– 1041.
11. Burnichon N, Vescovo L, Amar L, *et al.* Integrative genomic analysis reveals somatic mutations in pheochromocytoma and paraganglioma. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 3974–3985.
12. Qi XP, Ma JM, Du ZF, *et al.* RET germline mutations identified by exome sequencing in a Chinese multiple endocrine neoplasia type 2A/familial medullary thyroid carcinoma family. *PLoS One* 2011; 6: e20353.
13. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, *et al.* von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003; 361: 2059-67.
14. Ong KR, Woodward ER, Killick P, *et al.* Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat* 2007; 28: 143-9.
15. Gimm O, Koch CA, Januszewicz A, *et al.* The genetic basis of pheochromocytoma. *Front Horm Res* 2004; 31: 45-60.
16. Eisenhofer G, Huynh TT, Pacak K, *et al.* Distinct gene expression profiles in norepinephrine- and epinephrine-producing hereditary and sporadic pheochromocytomas: activation of hypoxia-driven angiogenic pathways in von Hippel-Lindau syndrome. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 897-911.
17. Barontini M, Dahia PL. VHL disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 401–413.
18. Kaelin WG Jr. The von Hippel–Lindau tumour suppressor protein: O₂ sensing and cancer. *Nature Reviews Cancer* 2008; 8 865–873.
19. Ruiz-Llorente S, Bravo J, Cebrian A, *et al.* Genetic characterization and structural analysis of VHL Spanish families to define genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat* 2004; 23: 160-9.
20. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, *et al.* Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1459-66.
21. Boyd KP, Korf BR & Theos A. Neurofibromatosis type 1. *Journal of the American Academy of dermatology* 2009; 61: 1–14.
22. Kehrer-Sawatzki H & Cooper DN. Mosaicism in sporadic neurofibromatosis type 1: variations on a theme common to other hereditary cancer syndromes? *Journal of Medical Genetics* 2008; 45 622–631.
23. Burnichon N, Buffet A, Parfait B, *et al.* Somatic NF1 inactivation is a frequent event in sporadic pheochromocytoma. *Hum Mol Genet* 2012; 21(26): 5397-405.
24. Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, *et al.* SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. *Lancet Oncol* 2010; 11:366-72.
25. Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, *et al.* Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- α prolyl hydroxylase. *Cancer Cell* 2005; 7: 77-85.
26. Lopez-Jimenez E, Gomez-Lopez G, Leandro-Garcia LJ, *et al.* Research Resource: Transcriptional Profiling Reveals Different Pseudohypoxic Signatures in SDHB and VHL-Related Pheochromocytomas. *Mol Endocrinol.* 2010; 24: 2382–2391.
27. Korpershoek E, Favier J, Gaal J, *et al.* SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96 E1472–E1476.

28. Ricketts CJ, Forman JR, Rattenbury E, *et al.* Tumour Risks and Genotype-Phenotype-Proteotype Analysis in 358 Patients with Germline Mutations in SDHB and SDHD. *Hum Mutat*, 2009.
29. Baysal BE, McKay SE, Kim YJ, *et al.* Genomic imprinting at a boundary element flanking the SDHD locus. *Hum Mol Genet.* 2011; 20(22):4452-61.
30. Schiavi F, Milne RL, Anda E, *et al.* Are we overestimating the penetrance of mutations in SDHB? *Hum Mutat* 2010; 31: 761-2.
31. Ricketts C, Woodward ER, Killick P, *et al.* Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1260-2.
32. Qin Y, Yao L, King EE, *et al.* Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet* 2010; 42: 229–233.
33. Yao L, Schiavi F, Cascon A, *et al.* Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *JAMA*; 2010; 304: 2611–2619.
34. Comino-Mendez I, Gracia-Aznarez FJ, Schiavi F, *et al.* Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma . *Nat Genet* 2011; 43: 663–667.
35. Burnichon N, Cascón A, Schiavi F, *et al.* MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(10): 2828-37.

1.2.2

Biología celular y molecular de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Dr. Justo P. Castaño, Dr. Antonio J. Martínez Fuentes, Dr. Raúl M. Luque, Dr. Manuel D. Gahete

1. Introducción

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) constituyen un conjunto de neoplasias muy heterogéneas, desde distintos puntos de vista, pues varían desde su origen y localización hasta su actividad secretora y la naturaleza de la misma, o su grado de desarrollo y la presencia o no de metástasis. En realidad, bajo esta denominación se agrupan una gran variedad de tumores procedentes del sistema neuroendocrino difuso del tracto gastrointestinal, que incluyen los tumores neuroendocrinos gastrointestinales (TNE-GI), también conocidos como carcinoides gastrointestinales, y los tumores neuroendocrinos de páncreas (TEP). Se trata de tumores raros, aunque tanto su incidencia como su prevalencia parecen haber aumentado en los últimos años (incidencia 5,1/100.000 por año y prevalencia 35/100.000). Esto ha hecho que en los últimos años se le preste una mayor atención al estudio de este tipo de patologías. La epidemiología de estos tumores es objeto de otro capítulo en el presente libro, donde se describe y analiza con detalle.

La clasificación más aceptada actualmente de los TNE-GEP se basa en la establecida en 2010 por la Organización Mundial de la Salud (OMS, WHO por sus siglas en inglés) mejorada por los criterios y directrices propuestos por la European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). Distingue de forma primaria entre los tumores bien diferenciados y los pobremente diferenciados, al objeto de facilitar una mejor estratificación pronóstica, para luego hacer una clasificación más precisa mediante un sistema de gradación (G1, G2, G3) en estadios, sirviéndose de marcadores de proliferación y criterios anatomopatológicos. Un análisis más exhaustivo de la clasificación de los TNE-GEP es, asimismo, objeto de un capítulo específico del presente libro.

Junto con los avances aportados por técnicas inmunohistoquímicas, bioquímicas, clínicas, de imagen, etc, el estudio de la biología celular y molecular de los TNE-GEP ha sido crucial para el progreso del conocimiento de estos tumores. Así, análisis genéticos cada vez más precisos y refinados han permitido descubrir mutaciones y alteraciones en genes concretos relacionados con la génesis de estos tumores. Igualmente, estudios celulares y moleculares están permitiendo esclarecer la contribución de distintos factores de crecimiento y señales hormonales, junto con sus receptores y rutas de segundos mensajeros asociados a la tumorigénesis de los TNE-GEP. A esta información sobre las propiedades y las causas de los TNE-GEP se unen estudios funcionales *in vitro* que evalúan la respuesta de células procedentes de tumores a nuevos fármacos, así como el establecimiento de modelos celulares y animales de experimentación. Todo ello, en conjunto, está proporcionando una mejor comprensión de los TNE-GEP que probablemente facilitará en el futuro mejores aproximaciones diagnósticas y terapéuticas a estas patologías.

Este capítulo presenta una descripción de distintos aspectos de la biología celular y molecular de los TNE-GEP. En primer lugar, se tratan los principales determinantes moleculares implicados en la génesis de los TNE-GEP, tanto los asociados a síndromes genéticos familiares como los descritos en TNE esporádicos. A continuación, se detallan los marcadores moleculares considerados más útiles en el diagnóstico y/o tratamiento de los TNE-GEP, incluyendo la somatostatina y sus receptores, los relacionados con angiogénesis y distintas rutas de señalización (PI3K-Akt, MEK/ERK, RET, mTOR, etc.). Finalmente, se describen algunas de las nuevas aproximaciones celulares y moleculares aplicadas al estudio de los TNE-GEP, desde las que tratan la relación entre las células tumorales y el estroma, hasta los datos recientes sobre la relevancia de las células madre o las alteraciones genéticas y epigenéticas en los TNE-GEP.

2. Determinantes moleculares implicados en la génesis de los TNE-GEP

Los avances técnicos y metodológicos alcanzados en los últimos años han permitido disponer a investigadores clínicos y básicos de un amplio repertorio de técnicas de secuenciación, hibridación genética comparada (CGH), análisis de pérdida de heterocigosidad y análisis de microsatélites que, en su conjunto, han revelado la existencia de un amplio número de genes y aberraciones genéticas involucrados en la génesis y el desarrollo de los TNE-GEP². Aunque, como se verá a continuación, un 10 % de los TEP aparecen asociados a ciertos síndromes genéticos

familiares hereditarios, el 90 % de los TEP y la gran mayoría de los TNE-GI se originan de manera esporádica, asociados a diversas aberraciones moleculares. De hecho, bajo la denominación de TNE-GEP se agrupa a una familia de tumores heterogéneos caracterizados por la acumulación de múltiples cambios y defectos genéticos y/o moleculares cuyo número total por tumor parece estar asociado con el volumen del propio tumor y el estadio de la enfermedad. Asimismo, mediante análisis de polimorfismos de nucleótido único (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), se ha demostrado que aproximadamente el 60 % de los TEP presentan un alto grado de inestabilidad cromosómica definida como más de cuatro aberraciones cromosómicas. Sin embargo, solo un reducido número de alteraciones moleculares asociadas a pérdidas y/o ganancias cromosómicas y a mutaciones génicas puntuales aparecen como eventos iniciales en el desarrollo de estos tipos de tumores.

Con el objetivo de realizar un análisis conciso, pero comprehensivo de los determinantes moleculares que actualmente se considera que contribuyen a la aparición, desarrollo y progresión de los TNE-GEP, a continuación se describen los principales genes/productos génicos cuyas aberraciones han sido asociadas al desarrollo y/o progresión de los TNE.

2.1 Determinantes moleculares asociados a síndromes genéticos familiares

Aproximadamente, un 10 % de los TEP aparecen asociados a varios síndromes genéticos familiares hereditarios como la Neoplasia Endocrina Múltiple de tipo 1 (MEN1), el síndrome de Von Hippel–Lindau (VHL), la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) o el síndrome de esclerosis tuberosa (TSC). Pero además, alteraciones moleculares en distintos genes asociados con estos síndromes (especialmente MEN1 y TSC, y en menor medida en NF1 y VHL) también parecen subyacer en la etiología de ciertos TNE esporádicos².

MEN1

El supresor tumoral MEN-1, cuyo producto proteico es la menina, es sin duda el más y mejor estudiado de los factores moleculares involucrados en el desarrollo de TNE. De hecho, se conocen más de 300 mutaciones germinales que producen una pérdida de función en la menina y que causan el denominado síndrome MEN-1. Aunque la función de la menina como supresor tumoral no se conoce aún con exactitud, se sabe que esta proteína está involucrada en la regulación de la transcripción génica, la estabilidad del genoma, la proliferación celular y/o la apoptosis. La importancia de MEN1 se refleja en que las mutaciones inactivantes en el gen MEN-1 ocasionan la formación de numerosos microadenomas que resultan, en su mayoría, en insulinomas, TEP no funcionales o TNE-GI duodenales².

Además, en el 46 % de los TEP espontáneos están presentes mutaciones o pérdidas de heterocigosidad en MEN-1 y su distribución subcelular está alterada en el 80 % de los TEP, lo que sugiere que la pérdida de la funcionalidad de menina podría estar también relacionada con la iniciación de algunos TEP espontáneos.

TSC

El síndrome de esclerosis tuberosa se ha asociado a alteraciones en dos genes, TSC1 y TSC2, que codifican las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente. Algunos estudios sugieren un papel de estas proteínas como supresores tumorales y, de hecho, se han encontrado mutaciones y pérdidas de heterocigosidad en estos genes en TEP³. Además, los TEP representan el tipo de lesión pancreática más común entre los pacientes con TSC, lo que apoya la conexión entre alteraciones en los genes TSC y el desarrollo de TEP. Por el contrario, no se han encontrado alteraciones en estos marcadores en TNE-GI, lo que sugiere que TSC1 y TSC2 no contribuyen al desarrollo de otros tipos de TNE.

NF-1

El gen NF-1 codifica la neurofibromina, una proteína que actúa como supresor tumoral. Como consecuencia de las aberraciones en este gen, los pacientes con NF-1 alterado presentan un riesgo de desarrollo de tumores entre 2 y 4 veces más alto que la población general. Al igual que en el caso anterior, se han encontrado mutaciones inactivantes de esta proteína en ciertos TEP como somatostatatomas o insulinomas, pero también TNE-GI como TNE duodenales o gástricos⁴.

VHL

VHL también es un supresor tumoral que desempeña un papel importante durante la angiogénesis, ya que es un regulador negativo de la expresión de genes de respuesta a la hipoxia como el VEGF. Aunque los pacientes con síndrome VHL presentan una alta incidencia de TEP (11-60 % dependiendo del estudio, la mayoría de ellos no funcionantes), no se han encontrado mutaciones en este gen en TNE espontáneos, lo que sugiere que VHL no está asociado a la génesis de dichos TNE².

2.2 Determinantes moleculares asociados a TNE esporádicos

A diferencia de lo que sucede con los TEP asociados a síndromes genéticos, en los que se conocen muchos de los mecanismos moleculares asociados a dichas patologías, se conoce muy poco aún acerca de las alteraciones moleculares que subyacen al desarrollo de los TNE esporádicos. Los estudios disponibles sugieren que en el desarrollo de TEP y de TNE-GI participan algunos mecanismos comunes, pero también otros diferentes, por lo que algunos autores han sugerido la necesidad de considerar estos tipos de tumores como entidades independientes.

En general, los TNE-GEP no se caracterizan por alteraciones en la expresión de oncogenes clásicos tales como src, ras, myc, fos, jun o de genes supresores tumorales típicos (p53, retinoblastoma)⁵, si bien, algunos de estos marcadores si se han encontrado desregulados en ciertas formas atípicas de TNE-GEP. En cambio, estudios recientes han demostrado la existencia de multitud de alteraciones moleculares (genes y aberraciones genéticas) con potencial relevancia en el desarrollo de TNE-GEP. Aunque algunos de los genes involucrados en el desarrollo de TNE-GEP de tipo familiar también pueden estar involucrados en el desarrollo de ciertos TNE-GEP esporádicos, el origen de la mayoría de los TNE-GEP esporádicos se ha asociado a alteraciones de uno o más de los genes incluidos en los siguientes grupos funcionales:

Reguladores del ciclo celular

El estudio de alteraciones en diversos genes reguladores del ciclo celular en TNE-GEP indica que, aunque algunas aberraciones en estos genes son comunes a otros tipos de neoplasias, un cierto número de ellas son únicas de los TNE.

Ciclina D1

La ciclina D1 es una proteína específica de la fase G1/S del ciclo celular, cuya expresión y/o localización subcelular aparece alterada en un gran número de TNE⁶. De hecho, el papel de la ciclina D1 como oncogen se descubrió en adenomas paratiroides. En el caso de los TEP esporádicos, la expresión de la ciclina D1 se encuentra elevada en el 65 % de los tumores en comparación con tejido pancreático sano y su localización subcelular está alterada en el 43 % de los PETs analizados. Además, el hecho de que la sobreexpresión de la ciclina D1 se observa en los primeros estadios de la formación de los TNE sugiere una posible implicación en la iniciación de este tipo de tumores.

p21/p27

p21 y p27 son dos proteínas inhibidoras del ciclo celular, cuya expresión se ha visto que está alterada en TNE, aunque parece que ambas juegan papeles totalmente opuestos en el desarrollo y evolución de la patología. De hecho, mientras los niveles de expresión de p21 se correlacionan directamente con la malignidad del tumor, los de p27 lo hacen inversamente. En concreto, p21 se sobreexpresa en el 17,1 % de los TNE-GI benignos y en el 66,7 % de los malignos, mientras que los niveles de p27 se correlacionan inversamente con la expresión de Ki67 (un marcador de proliferación tumoral)².

Ruta de señalización de Wnt

Beta-catenina

La beta-catenina es un elemento clave en la ruta de señalización de la Wnt, donde actúa como activador de la transcripción. Algunos estudios sugieren que esta proteína podría desempeñar un papel importante en algunos tipos de TNE⁷. Así, se ha observado una activación de la beta-catenina (acumulación citoplásmica o nuclear) en un 79 % de los carcinoides GI y se han identificado mutaciones en su gen en un 37 % de este tipo de tumor, si bien, la falta de asociación entre el estadio tumoral y la expresión de beta-catenina sugiere que su activación podría ser un

evento que ocurre en los estadios iniciales del desarrollo tumoral. Igualmente, dos estudios independientes no han identificado mutaciones de este gen en TEP.

APC

APC es una proteína con una gran variedad de funciones. En la ruta del Wnt, actúa como inhibidor de la beta-catenina y, por lo tanto, es un potente supresor tumoral. De hecho, un gran número de mutaciones diferentes en el gen APC se asocian al desarrollo y progresión de varios tipos tumorales. En el caso de los TNE, se han encontrado mutaciones en el gen APC en carcinomas (60 %) y adenomas (63 %) colorrectales. Además, el hecho de que estas mutaciones se encuentren en tumores de bajo grado de desarrollo y que la frecuencia de mutación se mantenga durante la progresión del tumor sugiere que algunas mutaciones en el gen APC podrían contribuir de modo sustancial al desarrollo inicial de algunos TNE⁸. Además, este gen se ha encontrado hipermetilado en el 65 % de los TNE analizados, lo que sugiere que la metilación aberrante del gen APC podría estar implicada en la tumorigénesis molecular de los TNE.

Ruta de señalización del TGF-Beta

TGFbR2

El receptor de TGFbeta tipo 2 (TGFbR2) es miembro de la familia de los receptores con actividad Ser/Thr kinasa y desempeña un papel relevante en la ruta de señalización del TGFbeta. Tras la unión con TGFbeta, activa la fosforilación de proteínas de la familia Smad, que actúan como factores de transcripción promoviendo la expresión de genes involucrados en la proliferación celular. Se han observado mutaciones en este gen asociadas al desarrollo de varios tipos de tumores. En el caso de los TNE, se ha descrito que un alto porcentaje de ellos, especialmente los de colon, presenta mutaciones inactivantes del TGFbR2. En particular, es habitual encontrar la secuencia codificante del gen TNFbR2 mutada en tumores con alta inestabilidad de microsatélites⁹.

Smad3 y Smad4

Las proteínas Smad son fosforiladas y activadas por receptores con actividad Ser/Thr kinasa en respuesta a TGFbeta. La activación de las proteínas Smad induce su translocación al núcleo donde actúan como reguladores de la transcripción génica. Se han descrito mutaciones y deleciones en sus genes asociadas a diferentes tipos de tumores. En concreto, ciertas aberraciones en la expresión de Smad4 parecen estar implicadas en el desarrollo de algunos tipos de TNE-GI y TEP no funcionantes². Así, pérdidas de heterocigosidad en el cromosoma 8 (donde se localiza Smad) se asocian al desarrollo de TNE-GI; mientras que en Smad4 se han encontrado deleciones/mutaciones en el 55 % de los TEP no funcionantes.

Oncogenes / supresores tumorales

p16/p14 (ARF)

p16/p14 es un supresor tumoral que regula la transición del ciclo celular entre las fases G1 y S, a través de la inhibición de las kinasas dependiente de ciclina 4 y 6 (CDK4 y CDK6) que origina la fosforilación de la proteína retinoblastoma. Se han descrito diversas aberraciones en el gen p16/p14(ARF), muchas de las cuales se asocian a varios tipos de TNE. Entre estas aberraciones se incluyen deleciones, mutaciones y metilaciones, que se han identificado tanto en TNE-GI como en TEP, tales como gastrinomas, carcinomas GI, insulinomas y otros TNE².

Otros genes

CD44

El antígeno CD44 es una glicoproteína de membrana implicada principalmente en la adhesión y la migración celular. La pérdida en la expresión de este marcador se ha observado en el 55 % de los TNE-GI, asociada a un elevado número de eventos metastásicos. De hecho, la expresión de CD44 en TNE-GI se correlaciona inversamente con la metástasis del tumor y se asocia con un pronóstico favorable¹⁰. Por otro lado, en TEP se han descrito varias isoformas de este antígeno, algunas de las cuales se asocian a un reducido índice de proliferación y a una mejor supervivencia.

COX2

La ciclooxygenasa 2 (COX2) es una enzima que participa en la síntesis de prostaglandinas. Distintas aberraciones en el gen o en su expresión se han asociado a varios tipos de tumores, como los de mama, próstata o pulmón, pero sobre todo a TNE, especialmente los colorrectales. De la misma forma, los niveles de metilación en el gen COX-2 se alteran en varios tipos de TNE-GI como los colorectales y los gástricos y en menor medida en los TEP².

Trombospondina 1

La trombospondina 1 es una proteína multifuncional con actividad antiangiogénica que inhibe la proliferación y migración de células endoteliales. El desarrollo de varios tipos de tumores se ha asociado con distintas aberraciones inactivantes (mutaciones, metilaciones) de este gen. En el caso de los TNE, se han encontrado metilaciones aberrantes en el 44 % de los TNE-Gis, pero solo un 9 % en los TEP².

El estudio de los perfiles moleculares de los TNE-GEP ha demostrado que los TEP y los TNE-GI exhiben cambios genéticos diferenciales y, por lo tanto, deberían ser considerados como entidades tumorales separadas. Los datos de expresión génica en estos tumores son aún escasos y, por lo tanto, es de crucial relevancia realizar un análisis más exhaustivo de un mayor número de muestras con el objetivo de definir los TNE-GEP desde un punto de vista más molecular.

3. Marcadores moleculares usados en el diagnóstico y/o tratamiento de los TNE-GEP

La gran heterogeneidad de los TNE-GEP, junto con el amplio y complejo conjunto de manifestaciones clínicas que los acompañan, dificulta con frecuencia un diagnóstico y tratamiento óptimo de estos tumores. De hecho, estas neoplasias están siendo abordadas clínicamente por diferentes especialidades como la oncología, la endocrinología, la gastroenterología, la radiología intervencionista y la cirugía. Por ello, las estrategias terapéuticas utilizadas han sido muy variadas y se han encaminado fundamentalmente a la resección del tumor, al alivio de la sintomatología o a la reducción o detención del crecimiento tumoral.

El desarrollo de terapias específicas se ha visto dificultado en gran medida por la heterogeneidad intrínseca de los TNE-GEP, la ausencia de un perfil molecular característico común y la escasez de modelos celulares y/o animales adecuados. Pese a todo, los TNE-GEP presentan una serie de propiedades biológicas características distintivas que están sirviendo actualmente como herramienta para el desarrollo de terapias dirigidas. En particular, la mayoría de los TNE-GEP presentan una elevada expresión de receptores de somatostatina (sst), una notable vascularización y una sobreactivación de diferentes rutas de señalización, a menudo relacionadas con ambos fenómenos.

A continuación se detallan los marcadores moleculares que se consideran actualmente más relevantes por sus implicaciones en la clasificación, pronóstico y tratamiento de los TNE-GEP, en parte por su participación en procesos de inhibición de la respuesta secretora, tumoral y angiogénica.

3.1 Somatostatina (SST) y sus receptores (sst)

La somatostatina (SST) es una hormona polipeptídica producida fundamentalmente en estómago y páncreas, pero ampliamente distribuida también en el sistema nervioso central y periférico. La SST ejerce una amplia variedad de acciones biológicas, eminentemente de carácter inhibitorio, que comprenden desde la inhibición de secreciones exocrinas y endocrinas a la inhibición del crecimiento tumoral o neoplásico, lo cual ha posibilitado el uso de sus análogos sintéticos para el tratamiento de diversas patologías endocrinas.

La SST ejerce sus múltiples funciones a través de su unión a 5 receptores diferentes, pertenecientes a la superfamilia de receptores con 7 dominios transmembrana acoplados a proteínas G (Gi/Go), denominados sst1-sst5. Este conjunto de receptores media las acciones de la SST a través de diversos mecanismos intracelulares de transducción de señal. Mediante diferentes aproximaciones metodológicas (PCR, autorradiografía, inmunohistoquímica, etc.) se ha demostrado que la mayoría de los TNE-GEP presentan una elevada expresión de ssts, si bien son aún escasos los estudios que han abordado un análisis cuantitativo de los mismos o una correlación del patrón de expresión de estos receptores con las características clínicas o patológicas del TNE. Con todo, los datos disponibles indican con claridad que el sst2 es el receptor que se expresa con mayor frecuencia y abundancia en los TNE-GEP, estando presente aproximadamente en el 80 % de estos tumores, en los que controla la función secretora de las células neoplásicas. Además, los TNE-GEP también expresan los receptores sst3 y sst5, que parecen contribuir de modo relevante a la inducción de la apoptosis y la inhibición de la proliferación celular. El hecho de que la unión de SST o sus análogos al receptor induzca una internalización del complejo ligando-receptor ha servido de base para

el desarrollo de péptidos marcados radiactivamente que pueden ser usados con fines diagnósticos o terapéuticos, ya que la captación de radioligandos por parte de las células tumorales puede ser monitorizada mediante análisis de imagen y usada como radioterapia dirigida.

La elevada expresión de varios de los ssts en TNE-GEP, particularmente del sst2, y su capacidad para mediar las acciones inhibitoras de la SST, ha servido además de base para el uso de los análogos de SST en el tratamiento clínico de diferentes patologías hipersecretoras¹¹. Dada la limitada vida media de la SST (2 min. aprox.), se desarrollaron análogos sintéticos con una vida media más prolongada, como el octreótido y el lanreótido, que presentan una alta afinidad por los receptores sst2, moderada afinidad por sst5 y baja o ninguna afinidad por los subtipos sst1, sst3 y sst4¹², cuya aplicación permite controlar la sintomatología típica (hipersecreción) de los TNE-GEP funcionantes. La desigual afinidad de los análogos de SST por los diferentes ssts sugiere que el conocimiento del perfil de expresión de los diferentes ssts en TNE permitiría predecir la progresión clínica de estos pacientes. Desafortunadamente, un número significativo de pacientes desarrollan resistencia al tratamiento con análogos de SST, si bien los mecanismos moleculares subyacentes a esta resistencia no son del todo conocidos. Sin embargo, estos mecanismos podrían estar asociados con procesos de fosforilación del receptor, desacoplamiento de las proteínas G, internalización y/o degradación de los receptores, etc.¹² En este contexto, y más recientemente, se han identificado nuevas variantes truncadas del receptor sst5 en roedores y humano, que difieren del receptor canónico sst5 en su respuesta específica a SST y cortistatina, un análogo natural de la somatostatina. Una de estas variantes truncadas, la que presenta tan solo 4 dominios transmembrana (sst5TMD4) y cuya expresión en tejidos humanos sanos es difícilmente detectable, aparece significativamente sobreexpresada en determinados tumores y, según sugieren estudios funcionales, parece tener implicaciones patofisiológicas relevantes. Así, en adenomas hipofisarios causantes de acromegalia, la presencia de sst5TMD4 está relacionada con la respuesta reducida a octreótido de determinados pacientes en términos de normalización de los niveles hormonales. En cáncer de mama, la expresión de esta variante truncada de sst5 está asociada con marcadores de mal pronóstico de la enfermedad (niveles bajos de receptores de estrógenos, Her2Neu y p53) y su expresión en líneas celulares de cáncer de mama aumenta con características distintivas de mal pronóstico (proliferación celular, invasividad, migración). Estas acciones prooncogénicas del sst5TMD4 se ejercen probablemente mediante la interrupción del funcionamiento normal del receptor sst2. En conjunto, los datos disponibles sugieren que las variantes truncadas de los receptores de SST podrían jugar un papel en el diagnóstico tumoral como marcadores pronóstico y/o como dianas terapéuticas.

Para ejercer sus funciones, los diferentes subtipos de ssts pueden asociarse formando homodímeros, pero también pueden sufrir procesos de heterodimerización entre miembros de esta familia, e incluso con receptores de otras familias, como los de dopamina. Estos fenómenos modifican consecuentemente las afinidades de unión a ligandos de los complejos de receptores resultantes, así como sus propiedades de internalización y su capacidad de reclutamiento de diferentes vías de transducción de señal. En este contexto, y con el objetivo de lograr respuestas antisecretoras y/o antiproliferativas en pacientes resistentes al tratamiento con octreótido o lanreótido, se han diseñado nuevos análogos de SST (ej. pasireótido o SOM230) con perfiles de afinidad de unión a los diferentes subtipos de ssts más amplios y distintos a los mostrados por los análogos clásicos. Igualmente, se han diseñado análogos con capacidad de unión a receptores de distintas familias como las dopastatinas, con afinidad por receptores ssts y receptores de dopamina, cuyos mecanismos de acción y efectos sobre modelos *in vitro* e *in vivo* están actualmente en estudio.

Junto con conocidos efectos antisecretorios, la terapia con análogos de SST también puede ejercer una acción antiproliferativa y antitumoral, ocasionando una estabilización del crecimiento tumoral, aunque no siempre se observa una reducción significativa de la masa tumoral. En este contexto, la acción antiproliferativa parece estar mediada por sst2 y sst5, mientras que sst3 mediaría las acciones inductoras de apoptosis¹³. Estas propiedades antiproliferativas de los análogos de SST pueden implicar tanto acciones directas sobre vías de señalización clásicamente vinculadas a SST (ej. cAMP/proteína quinasa A, calcio) como acciones más indirectas dirigidas a través de la modulación de otras señales intracelulares, como las tirosinas kinasas, tirosinas fosfatasas, óxido nítrico sintasas, kinasas reguladas por señales extracelulares, etc.¹²

Por otra parte, las acciones antitumorales de la SST y sus análogos también se ejercen de manera indirecta mediante la inhibición de hormonas y factores de crecimiento que regulan el crecimiento tumoral (el factor de crecimiento similar a insulina tipo I, IGF-I) y pueden actuar de modo autocrino y paracrino. Además, la SST y sus análogos también pueden inhibir la angiogénesis a través de la interacción con los ssts presentes en las células endoteliales, efecto que reduce el flujo sanguíneo al tumor. Por último, también se han descrito acciones inmunomoduladoras de la SST con objeto de estimular los mecanismos antitumorales naturales presentes en el organismo¹².

3.2 Angiogénesis

Los TNE-GEP se caracterizan por ser tumores altamente vascularizados, una propiedad que se asocia a la elevada expresión de diversas moléculas proangiogénicas como el VEGF y la angiopoyetina 2, que a su vez se correlaciona directamente con la progresión tumoral y con un peor pronóstico. Además, también existe una mayor expresión de receptores tirosina kinasa como los receptores 2 y 3 de VEGF, los receptores para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRs), el receptor de IGF-I (IGFR1), el receptor para el factor de células madre (c-KIT) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)^{14,15}.

La activación de la ruta VEGF desencadena una red de procesos de señalización que promueven el crecimiento endotelial, la migración y la supervivencia de los vasos preexistentes así como su permeabilidad. Además, el VEGF participa en la movilización de las células endoteliales progenitoras desde la médula hasta lugares distantes de neovascularización. Estos datos abren la posibilidad para el desarrollo de aproximaciones terapéuticas dirigidas a la angiogénesis o a los receptores de los factores de crecimiento mencionados anteriormente. En este sentido, la activación de EGFR por su ligando específico (EGF) ha sido asociada con una progresión negativa de los TNE pancreáticos. El nivel de expresión de IGFR1 correlaciona con el crecimiento tumoral, agresividad y desarrollo de metástasis. Por su parte, c-Kit es un receptor tirosina kinasa cuya activación por su ligando induce la dimerización y autofosforilación del receptor en tirosinas específicas, desencadenando un mecanismo de transducción de la señal. Aunque inicialmente se obtuvieron resultados contradictorios para esta molécula, más recientemente se está considerando c-Kit como un marcador molecular pronóstico de elevado interés clínico, pues su expresión ha sido asociada con un peor pronóstico, mayor agresividad y menor supervivencia de los pacientes afectados por TNE pancreáticos¹⁶. Al igual que otros receptores tirosina kinasa como VEGFR, PDGFR, FLT3 y RET, c-KIT también es una diana molecular de sunitinib, un inhibidor de la tirosina kinasa aprobado por la FDA para el tratamiento de TNE pancreáticos¹⁷, aunque también se ha documentado la expresión de receptores para los factores de crecimiento de la familia de PDGFR en el estroma del 70 % de los tejidos analizados¹⁸.

3.3 Rutas de señalización

Los TNE-GEP cursan asociados con fuertes alteraciones en diferentes rutas de transducción de señales como PI3K-Akt, Notch-1, Ras/Raf/MEK/ERK, RET, mTOR, etc., lo que está sirviendo de base para el desarrollo de diversas estrategias terapéuticas¹⁹.

PI3K-Akt

La ruta fosfatidilinositol 3-kinasa Akt participa en la proliferación celular, supervivencia y movilidad, tal y como se determinó en estudios preclínicos mediante el uso de inhibidores de PI3K20. Las PI3Ks kinasas están compuestas por dos subunidades, p85 y p110, que son activadas por receptores tirosina kinasa. Hasta la fecha se han descrito tres clases de PI3Ks que difieren en estructura y preferencias por un sustrato determinado. Tras su activación, catalizan la fosforilación de fosfatidilinositol 4,5,-difosfato (PIP2) en fosfatidilinositol 3,4,5,-trifosfato (PIP3) que a su vez puede ser convertido en PIP2 por la fosfatasa PTEN (phosphatase and tensin homolog). Por su parte, PIP3 activa a la proteína kinasa serina-treonina Akt (AKT) de la que existen 3 isoformas (Akt1-3), de las cuales Akt1 es la isoforma principalmente estudiada en cáncer. Se ha descrito que Akt activa e inhibe diferentes genes implicados en cáncer tales como el factor nuclear kappa B (NF-κB), mTOR y la glucocinasa 3 beta (GSK 3). En carcinoides GI se han descrito altos niveles de Akt y una pérdida de la función de PTEN.

Notch-1

Notch-1 es un receptor transmembrana con un dominio N-terminal extracelular muy especializado y modificado de forma que en ausencia de ligando (ligandos Delta-like [DLL-1, DLL-3, DLL-4, JAG-1 y JAG-2]) se impide la señalización. Notch-1 participa en la regulación de la diferenciación, proliferación y supervivencia celular. Una vez que ocurre la unión del ligando, se desencadena una escisión proteolítica que libera el dominio intracelular Notch-1 (NICD), que se trasloca al núcleo para unirse a un complejo de proteínas de unión al ADN. En TNE, la señalización de Notch-1 es mínima o ausente y, por lo tanto, se le atribuye un papel como supresor tumoral. Desafortunadamente, el desarrollo de agentes o moléculas que activen la señalización de Notch está resultando infructuoso.

Ras/Raf/mitogen-activated protein kinase (MEK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK)

La ruta de señalización Ras/Raf/MEK/ERK juega un papel en la diferenciación, crecimiento y supervivencia celular. Su activación se inicia en Ras, una proteína G, tras la fosforilación de GDP que conlleva la activación de

Raf, una familia de tres kinasas citosólicas de las que Raf-1 es la más importante en la diferenciación celular. Una vez que Raf ha sido activada, causa la activación de MEK y ERK. En TNE, la ruta Ras/Raf/MEK/ERK está pobremente activada o ausente. De hecho, la activación de Raf-1 disminuye el crecimiento celular y la secreción hormonal, lo cual sugiere su valor potencial como diana terapéutica.

Ruta de señalización de RET

El gen RET codifica un receptor tirosina kinasa con un solo dominio transmembrana, un dominio extracelular rico en cisteínas y dos subdominios tirosina kinasa intracelulares. La ruta RET confluye con las rutas PI3K-Akt, Ras/Raf/ERK/MEK, a través de las que participa en fenómenos de diferenciación, crecimiento y supervivencia. De hecho, como se mencionó anteriormente, sunitinib, un inhibidor de las tirosinas kinasas, inhibe la angiogénesis, así como la proliferación celular a través de las rutas VEGF y RET en pacientes con TNE-GEP.

mTOR (mammalian target of rapamycin)

mTOR es una proteína de señalización que juega un papel crucial en procesos de proliferación, crecimiento celular, angiogénesis y metabolismo. De hecho, la vía mTOR se altera significativamente en diferentes tipos de tumores, incluidos los TNE-GEP, en los que frecuentemente está activada¹⁸ y presenta mutaciones (ej. un 15 % de los TEP). Por todo ello, los diferentes componentes de la ruta mTOR representan atractivas dianas para el desarrollo de terapias antitumorales. mTOR es una proteína kinasa serina/treonina que origina dos complejos proteicos (mTORC1 y mTORC2) que se activan diferencialmente y ejercen funciones distintas, pero estrechamente relacionadas. Existe una gran variedad de señales intra y extracelulares que activan estos complejos, incluidos los receptores tirosina kinasa y los niveles de determinados nutrientes (aminoácidos, glucosa). Así, el acoplamiento de un factor de crecimiento (ej. IGF-I, EGF, PDGF, VEGF) a su respectivo receptor tirosina kinasa activa la vía PI3K, enzima que como se mencionó anteriormente, tras su reclutamiento y activación por estos receptores provoca la fosforilación de PIP2 y su conversión en PIP3. Por su parte, Akt se une a PIP3 y activa el complejo mTORC1, cuyos sustratos, S6K1 y 4EBP1, regulan varios aspectos de la síntesis proteica, actuando respectivamente como activador y represor²⁰. La activación de mTORC1 provoca un aumento de la proliferación celular, supervivencia y angiogénesis. Como reguladores negativos de mTORC1 se incluyen el supresor de tumores PTEN, que inhibe la señalización de PI3K, el TSC y la proteína kinasa supresora de tumores LKB1. Por su parte, el complejo mTORC2 está regulado fundamentalmente por PI3K y, a diferencia de mTORC1, no parece ser sensible a los nutrientes o condiciones nutricionales²⁰. Actualmente se dispone de dos clases de inhibidores de mTOR, los análogos de rapamicina y pequeñas moléculas agonistas. A la primera clase pertenecen los inhibidores alostéricos del complejo mTORC1 que forma un complejo intracelular con el inhibidor e inhibe la señalización de mTORC1, provocando un aumento en la actividad de Akt. A la clase de las pequeñas moléculas agonistas pertenecen los inhibidores del sitio activo de la kinasa mTOR, que bien pueden inhibir el sitio activo de mTOR o actuar selectivamente sobre mTOR. Por otro lado, la relevancia de la ruta mTOR no se circunscribe a su papel en las propias células tumorales, ya que también se ha documentado que esta vía participa en procesos de angiogénesis regulando la traducción y actividad del factor inducible de hipoxia (HIF1), que a su vez está relacionado con la expresión de VEGF en situaciones de hipoxia celular.

4. Nuevas aproximaciones celulares y moleculares al estudio de los TNE-GEP

Como se refleja en los apartados anteriores, a pesar de la heterogeneidad y complejidad de los TNE-GEP y los limitados modelos de estudio disponibles, en los últimos años se ha avanzado considerablemente en el conocimiento de las propiedades celulares y moleculares de estos tumores, lo que ha permitido desarrollar nuevas terapias (hormonales, inmunológicas, etc.) para su tratamiento. Sin embargo, pese a los avances terapéuticos logrados, muchos TNE-GEP escapan a los efectos de las terapias disponibles y continúan creciendo descontroladamente. Por ello, resulta necesario el estudio de nuevas dianas terapéuticas alternativas, tanto celulares como moleculares, que pudieran mejorar el tratamiento actual de los pacientes con TNE-GEP. A continuación se detallan algunas de las aproximaciones alternativas que podrían tener un futuro prometedor en el tratamiento de este tipo de tumores.

4.1 Células del estroma de TNE-GEP como nueva fuente de oportunidades terapéuticas

Un tumor está constituido por una masa de células malignas junto con una serie de células heterogéneas circundantes, denominadas células del estroma tumoral, entre las que se encuentran fibroblastos, células vasculares, células inmunitarias y su matriz extracelular. El análisis de estas células del estroma tumoral ha adquirido una destacada relevancia clínica en los últimos años debido a la existencia de numerosos estudios que sugieren que estas células son componentes activos esenciales de los cambios asociados a los procesos de carcinogénesis (ej. iniciación y desarrollo del cáncer, progresión, invasión y metástasis tumoral). Concretamente, existen estudios que indican que

la progresión tumoral está promovida por la interacción entre las células tumorales y sus células circundantes del estroma bien mediante contactos celulares directos o a través de moléculas secretadas al espacio extracelular que pueden ser incluso específicas de cada tipo de tumor²¹.

Los fibroblastos asociados al tumor pueden suponer hasta un 70% de las células del estroma y representar un factor clave en el control del comportamiento de las células tumorales (proliferación, migración e invasión). Aunque el origen real de los fibroblastos asociados a los tumores y los mecanismos mediante los cuales promueven la progresión tumoral no son del todo conocidos, se ha demostrado que estos fibroblastos adquieren un fenotipo similar a aquellos que aparecen en tejidos dañados, experimentando una transición desde fibroblastos normales a fibroblastos tumorales activados por citoquinas liberadas del tumor (ej. TGF-beta, HGF, etc.). Estos fibroblastos activados experimentan diversas alteraciones, algunas específicas de cada patología, que podrían estar directamente implicadas en la transformación de las células no tumorales a células pre-neoplásicas, y en el comportamiento posterior de las células tumorales. Específicamente, destacan los cambios característicos en el patrón de expresión de diversos genes, muchos de ellos relacionados con la formación y modificación de la matriz extracelular (ej. colágeno, fibronectina, actinas, desmina, vimentina, metaloproteasas, receptor de PDGF, etc.) que, combinado con un incremento en la liberación de citoquinas tiene como consecuencia, entre otros, cambios en la fisiología celular normal y la alteración significativa de la matriz extracelular, dando lugar a la conocida desmoplasia caracterizada por un incremento en la cantidad de colágeno, fibronectina, proteoglicanos, vasos sanguíneos, etc. que a su vez favorece la transformación celular²¹.

Por todo esto, las células del estroma tumoral han surgido como una nueva diana terapéutica de elevado potencial en el tratamiento de tumores, pues además estas células son menos inestables que las células tumorales desde el punto de vista genético y, por tanto tendrían una menor posibilidad de desarrollar resistencia a fármacos. Como prueba de ello, estudios recientes en modelos animales muestran que la inhibición de la proliferación celular de las células del estroma de tumores colorectales²² y de adenocarcinomas ductales pancreáticos²³ mediante fármacos bloqueadores de la vía de señalización Hedgehog incrementa la vascularización tumoral, lo que se ve reflejado en una mejora en el acceso de las drogas suministradas (gemcitabina) a las células tumorales y en una mayor supervivencia de los ratones con tumores. Más aún, existen estudios muy prometedores en modelos animales que indican que la inhibición del receptor de PDGF, el cual está altamente expresado en el estroma tumoral, aumenta la absorción de drogas por parte de las células tumorales y que esto podría estar asociado con los efectos antitumorales observados en modelos animales y también en carcinomas de colon humanos²⁴. En este sentido, estudios clínicos en humanos han demostrado también que el uso de drogas que afectan a las células del estroma (ej. bevacizumab) incrementa la supervivencia de pacientes con cáncer metastásicos colorectales²⁵ y pancreáticos²⁶. Por tanto, aunque aún se precisan más estudios sobre la eficacia de las nuevas terapias enfocadas en las células del estroma de los TNE, los datos publicados hasta ahora avalan un futuro prometedor para estas terapias.

4.2 Células madre en TNE-GEP

Los recientes avances en el conocimiento de los TNE-GEP han permitido el desarrollo y aplicación de diversos fármacos con actividad terapéutica (ej. everolimus y sunitinib), capaces de aumentar la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, pese a estos avances, la gran mayoría de los tumores continúan progresando eventualmente mediante la activación de vías de crecimiento alternativas a las bloqueadas por los fármacos administrados. Por tanto, se hace necesario buscar nuevas terapias que impidan la activación y desarrollo de estas vías alternativas de crecimiento tumoral, sobre todo en los tumores que son resistentes al tratamiento quimioterápico. En este sentido, se sabe que las células madre tumorales (CMT) son resistentes a la quimioterapia y a la terapia citotóxica, son las únicas células con la capacidad de iniciar el crecimiento y, por tanto, de renovar la población de células tumorales. Además, son abundantes en los tumores residuales y son, probablemente, las responsables de mediar la recurrencia tumoral. Por estas razones, la manipulación de las CMT supone un objetivo terapéutico actual muy atractivo para el desarrollo de nuevos fármacos y terapias oncológicas. Concretamente, la presencia de CMT y la activación de diversas rutas de señalización ligadas a células madre y que están asociadas a una desregulación del crecimiento celular y el desarrollo tumoral (ej. Src, Notch, Wnt/ β -catenina, TGF- β) ha sido recientemente demostrada en TNE-GEP.^{27,28} Por todo ello, se ha sugerido que, al igual que en otros tipos de tumores, el uso de bloqueadores de estas rutas de señalización celular de células madre combinados con otras estrategias terapéuticas usadas actualmente (quimioterapia o tratamiento farmacológico) podrían tener un prometedor futuro terapéutico en el campo de la oncología de TNE-GEP.

4.3 Modificaciones genéticas y epigenéticas

El uso de nuevos fármacos para el tratamiento clínico de los pacientes con TNE-GEP está permitiendo avanzar considerablemente en el complicado manejo de los pacientes con este tipo de patologías. Sin embargo, la opinión general de los profesionales clínicos que se enfrentan diariamente a los TNE-GEP es que se requiere un mejor conocimiento de los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo y progresión de los tumores. Como se ha descrito anteriormente, hoy día se utiliza una amplia variedad de marcadores (bioquímicos, histopatológicos, etc.) para el diagnóstico y el estudio de la progresión de algunos TNE-GEP. Sin embargo, estudios recientes han identificado diversas alteraciones moleculares tumorales que podrían ser útiles para el diagnóstico y/o tratamiento futuro de este tipo de patologías.

Concretamente, en los últimos años se le ha prestado verdadera importancia a la presencia de diferentes mecanismos de modificación epigenética que podrían estar estrechamente relacionados con el desarrollo y progresión de diversas patologías tumorales. Entre estas modificaciones se encuentran los cambios en los índices de metilación de determinados genes, las modificaciones en el RNA (ej. ARN no-codificantes), expresión de micro-RNAs y modificaciones de las histonas. Estas modificaciones epigenéticas producen la alteración de genes involucrados en el ciclo celular, en la reparación del ADN, en la apoptosis, en la invasión, etc. A pesar de que el estudio de las modificaciones epigenéticas en los TNE-GEP es un campo relativamente reciente, ya se ha identificado la presencia miRNAs concretos (miR-21, miR-143, miR-155, etc.) y de cambios epigenéticos en determinados genes (MEN1, DAXX, ATRX, DNMT1, IGF2, histona H3K27, diversos reguladores del ciclo celular, etc.) que pueden estar asociados con la aparición y progresión de diversos TNE-GEP.^{29,32} De hecho, la secuenciación del exoma de miles de tumores humanos, incluidos TNE-GEP, ha permitido descubrir que un gran número de estos tumores comparten diversas alteraciones genéticas y epigenéticas en genes que controlan el epigenoma. Estos resultados, junto con los prometedores datos obtenidos hasta la fecha en algunas patologías tumorales (ej. cáncer de colon) con el uso de nuevas drogas destinadas a regular las alteraciones epigenéticas,^{30,31} sugieren que este campo podría tener un gran futuro en el manejo de los TNE-GEP.

5. Conclusiones

El conjunto de la información revisada en esta sección indica que los avances logrados en los últimos años acerca de los mecanismos celulares y moleculares implicados en el desarrollo, diferenciación y progresión de los TNE-GEP están permitiendo un conocimiento mucho más preciso y potencialmente útil de este heterogéneo grupo de tumores. La aplicación de estas aproximaciones celulares y moleculares en estudios cada vez más profundos y detallados puede ayudar a identificar moléculas con valor diagnóstico, pronóstico y/o terapéutico, así como facilitar una verdadera clasificación molecular de los TNE-GEP. Los avances tecnológicos y conceptuales recientes nos acercan progresivamente al conocimiento individualizado de los perfiles de expresión y alteración génica de los pacientes con TNE-GEP y, lo que puede ser aún más importante, la tipificación molecular detallada (genética y epigenética) del tumor y de las células del estroma tumoral, una información que puede resultar clave para ayudar a seleccionar la terapia personalizada más adecuada y eficiente para el paciente que posee un tumor específico con unas características moleculares concretas.

Agradecimientos

El trabajo de investigación del grupo de autores está financiado mediante los proyectos BFU2010-19300 (MINECO/FEDER), BIO-139 y CTS-5051 (Junta de Andalucía) y proyectos concedidos por Ipsen y Novartis. CIBEROBn es una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III.

Bibliografía

01. Yao, J. C. *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, 3063-3072.
02. Zikusoka, M. N., Kidd, M., Eick, G., Latich, I. & Modlin, I. M. The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2005; 104, 2292-2309.
03. Dworakowska, D. & Grossman, A. B. Are neuroendocrine tumours a feature of tuberous sclerosis? A systematic review. *Endocrine-related cancer* 2009; 16, 45-58.

04. Lodish, M. B. & Stratakis, C. A. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. *Best practice & research* 2010; 24, 439-449.
05. Perren, A., Anlauf, M. & Komminoth, P. Molecular profiles of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Virchows Arch* 451 Suppl 2007; 1, S39-46.
06. Chung, J. H. *et al.* The ERK1/2 pathway modulates nuclear PTEN-mediated cell cycle arrest by cyclin D1 transcriptional regulation. *Human molecular genetics* 2006; 15, 2553-2559.
07. Duerr, E. M. & Chung, D. C. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Best practice & research* 2007; 21, 1-14.
08. Arnold, C. N., Sosnowski, A. & Blum, H. E. Analysis of molecular pathways in neuroendocrine cancers of the gastroenteropancreatic system. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014, 218-219.
09. Shima, K. *et al.* TGFBR2 and BAX mononucleotide tract mutations, microsatellite instability, and prognosis in 1072 colorectal cancers. *PloS one* 2011; 6, e25062.
10. Lai, C. H. *et al.* The significance of CD44 expression in gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Hepato-gastroenterology* 2005; 52, 1071-1076.
11. Oberg, K. & Castellano, D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev* 30 Suppl 2011; 1, 3-7.
12. Culler, M. D. *et al.* Somatostatin analogs for the treatment of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev* 30 Suppl 2011; 1, 9-17.
13. Asa, S. L. Pancreatic endocrine tumors. *Mod Pathol* 2011; 24 Suppl 2, S66-77.
14. Ganetsky, A. & Bhatt, V. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: update on therapeutics. *Ann Pharmacother* 2012; 46, 851-862.
15. Turaga, K. K. & Kvols, L. K. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA: a cancer journal for clinicians* 2011; 61, 113-132.
16. Corbo, V. *et al.* Pancreatic endocrine tumours: mutational and immunohistochemical survey of protein kinases reveals alterations in targetable kinases in cancer cell lines and rare primaries. *Ann Oncol* 2012; 23, 127-134.
17. Capurso, G. *et al.* Novel molecular targets for the treatment of gastroenteropancreatic endocrine tumors: answers and unsolved problems. *Int J Mol Sci* 2012; 14, 30-45.
18. Oberg, K. Neuroendocrine tumors of the digestive tract: impact of new classifications and new agents on therapeutic approaches. *Curr Opin Oncol* 2012; 24, 433-440.
19. Zarebczan, B. & Chen, H. Signaling mechanisms in neuroendocrine tumors as targets for therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39, 801-810.
20. Cingarlini, S., Bonomi, M., Corbo, V., Scarpa, A. & Tortora, G. Profiling mTOR pathway in neuroendocrine tumors. *Target Oncol* 2012; 7, 183-188.
21. Grisendi, G. *et al.* Understanding tumor-stroma interplays for targeted therapies by armed mesenchymal stromal progenitors: the Mesenkillers. *Am J Cancer Res* 2011; 1, 787-805.
22. Yauch, R. L. *et al.* A paracrine requirement for hedgehog signalling in cancer. *Nature* 2008; 455, 406-410.
23. Olive, K. P. *et al.* Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science* 2009; 324, 1457-1461.
24. Ostman, A. in *A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment* (eds I. M. Modlin & K. Oberg) (Felsenstein C.C.C.P, 2009).
25. Hurwitz, H. *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350, 2335-2342.
26. Kindler, H. L. *et al.* Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23, 8033-8040.

27. Gaur, P. *et al.* Identification of cancer stem cells in human gastrointestinal carcinoid and neuroendocrine tumors. *Gastroenterology* 2011; 141, 1728-1737.
28. Grande, E., Capdevila, J., Barriuso, J., Anton-Aparicio, L. & Castellano, D. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor cancer stem cells: do they exist? *Cancer Metastasis Rev* 2012; 31, 47-53.
29. Elsassser, S. J., Allis, C. D. & Lewis, P. W. Cancer. New epigenetic drivers of cancers. *Science* 2011; 331, 1145-1146.
30. You, J. S. & Jones, P. A. Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin? *Cancer Cell* 2012; 22, 9-20.
31. Kelly, T. K., De Carvalho, D. D. & Jones, P. A. Epigenetic modifications as therapeutic targets. *Nat Biotechnol* 2010; 28, 1069-1078.
32. Wang, J. & Sen, S. MicroRNA functional network in pancreatic cancer: from biology to biomarkers of disease. *J Biosci* 2011; 36, 481-491.

1.3

Síndromes de predisposición familiar hereditaria

Dr. Carlos Villabona, Dr. Francisco Javier Tébar

Tumores gastroenteropancreáticos en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1)

Las neoplasias endocrinas múltiples (MEN) son enfermedades genéticas que se transmiten con carácter autosómico dominante, o lo que es lo mismo, que cada hijo de una pareja en la que uno de sus miembros esté afecto nace con un 50 % de padecer la enfermedad, siendo a su vez portador para su transmisión. Las MEN se caracterizan por la afectación de una o más glándulas endocrinas en un mismo paciente, siendo la patología fundamental el tumor benigno o maligno de la glándula, pero habitualmente precedido de fases de hiperplasia e hiperplasia nodular de las células originarias. A principios del siglo XX se describen, por autores como Erdheim, Cushing o Davidoff, entre otros, agrupaciones de patologías tumorales endocrinas. Sin embargo, es Wermer en 1954 el que da forma a estos procesos llamándolos Adenomatosis Endocrina Múltiple, para poco después nominarse como Neoplasias Endocrinas Múltiples. En 1961, Sipple describe una asociación diferente a la de Wermer pasando la de este a ser MEN 1 y la de Sipple MEN 2^{1,2}. Otras descripciones se han hecho con posterioridad.

La neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1) es, hoy en día, una enfermedad bien conocida, en la que destaca principalmente la asociación de hiperparatiroidismo primario en un 95 a 100 % de los casos, tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP) en 80 a 100 %, pero sintomáticos solo el 20 a 70 %, y tumores hipofisarios entre 50 a 65 %. También pueden aparecer adenomas corticosuprarrenales, adenomas tiroideos, carcinoides típicos y bronquiales, angiofibromas faciales, colagenomas y lipomas, en diferentes porcentajes. Por otra parte, la afectación hipofisaria puede afectar frecuentemente la producción de prolactina (prolactinomas), pero también la de GH (GHomas–acromegalia) o la de ACTH (ACTHomas–Cushing), por lo que las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas. La patología más frecuente, y generalmente la de debut, es el hiperparatiroidismo primario, que normalmente tiene su origen en una hiperplasia paratiroidea². En páncreas, como se verá posteriormente el gastrinoma duodenopancreático, es la afectación más prevalente. MEN1 es la enfermedad base del 25 % de los pacientes que tienen gastrinoma y del 10+ % de los que tienen insulinoma.

Epidemiológicamente, MEN 1 se diagnostica en estudios necrópsicos en un 0,25 %. Está presente en un 1 a 18 % de todos los hiperparatiroidismos primarios y en un 16-38 % de todos los gastrinomas, pero en menos de un 3 % en caso de tumores adenohipofisarios. La mayor aparición de casos es en la 5ª década de la vida³.

Los TEGEP no funcionantes son frecuentemente de pequeño tamaño, casi microscópicos, menores de 0,5 mm en el 80-90 % de los casos (microadenomas), por lo que con frecuencia pueden pasar desapercibidos; pero hasta un 13 % de ellos crecen hasta dar manifestaciones clínicas relacionadas con el volumen del tumor. Además, estos microadenomas, con frecuencia, asocian focos de nesidioblastosis⁴. De los tumores funcionantes el más frecuente es el gastrinoma (20-61 %), seguido del insulinoma (7-31 %), el VIPoma (1-12 %), el glucagonoma (1-6 %) y el somatostatina, GRFoma y otros menos del 1 %². El PPoma es un tumor que puede encuadrarse dentro del grupo de funcionantes, pero la hiperproducción de polipéptido pancreático no da manifestaciones clínicas, por lo que su diagnóstico será de tipo incidental o por el efecto volumen. En su conjunto, los TEGEP son raros y representan el 1-2 % de todos los tumores pancreáticos, pudiendo presentarse más frecuentemente de forma esporádica, y con menos frecuencia de forma familiar, bien dentro de un MEN 1 o asociados a la enfermedad de Von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1 o a esclerosis tuberosa⁵. De estos procesos, los TEGEP más frecuentes son los asociados a MEN 1. En la [tabla 1](#), tomada de la [tabla 5](#), se expresan los principales síndromes genéticos que pueden presentar TEGEP y sus características.

El gen causante de MEN1 se localizó en 1988 en el cromosoma 11q13 por análisis de ligamiento en familias con MEN 1 y por estudios de LOH (loss of heterozygosity) en tumores relacionados con la enfermedad. En 1997 se identificó y clonó el gen MEN 1, que codifica una proteína denominada MENIN, compuesta por 610 aminoácidos, que se localiza fundamentalmente en el núcleo celular. No obstante, su función es difícil de estudiar, ya que menina no guarda homología con ninguna proteína y no se conoce por completo. Se ha descrito que, tras interactuar con diversas proteínas, actúa como supresor tumoral y juega un papel clave en la regulación del crecimiento celular, ciclo celular y estabilidad genómica entre otros. Recientemente se ha demostrado que menina inhibe la

activación de AKT al impedir su traslocación del citoplasma a la membrana. La proteína mutada no es capaz de inhibir la actividad kinasa de AKT por lo que, en las células en las que está presente, se favorece el crecimiento y la proliferación celular y la resistencia a la apoptosis. Para que se produzca el desarrollo de tumor en el MEN 1 es necesario que ocurran dos mutaciones en el mismo gen; la primera se hereda a través de la línea germinal y, por tanto, estará presente en todas las células del organismo, pero esta mutación no se expresa hasta que ocurra otra mutación a nivel somático, en el otro alelo⁵. En el 80-90 % de casos de MEN 1 con historia familiar se detecta mutación en línea germinal, mientras que en casos de MEN 1 esporádicos este porcentaje baja al 40-60 %, siendo un 10 % las mutaciones que aparecen de novo⁷. En la actualidad, se conocen más de 1.000 mutaciones germinales de MEN 1.

El análisis genético en busca de mutaciones de MEN 1 debe hacerse en las siguientes situaciones: a) Paciente que es caso índice presentando 2 o más tumores de los incluidos en MEN 1, es decir, tumores hipofisarios, paratiroides o de páncreas endocrino. También los pacientes caso índice atípicos, es decir, que asocien tumores clásicos y no clásicos (p. e. hiperparatiroidismo y tumor adrenal, hiperparatiroidismo recurrente o multiglandular, etc.) b) Los parientes asintomáticos de primer grado de un MEN 1 con mutación conocida, aunque aún no haya expresado la clínica (análisis predictivo). Y lógicamente, los parientes de primer grado de un portador de mutación para MEN1 que ya presenten clínica (análisis diagnóstico). El análisis genético puede realizarse en cualquier momento, pero siempre de forma lo más precoz posible, aconsejándose una edad menor de 5 años para niños de familias MEN 1⁸. Todos los individuos que presenten una mutación germinal para MEN1 deben ser evaluados regularmente, pudiendo ser suficiente una vez al año, para el diagnóstico precoz de la patología tumoral.

El diagnóstico precoz de TEGEP en el MEN 1 debe incluir anualmente los siguientes datos analíticos: gastrina, insulina, glucagón, péptido intestinal vasoactivo (VIP), polipéptido pancreático (PP) y cromogranina A. La determinación de la glucemia permitirá interpretar mejor la insulinemia, y la de calcio y fósforo ayudará a la interpretación de la gastrinemia (que se estimula en presencia de hipercalcemia). En principio, el insulinoma es el tumor que puede aparecer más precozmente, hay casos descritos con 5 años, mientras que el gastrinoma se desarrolla habitualmente por encima de los 20 años. No existe un consenso respecto a las pruebas de imagen a realizar y en qué momento, pero podría estar bien una imagen de páncreas y duodeno una vez al año. Quizás la RNM sea preferible respecto a la TAC al no tener el inconveniente de la radiación, pero la ecoendoscopia también permite una magnífica visualización del área pancreática y mejora la visualización de estómago y duodeno. La gammagrafía con isótopos asociados a análogos de somatostatina también ofrece información de la localización y número de tumores o sus metástasis, pero estos tienen que ser mayores de 1 cm. Ocasionalmente, captan el isótopo tumores más pequeños.

Las manifestaciones clínicas iniciales en los TEGEP del MEN1 van a depender de la funcionalidad del tumor, del tamaño y de su malignidad, pero también de si se trata de un caso índice o de un MEN 1 esporádico o de si estamos en la fase de evaluación periódica de un individuo asintomático tipificado genéticamente. Aunque los datos que se manejan en diferentes series pueden variar ligeramente, en la [tabla 2](#) se resume la penetrancia y la presentación clínica y bioquímica de los TEGEP^{9,10,11}. Una consideración a tener en cuenta es que estos tumores alcanzan una malignidad importante (60 % para los gastrinomas y 10 % para insulinomas), pudiendo ya en el momento del diagnóstico, presentar metástasis localregionales o a distancia, especialmente hepáticas. Esto hace que las expectativas de vida de un paciente no tratado a tiempo decaigan y la muerte pueda ocurrir alrededor de los 50 años como consecuencia de la malignidad del tumor y sus secuelas. El 70 % de los pacientes con MEN 1 mueren por procesos relacionados con el MEN 1¹². En la [tabla 3](#) se resume la supervivencia de pacientes con MEN 1 y TEGEP^{2,13}. La agresividad del glucagonoma o del VIPoma hace que en su diagnóstico se piense con facilidad por las manifestaciones clínicas, aunque a sabiendas que cuando estas aparecen frecuentemente ya existen metástasis. Sin embargo, en el insulinoma y en el gastrinoma, las cosas son diferentes. El insulinoma sin diagnóstico previo de MEN 1, ya sea clínico o genético, suele tardar en diagnosticarse porque el paciente aprende a controlar los síntomas de hipoglucemia e incluso prevenirlos con la ingesta. De igual forma, el gastrinoma puede pasar desapercibido si se utilizan de forma precoz los inhibidores de la bomba de protones para neutralizar la acidez gástrica. Globalmente, los TEGEP del MEN 1 dan manifestaciones clínicas más precoces que los TEGEP de pacientes sin MEN 1.

Los TEGEP, como en general todos los tumores neuroendocrinos, conforman un grupo heterogéneo de tumores tanto desde el punto de vista biológico como clínico. En los últimos años se han producido diferentes guías y clasificaciones emanadas de sociedades y organismos de reconocido prestigio como ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society), UICC (Union for International Cancer Control) o WHO (World Health Organization), utilizando diferentes parámetros como: a) Evidencia del carácter neuroendocrino del tumor. b) Distinción histológica entre tumores bien diferenciados o pobremente diferenciados. c) Grado de proliferación. d) Estadío TNM (incluidos los datos de referencia a invasión vascular y estado de los márgenes de la resección quirúrgica). e) Cuestiones clínicas

de interés como la producción hormonal o de otras sustancias (cromograninas, etc.). f) Expresión de receptores de somatostatina de tipo 2A¹⁴.

Bajo el punto de vista clínico y para su diagnóstico tendrá una gran influencia la producción hormonal del TEGEP. Los tumores adoptan el nombre de la hormona que les caracteriza o se denominan no funcionantes cuando no se puede demostrar secreción hormonal conocida.

Gastrinoma

Es el TEGEP más frecuente (más del 50 % del total de TEGEP del MEN 1) y se considera un tumor duodeno-pancreático. Se caracteriza por una marcada producción de gastrina y, por tanto, de acidez gástrica, lo que da lugar a úlcera péptica recurrente. Su localización preferente es el duodeno y rara vez se encuentran en el páncreas, donde pueden ser confundidos con tumores no funcionantes, sobre todo si este tipo se encuentra de forma concomitante con el gastrinoma. Ocasionalmente, también expresan somatostatina¹⁵.

Es trascendente su malignidad. Pese a su pequeño tamaño, habitualmente entre 2 y 5 mm, en el momento del diagnóstico pueden haber metastatizado ya en los ganglios peripancreáticos (cerca del 50 %) y más raramente en hígado. Su aparición puede ser esporádica o en el contexto de MEN 1. Desde 1990 sabemos que su presentación en el MEN 1 es multifocal y con una fase previa de hiperplasia de células G productoras de gastrina que evoluciona de forma progresiva hasta alcanzar el grado de tumor benigno o maligno multifocal¹⁶. La supervivencia de pacientes con gastrinomas duodenales es superior a la de pacientes con gastrinomas pancreáticos¹⁵.

La presentación clínica en MEN 1 suele ser por encima de los 30 años por enfermedad péptica, que se puede agravar por la perforación de una úlcera. Menos frecuentemente presentarán dolor abdominal, diarrea, esteatorrea o sangrado intestinal entre otros.

El diagnóstico deberá ser bioquímico y de imagen. El bioquímico se basa en el hallazgo de una gastrinemia patológica en ayunas, con cifras habitualmente superiores a 10 veces los valores de normalidad. El análisis debe efectuarse estando el paciente sin tomar, al menos una semana, inhibidores de la bomba de protones. En caso de duda se valoran pruebas funcionales que se describirán en otro capítulo de este manual.

El estudio de imagen debe dirigirse a explorar minuciosamente el duodeno, pero también el páncreas. Las tres exploraciones básicas son la ecoendoscopia, el TC helicoidal y la gammagrafía para receptores de somatostatina. Las dos primeras nos hablan de localización y tamaño y la tercera más de funcionalidad y metástasis. Sin embargo, no hemos de despreciar la información que nos puede dar la RNM y la PET, teniendo muy en cuenta que la ecografía intraoperatoria es de una enorme utilidad. La gammagrafía con octreotida visualiza el 100 % de los gastrinomas mayores de 3 cm, pero solo el 30 % de los menores de 1 cm y el 20 % de los menores de 5 mm. Globalmente, esta prueba va a ser positiva para el 73 % de los gastrinomas, 88 % de los glucagonomas, 73 % de los VIPomas y 73 % de los tumores no funcionantes, pero únicamente lo es en el 46 % de los insulinosomas, siendo indispensable para la localización de ectópicos. También podemos recurrir al estímulo intraarterial conocido como SASI (selective arterial secretagogue injection), que nos permite no solo la localización sino también la recogida de muestras de sangre tras estímulo con calcio u otros secretagogos¹⁷.

El tratamiento del gastrinoma debe ser principalmente quirúrgico y precoz, con el objetivo de prevenir las metástasis hepáticas que puedan aparecer. La multiplicidad tumoral y la genética de base hacen que la curación vaya a ser difícil de no hacerse una duodenopancreatectomía total, lo cual es raramente necesario. El tamaño del tumor es el principal indicador del tratamiento quirúrgico, clásicamente se ha considerado indispensable por encima de 3 cm, recomendable por encima de 2 cm o menos de 2 cm con crecimiento demostrado, e innecesario por debajo de 2 sin crecimiento. Sin embargo, algunos autores son partidarios de técnicas más agresivas que incluyen desde cirugía de los tumores localizados en cabeza de páncreas mayores de 1 cm realizando enucleación del tumor y pancreatectomía distal, hasta duodenopancreatectomía, siempre que el tumor se visualice con técnicas de imagen. Hemos de recordar que los gastrinomas pancreáticos son más agresivos que los duodenales. La cirugía duodenopancreática de estos tumores no está exenta de complicaciones, que van desde una mortalidad escasa a la presentación de fistulas pancreáticas o biliares entre un 6 y 27 % y la más frecuente presentación de diabetes mellitus, que puede alcanzar hasta un 80 % o más de los pacientes operados¹⁸. En los pacientes con persistencia de actividad tumoral, la secreción ácida gástrica es fácilmente controlable con inhibidores de la bomba de protones, de los que es preferible empezar por dosis altas para ir reduciéndola conforme la clínica lo permita hasta llegar a 2 o 3 días a la semana en

algunos casos. A tener en cuenta que el uso crónico de esta medicación da lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de vitamina B12, pero no de folato. Los análogos de somatostatina tienen indicación en estos casos de recidiva o persistencia tumoral, ya que está comprobado que reducen tanto la secreción ácida como la de gastrina y, lo que es más importante, disminuyen el crecimiento tumoral en pacientes con gastrinomas malignos. La presencia de receptores de somatostatina en estos tumores hace posible el tratamiento con radionúclidos en caso de necesidad. También en casos de malignidad estos tumores son susceptibles de tratamiento con interferón, terapias diana y quimioterapia. En pacientes con metástasis hepáticas la quimioembolización, radiofrecuencia o incluso el mismo trasplante de hígado pueden y deben ser considerados.

Insulinoma

El insulinoma es un tumor procedente de las células beta del páncreas que secreta específicamente insulina, lo que le confiere la capacidad de provocar hipoglucemias y de esta forma manifestarse clínicamente. Representa el 10-30 % de los TEGEP en MEN1 y habitualmente son tumores pequeños, pero mayores de 5 mm (rango medio 0,6), que se presentan de forma multifocal o también asociados a otros TEGEP hasta en un 34 % de las ocasiones². La multifocalidad puede presentarse inicialmente o en tiempos distintos.

En los pacientes con MEN 1, el insulinoma suele presentarse hacia la cuarta o quinta década de la vida, pudiendo ser la primera manifestación del MEN 1 en el 10 % de pacientes, pero solo el 4 % de pacientes con insulinoma tienen un MEN 1³. Al igual que en la forma esporádica, la malignidad del insulinoma del MEN1 es baja (0 a 14 % en diferentes estudios).

La hipoglucemia asociada a hiperinsulinismo es típicamente de ayuno y caracteriza al hiperinsulinismo endógeno. El ayuno prolongado a 72 horas con toma seriada de muestras para glucemia e insulina es el método más habitual e importante para el diagnóstico del insulinoma. Básicamente, los criterios diagnósticos de insulinoma se resumen en: a) Evidencia de hipoglucemia clínicamente sintomática menor de 50 mg/dl. b) Desaparición de los síntomas después de ingerir alimentos. c) Aumento de concentración plasmática de insulina (≥ 6 mU/ml). d) Aumento de concentración plasmática de péptido C ($\geq 0,2$ nmol/l). e) Aumento de concentración plasmática de proinsulina (≥ 5 pmol/l). f) Ausencia de secretagogos de insulina en plasma.

El diagnóstico diferencial del insulinoma debe hacerse fundamentalmente con la hiperplasia difusa de islotes de Langerhans, pero también con la hipoglucemia facticia por insulina o secretagogos de insulina.

Tras el diagnóstico bioquímico-hormonal se ha de proceder a la localización del tumor o tumores primarios, lo cual a veces es difícil por su pequeño tamaño, o de sus posibles metástasis sobre todo en ganglios peripáncreáticos e hígado. En el momento del diagnóstico, la mayoría de pacientes, alrededor de un 75 %, presentan el insulinoma en la porción distal del páncreas, alrededor de un 5 % de los insulinomas se sitúan en la cabeza del páncreas y el restante 20 % ya presenta multifocalidad en cabeza, cuerpo y cola. La ultrasonografía endoscópica ha demostrado ser la técnica más efectiva en el diagnóstico de insulinoma por encima de TC y RNM, llegando a diagnosticar el 50 % de insulinomas con TC negativo y el 67 % de insulinomas con RNM negativa. Sin embargo, dada la menor expresión de receptores de somatostatina que otros TEGEP la gammagrafía con octreotida, aunque habitualmente se haga, no es una técnica diagnóstica de elección. Con frecuencia hay que recurrir a estudios invasivos que combinan la imagen por arteriografía con el estudio funcional tras inyección intraarterial de un secretagogo (SASI). No obstante, con frecuencia es la palpación del páncreas y la ecografía intraoperatoria lo que probablemente tenga una mayor sensibilidad en la localización del o de los insulinomas. El tratamiento quirúrgico dependerá del número y localización de los insulinomas, pero dado su habitual tamaño pequeño se recomienda la nucleación siempre que sea posible.

En pacientes inoperables o con persistencia de actividad tumoral tras cirugía, la primera indicación de tratamiento médico es con diazóxido a dosis de 100 a 200 mg/día repartidos en 2 o 3 veces. Si el paciente ha tenido un OctreoScan positivo, se pueden utilizar análogos de somatostatina, teniendo en cuenta que estos fármacos no solo suprimen la secreción de insulina sino también la de glucagón y hormona de crecimiento, por lo que a veces pueden empeorar las hipoglucemias. Otros fármacos como verapamil, propranolol, diltiazem o fenitoina se pueden valorar si no se toleran o fracasan los anteriores. En pacientes con metástasis hepáticas la quimioembolización, radiofrecuencia o incluso el mismo trasplante de hígado podrían ser utilizados, al igual que las moléculas diana o las modernas combinaciones de quimioterápicos¹⁹.

Glucagonoma

Aparece solo en el 3 % de los TEGEP del MEN1 y presentan algunos aspectos diferenciales con los anteriores. El glucagonoma se puede también diagnosticar en diferentes estadios de su evolución, según se trate de un paciente de novo, en el que el tumor sea causa del debut clínico de la enfermedad, o bien se trate de un paciente genéticamente diagnosticado de MEN, en el que periódicamente realizamos un rastreo hormonal y de imagen diagnósticos. En el primer caso nos podemos encontrar tumores grandes entre 3 y 7 cm de diámetro y con expresión clínica de eritema necrolítico migratorio, síndrome catabólico y desnutrición, mientras que en el segundo caso la clínica será nula o leve, pero sí tendremos posibilidad de diagnóstico hormonal y bioquímico (hiperglucagonemia e hiperglucemia) y diagnóstico de imagen con tumores mucho más pequeños. Otro aspecto de interés es que globalmente, pero sobre todo los asociados a MEN 1 mantienen una alta tasa de malignidad (60-80 %), aunque sin embargo su velocidad de crecimiento no es muy importante y eso permite, junto a los modernos tratamientos, una supervivencia de algunos años^{3,14,20}. También destacar que hay diferencias en la localización del tumor; el glucagonoma tiene especial preferencia por la cola del páncreas²⁰.

En la clínica, el síndrome de eritema necrolítico migratorio (ENM) suele ser la primera manifestación en los casos índice, pero no suele aparecer en los casos de seguimiento periódico de un paciente diagnosticado de MEN 1. El ENM aparece hasta en el 70 % de los pacientes como una lesión multiforme en la que aparecen zonas de eritema que se acompaña de necrosis superficial de epidermis que se manifiesta como bullas flácidas que evolucionan hacia lesiones costrosas, pudiendo aparecer en una misma zona o en zonas corporales distintas lesiones en diferentes fases de progresión. El ENM aparece de forma preferente en los pliegues cutáneos del periné e ingles, pero también en otras flexuras e incluso en partes lisas. La causa exacta de esta lesión no es bien conocida, pero lo cierto es que si se normaliza el glucagón desaparece. Sin embargo, se ha visto que personas con hiperglucagonemia por otros motivos no presentan este cuadro. Algunos han correlacionado la lesión por la deficiencia de aminoácidos, ácidos grasos esenciales o cinc. El reconocimiento precoz del cuadro es muy importante para poner en marcha el diagnóstico del glucagonoma. Bajo el punto de vista endocrino-metabólico los pacientes presentan hiperglucemia en el 80 % de casos (el glucagón estimula la neoglucogénesis e inhibe la glucólisis y la glucogenogénesis), en forma de diabetes mellitus con mala respuesta al tratamiento. También aumenta el déficit de vitaminas del complejo B. Los pacientes con glucagonoma también tienen aumentada la posibilidad de tromboembolismo y de anemia.

En el MEN 1, el glucagonoma puede coexistir con tumores de diferente extirpe hormonal, e incluso ellos mismo pueden ser polisecretores, siendo la cosecreción de polipéptido pancreático de las más frecuentes. Ante tumor pancreático asociado a diabetes mellitus, no solo tenemos que pensar en glucagonoma, el somatostatina y el propio adenocarcinoma de páncreas pueden cursar con esta situación²¹.

El diagnóstico de imagen se hará de forma similar a la de los tumores vistos anteriormente, no olvidando el preferente asiento del glucagonoma en la cola del páncreas.

VIPoma

Son raros en el MEN 1. Hasta el momento han sido reportados unos 250 casos de VIPomas, de los cuales tan solo 5 asociados a MEN 1³. En el trabajo de Yamaguchi (1980), en el que se describen 3 casos de VIPoma, 2 de los pacientes pertenecían a familias con MEN 1, en ninguna de ellas había más casos de VIPoma²². Recientemente en un metaanálisis de VIPomas en revistas de habla inglesa, Ghaferi *et al.*²³ a raíz de cuatro casos de VIPoma suyos hacen una revisión de publicaciones de habla inglesa de los últimos 25 años y encuentran 35 casos que posteriormente comentan en cuanto a datos clínicos, analíticos, radiológicos, etc., y los comparan con las demás principales series publicadas. En ningún caso hacen comentarios respecto a su asociación a MEN 1.

En cualquier caso, la asociación de VIPoma y MEN 1 está documentada en otras publicaciones. En nuestra experiencia, con más de 80 pacientes MEN 1, hemos tenido un caso de VIPoma.

Lo importante del VIPoma, aparte de su llamativo cuadro clínico, es que en el momento del diagnóstico, hasta un 60-80 % pueden tener metástasis locorregionales o a distancia³. La clínica puede ser de intensidad variable, pero lo característico es un síndrome de diarrea acuosa, hipokaliemia y aclorhidria, que también recibe los nombres de síndrome de Verner-Morrison o simplemente síndrome de diarrea acuosa. La hiperproducción de VIP es la responsable de este cuadro, y ocurre porque el VIP es una hormona que circula habitualmente a muy bajas concentraciones plasmáticas, que aumentan de forma considerable en caso de tumor. VIP actúa como un neuro-

transmisor estimulando el músculo liso intestinal, inhibiendo la secreción ácida gástrica, modificando la función inmune intestinal y también la circulación sanguínea gastrointestinal, tras interactuar con el receptor VIP1, que está bien caracterizado desde hace más de 20 años¹².

Somatostatinoma

También es un raro TEGEP y más aún asociado a MEN 1. En el metaanálisis realizado por el Grupo Francés de Estudio de Tumores Endocrinos sobre las causas de muerte en MEN 1¹², de entre 758 pacientes estudiados, solo 4 (0,5%) habían sido incluidos en un grupo único de glucagonoma, VIPoma y somatostatinoma. Globalmente podemos decir que el somatostatinoma se presenta en un 93,1 % de forma esporádica y en un 6,9 % de forma familiar asociado a MEN 1, neurofibromatosis tipo 1 o Von Hippel-Lindau²⁴. De los somatostatinomas asociados a MEN 1, la mayoría se sitúan en páncreas y más raramente en duodeno, mientras que en neurofibromatosis lo hacen más en duodeno²⁵.

El somatostatinoma puede ser pancreático o extrapancreático prácticamente al 50 %, pero los pancreáticos son más malignos y con más funcionalidad. Los extrapancreáticos se sitúan en duodeno, tracto biliar o intestino delgado.

La clínica se centra en las consecuencias de la acción inhibitoria de la somatostatina sobre insulina, glucagón, gastrina, secretina, GH, TSH, GIP, VIP, PP y colecistoquinina, siendo la diabetes mellitus asociada a diarrea, esteatorrea y colelitiasis lo más significativo, pero también se asocia dispepsia, pérdida de peso, anemia e hipoclorhidria.

PPOMA

Suele catalogarse como tumor raro, pero no es tan raro si en el protocolo de estudio se determina el PP. Puede presentarse de forma esporádica o familiar asociado a MEN 1. Se caracteriza por no tener manifestaciones clínicas lo que hace que, salvo que se haga el diagnóstico analítico, el diagnóstico se realice por estudios de imagen por otro motivo, o más difícilmente por compresiones de vecindad²⁶. Son habitualmente benignos, pero también se ha descrito su malignidad²⁷. Como ocurre en otros TEGEP, la secreción de PP puede ser concomitante con la de otros péptidos hormonales.

El polipéptido pancreático se secreta por las células PP que se localizan tanto en páncreas como en intestino. Pertenece a la familia de PYY y NPY. Fisiológicamente se secreta tras el estímulo de una comida preferentemente proteica, pero sus concentraciones se elevan considerablemente cuando procede de un tumor. Cuando se mide de rutina se puede encontrar alto en aproximadamente la mitad del TEGEP, sea de forma aislada o asociado a otras hormonas. La combinación de cromogranina A y PP es muy útil para el estudio de tumores endocrinos no funcionantes, con una sensibilidad de hasta el 95 %^{28,29}.

Tumores no funcionantes

En este grupo se encuentran aquellos tumores que carecen de secreción hormonal pese a su estirpe neuroendocrina. En la mayoría de las series son grandes (5-6 cm) y con frecuente malignidad. Habitualmente son incidentalomas, pero a veces la clínica está en relación con la compresión de estructuras anatómicas vecinas. Aparecen tanto de forma esporádica como asociados a MEN 1. Por técnicas de inmunohistoquímica pueden dar positividad para diferentes hormonas o marcadores neuroendocrinos como la cromogranina A.

La supervivencia a los 5 años es aproximadamente del 65 % y a los 10 años del 45 %. En MEN 1 pueden presentarse de forma múltiple y con características de microadenomatosis, siendo además de peor pronóstico¹⁴. Esto hace que, obligatoriamente, la evaluación con técnicas de imagen deba hacerse tan pronto como a los 10 años en pacientes diagnosticados genéticamente de MEN 1³. En este sentido, en la actualidad, la ecoendoscopia se sitúa como mejor técnica para el diagnóstico precoz de estos tumores y además nos permite conocer su tamaño, dato de enorme interés para programar el tratamiento. En este sentido, el tratamiento de los tumores no funcionantes ha sido anteriormente motivo de gran debate. En la actualidad, la frecuencia con la que aparece metástasis a distancia ha hecho que el acuerdo, prácticamente unánime, sea su extirpación con tamaño igual o superior a 2 cm. Lo mismo

que en tumores funcionantes, la cirugía laparoscópica del páncreas se va imponiendo siempre que el diagnóstico inicial sea de tumor benigno y menor de 3 cm. Si se comprueba malignidad durante la laparoscopia se pasa a laparotomía para un mejor abordaje del tumor y exéresis ganglionar. La cirugía laparoscópica tiene la ventaja de una menor agresividad y preservar mejor la funcionalidad del páncreas.

TEGEP funcionantes muy raros

Son escasas las descripciones de estos raros tumores funcionantes, pero hay que saber que los TEGEP pueden asociar secreción de ACTH con clínica de Cushing, GHRH con clínica de acromegalia, calcitonina con clínica de diarrea o serotonina con clínica de síndrome carcinoide. En general, estos tumores tienen un mal pronóstico¹⁴.

En conclusión, el enfoque que hemos de dar a los TEGEP en pacientes con MEN 1 empieza por que pensemos siempre en la posible existencia del MEN 1, más frecuente de lo que parece. En el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca se trabaja con neoplasias endocrinas múltiples desde 1974. En una revisión de casuística de MEN 1 entre los años 1987-2007 se han encontrado 15 sujetos índice con diagnóstico genético de MEN 1 y 1 polimorfismo. De estas 15 familias (15 mutaciones diferentes) estamos controlando a 82 portadores de la enfermedad, que en su conjunto un 70 % ya son sintomáticos y un 30 % aún no. En la **tabla 8** se resume la patología encontrada. Por lo tanto, en todo TEGEP hay que hacer estudio bioquímico y hormonal de paratiroides y prolactinoma, que son las 2 entidades más frecuentes en MEN 1; y en todo MEN 1 hay que rastrear la posibilidad de TEGEP de forma precoz para intentar el diagnóstico en fase de tumor no metastatizado.

La batería de pruebas morfológicas a nuestra disposición es importante, a destacar el auge de la ecoendoscopia que incluso nos permite la punción-biopsia del tumor en la mayor parte de ocasiones. Además, el manejo adecuado de bioquímica, hormonas, marcadores tumorales y estudios de inmunohistoquímica nos permite etiquetar de forma muy precisa la naturaleza del tumor. Del mismo modo, siempre hay que tener como objetivo filiar lo antes posible el grado del tumor, clasificarlo es imprescindible para luego tener un tratamiento más adecuado y preciso. Por último, aun en sus formas más benignas, lo frecuente es que el 50 % de los pacientes mueran como consecuencia del tumor si no conseguimos su curación de entrada. En una reciente revisión de la cirugía que se precisa en los TEGEP del MEN1²⁹, los autores valoran que en los pacientes con enfermedad multifocal pancreática, muy habitual en los TEGEP, la pancreatectomía total podría ser de referencia en estos casos, pero es una cirugía de alto riesgo y con alta morbilidad. Sin embargo, hacen referencia a que con los modernos métodos de insulínización y monitorización de la glucemia, la posibilidad de suplementación enzimática precisa y las nuevas técnicas quirúrgicas con mínimo acceso, pancreatectomía laparoscópica, quizás este tipo de cirugía sea el nuevo enfoque que haya que darle al tratamiento quirúrgico del TEGEP del MEN1.

Por último, reseñar que en el cuidado de estos pacientes interviene un equipo multidisciplinar especializado en esta patología, endocrinólogos, cirujanos, oncólogos, radiólogos, patólogos, etc. Los hospitales deben disponer de un Comité de Tumores Neuroendocrinos donde se estudie caso por caso y se valoren las pautas a seguir con cada paciente.

Enfermedad de Von Hippel-Lindau

La enfermedad de Von Hippel-Lindau, también llamada angiomatosis retinocerebelosa, es un trastorno que se hereda con transmisión autosómica dominante y ocurre por una mutación germinal del gen Von Hippel-Lindau (VHL) que es un gen supresor de tumores. La incidencia es de 1/36.000 nacimientos con una penetrancia casi absoluta a los 65 años³⁰.

El cuadro se caracteriza por la aparición de diversos tumores, especialmente hemangioblastomas de la retina y del sistema nervioso central (SNC), feocromocitoma, carcinoma renal, tumores de los islotes pancreáticos y lesiones quísticas, tumores de saco endolinfático y tumores del epidídimo. La causa más frecuente de muerte es el cáncer renal (ver **Tabla 4**)³¹.

El gen VHL se halla localizado en el cromosoma 3^{3,25,26}. Los pacientes heredan una mutación germinal de uno de los progenitores y un alelo normal del progenitor sano. El gen VHL codifica la proteína VHL (pVHL) con actividad supresora de tumores y participa en diferentes vías celulares. La más importante es la vía de los factores inducibles por hipoxia (HIF1 y HIF2). En condiciones normales pVHL degrada estos factores, pero si esta proteína se

halla alterada se acumula HIF, dando lugar a la activación de diferentes genes implicados en angiogénesis y proliferación celular. Algunos de los genes regulados por HIF son: eritropoyetina, VEGF (vascular endothelial growth factor, factor de crecimiento vascular endotelial), PDGF (platelet derived growth factor, factor de crecimiento derivado de las plaquetas), y TGF (transforming growth factor, factor de crecimiento transformador alfa). Según la hipótesis de «doble hit» de Knudson, para que ocurra la enfermedad en un determinado órgano debe alterarse también el alelo normal a través de procesos de mutación somática. En un 20 % de los casos aparece mutación de novo sin historia familiar^{32,33}.

La enfermedad de VHL se puede diagnosticar en base a criterios clínicos y el estudio genético detecta casi el 100 % de los individuos. La enfermedad de VHL se divide en dos subtipos: VHL1 y VHL2, de acuerdo la baja o elevada prevalencia de feocromocitoma (ver Tabla 5). El tipo 1 es el más frecuente y se halla presente en el 75 % de los casos.

1. Hemangioblastomas del SNC

Son posiblemente uno de los tumores más característicos de la enfermedad. Se halla presente en un 60-80 % de los casos. La localización más característica es en cerebelo, médula espinal y bulbo. La situación supratentorial es muy poco frecuente. Los pacientes con hemangioblastomas en el cerebelo se presentan con clínica derivada del aumento de presión intracraneal con cefalea y papiledema y ataxia de la marcha, vértigo, nistagmo, y diplopía. Son tumores benignos muy vascularizados que da lugar a gran morbilidad. La hemorragia intracerebelosa o subaracnoidea es rara. La habitual es que sean tumores múltiples, a diferencia de los hemangioblastomas esporádicos. Estos tumores alternan periodos de crecimiento con periodos de estabilidad que puede durar varios años.

Por lo que respecta al tratamiento, solo se deben intervenir las lesiones sintomáticas y pueden requerir varias intervenciones. Como medida preventiva se ha utilizado la radioterapia esterotáxica con el fin de evitar el crecimiento, pero no se debe utilizar como tratamiento definitivo para las lesiones que ya sean sintomáticas³³.

2. Angiomas retinianos

Las características histopatológicas son idénticas a los hemangioblastomas del SNC. Aparecen en casi la mitad de los pacientes. Con frecuencia, es una forma de presentación de la enfermedad y se presenta aproximadamente a los 25 años como edad media³⁴. En ocasiones puede aparecer en la infancia, por lo que se aconseja su despistaje en la infancia. Los angiomas suelen ser múltiples y bilaterales. Aunque pueden ser asintomáticos, estas lesiones deben vigilarse cuidadosamente con el fin de evitar edema retiniano, hemorragias y desprendimiento de retina. El riesgo acumulado de pérdida de visión es de aproximadamente la mitad de los casos de pacientes con angiomas retinianos a los 50 años. Las lesiones de pequeño tamaño pueden tratarse con láser y si son mayores con criocoagulación. Por el contrario, si los angiomas se sitúan en el disco óptico, hay pocas opciones terapéuticas y se prefiere un seguimiento estrecho, salvo que se constate progresión de las lesiones, por el riesgo de lesión del nervio óptico si son tratadas. Se han empleado fármacos antiangiogénicos con el fin de disminuir el edema de la mácula, pero no suelen ser un tratamiento definitivo³⁴.

3. Feocromocitoma

El riesgo de su aparición depende del subtipo clínico y del tipo de mutación del gen VHL. Suelen tener localización adrenal y más raramente extraadrenal. La presencia de feocromocitoma extraadrenal debe hacer pensar en mutación de la subunidad de la succinato deshidrogenasa (SDH). Pocas veces son malignos. La clínica es semejante a otros feocromocitomas tanto esporádicos como los que aparecen en otros síndromes genéticos familiares. El despistaje se realiza con la determinación de catecolaminas en orina o en plasma si es factible y si los resultados son negativos o confusos se llevan a cabo técnicas de imagen (TAC o RM) o bien gammagrafía con metaiodobencilguanidina (MIBG)^{30,31}.

4. Tumores pancreáticos

En el páncreas pueden aparecer 3 tipos de lesiones: quistes, que son los que aparecen con más frecuencia, cistoadenomas serosos y los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes (TNEP). Los dos primeros, si son asintomáticos, normalmente no requieren tratamiento. Los TNEP aparecen con menos frecuencia (5-10 % de los casos) y son causa poco frecuente de mortalidad del VHL. La posibilidad de metastatizar se debe considerar en su manejo. Se consideran 3 criterios para indicar la cirugía: un tamaño > 3 cm, mutación del exón 3 (en contraposición a la mutación del exón 1 o 2) y un tiempo de duplicación del tamaño tumoral < 500 días. Si ninguno de los 3 criterios se halla presente, se recomienda seguimiento con TAC/RM cada 2 años. Si se cumple un criterio el seguimiento, es más estrecho, de aproximadamente 6-12 meses. Si existen 2 o 3 criterios, se indicaría la cirugía, dado el mayor riesgo de metástasis³⁵.

5. Cáncer renal de células claras y quistes renales

La enfermedad de VHL es la causa más frecuente de cáncer renal hereditario. La frecuencia de aparición depende del subtipo de VHL, pudiendo alcanzar hasta el 70 % en los subtipos I y 2b. Representa la causa principal de mortalidad de la enfermedad. La edad media de aparición clínica es los 40 años, aunque se pueden detectar de forma asintomática a una edad más temprana. Los tumores pueden ser múltiples y bilaterales. Los quistes habitualmente no requieren tratamiento. El cáncer renal suele ser de lenta progresión, con frecuencia se diagnostica de forma asintomática y no requiere intervención inmediata³⁶. Se aconseja seguimiento hasta que alcance un tamaño de 3 cm para realizar una nefrectomía parcial, preferible a la nefrectomía bilateral radical clásica³⁷. El seguimiento de pacientes con VHL tratados con cirugía económica, revela una alta frecuencia de recurrencia local, pero un bajo riesgo de metástasis. Por el contrario, alrededor del 25 % de los pacientes con tumores renales de > 3 cm, desarrollan enfermedad metastásica. Otras opciones terapéuticas son la radiofrecuencia o criocirugía³⁸. Se ha realizado trasplante renal con éxito.

6. Tumores del saco endolinfático

Se hallan presentes en un 10 % de los casos y pueden ser bilaterales. Se detectan por RM o TAC. Son lesiones vascularizadas que se manifiestan con disminución de la audición, vértigo y tinnitus, aunque pueden ser asintomáticos³¹.

7. Otros tumores

Pueden aparecer cistoadenomas epididimarios hasta en un 60 % de los pacientes. Aparecen en la adolescencia, son asintomáticos, con frecuencia son bilaterales y habitualmente no requieren tratamiento. Raramente, en la mujer puede aparecer cistoadenomas del ligamento ancho³¹.

En la enfermedad de Von Hippel-Lindau puede existir policitemia consecutiva a la secreción de eritropoyetina por las células del hemangioblastoma del SNC o por el carcinoma renal.

8. Seguimiento

En el año 2011, Maher *et al.* hicieron unas recomendaciones para el seguimiento y screening de los pacientes con VHL³¹.

8.1 Screening para angiomas retinianos

Individuos afectados o con riesgo: examen oftalmológico cada 12 meses, iniciándose en la infancia o adolescencia temprana.

8.2 Screening para hemangioblastomas del SNC

Los pacientes con o en riesgo de desarrollar tumores del SNC: RM del cráneo (y medula espinal) cada 12-36 meses, iniciándose en la adolescencia.

8.3 Screening para carcinoma renal y tumores pancreáticos

En pacientes con riesgo de desarrollar estos tumores: RM de abdomen cada 12 meses desde los 16 años. Aunque la TAC es la técnica más sensible para detectar tumores renales, se prefiere la RM (o en su defecto ecografía) para evitar un exceso de radiación acumulada.

8.4 Screening para feocromocitoma

En aquellos pacientes con riesgo, el screening se debe iniciar en la primera infancia con la determinación de catecolaminas en orina. La cuantificación de las metanefrinas en plasma, aunque es un método más sensible, tiene la dificultad de que está menos ampliamente difundida. La RM puede emplearse para el screening de los tumores extraadrenales. En pacientes con alto riesgo de desarrollo de feocromocitomas, las pruebas de imagen deben iniciarse a los 8 años de edad.

Neurofibromatosis

Las neurofibromatosis comprenden dos tipos de trastornos, cuyos genes responsables se hallan localizados en diferentes cromosomas. Por una parte, la neurofibromatosis (NF) tipo 1 (NF1), también llamada enfermedad de Von Recklinghausen, que es la más frecuente y característicamente afecta al sistema nervioso. La neurofibromatosis tipo 2 (NF2), mucho más rara, también se denomina neurofibromatosis acústica bilateral y se caracteriza por schwannomas vestibulares bilaterales sin lesiones cutáneas³⁹.

La NF1 es la facomatosis o síndrome neurocutáneo hereditario más frecuente. Se hereda con una transmisión autonómica dominante y aparece en 1/2.500 a 5.000 recién nacidos/año. El gen de la neurofibromatosis 1 es el Nf1, gen supresor tumoral. Se halla localizado en la región 17q11.2 y codifica una proteína citoplasmática la neurofibromina. Esta proteína, aunque expresada de forma ubicua, aparece especialmente en el sistema nervioso. Es activadora de proteínas GTPasa, que regulan negativamente el protooncogen p21RAS³⁹. La pérdida de función de la neurofibromina da lugar a la activación de la vía ras y vías de señalización posteriores como mTOR, una quinasa serina/treonina que controla el crecimiento y la división celular. Se ha demostrado una actividad aumentada en tumores asociados a Nf-1. La neurofibromina se une también a microtúbulos y modula la actividad adenil ciclasa, que parecen tener un papel en el desarrollo cognitivo³⁹.

La NF1 tiene un riesgo de desarrollo de neoplasias de hasta 4 veces superior a la población general, con un riesgo de malignidad de alrededor un 10 %³⁹.

La expresión clínica de la enfermedad es muy variable, incluso en diferentes miembros de la misma familia con idéntica mutación. Existen mutaciones somáticas que aparecen tempranamente en la embriogénesis y clínicamente son indistinguibles de las formas clásicas. El 50 % de los afectados tienen una mutación nueva, mientras que un progenitor tiene el 50 % de posibilidades de tener un hijo con la enfermedad³⁹.

Los rasgos clínicos más característicos son la presencia de manchas café con leche, neurofibromas cutáneos, efélides axilares e inguinales, nódulos de Lisch en el iris, glioma de nervio óptico y displasia ósea³⁹. Los criterios diagnósticos de la enfermedad se recogieron en la conferencia de consenso del National Institute of Health en 1998 (ver Tabla 6)⁴⁰. El diagnóstico de la NF1 se basa fundamentalmente en criterios clínicos y puede hacerse antes de los 6 años⁴⁰.

Los signos cutáneos más característicos y más frecuentes son las manchas café con leche, las cuales se hallan presentes en más del 90 % de los casos y aparecen a partir de los 3 años de edad. Son lesiones hiperpigmentadas, marronáceas, de contornos bien definidos, de tamaño, forma y número variable. Otras lesiones cutáneas son las efélides en las áreas de los pliegues inguinales o axilares, máculas hipopigmentadas, los angiomas y los xantogranulomas juveniles, que aparecen en 1-2 % de los pacientes^{39,40}.

Los neurofibromas son tumores benignos de la vaina de los nervios periféricos y derivan de las células de Schwann. Contienen, además de estas células, fibroblastos, células perineurales, mastocitos y axones. Los más frecuentes son los neurofibromas cutáneos, de consistencia blanda, con frecuencia pediculados, de pocos milímetros hasta varios centímetros de tamaño y ocasionalmente enormes. Menos frecuentes son los neurofibromas subcutáneos algo más consistentes. Ambos suelen aparecer al final de la adolescencia y con frecuencia producen prurito o dolor, pero no se malignizan. En cambio, los neurofibromas plexiformes suelen ser congénitos, tienen un potencial infiltrativo y un riesgo de transformación maligna en alrededor del 10 %. Suelen localizarse en facies, cuello y extremidades. La historia natural no se conoce con exactitud alternando periodos de crecimiento rápido con otros de quiescencia^{39,43}.

Los nódulos de Lisch son hamartomas del iris que no tiene repercusión clínica y se encuentran prácticamente presentes en todos los adultos, por lo que tienen gran importancia diagnóstica. Los gliomas del nervio óptico (astrocitomas pilocíticos) se dan aproximadamente en un 15-20 % de los casos y aparecen en la infancia. Con frecuencia son asintomáticos, aunque pueden dar lugar a disminución de la agudeza visual con atrofia papilar, alteraciones del campo visual, proptosis o estrabismo. Ocasionalmente producen disfunción hipotalámica con pubertad precoz. Más raramente, la NF1 se asocia a astrocitomas y excepcionalmente meningiomas, meduloblastomas, ependimomas, ganglioneuromas o tumores glómicos. También se han descritos tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y tumores neuroendocrinos como somatostatonomas en el área periampular duodenal. Los feocromocitomas aparecen en aproximadamente un 1 %^{39,43}.

Entre las manifestaciones óseas, la más frecuente es la displasia de los huesos largos, especialmente la tibia, que aparece en el nacimiento o en los primeros años de la vida. Sin embargo, la lesión más característica es la displasia del ala mayor del esfenoides. Puede aparecer, también, pseudoartrosis y escoliosis⁴³. Esta última aparece en el 10 % de los casos y puede dar lugar a insuficiencia respiratoria restrictiva. Existe disminución de la densidad mineral ósea y fracturas a traumas mínimos.

Otros trastornos menos frecuentes son macrocefalia, talla baja y coeficiente intelectual algo disminuido, deterioro cognitivo, epilepsia, problemas de aprendizaje, trastornos de la conducta y déficit de atención con hiperactividad. Puede existir hipertensión arterial bien secundaria a un feocromocitoma, una estenosis de la arterial renal o bien esencial. Existe con más frecuencia cardiopatía congénita, especialmente estenosis valvular pulmonar^{40,43}.

Por lo que respecta al seguimiento, en ausencia de síntomas no es preciso realizar pruebas de imagen. El estudio del gen NF1 es complejo y poco sensible y no se indica de forma sistemática, aunque en la actualidad puede identificar hasta el 95 % de las mutaciones^{44,45}. El seguimiento de los pacientes con NF1 debe contemplar un abordaje multidisciplinar. Los niños menores de 8 años se deben explorar anualmente con control del desarrollo estatural, sexual y psicomotor y examen oftalmológico⁴⁵. En los adultos sin complicaciones, el seguimiento puede hacerse de forma más espaciada. Las exploraciones complementarias deben hacerse en función de las manifestaciones clínicas. La resonancia nuclear magnética para el estudio del glioma óptico no debe hacerse de forma sistemática⁴⁵.

Los neurofibromas cutáneos pueden tratarse con la exéresis quirúrgicas y en lesiones superficiales y de pequeño tamaño se ha empleado el tratamiento con láser. Por lo que respecta a los neurofibromas plexiformes, dado que son infiltrantes y muy vascularizados, la resección completa es difícil. La radioterapia no se aconseja, dado que se asocia a un mayor riesgo de malignización. En la enfermedad metastásica, la quimioterapia con doxorubicina o ifosfamida puede emplearse como tratamiento paliativo y neoadyuvante antes de la cirugía. Los gliomas del nervio óptico sintomáticos se tratan con quimioterapia con vincristina y carboplatino, dado el curso progresivo y los potenciales riesgos de la radioterapia en la infancia⁴⁵. El conocimiento de la neurofibromina y su papel en el ciclo celular ha dado lugar a ensayos clínicos en el tratamiento de los neurofibromas plexiformes y los gliomas ópticos con nuevas terapias diana, como por ejemplo los inhibidores de mTOR, y de tirosinaquinasas⁴⁵.

Esclerosis tuberosa

La esclerosis tuberosa, también llamada enfermedad de Bourneville, es un cuadro que se trasmite con una herencia autonómica dominante, con una incidencia de alrededor de 1/6.000-9.000 nacimientos/año. Se caracteriza por la presencia de hamartomas en diversos órganos como cerebro, ojos, piel, corazón, riñón, pulmón, e hígado. El síndrome se acompaña de una morbilidad neurológica aumentada con epilepsia, retraso psicomotor y autismo. Existe un aumento de desarrollo de neoplasias tanto benignas como malignas⁴⁶.

En el trastorno existen dos genes implicados, el TSC1 y el TSC2, localizados en las regiones 9q34 y 16p13.3, que codifican respectivamente las proteínas hamartina y tuberina, ambas con actividad supresora de tumor. Las dos proteínas conforman un complejo activador de las GTPasas que inactivan la proteína RHEB (Ras-homologue expressed in brain), que activa mTOR. La mutación de uno de los dos genes impide la formación del complejo hamartina-tuberina y da lugar a la activación constitutiva de la vía de señalización mTOR. Las mutaciones de TSC1 son menos frecuentes que las de TSC2, especialmente en las formas esporádicas. Las mutaciones de TSC2 se asocian a cuadros clínicos más graves. No existe, sin embargo, una clara correlación genotipo-fenotipo^{46,47}.

El diagnóstico se lleva a cabo de acuerdo a los criterios que se establecieron en la Conferencia de Consenso de 1998 (ver [Tabla 7](#)).

La expresión clínica es muy variable, incluso entre los portadores de una misma mutación. Dos tercios de los pacientes tienen mutaciones esporádicas.

La triada clásica de epilepsia, retraso mental y angiofibromas faciales aparece en menos de un tercio de los pacientes⁴⁷.

Las lesiones cerebrales se caracterizan por hamartomas congénitos múltiples, que se hallan presentes en el 80 % de los pacientes, localizados en el córtex cerebral (tuberosidades corticales) y se asocian a epilepsia. Esta se manifiesta generalmente en el primer año de vida y da lugar a crisis parciales y espasmos infantiles. Ocurre por una

disminución de la inhibición neuronal secundaria a alteraciones de los receptores GABA en las células gigantes y neuronas displásicas. Por ello, el tratamiento con vigabatrina, un inhibidor de la GABA transaminasa, suele mostrarse efectivo. Las lesiones cerebrales pueden localizarse también en la región subependimaria de los ventrículos laterales (nódulos subependimarios), siendo con frecuencia asintomáticos. Estos últimos pueden transformarse en tumores de células gigantes subependimarias, de crecimiento lento y pueden producir hidrocefalia por obstrucción del foramen de Monro. Estos tumores aparecen en un 10 % de los casos y son los tumores cerebrales más frecuentes en la esclerosis tuberosa. La mayor parte de paciente con esclerosis tuberosa tiene problemas neurocognitivos con dificultades del aprendizaje, trastornos de conducta y autismo^{46,47}.

Los hamartomas retinianos o facomas aparecen en la mitad de los casos, pueden darse a cualquier edad, aunque rara vez producen problemas visuales^{46,47}.

Las lesiones cutáneas se hallan presentes en más del 90 % de los casos y pueden aparecer en la primera infancia, siendo las más frecuentes las manchas hipopigmentadas o acrónicas, especialmente en tronco y nalgas. Los angiofibromas bilaterales son nódulos hamartomatosos de tejido conectivo y vascular, aparecen característicamente en la facies y adoptan en la región malar una disposición en mariposa (también llamados adenomas sebáceos de Pringle). En la segunda infancia aparecen nevus del tejido conectivo en tronco y extremidades. En la adolescencia y en el adulto joven, con más frecuencia en varones que en mujeres, aparecen fibromas periungueales, también llamados tumores Koenen, y son hamartomas de tejido conectivo situados en el lecho ungueal⁴⁶.

Los rabdomiomas cardíacos se hallan presentes en más de la mitad de los casos. Afectan especialmente al feto y al recién nacido. Son tumores benignos, congénitos, únicos o múltiples y con frecuencia se diagnostican en una ecografía neonatal. Casi el 100 % de niños con rabdomiomas tendrán esclerosis tuberosa. Se localizan principalmente en las paredes de los ventrículos y la mayor parte de las veces son asintomáticos, pero pueden producir trastornos del ritmo, como taquicardia supraventricular, obstrucciones del flujo sanguíneo y enfermedad cardioembólica⁴⁶.

La afectación renal es la causa más importante de mortalidad de la esclerosis tuberosa. Las lesiones más frecuentes (aproximadamente en dos tercios de los casos) son los angiomiolipomas múltiples y bilaterales, siendo más frecuentes en adultos que en niños y aparecen a partir de la segunda infancia. Clínicamente, se manifiestan principalmente por una hemorragia intralesional con hematuria, especialmente cuando el tumor es mayor de 3-4 cm. Aunque tienden a crecer lentamente, pueden tener un crecimiento rápido en adolescentes. Otras lesiones renales son los quistes y los carcinomas de células renales, que aparecen en un 2-3 % de los casos⁴⁷.

La linfangioleiomiomatosis se da con una frecuencia baja: 1-3 % y afecta preferentemente a mujeres premenopáusicas. Clínicamente, aparece disnea, tos, dolor torácico o neumotórax espontáneo. La mayor parte de los casos se asocia a mutaciones en TSC2. Con gran frecuencia coinciden con angiomiolipomas renales, por lo que en su patogenia se ha sugerido el papel de los estrógenos, ya que estos facilitarían la migración de células deficientes de TSC2 procedentes de estas tumoraciones renales^{46,47}.

Existen pequeñas series que asocian la esclerosis tuberosa a trastornos del sistema endocrino como la hipofísis, glándula paratiroides y otros tejidos neuroendocrinos. Los tumores neuroendocrinos pancreáticos, incluyendo insulinosomas, se han descrito en menos del 5 % y pueden aparecer en niños mayores de 5 años⁴⁸.

El primer problema reside en realizar el diagnóstico con el fin de identificar las alteraciones características diagnósticas principales. A diferencia de la NF1, se deben realizar exámenes exhaustivos en la etapa diagnóstica. Las pruebas de imagen comprenden una RM cerebral y una ecografía renal. Una ecografía cardíaca si existe sintomatología cardíaca y en las mujeres en edad fértil una TAC de tórax. Se debe realizar también una exploración oftalmológica, dermatológica, un electrocardiograma y un electroencefalograma^{46,47}.

El estudio y el seguimiento se deben hacer por un equipo multidisciplinar y va dirigido a la detección precoz de las lesiones más frecuentes y que comportan mayor morbimortalidad especialmente los angiomiolipomas y los tumores de células gigantes subependimarias^{46,47}.

Si no existen síntomas, los niños son examinados anualmente con evaluación del desarrollo psicomotor y el crecimiento, junto con un examen oftalmológico completo. La RM inicial y la ecografía renal se repiten en función de los hallazgos cada 1-3 años hasta la edad adulta. La TAC torácica se realiza tan solo en presencia de síntomas sugestivos de linfangioleiomiomatosis^{46,47}.

El manejo más importante en la esclerosis tuberosa es el tratamiento de la epilepsia. La cirugía es una opción a valorar sobre todo en formas resistentes si se ha identificado un tubérculo cortical como foco epileptógeno. La resección quirúrgica de los tumores de células gigantes subependimarias se debe realizar en casos de hidrocefalia, aumento de la presión intracraneal o progresión tumoral^{46,47}.

Las lesiones cutáneas y oculares no requieren un tratamiento específico. Los rabdomiomas cardíacos, que en ocasiones regresan espontáneamente, se resecan quirúrgicamente en caso de complicaciones cardíacas. La exéresis de los angiomiolipomas se realiza tan solo si hay una indicación clínica y debe ser conservadora, con el fin de preservar la función renal. En las lesiones > 4 cm se prefiere la embolización tumoral, que puede utilizarse también como medida profiláctica. La linfangioleiomiomatosis produce la destrucción progresiva y generalizada del parénquima pulmonar, es de muy difícil manejo y tiene un pronóstico pobre^{46,47}. Se ha planteado incluso el trasplante pulmonar^{46,47}.

Dado que en la patogenia de la esclerosis tuberosa se halla implicado el complejo tuberina-hamartina y la regulación de la vía mTOR, se han desarrollado en los últimos años terapias diana en el tratamiento de los tumores asociados a la esclerosis tuberosa. Everolimus, inhibidor de mTOR, se ha aprobado como tratamiento de los tumores de células gigantes subependimarias no candidatos a una resección quirúrgica⁴⁹. Existen diversos ensayos clínicos en curso con el objetivo de evaluar la eficacia de sirolimus y everolimus en el tratamiento de la linfangioleiomiomatosis pulmonar, los angiomiolipomas renales y los angiofibromas faciales⁴⁹.

Tabla 1

Principales síndromes genéticos con TEGEP

Síndrome	Localización del gen	Proteína	Incidencia	Tipo y localización del tumor
MEN 1	11q3	Menin	80-100 %	Tumores múltiples en páncreas y duodeno NF > gastrinoma > insulinoma
VHL	3p25.5	VHL	12-17 %	Páncreas Todos NF
VR (NF-1)	17q11,2	Neurofibromin	6 %	Páncreas Somatostatina
ET	9q34 (ET1) 16p13.3 (ET2)	Hamartin, tuberin	< 5 %	Páncreas NF o F

TEGEP: tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

MEN 1: neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1; VHL: enfermedad de Von Hippel-Lindau; VR (NF-1): Von Recklinghausen (neurofibromatosis tipo 1); ET: Esclerosis tuberosa; NF: Tumor no funcionante; F: Funcionante.

Tabla 2

Expresión de TEGEP en MEN

Edad	Penetrancia	Datos clínicos	Datos bioquímicos
< 20	9 %	10 %	52 %
< 30	15 %	25 %	87 %
≥ 50	50 %	85 %	100 %

TEGEP: tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

MEN: neoplasia endocrina múltiple

Tabla 3

Supervivencia (%) de MEN1 y TEGEP

	A 5 años	A 10 años	A 20 años
Cualquier TEGEP	82 ± 6	75 ± 5	52 ± 13
TEGEP no funcionante	74 ± 16	49 ± 14	ND
Gastrinoma	89 ± 8	83 ± 9	67 ± 17
Insulinoma	95 ± 8	94 ± 1	92 ± 3
Glucagonoma, VIPoma, Somatostatina	100	54	54

TEGEP: tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

MEN1: neoplasia endocrina múltiple tipo 1

Tabla 4

Criterios diagnósticos de la enfermedad de Von Hippel-Lindau

Pacientes con historia familiar de VHL	Pacientes sin historia familiar de VHL
Una manifestación mayor:	Dos manifestaciones mayores:
<ul style="list-style-type: none"> - Hemangioblastoma de la retina o del sistema nervioso central. - Feocromocitoma. - Carcinoma renal de células claras. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dos o más hemangioblastomas. - Un hemangioblastoma y un tumor visceral (con excepción de quistes renales y epididimarios).

Tabla 5

Relación fenotipo-genotipo en la enfermedad de Von Hippel-Lindau

Subtipo VHL	Fenotipo	Genotipo
I	Bajo riesgo de feocromocitoma Hemangioblastoma, riesgo alto de C renal Tumores y quistes pancreáticos	Delecciones, proteína truncada
2	Alto riesgo de feocromocitoma	
2A	Hemangioblastomas, riesgo bajo de C renal Sin sentido Feocromocitoma	Sin sentido
2B	Hemangioblastomas, riesgo alto de C renal Sin sentido Feocromocitoma	Sin sentido
2C	Tumores y quistes pancreáticos Únicamente feocromocitoma	Sin sentido

Tabla 6

Criterios diagnósticos de la neurofibromatosis tipo 1

Se precisan 2 o más criterios para el diagnóstico:
<ul style="list-style-type: none"> - 6 o más manchas café con leche > 5 mm en niños o > 15 mm en adultos. - 2 o más neurofibromas o 1 neurofibroma plexiforme. <ul style="list-style-type: none"> - Efélides axilares o inguinales. - 2 o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris). <ul style="list-style-type: none"> - Glioma del nervio óptico. - Una lesión ósea característica como displasia del ala del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos con o sin pseudoartrosis. <ul style="list-style-type: none"> - Un familiar de primer grado con NF1.

Tabla 7

Criterios diagnósticos de la esclerosis tuberosa

Criterios mayores:	Criterios menores:
<ul style="list-style-type: none"> - Angiofibromas faciales. - Fibromas ungueales o periungueales no traumáticos. - 3 o más máculas hipopigmentadas. <ul style="list-style-type: none"> - Placas de Shagreen (nevus del tejido conectivo). - Hamartomas retinianos nodulares múltiples. <ul style="list-style-type: none"> - Tuberosidades corticales. - Nódulos subependimarios. - Tumor de células gigantes subependimario. <ul style="list-style-type: none"> - Rabdomioma cardíaco. - Linfangioleiomiomatosis. - Angiolipoma renal. 	<ul style="list-style-type: none"> - Múltiples lesiones distribuidas al azar en el esmalte dental. - Pólipos hamartomatosos rectales. <ul style="list-style-type: none"> - Quistes óseos. - Líneas radiales de migración en la sustancia blanca cerebral. <ul style="list-style-type: none"> - Fibromas gingivales. - Hamartoma no renal. - Placas acrónicas en la retina. - Múltiples máculas hipomelanocíticas de 1-2 mm (lesiones «en confeti»). - Quistes renales simples múltiples.

Tabla 8

TEGEP en MEN 1 en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. 1985-2007

Familias	Mutaciones	Pacientes totales / sintomáticos	HPT	Hipófisis	TEGEP	otros
16	16	82/57	57 (70,4 %)	22 (27,5 %)	18 (22,5 %) 10 gastrinomas 4 insulinomas 3 no funcionantes 1 VIPoma	T. Suprarrenal: 4 T. Tiroideo: 4 Carcinoide bronquial: 1

TEGEP: tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

MEN1: neoplasia endocrina múltiple tipo 1

HPT: hiperparatiroidismo; TGEPE: Tumor gastroenteropancreático.

VIP: péptido intestinal vasoactivo.

Bibliografía

01. Tébar Massó FJ, Rodríguez González JM. Introducción histórica y clasificación actual de MEN. En: Tébar Massó FJ, Rodríguez González JM. Neoplasias Endocrinas Múltiples. Edikamed. Barcelona. 2004; 1-11.
02. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. *Cancer* 2008; 113 (suppl 7):1807-1843.
03. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, *et al.* Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2990-3011.
04. Asa SL. Pancreatic endocrine tumors. *Modern Pathology* 2011; 24, S66-S77.
05. Chen M, Van Ness M, Guo Y, Gregg J. Molecular pathology of pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3(3): 182-188.
06. Wohlhllk N, Becker P, Véliz J, Pineda G. Neoplasias endocrinas múltiples: un modelo clínico para aplicar técnicas de genética molecular. *Rev Med Chile* 2000; 128(7): 791-800.
07. Bernabé Espinosa MJ, Carbonell Meseguer P. Genética de MEN 1. Diagnóstico genético. En: Tébar Massó FJ, Rodríguez González JM. Neoplasias Endocrinas Múltiples. Edikamed. Barcelona. 2004: 12-17.
08. Newey PJ, Thakker RV. Role of multiple endocrine neoplasia type 1 mutational analysis in clinical practice. *Endocr Pract* 2011; 17 (Suppl 3): 8-17.

09. Machens A, Schaaf L, Karges W, Frank-Raue K, Bartsch DK, Rothmund M, *et al.* Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 67(4): 613-22.
10. Basset JH, Forbes SA, Pannett AA, Lloyd SE, Christie PT, Wooding C, *et al.* Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Hum Genet*. 1998; 62(2): 232-44.
11. Carty SE, Helm AK, Amico JA, Clarke MR, Foley TP, Watson CG, Mulvihill JJ. The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery*. 1998; 124(6): 1106-13.
12. Goudet P, Murat A, Binquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruszniewski P, *et al.* Risk factors and causes of death in MEN 1 disease. A GTE (Groupe d'Étude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg* 2010; 34: 249-255.
13. Lévy-Bohbot N, Merle C, Goudet P, Delemer B, Calender A, Jolly D, Thiéfin G, Cadiot G. Prevalence, characteristics and prognosis of MEN 1-associated glucagonomas, VIPomas, and somatostatinomas: study from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) registry. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28(11):1075-81.
14. Klöppel G. Classification and pathology of gastrenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine-Related Cancer* 2011; 18: S1-S16.
15. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T, Schmitt A, Schlenger R, Raffel A, *et al.* Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: Distinct clinic-pathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol* 2006; 12(34): 5440-5446.
16. Anlauf M, Perren A, Lu Meyer C, Schmid S, Saremaslani P, Kruse ML, *et al.* Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology* 2005; 128: 1187-1198.
17. Inamura M. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2010; 16(36): 4519-4525.
18. Cadiot G. Zollinger-Ellison syndrome. Unresolved and controversial aspects. In: Modlin IM, Öberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. Felsenstein C.C.C.P. ISBN 978-3-00-023638-9. 2007. 66-74.
19. Shin J, Gorden Ph, Libutti S. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol*. 2010; 6(2): 229-237.
20. Lobo I, Carvalho A, Amaral C, Machado S, Carvalho R. Glucagonoma síndrome and necrolytic migratory erythema. *International Journal of Dermatology* 2010; 49: 24-49.
21. Van Beek AP, de Haas ERM, van Vloten WA, Lips CJM, Roijers JFM, Canninga-van Dijk MR. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. *Eur. J. Endocrinol* 2004; 151: 531-537.
22. Yamaguchi K, Abe K, Adachi I, Tanaka M, Ueda Y, Miyakawa S, *et al.* Clinical and hormonal aspects of the watery diarrhea-hypokalemia-achlorhydria (WDHA) syndrome due to vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-producing tumor. *Endocrinol Jpn* 1980; 27,(Suppl 1): 79-86.
23. Ghaferi AA, Chojnacki KA, Long WD, Cameron JL, Yeo ChJ. Pancreatic VIPomas: Subject review and one institutional experience. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 382-393.
24. Nesi G, Marcucci T, Rubio CA, Brandi ML, Tonelli F. Somatostatinoma: Clinico-pathological features of three cases and literature reviewed. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 521-526.
25. Garbrecht N, Anlauf M, Schitt A, Henopp T, Sipos B, Raffel A, *et al.* Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocrine-Related Cancer* 2008; 15: 229-241.
26. Kuo SC, Ganamadha S, Scarlett CJ, Gill A, Smith RC. Sporadic pancreatic polypeptide secreting tumors (PPomas) of the pancreas. *World J Surg* 2008; 32(8): 1815-22.
27. Pullan RD, Sciven MW, O'Dowd J, Edwards AT, Lewis MH. Malignant pancreatic polypeptide secreting tumour of islet cells: a case for aggressive surgical palliation. *Surgery* 1993; 6: 301-309.
28. Öberg K. Circulating biomarkers in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer* 2001; 18 S17-S25.

29. Adkinsson CD, Stauffer JA, Bowers SP, Raimondo M; Wallace MB, Riegert- Johnson DL, Asbun HJ. What extent of pancreatic resection do patients with MEN 1 require? *JOP. J Pancreas* 2012; 13(4): 402-408.
30. Kaelin WG. Von Hippel-Lindau disease. *Ann Rev Pathol* 2007; 2 :145-173.
31. Maher ER, Neumann HP, Richard S. Von Hippel-Lindau disease:a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2011; 19(6): 617-623.
32. Knudson AG. Mutation and Cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Nat Acad Sci* 1971; 68 (4): 820-823.
33. Asthagiri AR, Mehta GU, Zach L, Li X, Butman JA, Camphausen KA, *et al.* Prospective evaluation of radio-surgery for hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Neuro Oncol* 2010; 12 (3): 213-217.
34. Wong WT, Chew EY. Ocular von Hippel-Lindau disease: clinical update and emerging treatments. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 29(3): 213-217.
35. Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, Choyke PL, Pingpank JF, Alexande HR, *et al.* Clinical, genetic and radio-graphic analysis f 208 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). *Surgery* 2007; 142: 814-818.
36. Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, Grubb RL, Venzon D, Linehan WM, *et al.* The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 2004; 172: 63-65.
37. Joly D, Méjean A, Corréas JM, Timsit MO, VerkarreV, Deveaux S, *et al.* Progress in nephron-sparing therapy therapy of renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 2011; 185: 2056-2060.
38. Shingleton WB, Sewell PE. Percutaneous renal crioablation of renal tumors in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 2002; 167: 1268-1270.
39. Ferner RE. Neurofibromatosis. *Eur J Hum Genet* 2007; 15-11-138.
40. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health consensus development conference. *Arch Neurol* 1988; 45: 575-578.
41. Gutmann DH. Recent insights into neurofibromatosis 1998;55:778-780.
42. Morse RP. Neurofibromatosis type 1. *Arch Neurol* 1999; 56: 364-365.
43. Huson SM, Compston DAS, Clark P, *et al.* A genetic study of von Recklinhausen neurofibromatosis in south east Wales. 1. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet* 1989; 26: 704-711.
44. Messiaen L, Yao S, Brems H, Callens T, Sathienkijkanchai A, Denayer E, *et al.* Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome. *JAMA* 2009; 302(19): 2111-2118.
45. Gutmann DH, Aylsworth , Carey JC, Korf B, Marks J, Pyritz RE, Rubenstein A, Viskochil D. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997; 278: 51-57.
46. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis *The Lancet* 2008; 372: 657-668.
47. Crino PB, Nathanson KL, Petri Henske E. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355: 2345-2356.
48. Dworakowska D, Grossman AB. Are neuroendocrine tumors a feature of tuberous sclerosis?: A systematic review. *Endocr Relat Caner* 2009; 16(1): 45-58.
49. Kruerger D, Care MM, Holland K, *et al.* Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl Med* 2010; 363: 1801-1811.

2. Diagnóstico

2.1. Diagnóstico histopatológico y sistemas de clasificación

Dr. Ángel Castaño y Dra. Aurora Astudillo

2.2. Diagnóstico clínico y bioquímico de los tumores neuroendocrinos

Dr. Javier Aller, Dra. Nuria Palacios, Dra. Rocío Campos; Dra. Marta Iturregui y Dr. Javier Estrada

2.3. Diagnóstico por imagen radiológica

Dra. Blanca Vargas

2.4. Diagnóstico por técnicas de medicina nuclear

Dra. María Angustias Muros

2.1

Diagnóstico histopatológico y sistemas de clasificación

Dr. Ángel Castaño y Dra. Aurora Astudillo

Introducción

De acuerdo con la vigente teoría del origen monoclonal de las neoplasias, los tumores neuroendocrinos de localización gastroenteropancreática derivan de células endodérmicas del tracto digestivo, incluyendo células de islotes de Langerhans en el páncreas y células enteroendocrinas dispersas por todo el epitelio digestivo, y que forman parte del sistema neuroendocrino difuso.

La importancia de clasificar adecuadamente las neoplasias de este origen es esencial para la comprensión de su biología y para la toma de decisiones terapéuticas. Por ello, en este capítulo revisaremos los criterios de clasificación topográfica, morfológica y extensión tumoral, especialmente los sistemas internacionales más usados: SNOMED, OMS, ENETS, AJCC, etc.

Además de los aspectos macro y microscópicos convencionales, resumimos los marcadores inmunohistoquímicos utilizables sobre secciones histológicas que permiten diagnósticos más precisos e identifican proteínas de vías moleculares activadas para relacionarlas con las posibles dianas terapéuticas que derivan de ellas.

Revisamos también algunos aspectos de especial interés en el diagnóstico diferencial y formas raras y de comportamiento singular de estos tumores, así como su relación con síndromes sistémicos.

Para concluir, recomendamos un protocolo de uso para el informe anatomopatológico de estos tumores, orientado a encontrar una mejor comprensión de la información entre los profesionales que toman decisiones sobre los tratamientos y ayudan a los pacientes¹.

Origen de los tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático

En el tracto gastrointestinal se han descrito al menos 14 tipos diferentes de células neuroendocrinas que producen un amplio rango de hormonas, con una distribución regional específica, y que pertenecen al sistema neuroendocrino difuso. Estas células provienen de células madre stem alojadas en el epitelio y su homeostasis se mantiene a través de las células progenitoras pluripotenciales, siguiendo vías de diferenciación en las que las células intermedias son sensibles a estímulos fisiológicos y a agentes transformantes. Algunos de estos pueden iniciar la producción de errores genéticos en ellas, dando origen a tumores neuroendocrinos², que presumiblemente mantienen una población propia de células progenitoras transformadas (cancer stem cells, (CSC))³ intratumorales.

Importancia de la topografía tumoral

La clasificación internacional de los tumores ICD-O tercera edición⁴ es una clasificación dual, con sistemas de codificación para topografía y morfología. La topografía indica el lugar de origen de la neoplasia. Sabemos que la biología de un tumor no depende solo de la apariencia microscópica o morfología, sino que tumores con idéntica morfología se comportan de forma diferente, según su lugar de origen. Esto es especialmente cierto para los tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático. De ahí el interés en clasificar adecuadamente la topografía tumoral, bien por el sistema de códigos topográficos de la OMS (localizaciones de C15 a C25.9) o por los de SNOMED. Hay códigos para cuando no se conoce el origen del tumor primario (C80.9 para la OMS).

Importancia de la morfología tumoral. Sistemas de clasificación de la OMS y SNOMED

El diagnóstico morfológico que evidencia que un tumor posee diferenciación neuroendocrina puede ser la confirmación de una previa sospecha clínica. Son casos en los que el paciente padece alguno de los síndromes secundarios a la secreción hormonal del tumor. En casos en que no exista esa sospecha, hay unos rasgos morfológicos clave que indican diferenciación neuroendocrina⁵ y que son el patrón de agrupamiento de las células y la apariencia citoplásmica y nuclear de las mismas⁶. Esta sospecha debe ser siempre confirmada por marcaje inmunohistoquímico con dos o más marcadores neuroendocrinos, hecho indispensable para clasificar un tumor como tal.

El reconocimiento de los patrones morfológicos es fácil en tumores bien diferenciados, pero dista de serlo en los poco diferenciados, la gran mayoría no secretores. Esta es la razón por la que la incidencia de estos últimos es en realidad no bien conocida.

Las distintas variaciones morfológicas en tumores neuroendocrinos se agrupan en la última Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas de la OMS (CIE-O-3)⁷ con los adenomas y adenocarcinomas (de M8140/0 a M8420/3), entre los que en la clasificación general se reconocen las siguientes entidades de tumores neuroendocrinos (ver [Tabla 1](#)).

De esta clasificación morfológica se deducen cuatro conclusiones principales: que existen códigos diferentes para morfologías de tumores del mismo grado que sean secretores y para tumores no secretores; que los códigos morfológicos son redundantes; que se mantienen códigos para tumores obsoletos (ejemplo de tumores APUD) y que gran parte de los códigos de estos tumores tienen 1 como último dígito, lo que es indicativo de comportamiento incierto o impredecible y que no deben usarse los códigos asociados a TNE G1, G2 y G3, de acuerdo a la recomendación de la OMS de 2010, todos terminan en 3⁸. Es decir, aunque hay diferencia entre grados de malignidad, la posibilidad de tener comportamiento maligno, en el sentido de capacidad metastatizante, existe en tumores neuroendocrinos de cualquier grado, incluyendo los G1, que en clasificaciones previas incluían un subtipo «benigno» que es ahora obsoleto.

Aunque esta clasificación morfológica introduce en el último dígito un código de comportamiento tumoral (0 benigno, 1 comportamiento incierto, 2 carcinoma in situ, 3 maligno, 6 metastásico, 9 desconocido), como ha demostrado bien la evolución de algunos de estos tumores, esto aporta una información muy limitada, por lo que se necesita añadir el grado de malignidad. De hecho, la OMS recomienda, en términos generales, si solo se va a codificar topografía y morfología, añadir al código morfológico un séptimo dígito indicador del grado en cualquier tumor.

La clasificación Nomenclatura Sistemática para Medicina (SNOMED), ampliamente usada por los Servicios de Anatomía Patológica ha evolucionado desde el antiguo código SNOP (Nomenclatura Sistemática en Oncología) al actual SNOMED CT⁹. Por convenio, los códigos morfológicos de la OMS y los de SNOMED son superponibles; el morfológico es uno de los pocos sistemas de codificación universales. El sistema de codificación SNOMED que comenzó como sistema para codificar en Patología (SNOP) tiene ahora la vocación de ser un sistema de clasificación de todas las enfermedades, en el que la morfología es solo un aspecto. Esto hace que la clasificación SNOMED CT para tumores neuroendocrinos permita simultáneamente considerar morfología y función, tipo de secreción hormonal y otros muchos aspectos relativos al tumor. Actualmente se está implantando en España y sería deseable disponer de un microglosario específico que facilite la codificación. En el tiempo intermedio, se recomienda usar la clasificación topográfica y morfológica de la CIE-O-3¹⁰.

Establecer la diferenciación y el grado de malignidad es de fundamental importancia, especialmente en los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos bien diferenciados, de los que el comportamiento es difícil de predecir. Por ello trataremos de discernir cuáles pueden ser los métodos más objetivos de hacer esta valoración.

Diferenciación

Aunque diferenciación y grado de malignidad suelen ir paralelos, de modo que los tumores bien diferenciados se consideran de bajo grado y aquellos poco diferenciados de alto grado, ocasionalmente tumores bien diferenciados tienen un comportamiento inesperadamente agresivo. Por ello se recomienda informar separadamente si el tumor es bien o poco diferenciado, y además indicar el grado.

Obviamente la diferenciación es algo más subjetivo que el grado, ya que se basa, desde la clasificación de Breslow, en cuánto se parece el tejido tumoral al de origen, que en el caso de los tumores originados en el sistema neuroendocrino difuso sería un criterio citológico. Aunque podría relacionarse diferenciación con marcaje inmunohistoquímico, el criterio de diferenciación suele hacerse en una base puramente morfológica, sin recurrir a técnicas de tinción o marcaje especiales.

Grado de malignidad

Se hace a través de valoraciones lo más objetivas posible, basadas en la capacidad proliferativa del tumor, por el conteo de mitosis en una superficie dada, aproximadamente 2 mm² que equivale a 10 campos de gran aumento (CGA) (x400) del microscopio. Esto es debido a que las muestras de biopsia con frecuencia son pequeñas y no permiten valorar superficies microscópicas más extensas. Sin embargo la OMS recomienda, siempre que sea posible, contar al menos 50 CGA. Se usa también para el grado el índice proliferativo por marcaje inmunohistoquímico de la proteína ki67, presente en el núcleo de todas las células que están en fase de ciclo celular (G1, s, G2 y M) y que no marca células en G0 (ver Tabla 2).

Ki67.- Tanto el AJCC Cancer Staging Manual 7ª ed. como las recomendaciones de la ENETS, han adoptado el uso del conteo mitótico y el índice de ki67 para determinar el grado de malignidad tumoral. Sin embargo, la metodología para obtener estos parámetros varía entre diferentes instituciones¹¹. Se recomienda contar, bien de modo manual o bien semiautomático, mediante el análisis de imagen, y hacerlo en un mínimo de 2000 células, ya que el porcentaje obtenido en apreciaciones de «vistazo superficial»¹² tiene un gran margen de error.

Sea el conteo automático o semiautomático, usando un sistema de análisis de imagen, o bien con un conteo manual subjetivo, la primera decisión descansa en si se cuantifica en el área de mayor número de núcleos positivos (hotspot) o si se cuenta la media obtenida en diez campos microscópicos consecutivos elegidos al azar (randomizados). Hay una mayoría de consenso hacia el uso del hotspot, y es la regla establecida por la AJCC.

Contaje mitótico. Plantea problemas de objetividad similares al ki67. Tiene especiales dificultades en tumores con artefactos de retracción nuclear o con apoptosis. Existe un sistema de marcaje inmunohistoquímico para la histona 3 fosforilada en Ser10, estrechamente relacionada con la condensación cromosómica durante la mitosis. Es un buen marcador de mitosis, si bien en nuestras manos marca claramente mitosis, pero también algunos núcleos en interfase, que son fácilmente descartables por su morfología. Subraya todas las células mitóticamente activas y facilita su conteo.

De acuerdo con el grado, se establecen denominaciones o nomenclaturas para estos tumores, que se superponen entre la OMS2010 y la ENETS (ver Tabla 3).

Sistemas de estadificación: criterios AJCC/UICC13 y ENETS para TNM

Los primeros resultados publicados por el programa SEER del National Cancer Institute separaban los tumores por su extensión en localizados, con extensión regional o con metástasis a distancia. El primordial valor pronóstico de este parámetro hizo que la ENETS publicara las primeras propuestas de clasificación TNM para TNE del TGI¹⁴. Posteriormente el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union Internacional Contra el Cáncer (UICC) publicaron el manual de estadificación TNM para todos los tumores, incluyendo también los TNE de todas las localizaciones tumorales. Hay algunas diferencias entre los sistemas de clasificación ENETS y UICC, especialmente para los tumores de páncreas, estómago y apéndice, aunque en la gran mayoría las dos clasificaciones TNM se solapan. Por ello es recomendable que en el informe anatomopatológico figure el TNM y el sistema de clasificación usado, pero también las bases para clasificarlo, que son esencialmente el tamaño del tumor y el nivel de invasión.

Esta clasificación TNM específica para tumores neuroendocrinos se usa para los grados histopatológicos bajo e intermedio; los carcinomas neuroendocrinos de alto grado deben clasificarse con los mismos criterios que los carcinomas de su órgano correspondiente. También, como establece el manual de la UICC, se excluye de este sistema de clasificación los carcinoides calciformes de apéndice (adenocarcinoides), que se estadifican como los carcinomas.

Dentro de esta clasificación, nos detendremos especialmente en los criterios que se establecen para la T, ya que la clasificación de N, relativa a la presencia (N1) o no (N0) de metástasis ganglionares, y la M de metástasis a distancia, no varía entre las distintas localizaciones tumorales. Si bien, el conjunto TNM permite reagrupar el estadio tumoral en estadios agrupados I, II, III y IV que simplifican la toma de decisiones terapéuticas.

1. Estadificación de tumores gástricos¹⁵ (ver Tabla 4)

Se puede ver que hay diferencias en la estadificación de los T3¹⁶.

Para los tumores gástricos, es conveniente establecer el tipo clínicopatológico según se detalla más adelante, y valorar las lesiones precursoras.

2. Estadificación de tumores duodenales, de ampolla y yeyuno proximal (ver Tabla 5)

3. Estadificación de tumores de páncreas

Difieren discretamente los términos por los que se valora la clasificación TNM en el apartado de T. La razón que justifica a los partidarios de la ENETS radica en la dificultad para evaluar la infiltración de los tejidos blandos peripancreáticos¹⁷ (ver Tabla 6).

4. Estadificación en tumores de intestino del gado: yeyuno e íleon¹⁸ (ver Tabla 7)

5. Estadificación en tumores neuroendocrinos de apéndice

Las diferencias entre el sistema TNM de ENETS y la AJCC/UICC se relacionan con el tamaño a partir del que un tumor pasa a ser T2, y qué nivel de infiltración tienen los T3. La diferencia es clara entre las dos clasificaciones. Hay que destacar la necesidad de medir en mm la infiltración del meso para clasificar adecuadamente el estadio por ENETS (ver Tabla 8).

6. Estadificación en tumores de colon y recto

No hay diferencias entre los sistemas de clasificación internacionales más ampliamente admitidos (ver Tabla 9).

Particularidades de los tumores según su localización anatómica

1. Tumores neuroendocrinos de esófago

Los tumores neuroendocrinos de bajo grado (TNE G1) son muy infrecuentes en esta localización, representando el 0,02 % de todos los cánceres de esófago¹⁹. Es en esta zona proximal del tubo digestivo en donde se dan con mayor frecuencia las formas de carcinoma neuroendocrino poco diferenciado, (TNE G3) sobre todo el carcinoma neuroendocrino de célula pequeña²⁰. Todos ellos suelen localizarse en el tercio distal. Al microscopio electrónico incluso los menos diferenciados²¹ demuestran poseer vesículas de neurosecreción. Debido a que no suelen dar clínica hormonal, son silentes hasta que no causan obstrucción. Por ello, dos de cada tres ya tienen metástasis en el momento del diagnóstico. También se dan en esta localización tumores mixtos, de componente adeno y neuroendocrino (MANEC).

No existe un sistema de estadificación TNM específico para estos tumores, por lo que se recomienda usar el mismo que para los carcinomas convencionales.

2. Tumores neuroendocrinos gástricos

Al contrario que en el esófago, en el estómago los tumores de bajo grado son los más frecuentes. La gastrina se ha demostrado como un potente agente trófico para las células neuroendocrinas gastrointestinales, habiéndose descrito morfológicamente una secuencia desde displasia a neoplasia como etapas de malignización en los pacientes con hipergastrinemia. Los niveles elevados de gastrina se dan en las personas con gastritis atrófica autoinmune (A-CAG), en el síndrome de Zollinger-Ellinson (ZES) y en la neoplasia endocrina múltiple MEN 1 con ZES asociado. Pero parece que la gastrina por sí sola no es suficiente para producir tumores, como lo corroboran los casos de ZES esporádico. Es cuando el ZES se da en un contexto de MEN-1, que la frecuencia de carcinoides se eleva notablemente.

El grupo de Solcia²² estableció una clasificación clínicopatológica en tres subtipos: I, el asociado a gastritis atrófica, II, el asociado con MEN I y ZES y III, las formas esporádicas. Los tipo I y II suelen ser hiperplasias y displasias

y tumores pequeños y múltiples, de bajo grado. Los del tipo III pueden ser de cualquier localización gástrica y de predominio en varones, y suelen tener grados de malignidad más altos.

En la propuesta de estadificación TNM europea, el estómago es la única topografía en la que se recomienda Tis para las displasias/tumores in situ de menos de 0,5 mm. Se clasifican como T1 los de 0,5 a 1 cm que no rebasan la submucosa y T2 los mayores de 1 cm o que infiltrando la muscular, no rebasan la subserosa. Rindi recomienda dar grados de malignidad en las neoplasias endocrinas gástricas²³ y muy especialmente en las de células ECL.

En una reciente revisión de la clasificación de estos tumores, en la que se realiza una evaluación pronóstica de los distintos sistemas de clasificación²⁴, se confirma el valor predictivo del grado y de la estadificación, y se propone la subclasificación de la invasión en T1a mucosa y T1b submucosa profunda, así como subtipificar los N1, según afecten las metástasis a menos o a más de 3 ganglios

3. Tumores neuroendocrinos duodenales y de yeyuno proximal

Pueden presentarse a lo largo de todo el duodeno, pero tienen algunas localizaciones preferentes; se concentran en la 1ª y 2ª porción. En la ampolla de Vater constituyen el 2-3 % de todos los tumores ampulares²⁵. Suelen ser pequeños. Los síntomas son precoces y debidos a la infiltración local, y en menor número de casos por los péptidos secretados. De estos últimos destacan los gastrinomas, que suelen ser de grado 2 (entre 2 y 20 de índice proliferativo), que aparecen esporádicamente o asociados a neoplasia endocrina múltiple MEN I. Causan el síndrome de Zollinger-Ellinson. El 13 % de los gastrinomas son duodenales, ya que la mayoría se dan en el antro gástrico. También se producen en el duodeno los somatostatatomas, de los que incluso los bien diferenciados son de comportamiento agresivo. Por ello, es especialmente importante identificar el tipo de secreción, para hacer un adecuado diagnóstico y correlación clínicopatológica. La identificación de estos últimos la facilita el hecho de que, al microscopio, los somatostatatomas suelen evidenciar microcalcosferitas o cuerpos de psamoma entre las células tumorales, muy infrecuente en otros tipos de secreción tumoral. Hay asociación de somatostatatomas (tumores de células D) con neurofibromatosis NF1 en un (50 %).

De especial interés son los tumores neuroendocrinos de la ampolla de Vater. Por su localización, suelen dar síntomas precoces, lo que no siempre garantiza un buen pronóstico, ya que en esta localización han sido descritos carcinomas neuroendocrinos que, descubiertos cuando aún tienen pequeño tamaño, ya tienen extensión regional en el momento del diagnóstico.

4. Tumores neuroendocrinos de hígado y páncreas

Aunque extraordinariamente infrecuentes y siempre descartando metástasis de un primario extrahepático, se reconoce la existencia de tumores neuroendocrinos primarios de hígado, aproximadamente algo más de 50 casos en la literatura, probablemente de origen en ductos biliares intrahepáticos y dominando los de tipo morfológico 1 y 2 de la OMS.

En páncreas, los TNE son poco frecuentes, representan un 1-2 % de todos los tumores de páncreas. La clasificación de la OMS diferencia dos grandes grupos: los tumores funcionantes y los no funcionantes. Aunque un tumor libere cierta cantidad de hormona a sangre periférica o evidencie su marcaje inmunohistoquímico en estudios morfológicos, solo se denomina funcionante si el paciente tiene el síndrome clínico causado por la hipersecreción. El resto se consideran no funcionantes.

Entre los funcionantes, los tipos de tumores más frecuentes son los productores de insulina, seguidos de los de glucagón, somatostatina, péptido vasoactivo intestinal (VIP) y otros. La mayoría aparecen como nódulos sólidos de bordes bien definidos y raramente son quísticos. Su diámetro oscila entre 1 y 5 centímetros. Los insulinomas suelen ser más pequeños y benignos.

Suelen ser de grados I y II, siendo los carcinomas neuroendocrinos grado III de la OMS²⁶ muy infrecuentes, menos del 2-3 %.

Los no funcionantes son un 30-40 % de todas las neoplasias neuroendocrinas del páncreas. El tamaño de los no funcionantes suele ser mayor cuando se detectan. Se considera el tamaño de 2 cm como límite, de modo que los de tamaño inferior serán T1, en su mayoría no angioinvasivos y con menos de 2 mitosis por 10 CGA y clasificables como tumores neuroendocrinos de bajo grado (G1). Con mayor riesgo de malignización son los mayores de 2 cm, que miden entre 2 y 4 cm, que suelen tener entre 2 y 10 mitosis por 10 CGA, angioinvasión o invasión neural y se consideran G2. Se eleva el riesgo de malignidad cuando el tamaño supera los 4 cm, en que suelen tener invasión

local macroscópica de duodeno y ductos biliares extrahepáticos y/o metástasis. Los T4 infiltran órganos adyacentes o grandes vasos. Cuando el tumor es múltiple se estadifica como Tm.

El patrón microscópico de los TNE de páncreas puede tener los distintos subtipos descritos para la generalidad: sólido, trabecular, seudorosetas, etc., claramente reconocible como neuroendocrino, formado por células monomorfas, eosinófilas que a veces adoptan un citoplasma más claro o incluso más acentuadamente eosinófilo u oncocítico. Por el patrón, no se puede deducir el tipo de secreción, si bien aquellos que tienen estroma amiloide suelen ser insulinomas y los de estructura glandular con cuerpos de psamoma, somatostatonomas, comúnmente localizados en el territorio periampular. Hay que recordar que un mismo tumor puede tener células con marcaje para distintas hormonas y que las metástasis pueden llegar a producir hormonas distintas que las del primario.

En el diagnóstico diferencial, es importante separarlos del tumor pseudopapilar y sólido, que tiene similitudes en el patrón morfológico, pero suelen ser tumores de mayor tamaño en el momento del diagnóstico, probablemente en parte por carecer de síntomas hormonales. Se dan en edades jóvenes y, sobre todo, aunque pueden ser positivos para sinaptofisina, expresan característicamente Vimentina, CD-10 y Alfa 1 antitripsina.

También puede plantearse el diagnóstico diferencial con los carcinomas acinares, que producen tripsina, y con los pancreatoblastomas. En todos los casos es el aspecto citológico lo que más los hace similares con los tumores neuroendocrinos. La inmunohistoquímica para marcadores neuroendocrinos es lo que permite el diagnóstico conclusivo. Si bien han sido descritas formas con diferenciación acinar focal, que nunca es mayor del 30 % y suele ser en forma de células dispersas que producen tripsina y quimiotripsina, en medio de un tumor neuroendocrino convencional.

Los TNE también contienen citoqueratinas, especialmente la 8 y la 18; y ocasionalmente glicoproteínas como CEA y CA19.9, que suelen asociarse a un patrón glandular. Se ha descrito expresión de progesterona y CD99. Este último marcador, asociado a los tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), puede expresarse en los grados 1 y 2 sin relación alguna con este tumor primitivo, que muy rara vez se da en el páncreas.

Nosotros tratamos siempre de reservar un fragmento del tumor congelado en el Banco de Tumores. Esto puede ser de gran ayuda en ciertos casos para, una vez establecido el diagnóstico de tumor neuroendocrino por los marcadores diferenciales generales, poder identificar el tipo de secreción. Ya que no siempre se dispone de una batería de inmunohistoquímica que incluya identificación de insulina, glucagón, gastrina, serotonina, PPs, etc., y en ese caso se puede identificar por bioquímica si se dispone de material fresco o congelado.

Los carcinomas neuroendocrinos de alto grado o III de la OMS son rarísimos en el páncreas.

5. Tumores neuroendocrinos de yeyuno distal e íleon

En los últimos años, en los que las estadísticas evidencian un descenso en el número de tumores neuroendocrinos de apéndice, la localización en íleon es la más frecuente del tracto gastrointestinal. Así ocurre en nuestro medio. Los de íleon constituyen el 70 % de los tumores neuroendocrinos de intestino delgado. Un 3 % se dan en el divertículo de Meckel. En un 25-30 % de los casos son múltiples y aparecen como nódulos profundos en la mucosa-submucosa que a veces infiltran toda la pared e incluso el peritoneo, y se estadifican como Tm. Es la zona del tubo digestivo que tiene más tumores secretores de serotonina, o de células EC, de los cuales un 5-7 % dan síndrome carcinoide, invariablemente asociado a metástasis hepáticas. Otros producen sustancia P y otras taquikininas, como la neurokinina A. En esta localización, la estadificación T identifica como T1 los tumores menores de 1 cm, que no rebasan la submucosa, y T2 los que llegan a la muscular o son mayores de 1 cm, T3 los que llegan a la subserosa y T4 los que alcanzan el peritoneo.

6. Tumores neuroendocrinos de apéndice cecal

Constituyen del 25 al 30 % de todos los tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal. Se ven como hallazgo casual en un 3-9 % de todas las apendicectomías, localizándose el 60-70 % de ellos en la zona apical. Según la última revisión de la SEER, la mayoría de los tumores de apéndice se detectan con un tamaño inferior a 1 cm. Y sabemos que son muy raras las metástasis en tumores menores de 2 cm²⁷, así que su presencia en la mayoría de los casos es anecdótica y no tiene trascendencia para el paciente.

De acuerdo con la clasificación de la OMS del 2010, se agrupan morfológicamente como:

1. Tumor neuroendocrino
 - 1.1. G1
 - 1.2. G2
2. Carcinoma neuroendocrino bien diferenciado.
3. Formas mixtas: carcinoide caliciforme/adenocarcinoide/carcinoide mucinoso

La propuesta europea (ENETS) de TNM da alguna precisión más, basada en el nivel de extensión de tumor primario hacia el meso: los T1 serían tumores que respetan la muscular propia, de menos de 2 cm, sin angioinvasión, y de comportamiento benigno. Los T2, aunque no superen los 2 cm, tendrán invasión de la muscular propia, pero la infiltración del meso no debe superar los 3 mm. Los T3 tendrán más de 2 mm de tamaño o invasión del meso más allá de los 3 mm. El tamaño del tumor determina el T, pero muy especialmente en el subtipo morfológico de los adenocarcinoides, donde se recomienda aún mayor precisión en la medida, para poder establecer como T1a los tumores de menos de 1 cm y T1b los de 1-2 cm.

La morfología del tumor no presupone el estadio, ya que tumores de apariencia benigna dan metástasis²⁸. Es importante recordar que en esta localización se da una variedad de tumores carcinoides con características morfológicas especiales de difícil diagnóstico, que es la variante tubular, que se confunde con el adenocarcinoma metastásico. Y considerar también que la variante mucinosa o goblet cell carcinoid²⁹ que se da en un 10 % de los carcinoides suele ser de crecimiento concéntrico y no producir efecto masa. En cuanto a la afectación de la serosa, solo en los adenocarcinoides se relaciona con afectación ganglionar y tiene valor pronóstico. El valor pronóstico de la afectación del meso está en discusión³⁰. Se recomienda detallar en el informe patológico: tamaño, localización dentro del apéndice, nivel de invasión del meso en milímetros, invasión vascular y grado de proliferación con índice mitótico y porcentaje de células ki67 positivas. Es conveniente valorar la invasión vascular con inmunohistoquímica, ya que la invasión vascular cierta es fácil de confundir con artefactos, pero se asocia a metástasis, aunque en una cifra inferior a la de otras localizaciones (30 %). Como la afectación ganglionar es tan infrecuente en esta localización, no tiene buen valor predictivo.

7. Tumores neuroendocrinos del colon

Son infrecuentes, aunque está aumentando la incidencia en el ciego. Suele aparecer de media en torno a los 66 años. No suelen dar síntomas precoces, por lo que el 50 % se diagnostican en estadio avanzado. Metastatan a hígado, ganglios, mesenterio o peritoneo.

Cuando se asocian a enfermedad inflamatoria intestinal, suelen ser múltiples y de hallazgo incidental.

Los de intestino medio (colon derecho y hasta mitad de colon transversal) suelen ser enterocromafines, (EC) o secretores de serotonina, mientras que los de colon distal, al igual que los de recto, son tipo células L (glucagón-like, PP y PYY) y tiende a crecer con un patrón más trabecular.

8. Tumores neuroendocrinos de recto y canal anal

Su incidencia va en aumento. Suelen ser tumores pequeños, polipoides. Acostumbran a tener glucagón y glicentina en vez de serotonina, por lo que rara vez dan síndrome carcinoide en tumores de esta localización. Se han identificado un importante número de tumores de células L con glucagón, glicentina y PP-PYY. Las formas tumorales pequeñas de tumores < 2 cm bien diferenciados rara vez metastatan y se curan con excisión local.

Al igual que sucede en el esófago, en esta localización pueden encontrarse también tumores poco diferenciados, tanto el carcinoma neuroendocrino de célula grande como el carcinoma neuroendocrino de célula pequeña³¹, con un mal pronóstico, ya que suelen ser metastáticos en un alto porcentaje al diagnóstico³².

Dificultades diagnósticas en los tumores neuroendocrinos de alto grado

Pueden tener un patrón dominante de célula grande, similar a los neuroendocrinos de célula grande del pulmón o también, aunque mucho menos frecuente, pueden ser similares al anaplásico de célula pequeña³³ de pulmón.

Se caracterizan por tener un crecimiento macro y microscópico más desordenado que los neuroendocrinos de bajo grado, lo que dificulta especialmente su diagnóstico, ya que hay que detectar ciertos rasgos morfológicos (zonas focales de patrón trabecular, rosetoide o festoneado, cromatina finamente grumosa con escaso pleomorfismo nuclear, citoplasma levemente granuloso) para pensar en la posibilidad de que lo sean y hacer las técnicas inmunohistoquímicas que lo confirmen para diferenciarlos de los adenocarcinomas de alto grado. Todo ello es importante porque tienen peor pronóstico que éstos. En particular, los de célula pequeña, diagnosticados con frecuencia en estadio avanzado, tienen bajo índice de respuestas a la quimioterapia³⁴, si bien se han descrito series con respuestas similares a los del pulmón³⁵. Es por ello de máximo interés no inscribir todos los poco diferenciados en un solo grupo, sino separar claramente los de célula grande de los de célula pequeña y de los no-neuroendocrinos anaplásicos, con objeto de poder valorar los efectos del tratamiento. Para ello se han establecido unos criterios diagnósticos mínimos para el de célula grande,³⁶ que requieren positividad para mínimamente un marcador neuroendocrino en al menos un 10 % de las células. Estos criterios no tienen aún una aceptación general. En la última clasificación de la OMS de 2010, se exige para hacer este diagnóstico que el tumor cumpla los criterios convencionales de TNE: que sean difusamente positivos para al menos dos marcadores neuroendocrinos. Se admite que estos tumores puedan tener componente no neuroendocrino, pero éste nunca puede ser más del 30 % del total, ya que en este caso se agruparía con los tumores mixtos o MANEC.

Los estudios moleculares revelan que los neuroendocrinos de célula pequeña y grande difieren en su perfil molecular³⁷ y si no se clasifican separadamente no podremos llegar a conocer alternativas terapéuticas fruto de estudios moleculares, que puedan mejorar el ominoso pronóstico de los pacientes que los padecen.

Marcadores inmunohistoquímicos de diferenciación neuroendocrina

Enfrentados al diagnóstico microscópico de un tumor bien diferenciado, aunque el patrón y la citología parezcan obvias de este tipo de tumores, es obligado confirmar su naturaleza neuroendocrina por marcaje inmunohistoquímico. Deben ser positivos al menos dos marcadores.

Como rasgos morfológicos que indiquen diferenciación neuroendocrina, se consideran en primer lugar los patrones de crecimiento tumoral típicos³⁸ que sirven para establecer la sospecha diagnóstica inicial y orientar la búsqueda de los marcadores neuroendocrinos distintivos: Tipo A, formando empalizada periférica o insular; Tipo B, formando trabéculas o túbulos; Tipo C, acinar o glandular. También se dan formas mixtas. Las células tumorales que los constituyen tienen núcleos monomorfos en general redondeados de cromatina reticulada finamente granulosa y citoplasma de bordes definidos levemente eosinofílico, en cuyo interior se suele observar cierta granularidad fina, más evidente con tinciones especiales, que revelan los gránulos de neurosecreción invariablemente presentes. En los gránulos se puede detectar por inmunohistoquímica la presencia de marcadores generales y otros más específicos del producto secretado.

Para la detección inmunohistoquímica de marcadores de diferenciación neuroendocrina, podemos clasificarlos de acuerdo a su localización: a) de gránulo neurosecretor. b) de membrana celular. c) citoplásmicos. d) de citoesqueleto. e) nucleares. Se requiere positividad de al menos dos marcadores para considerar a un tumor como neuroendocrino

a) Entre los primeros, la cromogranina A, glicoproteína secretora soluble identificada en el interior del gránulo de neurosecreción, empaquetando su contenido. También la HISL-19, o secretogranina IV, que forma parte de la familia de las graninas. Un segundo marcador del gránulo es la sinaptofisina, que identifica proteínas de la membrana que lo envuelve. La presencia de estas proteínas en los gránulos citoplásmicos, así como otras proteínas más específicas del contenido de los mismos, son los principales marcadores de diferenciación neuroendocrina. Pero no solo en el tejido, sino que en el caso de la cromogranina A, también se puede detectar ésta en suero, sirviendo como indicador de la presencia de tumor con cierta utilidad para detectar los tumores no funcionantes, la respuesta a la terapia y las recidivas tumorales.

b) En estas células tumorales hay más marcadores de diferenciación neuroendocrina, además de los que identifican los gránulos citoplásmicos: así, podemos detectar la presencia de CD56, o N-CAM, una proteína de superficie celular que funciona como molécula de adhesión específica del tejido neural.

c) Hay también marcadores citoplásmicos en relación con el metabolismo, como la enolasa neuronal específica, isoenzima de la enolasa glicolítica, que al menos en nuestra experiencia no es un buen marcador de diferenciación

neuroendocrina, pues se obtiene con frecuencia marcajes positivos inespecíficos. Otro buen marcador citoplásmico es la Pgp 9,5, proteasa del grupo de las ubiquitin C-terminal hidroxilasas, que marca también células nerviosas y sus expansiones.

d) También existen marcadores de citoesqueleto específicos de tumores neuroendocrinos, como una de las isoformas de la beta tubulina, la forma fosforilada betaIII tubulina, cuya expresión ha sido descrita en el cerebro en desarrollo y en tumores neuroendocrinos derivados del intestino primitivo. Su expresión ha sido relacionada con el grado de malignidad en los tumores neuroendocrinos pulmonares. Se ha asociado también a las formas gastroenteropancreáticas³⁹, aunque sin correlación con el grado.

e) En cuanto a marcadores de diferenciación neuroendocrina nucleares destaca el factor de transcripción CDX2, que regula el desarrollo del intestino, y el PDX-1 o «Insulin Promoter factor 1», factor de transcripción relacionado con el desarrollo precoz del páncreas.

Una gran proporción de estos tumores expresan receptores de somatostatina en la superficie celular, lo que permite el uso de análogos de somatostatina como el octreótido para bloquear su acción e inhibir el desarrollo tumoral. La inmunohistoquímica permite detectar y localizar los receptores con más afinidad por los análogos, como el SSTR 5 o el SSTR 2a, permitiendo así saber qué tumores podrían responder mejor a esa terapia⁴⁰.

Entre los marcadores específicos de tipo de secreción se encuentran las aminas y neuropéptidos que estos tumores producen, que suponen más de 15 subtipos. Las células secretoras de serotonina se denominan enterocromafines (EC). Las secretoras de histamina se denominaron enterocromafín-like (ECL), pero este término, utilizado genéricamente para denominar todas las que no son secretoras de serotonina, está hoy en desuso.

Los más usados para el marcaje inmunohistoquímico son los más genéricos:

Cromogranina A, Sinaptofisina, Pgp 9.5. En general, es más sensible la sinaptofisina, presente en la membrana de las vesículas neurosecretoras grandes y en las vesículas sinápticas pequeñas; mientras que la cromogranina marca más específicamente el empaquetamiento del contenido de las vesículas grandes neurosecretoras, sea cual sea el neuropéptido o neurotransmisor. La Pgp 9.5 es una proteasa específica de terminaciones nerviosas, muy útil como marcador neuroendocrino alternativo.

También, aunque en nuestra experiencia no son tan específicos, la enolasa neuronal específica y CD56.

Marcajes inmunohistoquímicos específicos

De contenido de las vesículas y asociados a síndromes específicos.

Serotonina, histamina, Insulina, glucagón, polipéptido pancreático, gastrina, secretina, péptido vasoactivo intestinal (VIP), péptido Y, gastrina, somatostatina, calcitonina, prolactina, ACTH, LH/FSH, TSH, GH.

Más recientes: Ghrelina, GLP1, GLP2, neurotensina, neurogenina (Ngn3).

Curiosamente, aunque existen anticuerpos para el marcaje de los receptores de somatostatina⁴¹, no suelen emplearse rutinariamente para ayudar a la toma de decisiones terapéuticas.

Hay también otros anticuerpos para el diagnóstico diferencial, de especial ayuda en los tumores poco diferenciados: citoqueratinas 8, 18 y 19, C-Kit, TTF 1.

Vías moleculares alteradas y moléculas señalizadoras

En capítulos previos se ha expuesto la biología molecular de estos tumores, poniéndose en evidencia que el proceso de transformación maligna no sigue una secuencia predecible y que es muy diferente según topografías. Especialmente es así para los tumores pancreáticos. En estudios amplios de expresión génica, sus mutaciones no se corresponden con las asociadas a las vías de malignización del resto de los TNE del TGI. Los estudios molecu-

lares de las formas esporádicas demuestran una mayor complejidad de las aberraciones cromosómicas y pérdidas alélicas en los tumores no funcionantes, seguido de glucagonomas y VIPomas. En ellos, estas anomalías se asocian a comportamiento agresivo. Insulinomas y gastrinomas tienen menos alteraciones genéticas que otros tumores.

Aunque en el proceso de malignización se hace evidente por las técnicas de hibridación genómica comparativa (CGH) que hay importantes pérdidas de genes supresores en esta amplia familia de TNE del TGEF, también se han descrito zonas de ganancia cromosómica y la activación de oncogenes clave en vías que llevan a la progresión tumoral. Parte de las proteínas sobreexpresadas como consecuencia de mutaciones o amplificaciones genéticas pueden evidenciarse por inmunohistoquímica, contribuyendo esta técnica a identificar alteraciones que pueden ser dianas de nuevas terapias.

Las vías descritas como alteradas en estos tumores corresponden a varios dominios celulares: algunas afectan a receptores celulares, entre ellos los receptores del ácido retinoico RAR, el HER2/NEU. Entre ellos destacan algunos receptores de membrana para factores de crecimiento, como el PDGFR beta, anormalmente fosforilado en los tumores neuroendocrinos de páncreas⁴², las moléculas de adhesión galectina 4, de la familia de las lectinas, que aumenta su expresión notablemente en los tumores neuroendocrinos ileales⁴³, o la molécula de adhesión CD44, que se deja de expresar en las formas más agresivas, que pierden también la expresión de CD99⁴⁴. Hemos podido constatar, como ya ha sido descrito⁴⁵, la pérdida de expresión de E-cadherina en los carcinomas neuroendocrinos, escenificando la transición epitelio-mesénquema que facilita el carácter agresivo, y que se acompaña de deslocalización de la beta catenina, que pasa de la zona submembrana al citoplasma, y de ahí al núcleo, actuando a ese nivel sobre promotores de genes proproliferativos. Este cambio, se asocia a un aumento de la expresión nuclear del factor de transcripción snail, regulador de la transcripción de E-cadherina y otros genes relacionados. Otras proteínas nucleares que se sobreexpresan en estos tumores son el «growth arrest and DNA-damage inducible beta» «GADD456 y la proteína survivina»⁴⁶, a cuya expresión se ha atribuido valor pronóstico.

Entre los genes supresores relacionados con estos tumores, además del MEN-1, de las formas familiares, están los segundos mensajeros como el PTEN. Se ha reportado pérdida de expresión de la proteína del retinoblastoma en el 60 % de los tumores neuroendocrinos de alto grado de ampolla de Vater, cosa que no se da en los adenocarcinomas de la misma localización. También se ha dado relevancia a moduladores de la respuesta inflamatoria como el COX-2⁴⁷, incluso como marcador pronóstico; el complejo de moléculas relacionadas con la adhesión celular como la E-cadherina y la betacatenina de la vía WNT; los Toll-like receptors o receptores de muerte celular. Otros implican segundos mensajeros, como el PI3K, K-RAS2. Otros afectan de manera más global a las quinasas implicadas en vías con intermediarios como mTOR. Se han descrito también alteraciones en las vías de la apoptosis, en la regulación del ciclo celular: p53, Prb, ciclinas y en expresión de factores de crecimiento como VEGF, implicado en la vía que afecta a los pacientes con Von Hippel Lindau.

La exploración de estas vías mediante el marcaje inmunohistoquímico de las proteínas relacionadas no suele ser una práctica rutinaria, pero es una vía abierta que puede ayudar a una toma de decisiones terapéuticas más objetiva.

Síndromes asociados

Han sido detalladamente descritos en otro capítulo. Cabe señalar aquí que, ocasionalmente, se llega al diagnóstico del síndrome cuando se constata la existencia de un segundo tumor asociado al mismo.

En contraste con el conocimiento limitado que tenemos acerca de la secuencia de acontecimientos en la carcinogénesis en los TNE GEP, hay síndromes familiares conmutaciones bien caracterizadas, que se asocian a tumores neuroendocrinos. Entre ellos, la neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN1) causada por delección en el gen supresor que codifica para la menina en el cromosoma 11q13. Los pacientes que lo padecen tienen con frecuencia tumores neuroendocrinos de páncreas y un 57 % de ellos se manifiestan con síndrome de Zollinger-Ellinson (ZES). En el caso del Von Hippel Lindau (VHL), mucho menos frecuente que el MEN1, los pacientes tienen tumores neuroendocrinos de páncreas, además de los tumores que caracterizan al síndrome: hemangioblastomas cerebelosos, tumores renales de células claras, tumores de epidídimo y quistes o angiomas de riñón o hígado. Los pacientes con neurofibromatosis de tipo I padecen somatostatonomas duodenales.

Protocolo anatomopatológico recomendado

Es esencial que incluya los siguientes detalles:

- Localización del tumor.
- Tamaño del tumor.
- Presencia o no de necrosis.
- Contaje de mitosis precisando bien la superficie medida y el espesor de la sección.
- Porcentaje de células en ciclo celular, calculado por el porcentaje de células tumorales marcadas con ki67.
- Grado (bajo, intermedio, alto) de acuerdo a la OMS 2010 (o a ENETS, especificar sistema de clasificación).
- Resultados de evaluación inmunohistoquímica: marcadores utilizados y niveles de expresión (cromogranina, sinaptofisina, TTF1, C-kit, CDX2, PDX1, etc.).
- Presencia de componente tumoral mixto (no-neuroendocrino).
- Características microscópicas especiales: células oncocíticas, células claras, formación de glándulas.
- Extensión de la invasión en profundidad. (Para AJCC, estadificación de T).
- Llega a serosa SI/NO.
- Alcanza órganos adyacentes SI/NO.
- Tiene invasión linfovascular SI/NO.
- Tiene invasión perineural SI/NO.
- Ganglios: número total/ número con metástasis.
- Márgenes de resección: positivos, negativos. Sí a menos de 0,5 cm, (medir distancia e informarla).
- Hiperplasia de células neuroendocrinas en el tejido vecino SI/NO/NE.
- Estadíaje TNM especificando la edición y sistema usado.

Para uso en resección de lesiones metastásicas:

- Localización de la metástasis.
- Diagnóstico.
- Número de metástasis reseçadas.
- Porcentaje de tumor en el tejido resecado.
- Dimensión máxima de la metástasis mayor.
- Presencia de variantes morfológicas infrecuentes.
- Tinciones inmunohistoquímicas practicadas y resultado.
- Grado especificando el contaje mitótico y el % de células ki67+.
- Presencia de necrosis.
- Márgenes y distancia mínima del tumor a ellos.

En biopsia de lesiones metastásicas:

- Localización de la metástasis.
- Diagnóstico.
- Presencia de variantes morfológicas infrecuentes.
- Tinciones inmunohistoquímicas practicadas y resultado.
- Grado especificando el contaje mitótico y el % de células ki67+.
- Presencia de necrosis.
- Primario identificado SI/NO.

Nomenclatura

1. Neuroendocrino *vs.* endocrino

Tumores neuroendocrinos: la terminología para referirnos a estos tumores ha variado a lo largo de los años (enteroendocrino, endocrino, neuroendocrino). La reciente clasificación de la OMS 2010 ha establecido la denominación como neuroendocrinos. El origen embriológico de las células del sistema neuroendocrino difuso en el neuroectodermo, y más concretamente en la cresta neural (PEARSE), ya ha sido claramente rebatida y actualmente se ha demostrado el origen de las células neuroendocrinas gastroenteropancreáticas en una célula progenitora endodérmica. La razón para elegir esta denominación por la OMS deriva de que las propiedades tanto de las células de origen como de sus tumores comparten vías moleculares y marcadores con las células neurales.

2. Neoplasia vs. tumor

La OMS considera ambos términos como equivalentes: neoplasia neuroendocrina equivale a tumor neuroendocrino (NET).

3. Tumor vs. carcinoma

Tumor se refiere a cualquier masa, sea benigna o maligna, e independiente del grado. El término carcinoma ha sido usado en clasificaciones previas de la OMS para aquellos tumores con un comportamiento obviamente maligno: con invasión vascular, invasión local macroscópica o metastásicos. Sin embargo, hay partidarios de denominar carcinoma a todos los TNE GEP, para indicar que todos tienen potencial para metastatizar. En la clasificación actual OMS 2010, se denominan carcinomas solo a los grados 3 o carcinomas neuroendocrinos, sean de célula pequeña o de célula grande. Para los grados 1 y 2, el término es el de tumor neuroendocrino (TNE).

Tumor se refiere siempre a «masa». Es decir, un crecimiento que desplaza o invade las estructuras vecinas, y que es detectable macroscópicamente. Neoplasia es una neoformación celular que puede alcanzar el tamaño de masa o no.

4. Carcinoide vs. neoplasia neuroendocrina de bajo grado

La terminología para estos tumores varía según sea la localización anatómica. De modo que en el pulmón, la OMS sigue adoptando la denominación carcinoide, que lleva el cuño del tiempo (Oberndorfer 1907), mientras que en el TGI recomienda la denominación de neoplasia neuroendocrina de bajo grado. Sin embargo, el término carcinoide sigue teniendo un amplio uso coloquial para esta topografía tumoral⁴⁸ y aún se usa en los TNE grado 1.

5. Lesión hiperplásica vs. microtumor vs. macrotumor

En muchos de los síndromes familiares que favorecen el desarrollo de tumores neuroendocrinos, se encuentran proliferaciones microscópicas de células neuroendocrinas. Así se han descrito proliferaciones de células productoras de gastrina en la mucosa duodenal de pacientes con MEN1. Por acuerdo, se denominan lesiones hiperplásicas cuando las agrupaciones no superan las 200 micras; microtumores si están formados por acúmulos de entre 200 micras y 2 mm, y verdaderos tumores o macrotumores si en la sección máxima superan los 2 mm de diámetro.

6. Diferenciación vs. grado

Diferenciación fue definido como la similitud de un tumor con el tejido/célula de origen y ha sido la base de la clasificación en grados de malignidad de Breslow. Sin embargo, hay una sutil diferencia entre los conceptos de diferenciación y grado. Ya que el grado se refiere a la agresividad biológica inherente al tumor, y aunque diferenciación y grado suelen ir correlacionados y son la base de la clasificación citada, en el caso concreto de los TNE del TGE, hay formas bien diferenciadas que tienen un comportamiento agresivo. Por ello se recomienda en estos tumores hacer separadamente la clasificación de diferenciación y grado (ver Tabla 10).

7. Secretor vs. no secretor

Por convenio, se denomina secretores aquellos tumores que dan síntomas clínicos debidos al exceso de secreción hormonal por el tumor, independientemente de si esa secreción se puede evidenciar en las secciones tumorales por su marcaje inmunohistoquímico. Los términos que reflejen el síndrome clínico, tales como insulinooma, glucagonoma o gastrinoma (terminados en «oma») se aceptan como adecuados, principalmente porque pueden tener valor pronóstico (insulinooma indolente/somatostatinooma agresivo)

8. Tumores mixtos

En clasificaciones anteriores recibieron nombres variados, que actualmente se agrupan como carcinomas mixtos adenoneuroendocrinos (MANEC). Así, forman parte de este grupo los antiguamente denominados mucocarcinoide, carcinoma mixto exoendocrino, carcinoide de células caliciformes. Para entrar en esta definición, debe haber como mínimo un 30 % de células neuroendocrinas, ya que en cualquier adenocarcinoma se identifican por inmunohistoquímica células neuroendocrinas dispersas.

Tabla 1

Códigos morfológicos para tumores neuroendocrinos de la ICD-O tercera edición*

M81501	Tumor de células de los islotes s. e.
M81500	Adenoma y microadenoma de células de los islotes
M81503	Carcinoma de células de los islotes
M81503	TNE pancreático no funcional G1 y G2
M81510	Insulinoma
M81513	Insulinoma maligno
M 81521	Glucagonoma
M 81521	Células L, productor de péptidos glucagón-like y PYYY
M81523	Glucagonoma maligno
M81531	Gastrinoma
M81533	Gastrinoma maligno
M81543	Tumor mixto exocrino y de los islotes
M81551	VIPoma
M81553	VIPoma maligno
M81561	Somatostatinoma
M81563	Somatostatinoma maligno
M81571	Enteroglucagonoma
M81573	Enteroglucagonoma maligno
M82401	Carcinoide de potencial maligno incierto
M82403	Carcinoide S. E.
M82403	Tumor neuroendocrino bien diferenciado TNE G1
M82413	Carcinoide de células enterocromafines (EC) (productor de serotonina)
M82421	Carcinoide de células enterocromafin-like (ECL)
M82433	Carcinoide de células calciformes
M82443	Carcinoide mixto con adenocarcinoma, MANEC
M82451	Carcinoide tubular
M82543	Tumor adenocarcinoide
M82463	Carcinoma neuroendocrino S. E., CNE G3
M82481	Apudoma
M82493	Tumor carcinoide atípico
M82493	Tumor neuroendocrino TNE G2
Los carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados se incluyen en el grupo de tumores sin especificar:	
M80133	Carcinoma neuroendocrino de célula grande
M80413	Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña

* Se recomienda usar solo los códigos en negrita

Tabla 2

Grados de malignidad en TNE GEP

Grado	GEP ENETS	GEP OMS	Páncreas Hochwald 2002
Bajo	< 2 mitosis/10 CGA <3 % ki67	< 2 mitosis/10 CGA = / < 2 % ki67	< 2 mitosis/50 CGA No necrosis
Intermedio	2-20 mitosis/10 CGA 3 %-20 % ki67	2-20 mitosis/10 CG. 3-20 % ki67	2-50 mitosis/50 CGA o focos de necrosis
Alto	> 20 mitosis/10 CGA > 20 % ki67	> 20 mitosis/10 CGA > 20 % ki67	> 50 mitosis/50 cga

Tabla 3

Grado tumoral de acuerdo con las clasificaciones ENETS y OMS

Grado	TNE-GEP ENETS 2006	TNE GEP OMS 2010
Bajo grado	Tumor neuroendocrino G1	Tumor neuroendocrino G1
Grado intermedio	Tumor neuroendocrino G2	Tumor neuroendocrino G2
Alto grado	Carcinoma neuroendocrino G3 de célula pequeña	Carcinoma neuroendocrino G3 de célula pequeña
	Carcinoma neuroendocrino G3 de célula grande	Carcinoma neuroendocrino G3 de célula grande NE

Tabla 4

Estadificación de tumores gástricos

Propuesta ENET para TNM gástrico		AJCC/UICC 2010
Tis	Tumor <i>in situ</i> o displasia < 0,5 mm	Tumor <i>in situ</i> o displasia < 0,5 mm
T1	Invade lámina propia o submucosa y < 1 cm	De 0,5 a 1cm o invade submucosa
T2	Invade muscular o subserosa o es > 1 cm	Invade muscular o es > 1 cm
T3	El tumor penetra en la serosa	Invade subserosa
T4	El tumor invade estructuras adyacentes	Perfora la serosa u otros órganos y estructuras adyacentes

Tabla 5

Estadificación de tumores duodenales, de ampolla y yeyuno proximal

Propuesta ENET para TNM duodenal		UICC/AJCC 2010
T1	Invade l. propia o submucosa y < 1 cm	Invade l. propia o submucosa y < 1 cm
T2	Invade muscular o subserosa o es > 1 cm	Invade muscular o es > 1 cm
T3	El tumor invade páncreas o retroperitoneo	El tumor invade páncreas o retroperitoneo
T4	El tumor invade peritoneo u otros órganos o estructuras adyacentes	El tumor invade peritoneo u otros órganos o estructuras adyacentes

Tabla 6

Sistemas de estadificación TNM de TNE de páncreas

	ENETS 2006	AJCC/UICC 2009
T1	Tumor intrapancreático de < 2 cm	Tumor intrapancreático de < 2 cm
T2	Tumor intrapancreático de 2 a 4 cm	Tumor intrapancreático de > 2 cm
T3	Tumor intrapancreático > 4 cm o que invade duodeno o conducto biliar	Tumor que rebasa el páncreas pero no afecta vasos celiacos o mesentérica superior
T4	Tumor que invade estructuras adyacentes	Tumor que afecta el tronco celíaco o la arteria mesentérica superior

Tabla 7

Estadificación en tumores de intestino delgado: yeyuno e íleon

Propuesta ENET para TNM yeyuno e íleon		AJCC/UICC 2009
T1	Invade mucosa o submucosa y mide < 1 cm	Invade lám. propia o submucosa y es < 1 cm
T2	Invade muscular o es > 1 cm	Invade muscular o es > 2 cm
T3	El tumor invade subserosa	Invade subserosa
T4	El tumor invade peritoneo u otros órganos	Perfora serosa o invade otros órganos o estructuras

Tabla 8

Sistemas de estadificación TNM de TNE de apéndice (excluyendo carcinoide calciforme)

	ENETS 2006	AJCC /UICC 2010
T1	< 1 cm, invade muscular propia	T1a < 1 cm, T1b entre 1 y 2 cm
T2	1-2 cm o invade meso o subserosa menos de 3 mm de profundidad	De 2 hasta 4 cm o invasión de ciego
T3	Invade subserosa o meso > 3 mm	Tamaño > 4 cm o invade íleon
T4	Tumor que invade peritoneo o estructuras adyacentes	Tumor que invade peritoneo u órganos vecinos, incluyendo pared abdominal y músculo

Tabla 9

Sistemas de estadificación TNM de TNE de colon y recto

Propuesta ENET para TNM de colon y recto		AJCC 2010
Tis	Tumor in situ o displasia < 0,5 mm	
T1	Invade l. propia o submucosa y < 1 cm T1a < 1 cm T1b de 1 a 2 cm	Invade l. propia o submucosa y < 2 cm T1a < 1 cm T1b de 1 a 2 cm
T2	Invade muscular o es > 2 cm	Invade muscular o es > 2 cm
T3	El tumor invade subserosa o grasa pericólica/perirectal	Invade subserosa o tejidos no peritonealizados
T4	El tumor perfora peritoneo o invade otros órganos	Perfora peritoneo o invade otros órganos

Tabla 10

Comparación de grado y diferenciación en tumores neuroendocrinos

Diferenciación	Grado
Bien diferenciado	Bajo grado (ENETS G1)
	Grado intermedio (ENETS G2)
Poco diferenciado	Alto grado (ENETS G3)

Bibliografía

01. Klimstra DS. Nanets Guidelines. The pathologic classification of Neuroendocrine Tumors. A review of nomenclature, grading and staging systems. *Pancreas* 2010; 39: 707-712.
02. Rindi G, Leiter AB, Kopin AS, Bordi C, Solcia E The "normal" endocrine cell of the gut. Changing concepts and new evidences. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1014: 1-12.

03. Gaur P, Sceusi EL, Samuel S, Xia L, Fan F, Zhou Y, Lu J, Tozzi F, Lopez-Berestein G, Vivas-Mejia P, Rashid A, Fleming JB, Abdalla EK, Curley SA, Vauthey JN, Sood AK, Yao JC, Ellis LM. Identification of cancer stem cells in human gastrointestinal carcinoid and neuroendocrine tumors. *Gastroenterology* 2011; 141: 1728-1737.
04. ICD-O International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition, World Health Organization, Geneva 2000.
05. Masson P. *Tumeurs Humaines* 2nd Ed Librairie Maloinés 1968 pág. 534.
06. Oberendorfer S. *Karcinoide Tumoren des Dünndarms*. *Fracfurt pathol* 1907 ;1 : 426-432.
07. Organización Panamericana de la Salud. *Clasificación Internacional de enfermedades para Oncología (CIE-O)* tercera edición, 2003. Eds. A. Fritz, C Perry, A Jack *et al.* Publicación Científica y Técnica 586 de la OPS.
08. Bosman FT, WHO classification of tumours of the digestive system. International Agency For research on Cancer, Lyon 2010.
09. <http://www.msc.es/profesionales/hcdsns/areaRecursosSem/snomed-ct/home.htm>
10. Solcia, E. Klöppel G, Sobin LL. *Histological typing of endocrine tumors*. Second edition. WHO International Classification of tumors. 2000. Springer, Berlin.
11. Adsat V. Ki 67 labeling index in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal and pancreatobiliary tract. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1743-1746.
12. Tang LH, Gonen M, Hedvat C, Modlin IM, Klimstra DM. Objective Quantification of the Ki67 Proliferative Index in Neuroendocrine Tumors of the Gastroenteropancreatic System *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1761–1770.
13. *TNM Classification of Malignant Tumors*. Ed Sobin LH Wiley-Blackwell 2009 Seventh ed.
14. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* (2006) 449: 395–401.
15. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B; and all other Frascati. Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006; 449: 395-401.
16. Ortega-Medina L. Tumores neuroendocrinos del esófago y del estómago. Ponencia en la XXXV reunión anual de la SEAP/IAP, Madrid 16 feb. 2012.
17. Klöppel G, Rindi G, Perren a, Komminoth P, Klimstra P. The ENETS and AJCC/UICC TNM classification of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchow Archives* 2010; 456: 595-597.
18. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2007; 451: 757-62.
19. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer*. 1997;79:813-29.
20. Rothenstein J, Cleary SP, Pond GR, Dale D, Gallinger S, Moore MJ, Brierley J, Siu LL. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: a decade of experience at the Princess Margaret Hospital. *Am J Clin Oncol*. 2008; 31: 64-70.
21. Reyes CV, Chejfec G, Jao W, Gould VE. Neuroendocrine carcinomas of the esophagus. *Ultrastruct Pathol*. 1980; 1: 367-76.
22. Rindi G, Luinetti o, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastri argyrophil carcinoids and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994-1006.

23. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, Klersy C, Paolotti D, Rappel S, Stolte M, Capella C, Bordi C, Solcia E. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology*. 1999; 116: 532-42.
24. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, Klersy C, Dainese L, Rindi G, Capella C, Bordi C, Solcia E. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum Pathol* 2011; 42: 1373-1384.
25. Nassar H, Albores-Saavedra J, Klimstra DS. High-grade neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 14 cases. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29: 588-94.
26. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008; 9: 61-72.
27. Thirbly RC, Kasper CS, Jones RC. Metastatic carcinoid tumor of the appendix. Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 42-46.
28. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1699-701.
29. Subbuswamy SG, Gibbs NM, Ross CF, Morson BC. Goblet cell carcinoid of the appendix. *Cancer*. 1974; 34: 338-44.
30. Rossi G, Valli R, Bertolini F, Sighinolfi P, Losi L, Cavazza A, Rivasi F, Luppi G. Does mesoappendix infiltration predict a worse prognosis in incidental neuroendocrine tumors of the appendix? A clinicopathologic and immunohistochemical study of 15 cases. *Am J Clin Pathol*. 2003; 120: 706-11.
31. Shia J, Tang LH, Weiser MR, Brenner B, Adsay NV, Stelow EB, Saltz LB, Qin J, Landmann R, Leonard GD, Dhall D, Temple L, Guillem JG, Paty PB, Kelsen D, Wong WD, Klimstra DS. Is non-small cell type high-grade neuroendocrine carcinoma of the tubular gastrointestinal tract a distinct disease entity? *Am J Surg Pathol*. 2008; 32: 719-31.
32. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, Minsky B, Saltz L, Shi W, Thaler H, Guillem J, Paty P, Cohen AM, Wong WD. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47: 163-9.
33. Brenner B, Tang LH, Shia J, Klimstra DS, Kelsen DP. Small cell carcinomas of the gastrointestinal tract: clinicopathological features and treatment approach. *Semin Oncol*. 2007; 34: 43-50.
34. Brenner B, Tang LH, Shia J, Klimstra DS, Kelsen DP. Small cell carcinomas of the gastrointestinal tract: clinicopathological features and treatment approach. *Semin Oncol*. 2007; 34: 43-50.
35. Ku GY, Minsky BD, Rusch VW, Bains M, Kelsen DP, Ilson DH. Small-cell carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: review of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Ann Oncol*. 2008; 19: 533-537.
36. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, Minsky B, Saltz L, Shi W, Thaler H, Guillem J, Paty P, Cohen AM, Wong WD. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Colon Rectum*. 2004; 47: 163-9.
37. Furlan D, Cerutti R, Uccella S, La Rosa S, Rigoli E, Genasetti A, Capella C. Different molecular profiles characterize well-differentiated endocrine tumors and poorly differentiated endocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic tract. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 947-57.
38. Soga J, Tazawa K. Pathologic analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases. *Cancer* 1971; 28: 990-998.
39. Jirásek T, Mandys V, Viklický V. Expression of class III beta-tubulin in neuroendocrine tumours of gastrointestinal tract. *Folia Histochem Cytobiol*. 2002; 40: 305-310.
40. Kulaksiz H, Eissele R, Rössler D, Schulz S, Höllt V, Cetin Y, Arnold R. Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies. *Gut*. 2002; 50: 52-60.
41. Kulaksiz H, Eissele R, Rössler D, Schulz S, Höllt V, Cetin Y, Arnold R. Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies. *Gut*. 2002; 50: 52-60.
42. Funa K, Papanicolaou V, Juhlin C, Rastad J, Akerström G, Heldin CH, Oberg K. Expression of platelet-derived growth factor beta-receptors on stromal tissue cells in human carcinoid tumors. *Cancer Res*. 1990; 50: 748-53.

43. Rumilla KM, Erickson LA, Erickson AK, Lloyd RV. Galectin-4 expression in carcinoid tumors. *Endocr Pathol.* 2006; 17: 243-9.
44. Goto A, Niki T, Terado Y, Fukushima J, Fukayama M. Prevalence of CD99 protein expression in pancreatic endocrine tumours (PETs). *Histopathology.* 2004; 45: 384-92.
45. Li CC, Xu B, Hirokawa M, Qian Z, Yoshimoto K, Horiguchi H, Tashiro T, Sano T. Alterations of E-cadherin, alpha-catenin and beta-catenin expression in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Virchows Arch.* 2002; 440: 145-54.
46. Grabowski P, Griss S, Arnold CN, Hörsch D, Göke R, Arnold R, Heine B, Stein H, Zeitz M, Scherübl H. Nuclear survivin is a powerful novel prognostic marker in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease. *Neuroendocrinology.* 2005; 81: 1-9.
47. Mizuno S, Kato K, Hashimoto A, Sugitani M, Sheikh A, Komuro S, Jike T, Iwasaki A, Arakawa Y, Nemoto N. Expression of cyclo-oxygenase-2 in gastrointestinal carcinoid tumors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 21: 1313-9.
48. Chetty R. Requiem for the term 'carcinoid tumour' in the gastrointestinal tract.

2.2

Diagnóstico clínico y bioquímico de los tumores neuroendocrinos

Dr. Javier Aller, Dra. Nuria Palacios, Dra. Rocío Campos, Dra. Marta Iturregui y Dr. Javier Estrada

Introducción

La determinación de los niveles plasmáticos de múltiples hormonas peptídicas se ha convertido en una herramienta esencial no solo en el diagnóstico sino también en el seguimiento de los pacientes con tumores neuroendocrinos. Algunos marcadores pueden aportar asimismo una información importante sobre el pronóstico de la enfermedad o la respuesta al tratamiento. Estos marcadores tumorales pueden dividirse en marcadores específicos y generales. El ácido 5-hidroxiindolacético urinario (5-HIAA), el neuropéptido K, la neurotensina, la sustancia P y otras taquiquininas son marcadores específicos de tumores carcinoides, mientras que la gastrina, la insulina, el péptido C, el péptido vasoactivo intestinal (VIP), el glucagón, la somatostatina, etc. son marcadores específicos de tumores endocrinos pancreáticos. En este capítulo revisamos la utilidad clínica para ambos tipos de tumores de marcadores generales disponibles como las cromograninas, el polipéptido pancreático (PP), la enolasa neuronal específica (NSE) o la subunidad α (sub α) y hacemos una breve mención a los marcadores que previsiblemente serán de utilidad en un futuro próximo.

Diagnóstico clínico

La presentación clínica de los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos depende de diversos factores, entre los que destacan la localización, el tamaño, la presencia o no de metástasis, la asociación o no a otras características en el contexto de un síndrome familiar, la presencia o no de secreción hormonal significativa que condicione un síndrome clínico y la hormona secretada en cada caso^{1,2}. Desde el comienzo de la enfermedad, habitualmente los pacientes presentan síntomas vagos (diarrea, dolor abdominal) que habitualmente se prolongan durante años y son atribuidos de forma errónea a otras etiologías más frecuentes (ej. síndrome de intestino irritable), de modo que el diagnóstico correcto y la posibilidad de tratamiento se demoran con frecuencia².

En los últimos años un porcentaje creciente de tumores endocrinos (especialmente pancreáticos y pulmonares) es diagnosticado de forma incidental, con anterioridad a la aparición de síntomas, al objetivarse en estudios de imagen realizados por indicaciones no relacionadas. Los síntomas asociados a cada tipo de tumor y secreción hormonal serán tratados en los capítulos específicos de la próxima sección de este manual.

Diagnóstico bioquímico

1. Marcadores tumorales generales

1.1 Cromogranina A

La cromogranina A (CgA) es el primer miembro descrito de la familia de proteínas cromogranina-secretogranina. Inicialmente descubierta en los gránulos cromafines de la médula adrenal, presenta una distribución prácticamente universal en los tejidos neuroendocrinos³. Sus funciones aún no han sido dilucidadas por completo, pero parece jugar un papel primordial en la formación de los gránulos de secreción. Asimismo, tras sufrir un proceso de proteólisis da lugar a varios péptidos (pancreastatina, vasostatina, CgA1-40, parastatina, cromostatina, catestatina, etc.) que regulan la liberación de múltiples hormonas (insulina, glucagón, hormona paratiroidea (PTH), calcitonina, catecolaminas, proopiomelanocortina, etc.)³⁻⁵. En los últimos años existen pruebas crecientes de su importancia en otros fenómenos diversos: inducción de la glucogenogénesis hepática, vasodilatación, inhibición de la secreción de amilasa y de la secreción ácida gástrica, efecto bacteriolítico, etc.^{4,6}. Tanto CgA como vasostatina parecen jugar

un papel importante en el microambiente tumoral, regulan la adhesión celular y están implicadas en el fenómeno de transición epitelio-mesénquima⁷⁻⁹. La CgA es secretada junto a dichas hormonas peptídicas, por lo que la determinación de sus niveles plasmáticos puede ser de gran utilidad en los tumores neuroendocrinos, especialmente en aquellos en los que no existe ningún otro marcador disponible (tumores no funcionantes) y en aquellos casos en que los marcadores tumorales disponibles son inestables o difíciles de determinar (5-HIAA o catecolaminas/metaneprinas en orina de 24 horas)^{6,10}. Debe determinarse en ayunas, puesto que el estímulo de secreciones pancreáticas endocrinas por la ingesta alimentaria puede aumentar sus niveles¹¹. Los niveles de CgA pueden determinarse en plasma o suero, sin diferencias significativas¹¹.

En la actualidad la determinación plasmática de CgA se considera la prueba más sensible para el diagnóstico de los tumores carcinoides^{10,12-14}, especialmente de aquellos localizados en el intestino medio (ver [Tabla 1](#)). En este grupo, diversos estudios han mostrado una sensibilidad entre el 64 % y 100 %¹⁴⁻²¹. Los valores más elevados se encuentran en pacientes con tumores del intestino medio con metástasis hepáticas (sensibilidad entre 87 % y 91 %)^{14,16-18,20}. No existen suficientes estudios en población sana para determinar la especificidad del método, aunque los datos publicados sugieren una especificidad muy elevada (86 %-100 %), una vez excluidos pacientes con causas conocidas de resultados falsos positivos, como insuficiencia renal, tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) o gastritis crónica atrófica^{19,22}. Sus niveles se correlacionan estrechamente con el volumen tumoral^{17,23}. Los pacientes con cardiopatía carcinóide suelen presentar en conjunto valores plasmáticos entre dos y tres veces mayores que aquellos sin ella²⁴. Tras el tratamiento con análogos de somatostatina es frecuente observar una disminución en los niveles de CgA, perdiéndose dicha correlación con el volumen tumoral. La elevación de los niveles de CgA durante el seguimiento precede con frecuencia a la verificación radiológica de la recidiva tumoral^{21,25,26}. Valores especialmente elevados de CgA (> 5000 ng/ml) han sido asociados a un peor pronóstico (supervivencia media a los 5 años de 22 %, frente al 63 % en los pacientes con valores inferiores)^{17,21}, presencia de enfermedad sintomática²⁷ y empeoramiento de la calidad de vida²⁸.

La determinación de CgA no es en absoluto tan sensible para el diagnóstico de pacientes con carcinoides bronquiales¹⁰. La mayoría de las grandes series o bien no hacen referencia a los valores de CgA²⁰, o lo hacen de forma conjunta con tumores carcinoides de otras localizaciones^{15,17,20,25}, lo que no permite extraer conclusiones sobre este subgrupo en concreto. La sensibilidad de CgA para el diagnóstico de los tumores carcinoides bronquiales se sitúa en torno al 75 % para el conjunto de estos^{17,19}, pero es menor en aquellos con enfermedad localizada y puede llegar al 93 % si solo se tienen en cuenta los tumores con metástasis a distancia²⁰; si bien alguna serie con pocos pacientes muestra peores resultados. Hasta la fecha ningún artículo ha mostrado diferencias significativas en las concentraciones de CgA entre tumores carcinoides típicos y atípicos, sin embargo parece tener mayor utilidad para los tumores bien diferenciados²⁹. En los escasos estudios que han comparado varios marcadores, la sensibilidad de la determinación de CgA parece similar a cromogranina B (CgB) —un 86 % en tumores metastáticos— y claramente superior a los metabolitos de serotonina como el 5HIAA —un 48% en el conjunto y un 68% en metastáticos— o de histamina, como el ácido telemetilimidazolacético (N-MIAA) —un 29 % en metastáticos^{17,30}.

Los niveles de CgA están frecuentemente elevados en los tumores endocrinos pancreáticos. Su sensibilidad oscila entre el 64 % y el 100 %^{15,16,18-20,25} y su especificidad es aproximadamente de un 85 %^{19,20,22,25}. No obstante, se considera que las hormonas específicas producidas por cada tumor son el marcador más sensible para el diagnóstico en cada caso (ver [Tabla 2](#)). La determinación de CgA es especialmente poco útil para el diagnóstico de insulinoma (sensibilidad en torno al 10 %) y, sin embargo, muy útil para el diagnóstico de gastrinomas (sensibilidad prácticamente del 100 %)¹⁵. Su valor se correlaciona con la masa tumoral y con la presencia de metástasis hepáticas^{18,19,25}, excepto en el caso de los gastrinomas, que suelen presentar niveles especialmente elevados de CgA, en relación con la hiperplasia de células cromafines producida por la hipergastrinemia³¹. Si bien existen diferencias en función del método empleado, en la actualidad se considera el marcador tumoral plasmático más sensible para el diagnóstico de los tumores endocrinos pancreáticos no funcionantes (64 %-84 %)^{15,18,25,32}. Durante el seguimiento, las variaciones en los valores de CgA predicen la evolución de la enfermedad^{21,25}. En un estudio, un mayor descenso de los niveles de CgA a los 3 meses del comienzo del tratamiento con everolimus mostró asociación significativa con una mejor respuesta radiológica al tratamiento³³.

Otros tumores endocrinológicos pueden presentar niveles elevados de CgA. Se ha descrito una sensibilidad de entre el 84 % y el 100 % para el diagnóstico de feocromocitoma^{15,34} y un porcentaje mucho menor de pacientes con adenomas hipofisarios, carcinoma medular de tiroides, hiperparatiroidismo primario o adenocarcinoma suprarrenal. Algunos grupos utilizan de forma rutinaria la determinación de CgA en el diagnóstico diferencial del incidentaloma suprarrenal³⁴. Algunos grupos proponen que su determinación puede ser de utilidad para el diagnóstico de malignidad en pacientes con feocromocitomas³⁵ (niveles más elevados en los malignos), sin embargo esta indicación parece prematura y otros marcadores (por ejemplo metoxitiramina) más útiles.

En pacientes diagnosticados de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1) la determinación de CgA puede ser útil para el diagnóstico de la enfermedad pancreática. Su sensibilidad es probablemente muy similar a la que presenta en pacientes con tumores esporádicos (60 %-100 %) ^{36,37} si bien no existe aún suficiente evidencia, y sigue siendo necesaria la realización de pruebas de imagen pancreática periódicas en estos pacientes, aun cuando todos los marcadores bioquímicos sean negativos ³⁸. Su especificidad es probablemente mucho menor, puesto que hasta un 44 % de los pacientes con MEN 1 sin afectación pancreática pueden presentar elevaciones de CgA como consecuencia de su patología paratiroidea o hipofisaria ^{36,37}. Sin embargo, la presencia de niveles extremadamente elevados es muy sugestiva de la presencia de un tumor neuroendocrino. Hasta el momento no ha sido suficientemente explorada la posibilidad de realizar la determinación de CgA tras estímulos farmacológicos. Un estudio mostró un incremento en la sensibilidad de la determinación para el diagnóstico de tumores endocrinos pancreáticos en pacientes con MEN 1 al realizarla tras un test de comida estándar ³⁶, sin embargo el uso de este test no se ha generalizado.

Otros tumores no endocrinos pueden presentar cierto grado de diferenciación endocrina y niveles ligeramente elevados de CgA. Esto se ha evidenciado en el hepatocarcinoma, adenocarcinoma de próstata, colon, páncreas y carcinoma de mama y pulmonar no microcítico ^{6,15}. En concreto la presencia de niveles elevados de CgA se ha asociado a un peor pronóstico y una peor respuesta al tratamiento hormonal en adenocarcinoma de próstata ⁵. En el resto de los tumores citados su determinación no se emplea habitualmente. La sensibilidad de CgA para el diagnóstico del carcinoma pulmonar microcítico es poco elevada (entre el 37 % y 39 %) ^{15,39} aunque se ha sugerido que su determinación puede ser útil puesto que los niveles elevados de CgA se han relacionado con un peor pronóstico de la enfermedad ^{21,39} no se emplea en la práctica clínica de forma rutinaria.

Existen varias causas no tumorales de la elevación de la cromogranina A que potencialmente pueden conducir a errores en la práctica clínica. En pacientes en insuficiencia renal los niveles de CgA se encuentran elevados, como consecuencia de un retraso en la excreción de la misma. Se ha demostrado la existencia de correlación entre el grado de deterioro de la función renal y los niveles de CgA ⁴⁰. En pacientes con gastritis atrófica se han objetivado valores elevados de CgA. Un estudio demostró correlación entre el grado de proliferación de las células enterocromafines como consecuencia de la hipergastrinemia, y los niveles plasmáticos de CgA ⁴¹. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) como el omeprazol es una causa conocida de falsos positivos ^{10,42-44} y en ocasiones se asocia a la presencia de niveles francamente elevados. No ha sido establecido el tiempo necesario desde la suspensión del tratamiento para evitar dicha interferencia; hacerlo al menos 14 días antes de la determinación parece suficiente en la mayoría de los casos ⁴⁴. Otras condiciones que suelen acompañarse de elevaciones ligeras de los niveles de CgA (hasta 2 o 3 veces los valores normales) son el ejercicio físico, la insuficiencia hepática, la enfermedad inflamatoria intestinal, intestino irritable, pancreatitis, situaciones de estrés o hiperactividad del sistema nervioso simpático, sepsis, hipertensión arterial esencial e insuficiencia cardíaca ^{4,11}. Es necesario considerar que los valores normales de CgA son ligeramente más elevados en las mujeres postmenopáusicas, quizá en relación con su secreción junto a las gonadotropinas ¹⁵. Puntualmente se han descrito falsos positivos por la presencia de anticuerpos heterófilos ⁴⁵.

Las enormes diferencias en los valores de sensibilidad y especificidad observados en los distintos estudios responden en parte a los diferentes métodos empleados (existen al menos 11 métodos que reconocen distintos segmentos de la molécula), y en parte a que la CgA sufre un procesamiento distinto en cada tumor particular ^{22,46}. Estas diferencias se objetivaron en una comparación realizada entre los tres métodos más ampliamente extendidos (CIS, DAKO y EuroDiagnostica) ²², y probablemente por las diferencias citadas en el procesamiento en cada caso no todas las series están de acuerdo en qué método presenta mayor sensibilidad y/o especificidad ⁴⁷. Puesto que, a priori, no es posible saber qué método será más sensible en cada caso, algunos autores han propuesto la determinación rutinaria de CgA por dos métodos distintos de forma simultánea ⁴⁸. Clásicamente se ha atribuido a los ensayos dirigidos únicamente a detectar uno de los péptidos derivados de la molécula de CgA (pancreastatina) una menor utilidad en la práctica clínica ^{13,16,22}, sin embargo, recientemente, algunos expertos han recomendado su uso para evitar los falsos positivos asociados a tratamiento con IBP ^{43,49}.

A pesar de los buenos resultados en las series y estudios publicados, el empleo de CgA en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con tumores neuroendocrinos en la práctica clínica real muestra importantes limitaciones y, si bien es probablemente el mejor marcador disponible, dista mucho de ser el marcador ideal. A los problemas metodológicos citados (diferencias entre métodos, ausencia de valores estandarizados) se une una importante variabilidad tanto inter como intraindividual, mayor que para otros marcadores como 5-HIAA ^{11,50}. Por otra parte las causas conocidas de falsos positivos que, con frecuencia han sido excluidas de las series publicadas son muy frecuentes en la población general, por lo que CgA no es un buen marcador de screening. Asimismo puesto que las concentraciones de CgA guardan relación con el volumen tumoral, su utilidad para el diagnóstico precoz, en au-

sencia de enfermedad metastásica, es muy limitada. La principal utilidad de la determinación de CgA en la práctica clínica real se presenta en el seguimiento de pacientes con enfermedad avanzada, pues permite evaluar la respuesta al tratamiento y la detección precoz de progresión de la enfermedad. Si bien es cierto que un aumento franco de los niveles de CgA rara vez condicionará por sí solo un cambio de la terapia puede justificar un cambio en la periodicidad o tipo de pruebas de imagen y el cambio de tratamiento tras la evidencia de progresión radiológica.

1.2 Otros miembros de la familia cromogranina-secretogranina

Hasta la fecha han sido descritos otros siete miembros de la familia cromogranina-secretogranina: cromogranina B (CgB); secretograninas II, III, IV, V y VI; y el factor inducible de crecimiento nervioso VGF. Apenas existen estudios sobre la utilidad de su determinación en la práctica clínica. La distribución de CgB en los tejidos neuroendocrinos es claramente menos extensa que la de CgA; los prolactinomas son prácticamente el único tumor neuroendocrino que presenta inmunohistoquímica negativa para CgA y positiva para CgB⁴. En un estudio, el uso de los anticuerpos para CgA y B presentó una sensibilidad significativamente mayor que solo para CgA¹⁶. Sin embargo, la determinación de CgB no ha demostrado ser de gran utilidad diagnóstica ni pronóstica en estudios posteriores. Algunos autores defienden la utilidad de la determinación de niveles de CgB en pacientes con insulinoomas benignos¹⁰.

La proteína neuroendocrina secretora-55 (secretogranina VI o NESP55) se expresa, en el estudio inmunohistoquímico, de forma específica en tumores endocrinos pancreáticos y feocromocitomas, mientras que no lo hace prácticamente nunca en tumores endocrinos gastrointestinales, sin embargo no se ha empleado como marcador bioquímico⁵¹.

1.3 Enolasa neuronal específica

La enzima fosfopiruvatohidratasa es una proteína dimérica implicada en el metabolismo de la glucosa. Se han aislado tres tipos diferentes de subunidades (α , β y γ); los isómeros $\alpha\gamma$ y $\gamma\gamma$ están presentes de forma predominante en los tejidos neuroectodérmicos, y se conocen de forma conjunta como enolasa neuronal específica (NSE). La NSE se localiza en el citoplasma y, a diferencia de la CgA, no es secretada. La elevación de sus niveles plasmáticos en algunos tumores neuroendocrinos se debe a una alta tasa de muerte celular. La determinación de NSE se utiliza desde hace años para el diagnóstico, control de la respuesta al tratamiento y detección de recidivas en pacientes con carcinoma pulmonar microcítico y neuroblastoma⁵².

La sensibilidad de la NSE en los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos es baja (32 %-47 %) ^{15,19,25,52}, sin diferencias entre tumores carcinoides (42 %-47 %) ^{15,52} y pancreáticos (37 %-45 %) ^{15,52}. En algunas series su especificidad es muy elevada (100 %) ^{19,25}. Si bien los pacientes con tumores diseminados presentan valores más elevados, aún no existe una clara demostración de la relación entre los niveles de NSE y el pronóstico de la enfermedad. Es más útil en tumores pobremente diferenciados, en los que CgA muestra menor sensibilidad²⁹. En la práctica clínica habitual no suele emplearse de forma rutinaria para el diagnóstico y seguimiento de tumores endocrinos gastroenteropancreáticos.

1.4 Polipéptido pancreático

Un porcentaje mínimo de pacientes con tumores carcinoides (13 %) ¹⁴ y algo mayor (45 %-58 %) ^{32,53} de pacientes con tumores endocrinos pancreáticos (especialmente no funcionantes) presentan niveles elevados de polipéptido pancreático (PP). En un estudio, la determinación combinada de PP y CgA presentó claras ventajas respecto a la determinación aislada de CgA, con una importante mejoría de la sensibilidad, de forma particularmente notable en los tumores pancreáticos (94 % frente a 74 %) ³² por lo que su uso en este contexto parece justificado. En pacientes con MEN 1 se ha descrito la utilidad de la determinación de polipéptido pancreático tras un test de comida estándar⁵⁴, pero el uso de esta prueba no se ha generalizado.

1.5 Subunidad alfa

Aproximadamente en el 30 %-40 % de los pacientes con tumores carcinoides ^{15,52} y en el 25 % de los pacientes con tumores endocrinos del páncreas ^{15,52,55} se objetivan niveles elevados de la subunidad alfa de las hormonas glucoproteicas (sub α). Estos pacientes presentan con frecuencia (80%) otros marcadores tumorales elevados (CgA) ¹⁵, por lo que la determinación de sub α no suele ser útil para el diagnóstico. Algunos grupos han observado que los niveles de sub α se encuentran elevados más frecuentemente en los tumores con diseminación metastásica.

1.6 Otros

Aproximadamente entre el 10 % y el 15 % de los tumores carcinoides (especialmente los de intestino anterior)^{52,55} y el 20 % de los tumores pancreáticos^{52,55} presentan niveles plasmáticos elevados de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) en algunas series. Esta circunstancia ocurre con mayor frecuencia en los tumores con diseminación metastásica.

Un pequeño porcentaje de pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos presenta concentraciones elevadas de antígeno carcinoembrionario (CEA). Se ha descrito una sensibilidad de 15 % y una especificidad de 90 %^{19,25}. Su determinación no parece muy útil en la práctica clínica.

De forma ocasional, algunos pacientes con tumores endocrinos pancreáticos, carcinoides o carcinoma pulmonar de células pequeñas pueden presentar niveles elevados de calcitonina^{10,12}.

Asimismo, se ha descrito la presencia de niveles elevados de adrenomedulina en un porcentaje importante de pacientes con tumores carcinoides y endocrinos del páncreas, y la existencia de correlación entre estos niveles y la progresión tumoral^{56,57}.

2. Marcadores tumorales específicos

2.1 Tumores endocrinos gastrointestinales

Aunque los tumores carcinoides de intestino medio secretan frecuentemente serotonina (5HTP) y ésta puede emplearse como marcador de la enfermedad, no es fácil medir sus niveles en plasma de forma fiable por la interferencia de la serotonina plaquetaria⁵⁸. Tradicionalmente, su producto de degradación, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) ha sido determinado en orina de 24 horas para el diagnóstico. Se recomienda la realización de al menos dos determinaciones en días consecutivos¹². Deben evitarse alimentos ricos en serotonina (plátanos, nueces, piña, tomate, kiwi, aguacate, ciruelas, etc.) que pueden elevar los niveles de 5-HIAA. Los metabolitos de ciertos fármacos también pueden ocasionar resultados falsos positivos: guaifenesina, paracetamol, salicilatos, levodopa, etc. El tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) impide la transformación de la serotonina en 5-HIAA, disminuyendo la sensibilidad de la prueba, por lo que estos deben suspenderse al menos 48 horas antes de la determinación (ver Tabla 3).

La sensibilidad del 5-HIAA urinario para el diagnóstico de los tumores carcinoides es inferior a la de la CgA (76% en tumores de intestino medio, 31 % en tumores de intestino anterior, prácticamente inútil en tumores de intestino posterior)^{17,52}; sin embargo, su especificidad es claramente superior y llega en algunas series al 100 % (ver Tabla 1). En pacientes con tumores carcinoides de intestino medio, los niveles de 5-HIAA urinario guardan relación con el volumen tumoral y el pronóstico de la enfermedad⁵⁹. En un estudio se ha observado una supervivencia media inferior a un año en aquellos pacientes con niveles mayores de 300 μ mol/día¹⁷. No obstante su importancia pronóstica parece inferior a la de CgA²⁸. Ha sido descrito un método de determinación de 5-HIAA en plasma, cuya sensibilidad y especificidad parecen ser similares a las de la determinación urinaria^{60,61} sin embargo su uso no se ha extendido en la práctica clínica habitual

Un estudio ha demostrado que la determinación de otros péptidos como la neuroquinina A (NKA) tiene una elevada sensibilidad (81 % en pacientes con tumores metastásicos de intestino medio), comparable a la de la CgA, y una importante información pronóstica (la supervivencia a 5 años de los pacientes con niveles de NKA > 50 ng/l fue del 18 %, frente al 70 % en los pacientes con valores inferiores a esa cifra)⁶². Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados de forma consistente por otros grupos.

La determinación de propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) es útil para el diagnóstico de cardiopatía carcinoide en pacientes con tumores de intestino medio y la presencia de concentraciones elevadas del mismo se asocia a una menor supervivencia^{24,63}.

Los pacientes con tumores carcinoides de intestino anterior (fundamentalmente carcinoides bronquiales) no suelen producir 5-HTP; sin embargo, en ocasiones, presentan un síndrome carcinoide atípico como consecuencia de la secreción de histamina por el tumor. En estos casos, la determinación de histamina y sus metabolitos en orina de 24 horas puede ser útil para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad¹². La determinación del propéptido liberador de gastrina (proGRP) es útil en pacientes con metástasis de tumor neuroendocrino bien diferenciado de primario desconocido, ya que la presencia de niveles elevados orienta a origen bronquial con una elevada especi-

ficidad y sus niveles se asocian a un peor pronóstico⁶⁴. Es más sensible que CgA en tumores pobremente diferenciados de esta localización²⁹.

La secreción de 5-HTP por tumores carcinoides de intestino posterior es un hecho excepcional. En estos tumores, los marcadores generales como CgA suelen ser de utilidad. Asimismo se han descrito niveles elevados de péptido YY y glicentina en algunos casos, que pueden ser utilizados como marcadores más específicos¹². Sin embargo, su determinación no suele estar disponible en la mayoría de los centros.

2.2 Tumores endocrinos pancreáticos

La determinación de las hormonas pancreáticas específicas es probablemente el método más sensible y específico para el diagnóstico de insulinomas, gastrinomas, VIPomas...¹² Sin embargo, con frecuencia éstas se encuentran sólo ligeramente elevadas, por lo que son necesarias pruebas dinámicas y tests de estímulo. El ayuno prolongado sigue siendo la prueba de elección para el diagnóstico de los insulinomas. La determinación de β -hidroxibutirato durante el test de ayuno ha sido defendida como una prueba con un alto valor predictivo negativo que podría hacer innecesario prolongar el ayuno hasta 72 horas en algunos casos. La determinación de gastrina debe de acompañarse de la medición del pH gástrico, siempre que sus niveles sean elevados, para evitar posibles falsos positivos (gastritis crónica atrófica). Se recomienda suspender el tratamiento con IBPs y anti-H2 al menos 14 y 3 días antes, respectivamente. En el caso de que los niveles de gastrina basal no sean concluyentes, el estímulo con secretina ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad (95 % y 95 %). Cerca de un 30 % de los pacientes con gastrinoma que no responden al estímulo con secretina sí lo hacen a un estímulo con calcio, si bien ésta es una prueba menos sensible y específica que aquella. Una vez realizado el diagnóstico, la determinación de todos los péptidos pancreáticos disponibles es útil, puesto que aporta información pronóstica (los tumores que secretan dos o más hormonas, excluyendo la CgA y el PP se asocian a una menor supervivencia) y permite utilizar más parámetros en el seguimiento.

Perspectivas futuras

1. Detección de marcadores mediante estudios de expresión génica

El análisis de expresión génica de tumores endocrinos bien diferenciados, ha proporcionado diversos biomarcadores potenciales, la mayoría entre los cuales se encuentran aún en investigación. La elevada expresión relativa del antígeno paraneoplásico Ma2 (PNMa2) en tumores endocrinos de intestino medio y sus metástasis, en comparación con la mucosa ileal normal ha llevado a su estudio como marcador diagnóstico y pronóstico en este tipo de tumores. En la única publicación disponible, la determinación en suero de autoanticuerpos contra PNM2 mostró una sensibilidad razonable (cerca del 50 %) y una especificidad muy elevada (98 %) para el diagnóstico de tumores endocrinos de intestino delgado y carcinoides bronquiales⁶⁵. Sus niveles no guardan relación con el volumen tumoral y su determinación parece superior a la de cromogranina A para el diagnóstico de enfermedad localizada y recidiva en fases precoces, sin embargo, estos resultados no han sido reproducidos en series más amplias de pacientes⁶⁵. De igual modo, estudios de expresión han permitido el descubrimiento del receptor olfatorio 51E1 como marcador tisular mediante inmunohistoquímica en tumores endocrinos de intestino medio y bronquiales⁶⁶ sin embargo aún no se ha evaluado su potencial como marcador de diagnóstico bioquímico.

2. Detección de marcadores mediante estudios de proteómica

Hasta la fecha apenas se han realizado estudios de análisis proteómico de sangre de pacientes con tumores neuroendocrinos para la detección de potenciales marcadores bioquímicos. Un estudio reciente con este planteamiento, ha encontrado niveles circulantes elevados de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF1), interleucina 1 alfa (IL-1 α), proteína mastermind-like tipo 3 (MAML3) y la proteína de unión a SH3KBP1 (SHKBP1) en pacientes con tumores endocrinos bien diferenciados de intestino medio sin embargo dichos marcadores aún no han sido validados⁶⁷.

3. Detección de células tumorales circulantes

La detección de células tumorales circulantes (CTCs) es una estrategia atractiva para el seguimiento de los pacientes con tumores neuroendocrinos, que permitiría, además, el estudio secuencial de las alteraciones moleculares producidas a lo largo del seguimiento. Un estudio publicado recientemente, ha conseguido aislar células tumorales circulantes en el 49 % de 176 pacientes con tumores neuroendocrinos metastásicos⁶⁸. En este estudio, la presencia de CTCs permitió definir un subgrupo de pacientes con un peor pronóstico (en términos de supervivencia libre

de progresión y supervivencia global) incluso después de ajustar por otros factores pronósticos conocidos (grado, CgA, edad, carga tumoral)⁶⁸.

4. Detección de ácidos nucleicos libres circulantes

La detección de ácidos nucleicos libres circulantes no ha sido explorada en tumores neuroendocrinos gastrointestinales y pancreáticos. El descubrimiento reciente, a través de estudios de secuenciación exómica de los principales genes y vías alterados en tumores endocrinos pancreáticos, abre la posibilidad de la detección y cuantificación de ADN tumoral libre circulante como marcador durante el seguimiento, con probable significado pronóstico⁶⁹. Asimismo, la cuantificación de los niveles circulantes de ARN mensajero para CgA podría ser útil en ciertos contextos, permitiendo superar algunas de las limitaciones de los métodos actuales de determinación del péptido, si bien hasta la fecha sólo se ha empleado en muestras de citología obtenidas mediante el aspirado de ganglios linfáticos⁷⁰. Por último, sobre la base de los estudios de perfil de expresión de microRNAs en tumores neuroendocrinos, se podrían seleccionar posibles candidatos para la determinación de sus niveles circulantes, que podrían contribuir a una mejoría en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes⁷¹.

Conclusiones

En las últimas décadas, el número de marcadores bioquímicos disponibles con utilidad diagnóstica y pronóstica en tumores neuroendocrinos ha aumentado de forma relevante. De entre todos ellos, sin duda CgA es el mejor marcador diagnóstico en pacientes con tumores endocrinos de intestino medio y en tumores endocrinos pancreáticos no funcionantes. Asimismo, sus niveles muestran asociación con el volumen tumoral, la presencia de síntomas, una peor calidad de vida, una menor supervivencia y su determinación es útil durante el seguimiento para el diagnóstico de progresión y recidiva tumorales. Sin embargo, no está exenta de múltiples limitaciones, entre las que destacan especialmente las metodológicas (variabilidad inter e intraindividual, diferencias entre métodos), un elevado porcentaje de falsos positivos en la práctica clínica real y su escasa utilidad para el diagnóstico en el contexto de screening o en estadios localizados. La selección del marcador ideal para el diagnóstico y seguimiento en cada caso, debe hacerse en función de la localización del tumor y del grado tumoral, y, en ocasiones deben explorarse varios hasta determinar el que parezca más útil en cada paciente. A pesar de estos avances en la disponibilidad de marcadores bioquímicos, y de la mejoría en el diagnóstico por imagen que ha llevado a la detección de algunos tumores de forma incidental, en un porcentaje elevado de casos, el diagnóstico se sigue produciendo de forma tardía, en presencia de enfermedad metastásica.

Tabla 1

Comparación de la sensibilidad de CgA con otros marcadores en el diagnóstico de tumores endocrinos gastrointestinales

Marcador	Intestino anterior (bronquiales) (%)	Intestino anterior (gástricos) (%)	Intestino medio (yeyuno e íleon) (%)	Intestino posterior (colon y recto) (%)
CgA	75	90-100	87	¿80-100?
CgB	86	–	67	–
5HIAA	48	8	76	0
N-MIAA	29	57	–	–
NSE	< 10, en bien diferenciados	–	31-47	–
HCG α	–	–	39	¿80-100?
Npéptido K	9	–	46	25
NKA	–	–	81	–
PP	–	–	13-25	25
CEA	5-10	–	15	< 10
SST	0	0	0	35
PYY	0	0	0	30

5HIAA: ácido 5-hidroxiindolacético urinario; CEA: antígeno carcinoembrionario; CgA: cromogranina A; CgB: cromogranina B; HCG α : subunidad alfa de la gonadotropina coriónica humana; NKA: neurokinina A; N-MIAA: ácido telemetilimidazolacético; Npéptido K: neuropéptido K; NSE: enolasa neuronal específica; PP: polipéptido pancreático; PYY: péptido YY; SST: somatostatina. Modificado de²⁰.

Tabla 2

Comparación de la sensibilidad de CgA con otros marcadores en el diagnóstico de tumores endocrinos pancreáticos

Marcador	No Funcionantes (%)	Funcionantes	
		Gastrinoma (%)	Insulinoma (%)
CgA	69-84	100	10
CgB	71	-	-
PP	58-45	45	
CgA + PP	96	94	
NSE	31	44	38
HCG α	23-40	33	0
HCG β	20	-	-
Gastrina	-	> 95	-

CgA: cromogranina A; CgB: cromogranina B; HCG α : subunidad alfa de la gonadotropina coriónica humana; HCG β : subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana; NSE: enolasa neuronal específica; PP: polipéptido pancreático. Modificado de²⁰.

Tabla 3

Actores que influyen en la determinación de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina de 24 horas

Factores que producen resultados falsos positivos	Factores que producen resultados falsos negativos
<p>Alimentos Aguacate, berenjena, café, chocolate, kiwi, plátano, piña, ciruelas, nueces, té, tomate, etc.</p> <p>Fármacos fluorouracilo, guaifenesina, levodopa, melfalán, metanfetamina, paracetamol salicilatos, etc.</p>	<p>Fármacos Análogos de somatostatina, Clorpromacina, Corticotropina, Fenotiacina, Heparina, IMAO, Imipramina, Isoniazida, Metildopa</p>

IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa. Modificado de¹².

Bibliografía

01. Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, Go VL, Warner R, Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2009; 38: 876-89.
02. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocrine-related cancer* 2011; 18 Suppl 1: S17-25.
03. Deftos L. Chromogranin A, its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker. *Endocrine Reviews* 1991; 12: 181-7.
04. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *The New England journal of medicine* 2003; 348: 1134-49.
05. Diaz Perez JA, Curras Freixes M. Chromogranin A and neuroendocrine tumors. *Endocrinología y nutrición : organo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición* 2012.
06. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Bouillon R, Lamberts SW. Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumours. *European journal of clinical investigation* 1998; 28: 431-40.
07. Corti A. Chromogranin A and the tumor microenvironment. *Cellular and molecular neurobiology* 2010; 30: 1163-70.
08. Corti A, Ferrero E. Chromogranin A and the endothelial barrier function. *Current medicinal chemistry* 2012; 19: 4051-8.
09. Dondossola E, Crippa L, Colombo B, Ferrero E, Corti A. Chromogranin A regulates tumor self-seeding and dissemination. *Cancer research* 2012; 72: 449-59.
10. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1: 33-8.

11. Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, Pavel M, Svejda B, Modlin IM. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2011; 40: 111-34, viii.
12. Öberg K. Diagnostic Pathways. In: Caplin MKL, ed. *Handbook of Neuroendocrine Tumours: their current and future management*. Bristol, UK: BioScientifica; 2006: 101-19.
13. Oberg K. Carcinoid tumors: molecular genetics, tumor biology, and update of diagnosis and treatment. *Current opinion in oncology* 2002; 14: 38-45.
14. Calhoun K, Toth-Fejel S, Cheek J, Pommier R. Serum peptide profiles in patients with carcinoid tumors. *American journal of surgery* 2003; 186: 28-31.
15. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, *et al.* Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997; 82: 2622-8.
16. Stridsberg M, Oberg K, Li Q, Engstrom U, Lundqvist G. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *The Journal of endocrinology* 1995; 144: 49-59.
17. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, *et al.* Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 1997; 8: 685-90.
18. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P, *et al.* Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2001; 13: 55-8.
19. Seregini E, Ferrari L, Bajetta E, Martinetti A, Bombardieri E. Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2001; 12 Suppl 2: S69-72.
20. Aller J, Domínguez R, Estrella A, Estrada J. Role of cromogranin A in the diagnosis and follow-up of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion* 2008; 55: 9-23.
21. Singh S, Law C. Chromogranin A: a sensitive biomarker for the detection and post-treatment monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Expert review of gastroenterology & hepatology* 2012; 6: 313-34.
22. Stridsberg M, Eriksson B, Oberg K, Janson ET. A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. *The Journal of endocrinology* 2003; 177: 337-41.
23. Kolby L, Bernhardt P, Sward C, *et al.* Chromogranin A as a determinant of midgut carcinoid tumour volume. *Regulatory peptides* 2004; 120: 269-73.
24. Zuetenhorst JM, Korse CM, Bonfrer JM, Bakker RH, Taal BG. Role of natriuretic peptides in the diagnosis and treatment of patients with carcinoid heart disease. *British journal of cancer* 2004; 90: 2073-9.
25. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, *et al.* Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999; 86: 858-65.
26. Welin S, Stridsberg M, Cunningham J, *et al.* Elevated plasma chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 89: 302-7.
27. Stokkel MP, Rietbergen DD, Korse CM, Taal BG. Somatostatin receptor scintigraphy and chromogranin A assay in staging and follow-up of patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. *Nuclear medicine communications* 2011; 32: 731-7.
28. Korse CM, Bonfrer JM, Aaronson NK, Hart AA, Taal BG. Chromogranin A as an alternative to 5-hydroxyindoleacetic acid in the evaluation of symptoms during treatment of patients with neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 89: 296-301.

29. Korse CM, Taal BG, Vincent A, *et al.* Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *European journal of cancer* 2012; 48: 662-71.
30. Granberg D, Eriksson B, Wilander E, *et al.* Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2001; 12: 1383-91.
31. Stabile BE, Howard TJ, Passaro E, Jr., O'Connor DT. Source of plasma chromogranin A elevation in gastrinoma patients. *Archives of surgery* 1990; 125: 451-3.
32. Panzuto F, Severi C, Cannizzaro R, *et al.* Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *Journal of endocrinological investigation* 2004; 27: 6-11.
33. Yao JC, Pavel M, Phan AT, *et al.* Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011; 96: 3741-9.
34. Giovanella L. Serum chromogranin-A assay in differential diagnosis of incidentally discovered adrenal masses. *Anticancer research* 2005; 25: 1547-50.
35. Grossman A, Pacak K, Sawka A, *et al.* Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus? *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006; 1073: 332-47.
36. Granberg D, Stridsberg M, Seensalu R, *et al.* Plasma chromogranin A in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999; 84: 2712-7.
37. Peracchi M, Conte D, Gebbia C, *et al.* Plasma chromogranin A in patients with sporadic gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors or multiple endocrine neoplasia type 1. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2003; 148: 39-43.
38. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, *et al.* Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97: 2990-3011.
39. Drivsholm L, Paloheimo LI, Osterlind K. Chromogranin A, a significant prognostic factor in small cell lung cancer. *British journal of cancer* 1999; 81: 667-71.
40. Hsiao RJ, Mezger MS, O'Connor DT. Chromogranin A in uremia: progressive retention of immunoreactive fragments. *Kidney international* 1990; 37: 955-64.
41. Peracchi M, Gebbia C, Basilisco G, *et al.* Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2005; 152: 443-8.
42. Mosli HH, Dennis A, Kocha W, Asher LJ, Van Uum SH. Effect of short-term proton pump inhibitor treatment and its discontinuation on chromogranin A in healthy subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97: E1731-5.
43. Raines D, Chester M, Diebold AE, *et al.* A prospective evaluation of the effect of chronic proton pump inhibitor use on plasma biomarker levels in humans. *Pancreas* 2012; 41: 508-11.
44. Korse CM, Muller M, Taal BG. Discontinuation of proton pump inhibitors during assessment of chromogranin A levels in patients with neuroendocrine tumours. *British journal of cancer* 2011; 105: 1173-5.
45. Giovanella L, Ceriani L. Spurious increase in serum chromogranin A: the role of heterophilic antibodies. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 2010; 48: 1497-9.
46. Stridsberg M, Eriksson B, Oberg K, Janson ET. A panel of 11 region-specific radioimmunoassays for measurements of human chromogranin A. *Regulatory peptides* 2004; 117: 219-27.
47. Molina R, Alvarez E, Aniel-Quiroga A, *et al.* Evaluation of chromogranin A determined by three different procedures in patients with benign diseases, neuroendocrine tumors and other malignancies. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 2011; 32: 13-22.

48. Ramachandran R, Bech P, Murphy KG, *et al.* Improved diagnostic accuracy for neuroendocrine neoplasms using two chromogranin A assays. *Clinical endocrinology* 2012; 76: 831-6.
49. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Serum pancreastatin: the long sought universal, sensitive, specific tumor marker for neuroendocrine tumors? *Pancreas* 2012; 41: 505-7.
50. Braga F, Ferraro S, Mozzi R, Dolci A, Panteghini M. Biological variation of neuroendocrine tumor markers chromogranin A and neuron-specific enolase. *Clinical biochemistry* 2013; 46: 148-51.
51. Jakobsen AM, Ahlman H, Kolby L, Abrahamsson J, Fischer-Colbrie R, Nilsson O. NESP55, a novel chromogranin-like peptide, is expressed in endocrine tumours of the pancreas and adrenal medulla but not in ileal carcinoids. *British journal of cancer* 2003; 88: 1746-54.
52. Baudin E, Bidart JM, Rougier P, *et al.* Screening for multiple endocrine neoplasia type 1 and hormonal production in apparently sporadic neuroendocrine tumors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999; 84: 69-75.
53. Eriksson B, Oberg K, Skogseid B. Neuroendocrine pancreatic tumors. Clinical findings in a prospective study of 84 patients. *Acta oncologica* 1989; 28: 373-7.
54. Öberg K, Stridsberg M. Neuroendocrine tumours. In: EP D, HA F, H L, eds. *Tumour markers*. Washington DC: AACCC Press; 2002: 339-49.
55. Grossmann M, Trautmann ME, Poertl S, *et al.* Alpha-subunit and human chorionic gonadotropin-beta immunoreactivity in patients with malignant endocrine gastroenteropancreatic tumours. *European journal of clinical investigation* 1994; 24: 131-6.
56. Cotesta D, Caliumi C, Alo P, *et al.* High plasma levels of human chromogranin A and adrenomedullin in patients with pheochromocytoma. *Tumori* 2005; 91: 53-8.
57. Pavel ME, Hoppe S, Papadopoulos T, *et al.* Adrenomedullin is a novel marker of tumor progression in neuroendocrine carcinomas. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2006; 38: 112-8.
58. Zeinali F, Fossmark R, Hauso O, Wiseth R, Hjertner O, Waldum HL. Serotonin in blood: Assessment of its origin by concomitant determination of beta-thromboglobulin (platelets) and chromogranin A (enterochromaffin cells). *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 2013; 73: 148-53.
59. Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Journal of surgical oncology* 2005; 89: 151-60.
60. Miller AG, Brown H, Degg T, Allen K, Keevil BG. Measurement of plasma 5-hydroxyindole acetic acid by liquid chromatography tandem mass spectrometry--comparison with HPLC methodology. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* 2010; 878: 695-9.
61. Degg TJ, Allen KR, Barth JH. Measurement of plasma 5-hydroxyindoleacetic acid in carcinoid disease: an alternative to 24-h urine collections? *Annals of clinical biochemistry* 2000; 37 (Pt 5): 724-6.
62. Turner GB, Johnston BT, McCance DR, *et al.* Circulating markers of prognosis and response to treatment in patients with midgut carcinoid tumours. *Gut* 2006; 55: 1586-91.
63. Korse CM, Taal BG, de Groot CA, Bakker RH, Bonfrer JM. Chromogranin-A and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an excellent pair of biomarkers for diagnostics in patients with neuroendocrine tumor. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27: 4293-9.
64. Korse CM, Taal BG, Bonfrer JM, Vincent A, van Velthuysen ML, Baas P. An elevated progastrin-releasing peptide level in patients with well-differentiated neuroendocrine tumours indicates a primary tumour in the lung and predicts a shorter survival. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2011; 22: 2625-30.
65. Cui T, Hurtig M, Elgue G, *et al.* Paraneoplastic antigen Ma2 autoantibodies as specific blood biomarkers for detection of early recurrence of small intestine neuroendocrine tumors. *PloS one* 2010; 5: e16010.

66. Cui T, Tsolakis AV, Li SC, *et al.* Olfactory receptor 51E1 protein as a potential novel tissue biomarker for small intestine neuroendocrine carcinomas. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2013; 168: 253-61.
67. Darmanis S, Cui T, Li SC, *et al.* Affinity proteomic plasma analysis of human well-differentiated small intestine neuroendocrine tumors. Abstract. ENETS 10th anual conference, Barcelona. 2013.
68. Khan MS, Kirkwood A, Tsigani T, *et al.* Circulating tumor cells as prognostic markers in neuroendocrine tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31: 365-72.
69. Jiao Y, Shi C, Edil BH, *et al.* DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011; 331: 1199-203.
70. Lawrence B, Kenney B, Svejda B, *et al.* Comparison of PCR-based detection of chromogranin A mRNA with traditional histological lymph node staging of small intestinal neuroendocrine neoplasia. *BMC research notes* 2012; 5: 318.
71. Li SC, Essaghir A, Martijn C, *et al.* Global microRNA profiling of well-differentiated small intestinal neuroendocrine tumors. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2013.

2.3

Diagnóstico radiológico

Dra. Blanca Vargas

Los estudios de imagen van encaminados a localizar y determinar la extensión de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE GEP) para su manejo adecuado. Mediante dichas exploraciones se pretende valorar si es posible realizar una resección quirúrgica curativa o bien una cirugía citorreductiva y durante el seguimiento controlar los efectos del tratamiento antitumoral. Desde el punto de vista radiológico pueden utilizarse distintas técnicas como la Ecografía transabdominal (US) y endoscópica (USE), Tomografía Computarizada (TC), Resonancia Magnética (RM) y angiografía. Todas las exploraciones tienen sus ventajas y limitaciones y, en ocasiones, pueden ser necesarios varios métodos de imagen para detectar pequeños tumores diagnosticados bioquímicamente. El tumor primario no se localiza en un porcentaje de los TNE GEP mediante técnicas radiológicas convencionales (US, TC, RM). Existe una amplia variabilidad según las series en cuanto a la sensibilidad y especificidad de las técnicas radiológicas en el diagnóstico de estos tumores. Todas las modalidades pueden perder lesiones metastásicas pequeñas (< 0,5 cm), infraestimando la extensión tumoral. Una limitación importante de las técnicas de imagen es que proporcionan poca información pronóstica¹.

En endoscopia los TNE gastrointestinales generalmente aparecen como lesiones subepiteliales ya que las células enteroendocrinas de las que derivan tienen una localización profunda en la capa mucosa de la pared gastrointestinal².

El tránsito intestinal convencional raramente detecta tumoraciones de tamaño inferior a 2 cm. La lesión puede verse como un defecto intraluminal o una masa intramural solitaria o múltiple (esta última hasta en el 30 % de los casos), redondeada, bien definida, que puede mostrar un cráter relleno de bario en su superficie con morfología en «diana» secundaria a ulceración. Cuando el tumor crece y se extiende a través de la capa muscular, puede existir engrosamiento mural y de los pliegues mucosos. La reacción mesentérica desmoplásica puede dar lugar a angulación, retracción y fijación de las asas infiltradas. También pueden identificarse signos de isquemia por el englobamiento de vasos secundario a fibrosis mesentérica extensa.

La US transabdominal es con frecuencia la primera modalidad utilizada, pero tiene una baja sensibilidad con una tasa de detección menor del 70 %. Se utiliza fundamentalmente para descartar metástasis hepáticas y como guía para biopsia percutánea, e infrecuentemente para identificar el tumor principal o su diseminación local. En US los TNE pancreáticos (TNEP) aparecen como masas hipoeoicas rodeadas por un halo hipereicoico. La USE es mucho más sensible para el diagnóstico de los TNEP, que para los extrapancreáticos como los duodenales con una especificidad del 95 % y una sensibilidad próxima al 100%, sin embargo la técnica es invasiva, requiere experiencia del operador, y está poco disponible. Las lesiones más distales del cuerpo o en la cola pueden no identificarse. Los TNEP aparecen como masas hipoeoicas homogéneas en USE. La US intraoperatoria combinada con la palpación por el cirujano, es muy efectiva para identificar pequeños tumores pancreáticos³.

La US con contraste (CEUS) mejora la capacidad diagnóstica especialmente en el hígado y páncreas. El estudio dinámico facilita evaluar los patrones de realce del tumor en fases arterial, venosa y tardía. También permite observar dinámicamente los tumores en los que el realce tumoral es de flujo muy rápido, y detectar metástasis hepáticas hipervasculares no observadas en la US basal⁴. En un estudio reciente la CEUS ha mostrado una seguridad diagnóstica del 73,8 %, estadísticamente significativa para diferenciar tumores pancreáticos exocrinos de tumores neuroendocrinos debido al patrón de hiperrealce en estos últimos⁵.

La TC es la modalidad diagnóstica que se utiliza más frecuentemente para localizar los TNE así como para su estadificación. La sensibilidad de la TC para detectar pequeñas tumoraciones pancreáticas es del 70-80 %, aunque se reduce para tumores de < 1 cm³. Los equipos de TC actuales son helicoidales multidetector prácticamente en todas las instituciones y las exploraciones deben realizarse con imágenes reconstruidas como mínimo a ≤ 3 mm y óptimamente a ≤ 1 mm, con las que posteriormente pueden realizarse reconstrucciones en múltiples planos, así como reconstrucciones vasculares⁶.

La TC puede ser útil para distinguir entre masas epiteliales como el adenocarcinoma y subepiteliales o submucosas. En TC el adenocarcinoma gastrointestinal produce un engrosamiento focal, excéntrico y asimétrico de la pared con destrucción o irregularidad de la mucosa, así como un realce hipo, hiper o mixto comparado con el de la pared gastrointestinal adyacente. Las masas subepiteliales por el contrario muestran una superficie lisa con crecimiento intra o extraluminal, la capa mucosa suele estar intacta con excepción de posibles áreas focales de ulceración. En ocasiones, la distinción con TC entre ambos tipos de tumores puede ser difícil, y entonces puede ser de utilidad la USE si resultan accesibles a la técnica².

Para localizar los tumores del tracto gastrointestinal con TC es importante una adecuada distensión luminal y administrar contraste intravenoso. Para distender el estómago puede administrarse agua, o bien agua y gas mediante polvos efervescentes. La distensión de las asas intestinales puede realizarse mediante TC-enterografía o TC-enteroclis. En la primera el contraste oral se ingiere, y en la segunda se administra mediante sonda naso-enteral propulsado con bomba⁷. Se prefieren contrastes neutros como el agua o bien el polietilenglicol o el manitol diluidos, que consiguen distender adecuadamente las asas de intestino delgado y colon y permiten detectar mejor las lesiones hipercaptantes. En general, dada la rapidez con que se obtiene el estudio no es necesario utilizar glucagón o buscapina para disminuir el peristaltismo de las asas, que si se requieren en la RM-enterografía.

La TC utiliza radiación ionizante y el estudio requiere varias fases, por lo que la dosis de radiación en cada estudio puede llegar a ser importante, lo que es un factor a considerar especialmente en niños, pacientes jóvenes o mujeres en edad fértil o embarazadas. La TC requiere la administración de contraste intravenoso, que debe de valorarse en pacientes con deterioro de la función renal y en aquellos que han presentado previamente reacciones alérgicas al contraste. El contraste intravenoso que se utiliza es yodado, idealmente no-iónico, iso- o hipo-osmolar a una concentración de 300-350 mg/ml y a una dosis de 1,5-2 ml/kg de peso hasta un máximo de 150 cc. El contraste se inyecta mediante bomba a una velocidad de 3-5 cc/sg y se prefiere el uso de bomba dual con la que se inyectan 40 cc de suero a continuación del contraste, que asegura una utilización de todo el contraste circulante para el estudio diagnóstico⁶.

La metodología de realización de la exploración depende del contexto clínico del paciente y de los protocolos de las instituciones. En los estudios para localización de la tumoración todos coinciden en la conveniencia de llevar a cabo dos fases vasculares tras el contraste: una más precoz en fase arterial que puede realizarse con retraso de tiempo prefijado (a los 25 sg) o mediante un sistema de detección de la embolada de contraste en aorta. Esta primera fase también puede realizarse en fase arterial tardía a los 35 segundos, lo que puede favorecer la captación del contraste tanto de las lesiones hipervasculares hepáticas como de las tumoraciones primarias. La segunda fase es portal y se realiza entre los 60 y 80 segundos tras el inicio de la inyección de contraste. La realización de una TC basal previa a la administración del contraste intravenoso se ha sugerido para detectar metástasis hepáticas no hipervasculares o en el seno de un hígado esteatósico, así como para caracterizar posibles incidentalomas adrenales⁶, sin embargo la adición de esta fase no se incluye sistemáticamente en todos los estudios^{8,9,10}. Debe incluirse TC del tórax cuando se realice el estudio de extensión tumoral. En los síndromes de neoplasia endocrina múltiple debe también realizarse TC del cuello.

Para la detección de TNE pancreáticos se ha descrito una sensibilidad de la TC del 73 % (con un rango amplio de 39-94 %) y especificidad del 96 %. En la detección de metástasis hepáticas de TNEs la TC ha mostrado una sensibilidad del 82 % y especificidad del 96 %⁶.

Pese a lo referido previamente, un estudio reciente comparando la detección de metástasis hepáticas de TNE con distintas técnicas de imagen preoperatorias (US, US con contraste, TC multifásica, RM) y US intraoperatoria, con el número de lesiones observadas en el espécimen resecado, ha mostrado una seguridad diagnóstica inferior al 50 % para todas las técnicas preoperatorias, siendo la RM la que mostró una seguridad diagnóstica mayor (49 %). La US intraoperatoria tuvo una seguridad diagnóstica del 52 %, aunque debe de destacarse que un importante porcentaje de las metástasis no detectadas eran milimétricas¹¹. Otro estudio comparando la seguridad diagnóstica de la TC multifásica con la RM con contraste hepato-específico (MnDPDP, contraste actualmente no disponible en España) mostró una sensibilidad inferior al 50 % para la TC multifásica comparada con la RM con dicho contraste que fue del 92 %¹².

Actualmente la RM se utiliza más como un examen focalizado en un área concreta (por ejemplo, para detectar metástasis hepáticas) y como herramienta para aclarar dudas en caso de hallazgos negativos o contradictorios con otras técnicas de imagen. La RM es especialmente útil para pacientes con alergia a contrastes yodados, o en pacientes jóvenes con riesgo para desarrollar TNE.

La RM ha mostrado una sensibilidad del 93 % para detectar TNE pancreáticos y especificidad del 88 %. En la detección de metástasis hepáticas de TNEs la RM ha mostrado un porcentaje de detección del 82 %⁶. Los TNE muestran una discreta hiposeñal en T1 e hiperseñal en T2 respecto al tejido pancreático normal. Raramente pueden tener un alto contenido en colágeno con hiposeñal en T2. Los tumores realzan tras la administración de contraste. El protocolo óptimo para maximizar la detección debe incluir secuencias con supresión grasa y estudios dinámicos con contraste en fases arterial, portal y de equilibrio³. El gadolinio intracelular Gd-EOB-DTPA (Primovist) tiene una función dual, ya que puede utilizarse como un gadolinio extracelular para el estudio dinámico del hígado, además es captado acumulándose en los hepatocitos durante un periodo que se inicia 20 minutos tras la inyección y persiste al menos durante 120 minutos y permite delimitar el parénquima sano de las lesiones hepáticas metastásicas incrementando la seguridad diagnóstica⁶. La eliminación de este contraste es en igual proporción por las vías biliar y renal permitiendo la valoración de ambas en la fase excretora.

Las secuencias de difusión (DWI) en RM tienen un papel cada vez mayor en la identificación y caracterización de tumores. La DWI detecta el movimiento aleatorio de las moléculas de agua en los tejidos y proporciona un mapa representativo del valor del coeficiente de difusión aparente (ADC). Recientemente se han utilizado los mapas ADC para predecir el grado de diferenciación y el pronóstico en una variedad de neoplasias. Se ha descrito una correlación inversa entre los valores de ADC y la celularidad tumoral. Una explicación potencial de este efecto es que el incremento de celularidad produce una disminución del espacio extracelular, y por tanto disminuye la difusión del agua. Un estudio reciente ha mostrado que los carcinomas endocrinos pancreáticos tienen valores de ADC significativamente menores que los tumores endocrinos bien diferenciados¹³. También los tumores con fibrosis densa muestran valores de ADC significativamente menores que aquellos con menor grado de fibrosis¹³. El mismo estudio ha encontrado una correlación entre los valores de ADC y marcadores de proliferación celular como el antígeno Ki-67, lo que podría ayudar a predecir el crecimiento de dichos tumores. Por otra parte se ha comprobado que las imágenes de fusión de dos secuencias: una potenciada en T2 y otra en difusión con alto valor b (por ejemplo secuencia b-1000) aumenta la fiabilidad en la detección de pequeños TNEs que pueden no ser identificables en otras secuencias o que no son hipervasculares¹⁴.

La RM-enterografía y RM-enteroclisia pueden realizarse tras distender las asas intestinales con los contrastes orales neutros descritos para la TC, y se precisa además administrar medicación antiperistáltica para evitar los artefactos por movimiento intestinal (buscapina, glucagón). Los tumores carcinoides intestinales suelen ser iso-intensos al músculo en secuencias T1 e iso- o levemente hiperintensos al músculo en T2¹⁵. La afectación mesentérica o hepática metastásica también se puede poner de manifiesto mediante RM.

Además de estas técnicas diagnósticas, existen otras como la imagen con receptores de Somatostatina o la PET-TC con radiotrazadores específicos, que se comentan en otros capítulos de esta monografía.

Hallazgos específicos según la localización

1. Carcinoides gástricos

Las lesiones de mayor tamaño, igual que otras lesiones submucosas pueden presentar ulceraciones en la superficie identificables tanto en el tránsito intestinal como en TC. En TC el relleno del estómago con contraste neutro (agua) y la realización de la exploración en fases arterial y portal, puede ayudar a detectar mejor las lesiones así como las posibles metástasis hepáticas¹⁸. Los carcinoides tipo I y II son masas de 1-2 cm multifocales, bien definidas, localizadas en el cuerpo y fundus gástrico que pueden verse en el estudio gastroduodenal como pequeños defectos de repleción (**ver Figura 1A**). Suelen realzar marcadamente en los estudios de TC con contraste (**ver Figura 1B**). Para las lesiones de tamaño < 1 cm, la endoscopia y biopsia se consideran suficientes, mientras que las lesiones > 1-2cm deben de estudiarse con USE antes de extirparse. Aunque para las lesiones tipo I no se precisa, TC o RM, si se recomiendan para lesiones tipo II¹⁶. En el diagnóstico diferencial deben de considerarse entidades que producen múltiples masas polipoideas como pólipos hiperplásicos múltiples, o síndromes de poliposis adenomatosa o hamartomatosa múltiple.

En los pacientes con síndrome de Zollinger Ellison (SZE) puede verse un engrosamiento difuso de los pliegues gástricos de contorno multinodular. Pueden existir múltiples erosiones y ulceraciones identificables en los estudios baritados. La hipersecreción gástrica puede impedir una adecuada adherencia del contraste baritado a las paredes gástricas.

Los carcinoides tipo III son masas grandes, solitarias en el cuerpo y fundus gástrico, que pueden estar ulceradas y con frecuencia muestran un realce marcado. Pueden asociar metástasis hepáticas y ganglionares¹⁷. El diagnóstico diferencial radiológico debe hacerse con adenocarcinoma, linfoma y tumores estromales gastrointestinales.

2. Carcinoides duodenales

El 52 % de los carcinoides duodenales se manifiestan como masas polipoideas intraluminales y el 39 % como masas intramurales. Los exámenes baritados pueden mostrar una masa polipoidea, bien definida, redondeada intraluminal, o una masa intramural que puede tener una ulceración focal, las lesiones pueden ser múltiples. En US transabdominal el tumor primario se puede ver como una masa intraluminal, homogénea, hipoecoica, adherida a la pared por una base amplia. La US endoscópica es la técnica de imagen más sensible para detectar el carcinóide duodenal, en ésta el tumor se muestra como una lesión submucosa polipoidea o sesil. También es posible distinguir la invasión tumoral local y la afectación ganglionar vecina al tumor con esta técnica. La TC durante la fase arterial muestra hiperrealce de la tumoración con el contraste, con pérdida del realce en fases tardías. Ese comportamiento tras el contraste puede ser útil para distinguir a estos tumores de otras neoplasias periampulares como el adenocarcinoma, que no presenta hipercaptación de contraste en fase arterial¹⁷. El diagnóstico diferencial para lesiones que se muestran como pólipos solitarios debe incluir hamartoma de glándula de Brunner, heterotopias gástricas y pancreáticas, adenoma, adenocarcinoma, GIST, linfoma y prolapso de neoplasia gástrica. Para pólipos múltiples el diagnóstico diferencial incluye hiperplasia de glándulas de Brunner, hiperplasia linfoide, heterotopia, poliposis y enfermedad metastásica¹⁹.

3. Carcinoides yeyunales e ileales

La mayoría de los carcinoides yeyunales e ileales son tumores de células enterocromafines productores de serotonina y sustancia P. Suelen tener un comportamiento maligno. Muestran igual incidencia en hombres y mujeres con un promedio de edad de 65,4 años. Los pacientes pueden estar asintomáticos. También pueden tener síntomas secundarios al tumor primario: obstrucción del intestino delgado, isquemia o sangrado. Algunos pacientes pueden padecer una historia larga de retortijones abdominales intermitentes, pérdida de peso, cansancio, diarrea, náuseas y vómitos¹⁷.

El tumor primario suele ser pequeño. Por el contrario las metástasis ganglionares, mesentéricas y hepáticas pueden alcanzar gran tamaño, ocultando al tumor primario. Los tumores son más frecuentes en íleon que en yeyuno. Puede haber múltiples tumores en el 30 % de los casos. Pueden manifestarse como nódulos pequeños y firmes en la pared intestinal, o bien protruir como un nódulo polipoideo hacia la luz y hacer de cabeza de invaginación¹⁷.

Los hallazgos en imagen varían con el tamaño de la tumoración, la extensión mesentérica y la presencia o ausencia de metástasis ganglionares o hepáticas. Los carcinoides pequeños nodulares y polipoideos localizados en la mucosa y submucosa de la pared intestinal son difíciles de detectar mediante enteroclinis o en un tránsito intestinal, donde aparecen como nódulos redondeados cuya superficie puede ulcerarse mostrando un pequeño cráter relleno de bario. Esos hallazgos en el tránsito intestinal no son específicos ya que otras lesiones submucosas como el leiomioma, lipoma, metástasis submucosas o linfoma pueden mostrarse como defectos de repleción nodulares, y además lesiones tumorales como el linfoma, el melanoma, metástasis de cáncer de mama, o sarcoma de Kaposi pueden ulcerarse y adoptar una morfología superponible¹⁰. Los tumores carcinoides de pequeño tamaño pueden no ser visibles en la TC o en RM, aunque pueden identificarse como nódulos hipervasculares bien definidos o áreas focales de engrosamiento mural moderadamente hipercaptante con el contraste intravenoso (ver Figura 2)²⁰.

Los carcinoides del intestino delgado pueden producir un doblez o curvatura en la pared intestinal debido a la infiltración y fibrosis, que se ha llamado «signo de la horquilla» (ver Figura 3). En el estudio baritado el segmento afectado del intestino delgado está curvado, rígido y fijo. La TC muestra un engrosamiento y distorsión del asa de intestino delgado, pueden resultar útiles las reconstrucciones en distintos planos para mostrar los hallazgos. Ocasionalmente el engrosamiento mural puede deberse a isquemia²⁰. Además de producir esclerosis elástica vascular, los carcinoides de células enterocromafines pueden invadir y ocluir vasos, lo que puede producir isquemia local, regional o difusa dependiendo de la extensión de la enfermedad. Debe prestarse especial atención al patrón de atenuación mural para signos que sugieran isquemia como es el engrosamiento mural circunferencial de baja atenuación, el «signo de la diana» y el «signo del halo» debidos a edema submucoso secundario a la isquemia¹⁷.

En TC se demuestra la extensión transmural del tumor, la fibrosis acompañante y la desmoplasia de los carcinoides yeyuno-ileales. En muchos de estos casos la extensión transmural del tumor se reconoce como un engrosamiento mural concéntrico y una masa focal tumoral localizada adyacente a la pared de intestino delgado engrosada. La

fibrosis mesentérica acompañante retrae, angula, e incurva el intestino afectado, lo que puede causar obstrucción intestinal parcial o completa en algunos pacientes¹⁷.

En el momento del diagnóstico entre el 58 y el 64 % de los pacientes con carcinoide de intestino delgado tienen extensión ganglionar regional o hepática de la enfermedad. Las metástasis de carcinoide en el mesenterio producen conglomerados adenopáticos que tienen márgenes bien definidos o espiculados. Estas radiaciones espiculadas desde el tumor, no representan infiltración tumoral, sino proliferación fibrótica y reacción desmoplásica en la grasa mesentérica y en los vasos secundarios a la liberación de serotonina y otras hormonas por el tumor primario²⁰. El grado de espiculación irradiada desde la masa mesentérica, se correlaciona con el grado de fibrosis y desmoplasia observada histológicamente. La fibrosis en el mesenterio puede crear una disposición de los vasos mesentéricos «en rueda de carro» o «en sol naciente» (ver Figura 4). Esos patrones se han observado cuando los vasos se evalúan con angiografía o con TC multidetector. Ocasionalmente, pueden producirse implantes peritoneales miliares, grandes masas, o plastrón mesentérico tumoral¹⁷.

En un 70 % de los casos se detecta calcificación nodal mesentérica. La calcificación puede ser tenue y moteada, grosera y densa, o difusa²¹. Las masas nodales mesentéricas pueden mostrar realce con la administración de contraste intravenoso, y ocasionalmente mostrar áreas de baja atenuación que representan degeneración tumoral o necrosis¹⁷. Aunque la presencia en TC de una masa mesentérica con calcificaciones y reacción desmoplásica es muy sugestiva de tumor carcinoide, otras patologías como el linfoma tratado o la mesenteritis retráctil pueden adoptar una morfología similar¹⁰.

En RM los carcinoides intestinales se han descrito como masas discretas isointensas al músculo en T1 e isointensas/hiperintensas en T2 o como segmentos de engrosamiento mural intestinal isointensos en T1 y T2, en ambos casos con realce tras gadolinio. La extensión nodal mesentérica con una morfología similar a la TC, de contorno espiculado e intenso realce tras gadolinio, en esta técnica no pueden valorarse las calcificaciones^{10,22}.

Las metástasis hepáticas de los carcinoides yeyunales e ileales generalmente son hipervasculares, y por tanto se ven mejor en la fase arterial tras contraste en TC y RM. En las metástasis pueden existir áreas centrales de menor atenuación debido a necrosis y degeneración, que dan lugar a un patrón de realce en anillo (ver Figura 5)¹⁷. Las metástasis de los TNE afectan con mayor frecuencia a ganglios linfáticos e hígado, también pueden darse metástasis al pulmón, peritoneo, hueso, y páncreas. Localizaciones raras de las metástasis son los tejidos blandos, mama, cerebro y la órbita²³.

El diagnóstico diferencial de carcinoides intestinales pequeños incluye las metástasis intestinales, los adenocarcinomas intestinales primarios, el linfoma y los tumores estromales. Los signos que sugieren carcinoide son la incurvación característica del intestino delgado y los márgenes espiculados de las metástasis nodales mesentéricas. En los casos dudosos la gammagrafía con receptores de somatostatina o la biopsia, pueden ayudar a establecer el diagnóstico. Las enfermedades no neoplásicas como la enfermedad de Crohn y la enteritis isquémica localizada pueden producir cambios inflamatorios en el íleon distal y el mesenterio que ocasionalmente simulan carcinoides¹⁷.

4. Carcinoides apendiculares

El tumor puede manifestarse como una masa focal de partes blandas dentro del apéndice, o como un engrosamiento mural circunferencial en las imágenes axiales. En casos infrecuentes presentan un comportamiento agresivo y dan lugar a adenopatías mesentéricas y metástasis hepáticas igual que los carcinoides yeyuno-ileales.

5. Carcinoides de colon

Los carcinoides de colon son tumores grandes y tienen el peor pronóstico de todos los TNE GEP, los pacientes suelen presentarse con metástasis hepáticas. Los carcinoides rectales generalmente se diagnostican incidentalmente durante la colonoscopia y son típicamente pequeños, localizados, no funcionantes y raramente metastatizan, probablemente debido a su detección más precoz¹. Los carcinoides colónicos suelen presentarse con dolor abdominal y pérdida de peso, mientras que los carcinoides rectales suelen ser asintomáticos o se detectan debido a sangrado, dolor o estreñimiento.

Radiológicamente los carcinoides del colon proximal son masas intraluminales polipoideas que no se distinguen de adenomas o adenocarcinomas, pueden ser de gran tamaño y mostrar en TC áreas de necrosis y degeneración intratumoral (ver Figura 6). Pueden asociar invaginación. En general los carcinoides rectales son pequeñas masas planas o polipoideas¹⁷.

6. Localizaciones gastrointestinales infrecuentes

Se han descrito tumores carcinoides a nivel esofágico, o asentando en divertículo de Meckel o en quiste de duplicación. En estos casos los hallazgos en imagen son inespecíficos y se requiere de la realización de otras exploraciones como gammagráficas para realizar el diagnóstico.

7. TNE pancreáticos (TNEP)

Son tumores pancreáticos o peripancreáticos que demuestran diferenciación endocrina. Aunque previamente se denominaban tumores de células de los islotes, esa denominación es incorrecta, ya que no surgen de los islotes de Langerhans, si no de células madre ductales pluripotenciales. Se clasifican en base a los síntomas clínicos, tamaño, comportamiento biológico y parámetros histológicos. Clínicamente los TNEP bien diferenciados se clasifican entre los que producen un síndrome clínico y los que no. Los funcionantes producen insulina, gastrina, glucagón, somatostatina y polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)⁹.

Los tumores menores de 0,5 cm se definen como microadenomas. Los de mayor tamaño pueden ser bien diferenciados (de comportamiento benigno, maligno o carcinomas) o mal diferenciados (carcinomas)⁹. Patológicamente los tumores de menor tamaño tienden a ser más homogéneos mientras que los de mayor tamaño con frecuencia son heterogéneos, con áreas de cambio quístico, necrosis y calcificación.

En US son lesiones redondeadas u ovals, bien circunscritas, con márgenes lisos. Pueden ser homogéneas o heterogéneas y en la US con contraste muestran un patrón hipervascular. Las lesiones malignas pueden mostrar adenopatías peripancreáticas y metástasis hepáticas. Las metástasis hepáticas suelen ser hiperecogénicas, aunque a veces son hipoeoicas o muestran un aspecto en diana.

En TC los tumores no funcionantes son masas sólidas circunscritas que tienden a desplazar estructuras vecinas. Típicamente son hiperatenuantes en fase arterial y venosa, lo que se debe a su rica red de capilares, las lesiones de mayor tamaño tienden a hacerse heterogéneas, debido a degeneración quística, necrosis, fibrosis o calcificación (ver Figura 7)^{4,9}. Se ha visto una correlación significativa a mayor tamaño tumoral con la existencia de metástasis a distancia, invasión local y vascular, y calcificaciones tumorales⁹. Los TNEP predominantemente quísticos muestran típicamente un anillo hipervascular, lo que ayuda a distinguirlos de otras neoplasias quísticas. La realización de una fase arterial incrementa la detectabilidad de las lesiones, alcanzando una sensibilidad del 83-88%, respecto a la fase portal en que puede ser del 11-76 %⁸. No obstante ambas fases son complementarias, y algunas lesiones pueden identificarse solo en fase portal. Se ha descrito una elevada sensibilidad de detección en la fase pancreática, que se trata de una fase arterial tardía obtenida entre 35 y 40 segundos tras inyección de contraste.

Para los TNEP funcionantes se requiere la realización de estudios de localización tumoral. Determinar su localización puede permitir la resección quirúrgica y curación en la mayor parte de los insulinomas así como en un porcentaje de otros TNEP funcionantes. Además de los estudios de imagen como la US, TC y RM, se pueden utilizar otros métodos como la angiografía selectiva, US endoscópica, métodos de localización funcional como la angiografía con estimulación de calcio o secretina para la medición de los gradientes venosos hepáticos de gastrina, la escintigrafía con receptores de somatostatina, la US intraoperatoria y la transiluminación intraoperatoria duodenal para los gastrinomas²⁴. Con frecuencia la TC multifásica es la primera técnica de imagen que se realiza ante la sospecha de este tipo de tumores. Aunque los estudios convencionales de imagen (TC, US, RM) detectan más del 70 % de los TNEP mayores de 3 cm, la detección se reduce a menos del 50 % de los que son menores de 1cm, perdiendo por tanto pequeños TNEP (especialmente insulinomas y gastrinomas duodenales), así como pequeñas metástasis hepáticas²⁵.

Las adenopatías y las metástasis hepáticas también son hipervasculares y, por tanto, se detectan mejor en fase arterial. Se debe hacer la estadificación tumoral en fases arterial y portal para detectar invasión vascular, aunque ésta es infrecuente⁹.

La RM tiene una sensibilidad similar a la TC para detectar TNEP. Los TNEP son lesiones circunscritas redondas u ovals relativamente hipointensas en T1 y marcadamente hiperintensas en T2 respecto al páncreas. Esta hiperintensidad en T2 puede ayudar a diferenciarlos del adenocarcinoma que generalmente se muestra hipointenso en esta secuencia por su componente escirro⁴. Típicamente realzan más que el resto del páncreas en fases arterial y portal, y pueden mostrar un realce homogéneo, en anillo o heterogéneo, éste último más típico en lesiones de mayor tamaño con áreas quísticas o necróticas (ver Figura 8 y 9).

Las metástasis hepáticas generalmente son hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 con supresión grasa. Muestran un realce precoz en anillo moderado a intenso. Las adenopatías peripancreáticas infiltradas también pueden realzar marcadamente. Un protocolo de RM para evaluar TNEP debe incluir secuencias T1 y T2 sin y con supresión grasa, estudio dinámico mediante secuencias T1 con supresión grasa tras gadolinio y estudios de difusión. Las secuencias sin contraste con mayor sensibilidad para detectar TNEP son las secuencias potenciadas en T1 con supresión grasa y las secuencias de difusión. Con el uso de agentes hepatobiliares como el Gd-EOB-DTPA (Primovist) y Gd-BOPTA (Multihance), las metástasis hepáticas se ven hipointensas en la fase hepatobiliar, ya que no contienen hepatocitos⁹.

Los TNEP deben diferenciarse de otras tumoraciones hipervascularizadas que realzan en fase arterial. Son lesiones infrecuentes entre las que deben considerarse las metástasis pancreáticas, fundamentalmente con origen en Ca de células renales, melanoma, sarcoma, Ca de colon, pulmón y mama. Otras lesiones que pueden imitar TNEP son GIST peripancreáticos, paragangliomas peripancreáticos, carcinoma de células acinares, bazo accesorio intrapancreático, adenoma seroso sólido, tumor fibroso solitario, hamartoma pancreático y pancreatoblastoma²⁶.

8. Hallazgos específicos

8.1 Insulinoma

Suelen manifestarse más temprano y ser de tamaño más pequeño que otros TNE debido al síndrome que provocan, y por eso se cree que son los de mejor pronóstico. Sobre el 10 % tienen un comportamiento maligno.

Suelen ser esporádicos, pero constituyen el 10-30 % de los TNEP funcionantes en pacientes con MEN1 y se han descrito en pacientes con neurofibromatosis tipo 1. Tienen una ligera predominancia femenina y la edad media a la presentación es de 47 años.

La US, TC y RM solo son positivas en el 10-40 % de los casos. La US endoscópica es más sensible, especialmente si los tumores se localizan en cabeza o cuerpo de páncreas, permite valorar si es posible la enucleación del tumor al determinar la distancia entre éste y el ducto pancreático, también puede utilizarse para obtener muestra histológica mediante punción aspiración con aguja fina²⁴. Por el contrario la TC respecto a la US endoscópica tiene la ventaja de no ser invasiva, menos operador dependiente, y permite detectar metástasis hepáticas⁹.

En TC y RM son típicamente menores de 2 cm, homogéneos e hipercaptantes (ver Figuras 10 y 11). Las reconstrucciones en distintos planos pueden ayudar a distinguirlos de estructuras vasculares, así como a identificar tumores isodensos pedunculados. Son infrecuentes el realce heterogéneo y los cambios quísticos y necróticos que se asocian a lesiones mayores de 2 cm. Las lesiones grandes (> 3 cm) pueden demostrar un comportamiento maligno, con metástasis fundamentalmente a ganglios peripancreáticos.

8.2 Gastrinoma

Suelen localizarse en el triángulo del gastrinoma localizado entre la unión del cístico y el colédoco, la segunda y tercera porción duodenal, y el cuello del páncreas y son más frecuentes en el duodeno que en el páncreas⁹.

Para su localización se recomienda realizar inicialmente una endoscopia de tracto digestivo superior seguida de TC o RM y escintigrafía con receptores de somatostatina. Si estos estudios son negativos y se considera la cirugía, debe llevarse a cabo US intraoperatoria que detectará la mayor parte de los gastrinomas pancreáticos, pero pierde el 50% de los duodenales. Además la RM es un método sensible para detectar metástasis²⁴. Los gastrinomas pancreáticos tienen un tamaño promedio de 3-4 cm y se localizan sobre todo en la cabeza pancreática. En TC y RM suelen mostrar un realce homogéneo sólido o en anillo. Pueden identificarse hallazgos relacionados con la hiperacidez gástrica como engrosamiento de pliegues gástricos, úlceras y complicaciones de la enfermedad ulcerosa.

8.3 Glucagonoma

Suelen localizarse en el cuerpo o cola del páncreas, y se diagnostican cuando miden más de 5-6 cm. En TC y RM muestran un realce homogéneo o heterogéneo, con áreas hipoatenuantes o hipointensas. Hasta el 80 % de los glucagonomas mayores de 5 cm demuestran un comportamiento maligno y entre el 50-60 % de los pacientes tienen metástasis hepáticas en su presentación⁹.

8.4 VIPoma

Se suelen localizar en cola de páncreas, con un tamaño medio al diagnóstico de 5 cm. Pueden asociar cambios quísticos y calcificaciones. Los de tamaño más pequeño pueden ser más homogéneos. Suele haber metástasis en un 60-80 % de los casos al diagnóstico⁹.

8.5 Somatostatina

Son más frecuentes en cabeza de páncreas, con un tamaño promedio al diagnóstico de 5-6 cm. Las características de imagen del tumor son similares a las de otros TNEP. Las metástasis (ganglionares o hepáticas) están presentes al diagnóstico en el 50-70 % de los pacientes⁹.

Seguimiento

Los TNE son una familia heterogénea de tumores cuyo curso clínico depende de la localización anatómica, el estadiaje tumoral, y el estatus funcional al diagnóstico. La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo cuando la lesión está localizada. Si existe extensión tumoral debe hacerse un seguimiento por imagen de la respuesta al tratamiento instaurado. Los tratamientos disponibles incluyen quimioterapia, interferon, análogos de la somatostatina, y terapias dirigidas³⁰. El curso clínico complejo de los TNE, y la naturaleza citostática de los tratamientos incorporados recientemente para el tratamiento de estos tumores (como inhibidores mTOR o inhibidores de la tirosin-kinasa) suponen un reto en la valoración de dicha respuesta³¹.

Las técnicas morfológicas utilizadas en el seguimiento son fundamentalmente la TC y la RM, mientras que las técnicas de imagen funcional son útiles para la detección y la evaluación pronóstica. Otro factor que influye para elegir la técnica de imagen morfológica que debe utilizarse en el seguimiento es aquella en la que mejor se identifica el tumor⁴. Los criterios de evaluación de la respuesta de tumores sólidos en su última versión (RECIST 1.1) son los más utilizados para el seguimiento tumoral. Las limitaciones de estos criterios incluyen identificar y seguir pequeñas lesiones, la medición de grandes conglomerados metastásicos hepáticos, visualizar adecuadamente las metástasis dada su peculiar vascularización, y el lapso de tiempo que transcurre desde que se inicia el tratamiento hasta que se reduce el tamaño tumoral³⁰.

La TC y la RM tienen un papel fundamental en el seguimiento de los pacientes con TNE. En general el protocolo incluye estudios de imagen cada 6 meses durante el primer año y luego en intervalos anuales si no hay recidiva. El seguimiento es más corto (3 meses) para lesiones intermedias y de alto grado y en pacientes con quimioterapia o tratamientos biológicos³⁰. Estas técnicas de imagen se combinan con las exploraciones funcionales gammagráficas.

Para pacientes tras resección completa de TNEP y carcinoides gástricos se recomiendan Rx de tórax e imagen seccional de abdomen y pelvis (TC o RM) periódicas, probablemente anual inicialmente²⁵. En pacientes con carcinoides apendiculares resecaados diagnosticados incidentalmente < 1 cm y TNE submucosos rectales < 2 cm no se requieren exploraciones de seguimiento, si los tumores apendiculares son > 1 cm y < 2 cm sería necesario realizar una TC o RM abdominal para descartar adenopatías o afectación a distancia, si ésta fuera negativa, no se requiere seguimiento de imagen. Si existe invasión mesoapendicular, angioinvasión y para tumores > 2 cm habría que combinar la TC o RM abdominal en intervalos de 1 a 3 años para descartar recurrencia^{27,28}.

En los pacientes con TNEP no funcionantes G1 con resección radical no es necesario realizar seguimiento. En los pacientes con TNEP G2 no funcionantes intervenidos el seguimiento radiológico debe incluir la realización de US o TC/RM anualmente. Los pacientes con carcinoma neuroendocrino pancreático deben realizarse TC/RM cada 6 meses⁴.

En los pacientes con TNEP funcionantes con enfermedad activa no metastásica se ha propuesto un seguimiento de imagen con TC o RM inicialmente a los 3 y 6 meses, y luego si la enfermedad es estable anualmente. En pacientes con MEN1 debería realizarse TC/RM abdominal y TC de tórax anualmente. En pacientes con enfermedad metastásica avanzada el seguimiento debería de ser en intervalos de 3-6 meses con TC o RM²⁴:

En pacientes con metástasis hepáticas y TNE G1/G2 se recomienda seguimiento con TC y/o RM cada 3-6 meses dependiendo de la duración de la enfermedad y del crecimiento tumoral. En TNE G3 el seguimiento con técnicas de imagen debería hacerse cada 2-3 meses²⁹.

La gammagrafía con Octeótrido puede realizarse para valorar la predicción de la respuesta a terapias dirigidas en pacientes con gammagrafía positiva a receptores de somatostatina. Otros biomarcadores como las secuencias de difusión pueden contribuir a evaluar la efectividad del tratamiento³⁰.

Figura 1A

Tránsito esofagogástrico: pequeño defecto de repleción en la curvatura menor

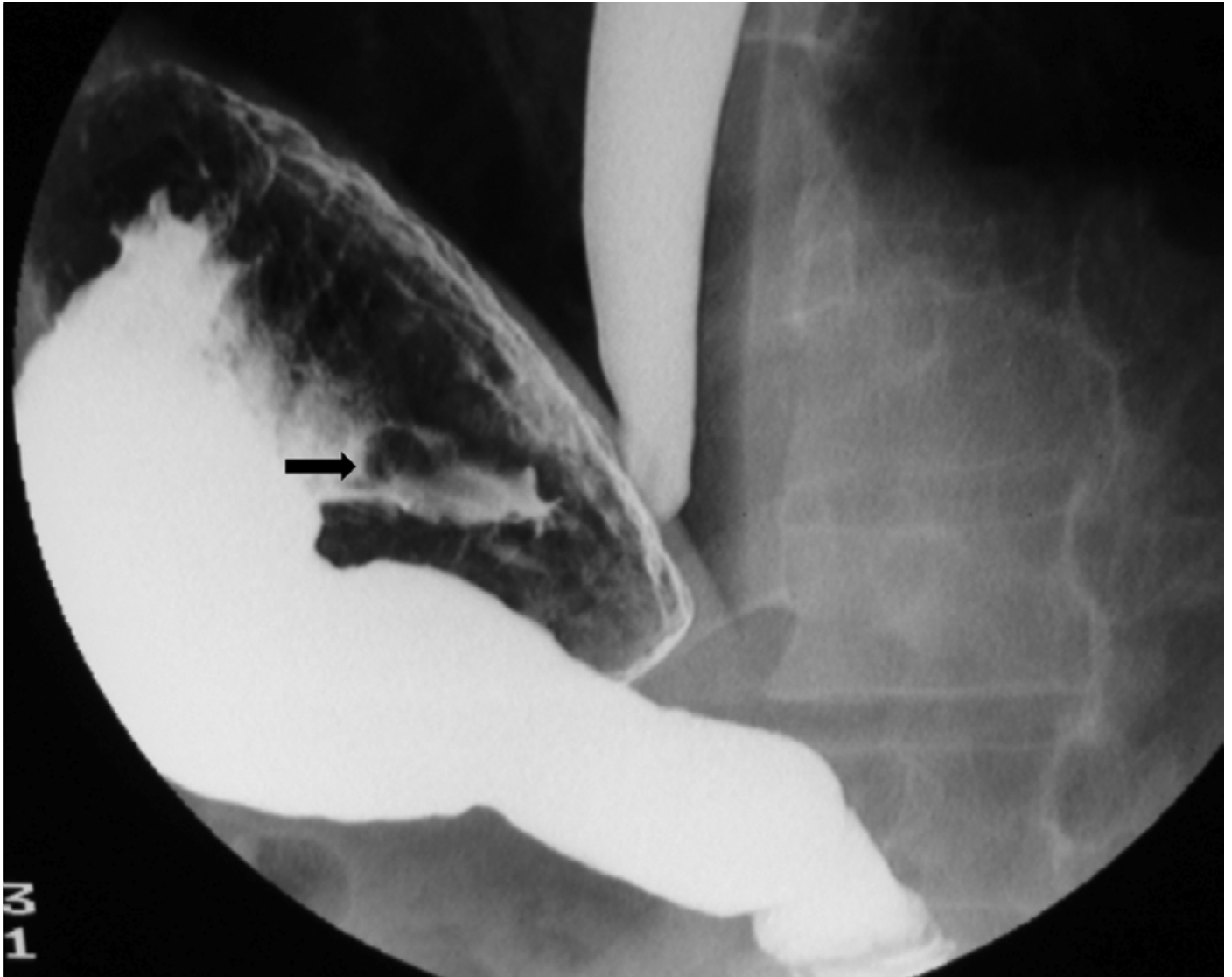


Figura 1B

TC con contraste intravenoso. Tumoración hipercaptante en la curvatura menor gástrica (flecha). El estómago se ha distendido con agua

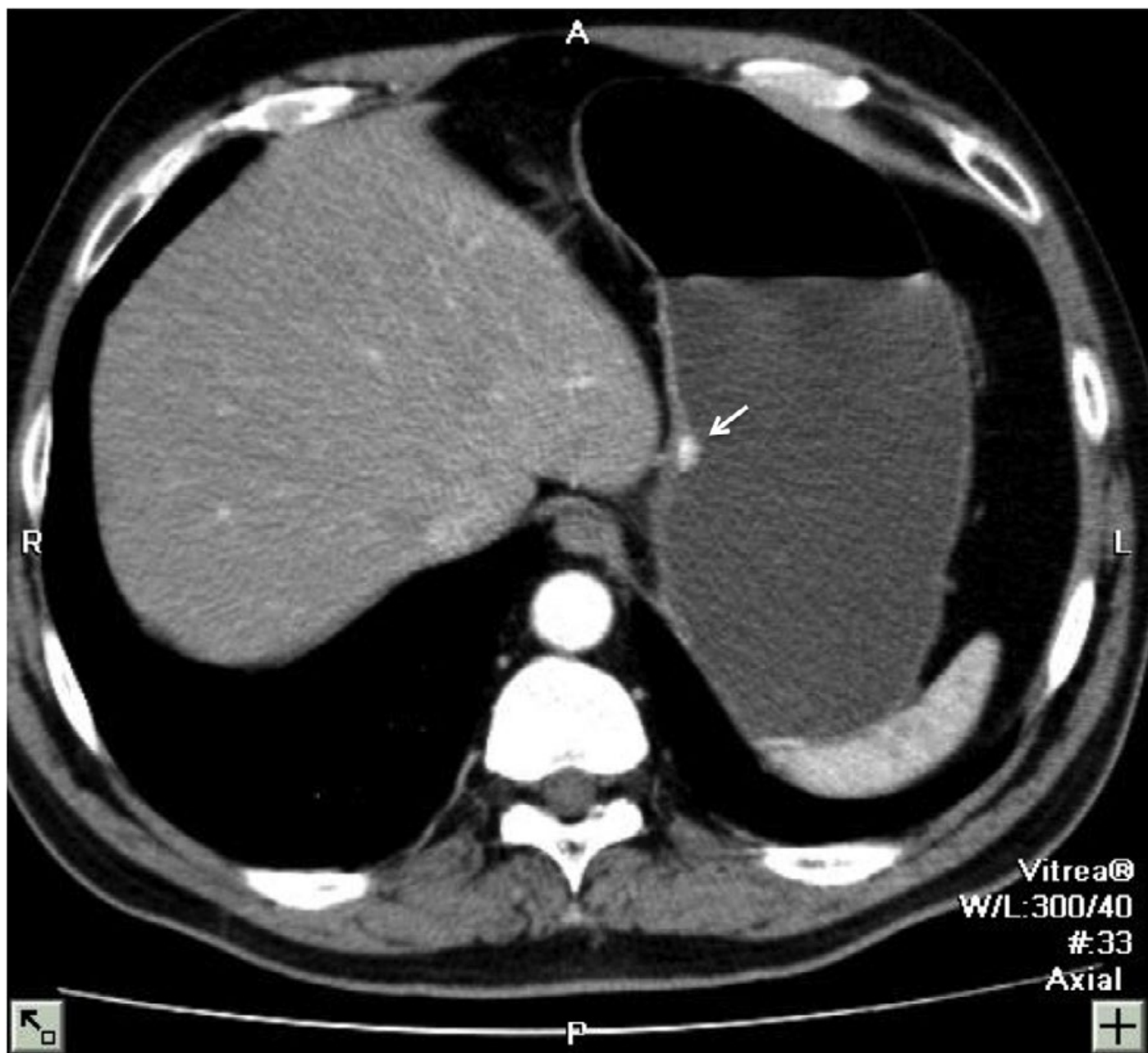


Figura 2

TC con contraste intravenoso, corte axial (A) y reconstrucción coronal (B). A. Carcinoma neuroendocrino ileal bien diferenciado: pequeño nódulo hipercaptante de 1,5 cm de diámetro (flecha blanca). B. Metástasis ganglionar mesentérica con calcificación periférica (flechas cortas blancas) asociada a fibrosis y desmoplasia mesentérica (flecha azul) que se comprobó que correspondía a infiltración tumoral. Tumoración ileal (flecha larga blanca)



Figura 3

TC con contraste intravenoso, reconstrucción coronal: TNE del ileon terminal que incurva la pared del asa (flechas gruesas blancas). Extensión de la tumoración hacia el mesenterio con calcificaciones tenues asociadas (flecha fina blanca)

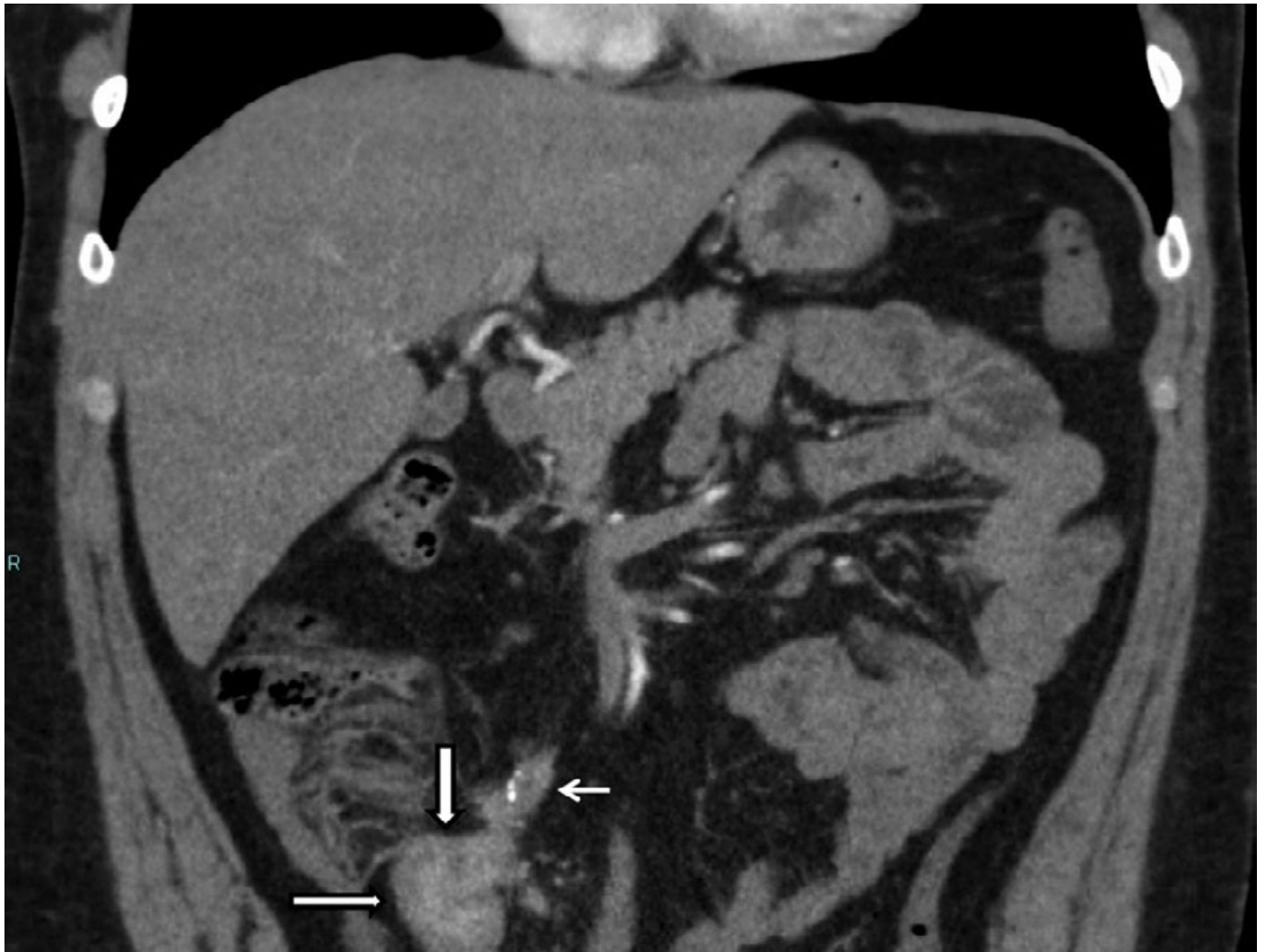


Figura 4

TC con contraste oral e intravenoso: Morfología “en sol naciente” de la infiltración mesentérica de un TNE ileal. Existen calcificaciones en el centro de la lesión (flecha)



Figura 5

TC con contraste intravenoso: Metástasis hipervasculares hepáticas de un tumor carcinoide de ileon. La lesión de mayor tamaño muestra necrosis central (flecha)

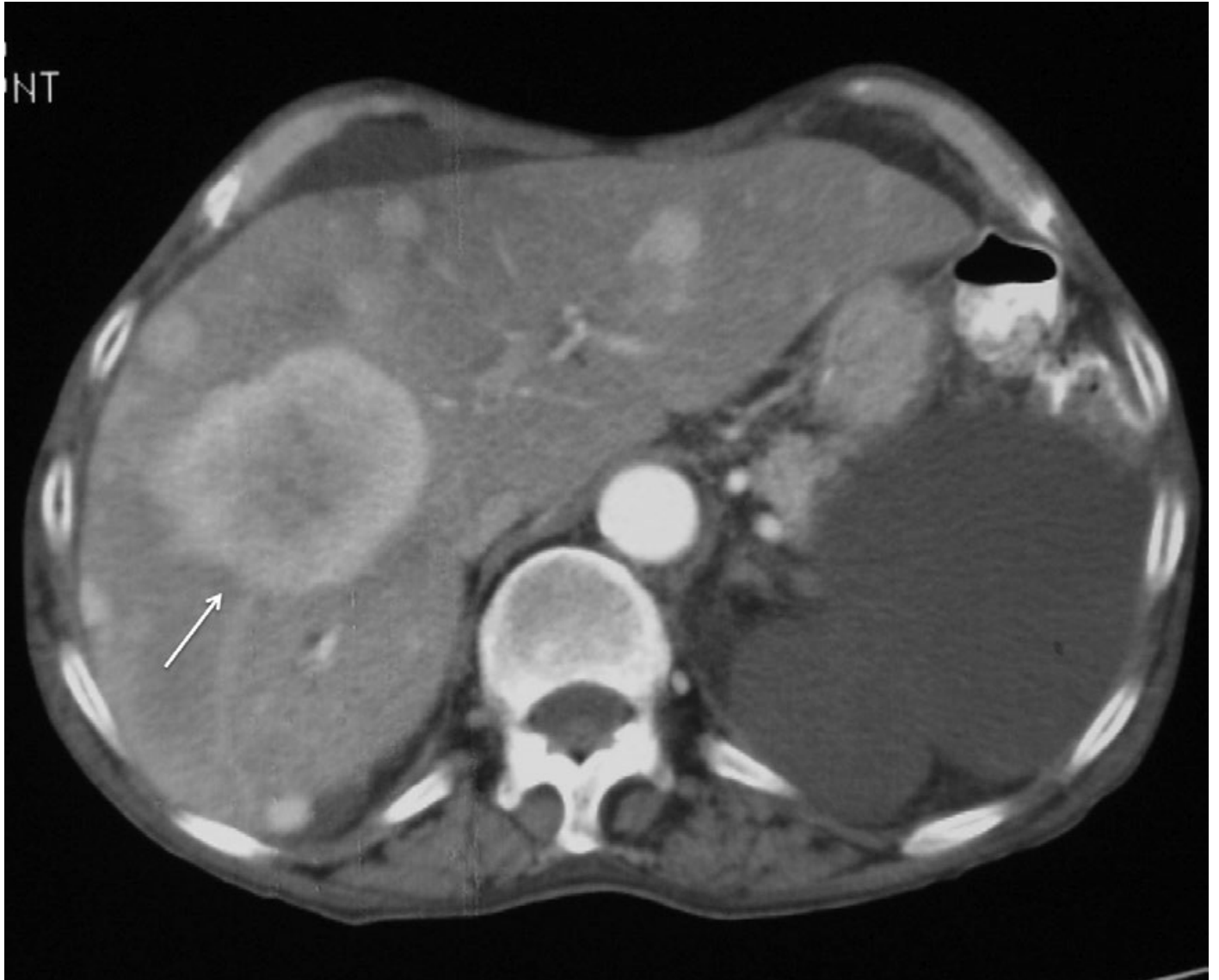


Figura 6

TC con contraste intravenoso. TNE de ciego tenuemente hipercaptante que infiltra válvula ileocecal y muestra pequeñas calcificaciones asociadas (flechas)

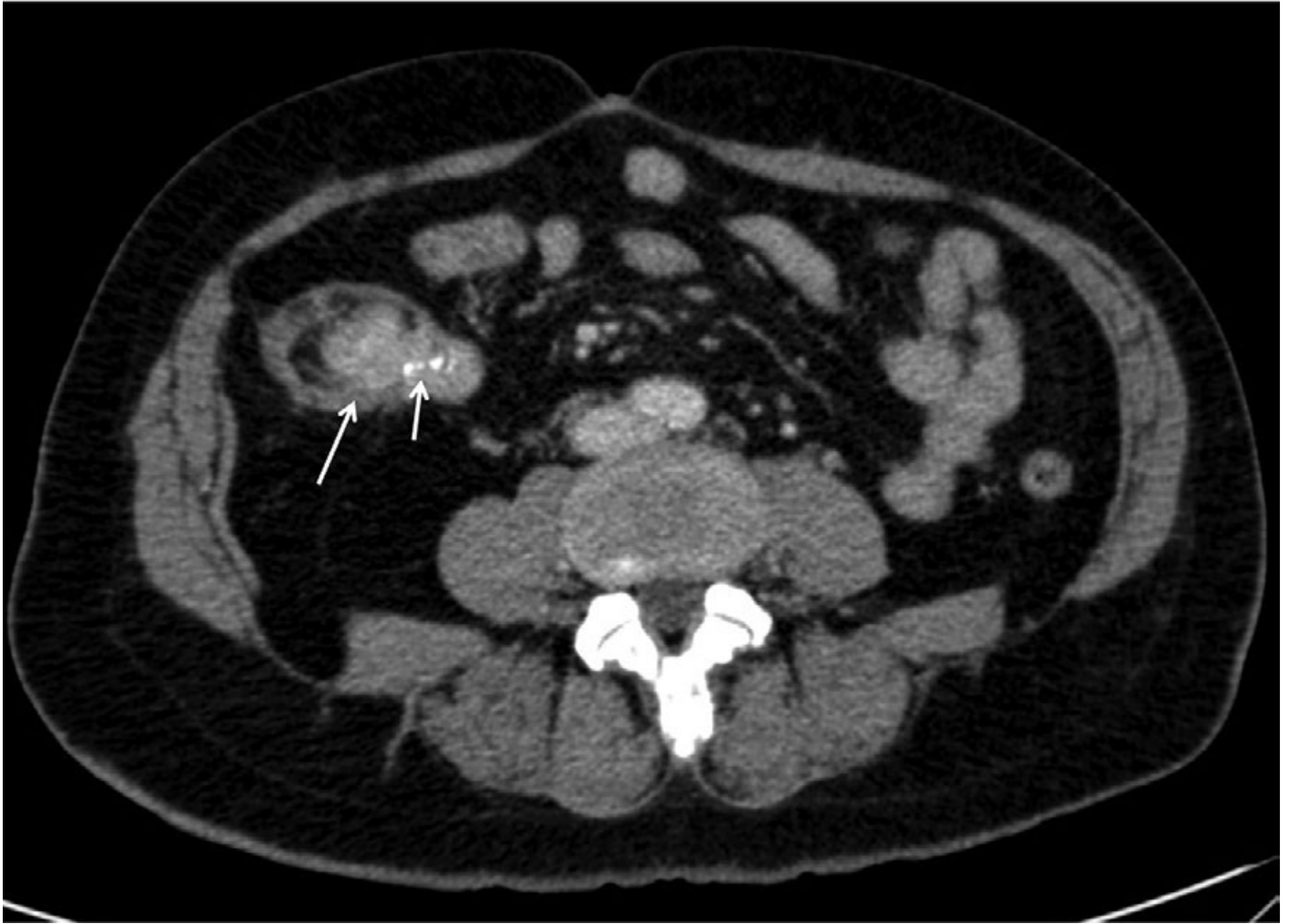


Figura 7

TC con contraste intravenoso reconstrucción coronal oblicua (A) y corte axial (B). TNEP no funcionante: Tumorción heterogénea con áreas de necrosis que reemplaza prácticamente todo el cuerpo y cola pancreática (flechas blancas). Metástasis ganglionar mediastínica hipervascular heterogénea (flechas cortas gruesas)

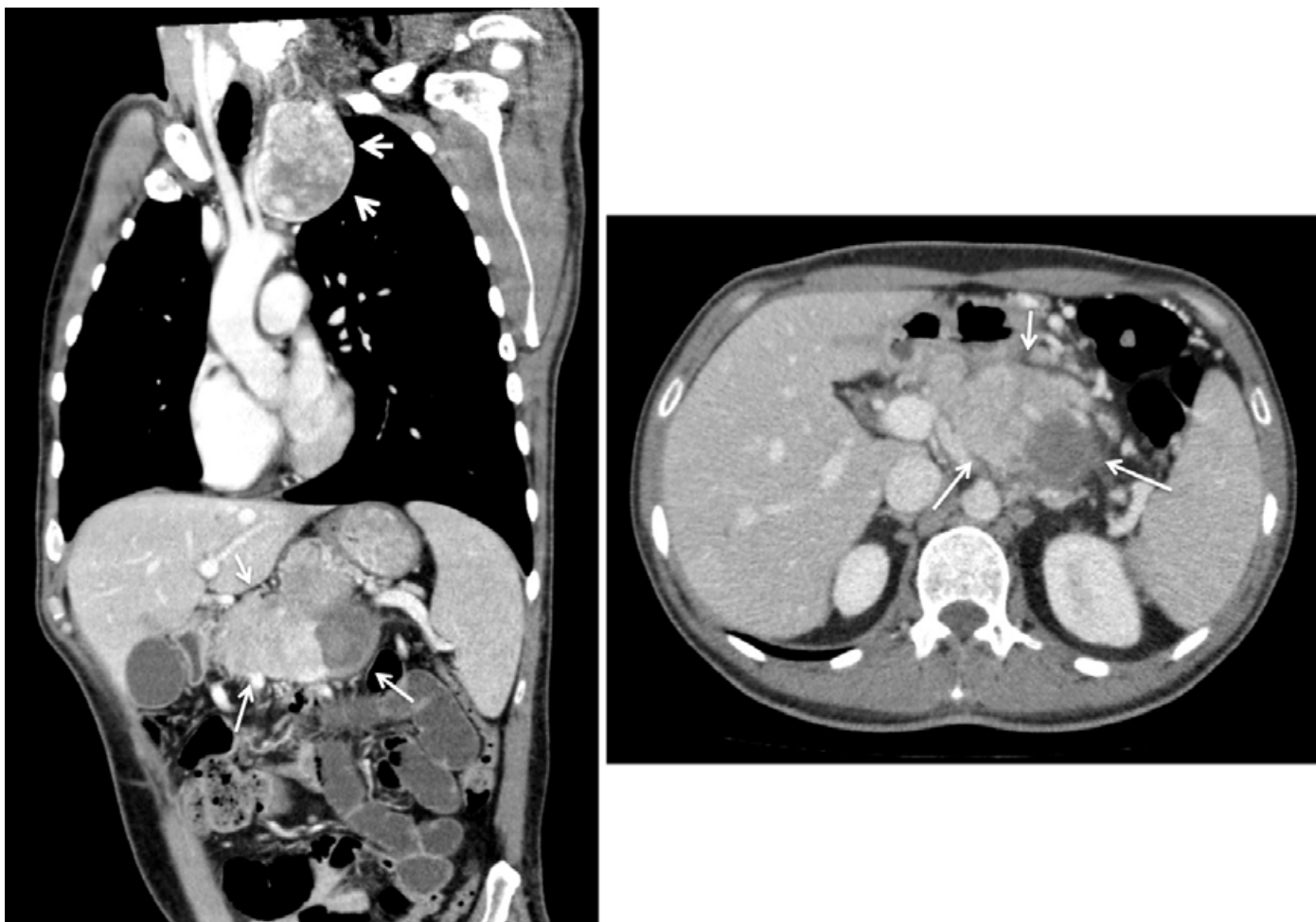


Figura 8

RM secuencias T1 con supresión grasa en fase basal (A) y arterial tras Gadolinio (B). TNE pancreático bien diferenciado de 12 mm que se muestra como un pequeño nódulo hipointenso en fase basal y que capta marcadamente el contraste en fase arterial

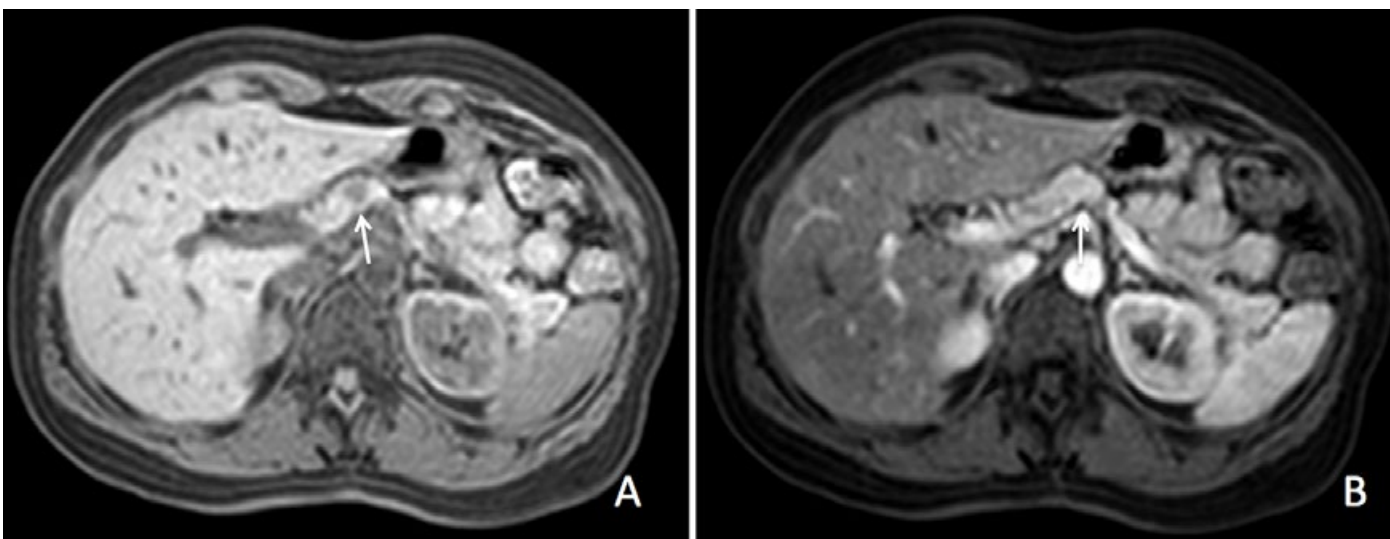


Figura 9

RM secuencias T2 (A), T1 (B), T1 supresión grasa fase basal previa al contraste (C) y con Gadolinio en fase arterial (D). Tumor neuroendocrino no funcionante dependiente del margen anterior del proceso uncinado del páncreas (*). La tumoración muestra una cápsula periférica hipointensa y área central hiperintensa en T2, es hipointensa en T1 tanto en secuencias sin como con supresión grasa y realza periféricamente en la perifería en fase arterial debido a necrosis central (flechas)

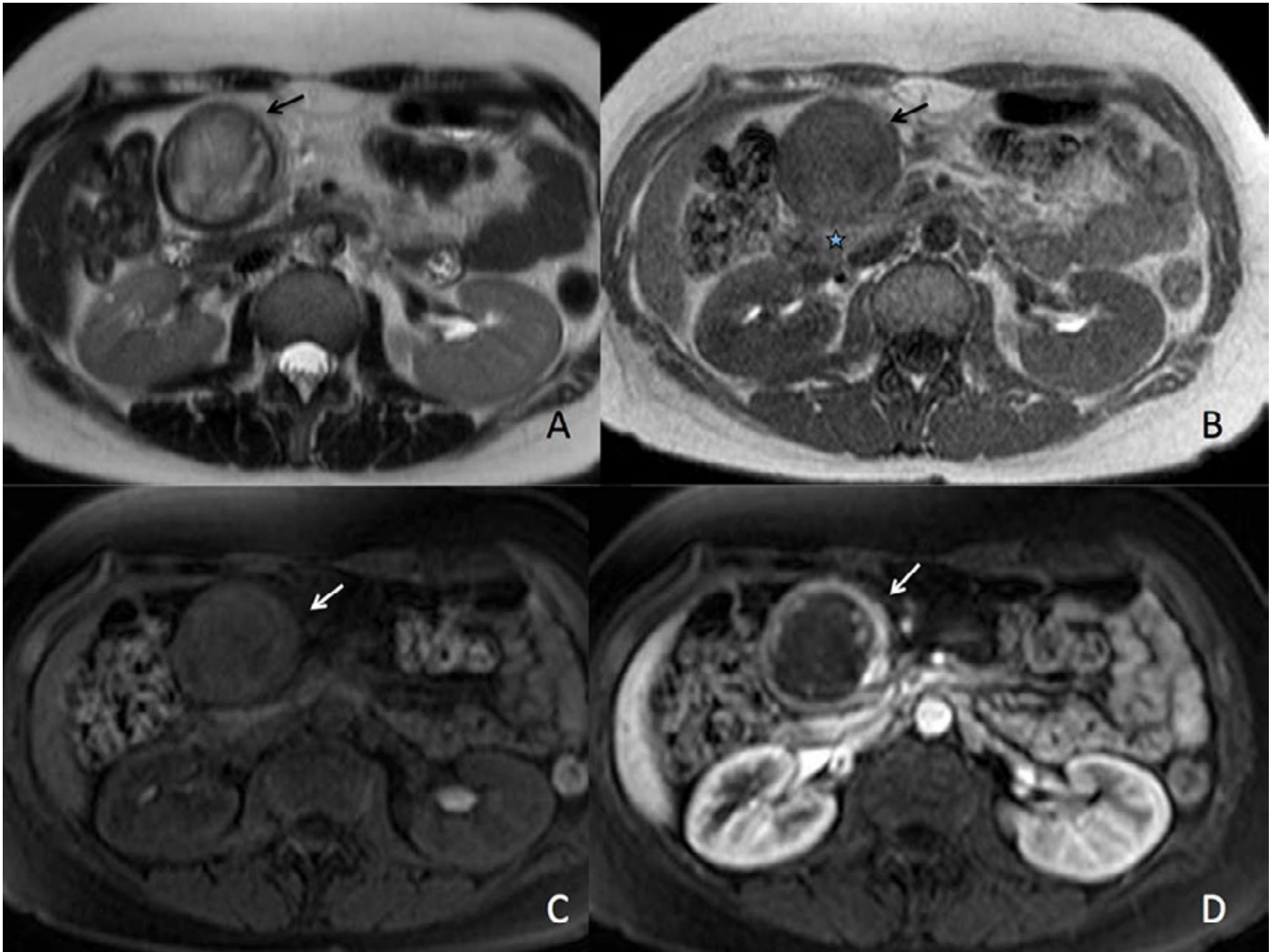


Figura 10

RM secuencias T2 (A), T1 (B), y T1 supresión grasa con Gadolinio en fase arterial (C). Insulinoma en proceso uncinado del páncreas, la tumoración es homogénea hiperintensa en T2, hipointensa en T1 y realza marcadamente en fase arterial (flechas)

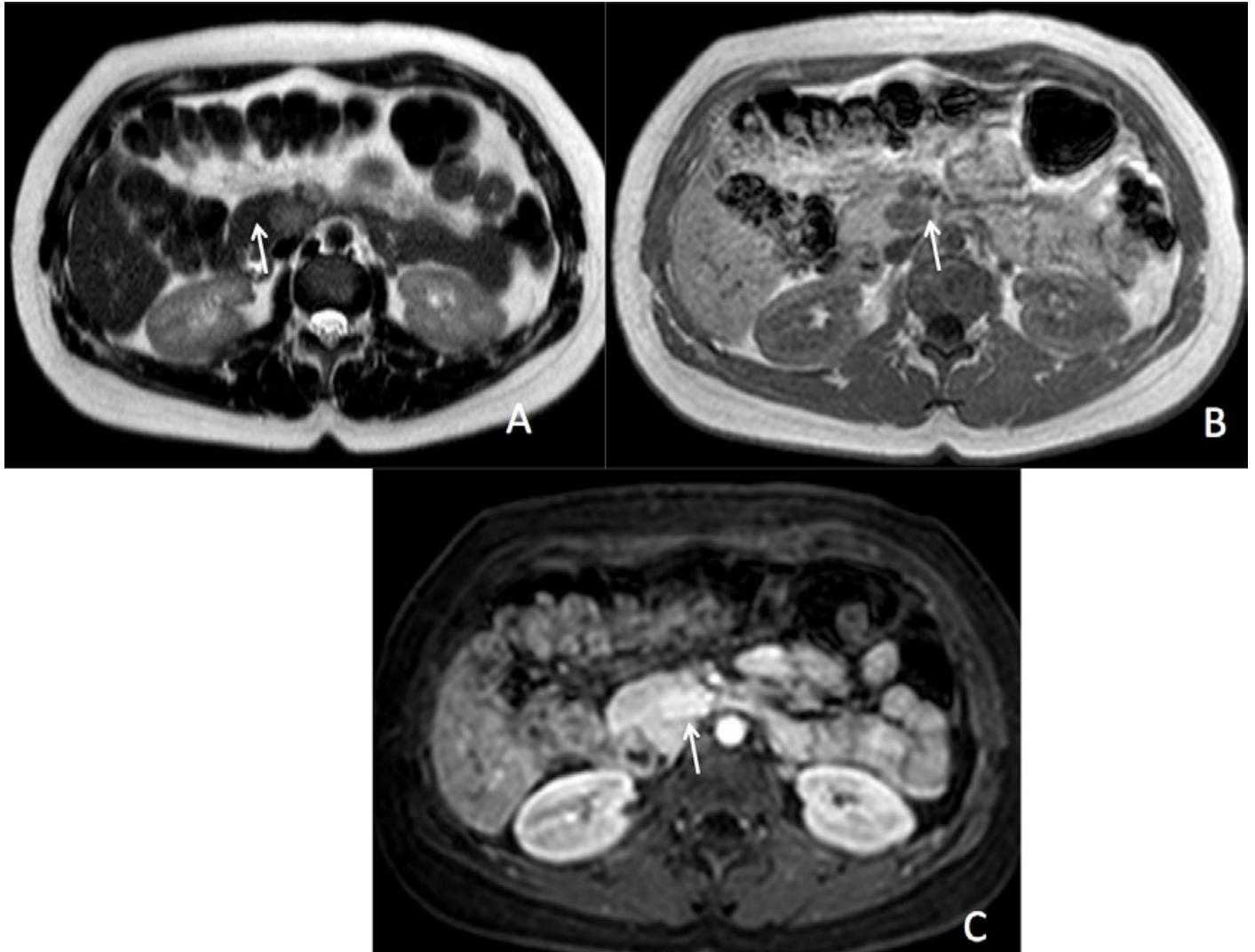
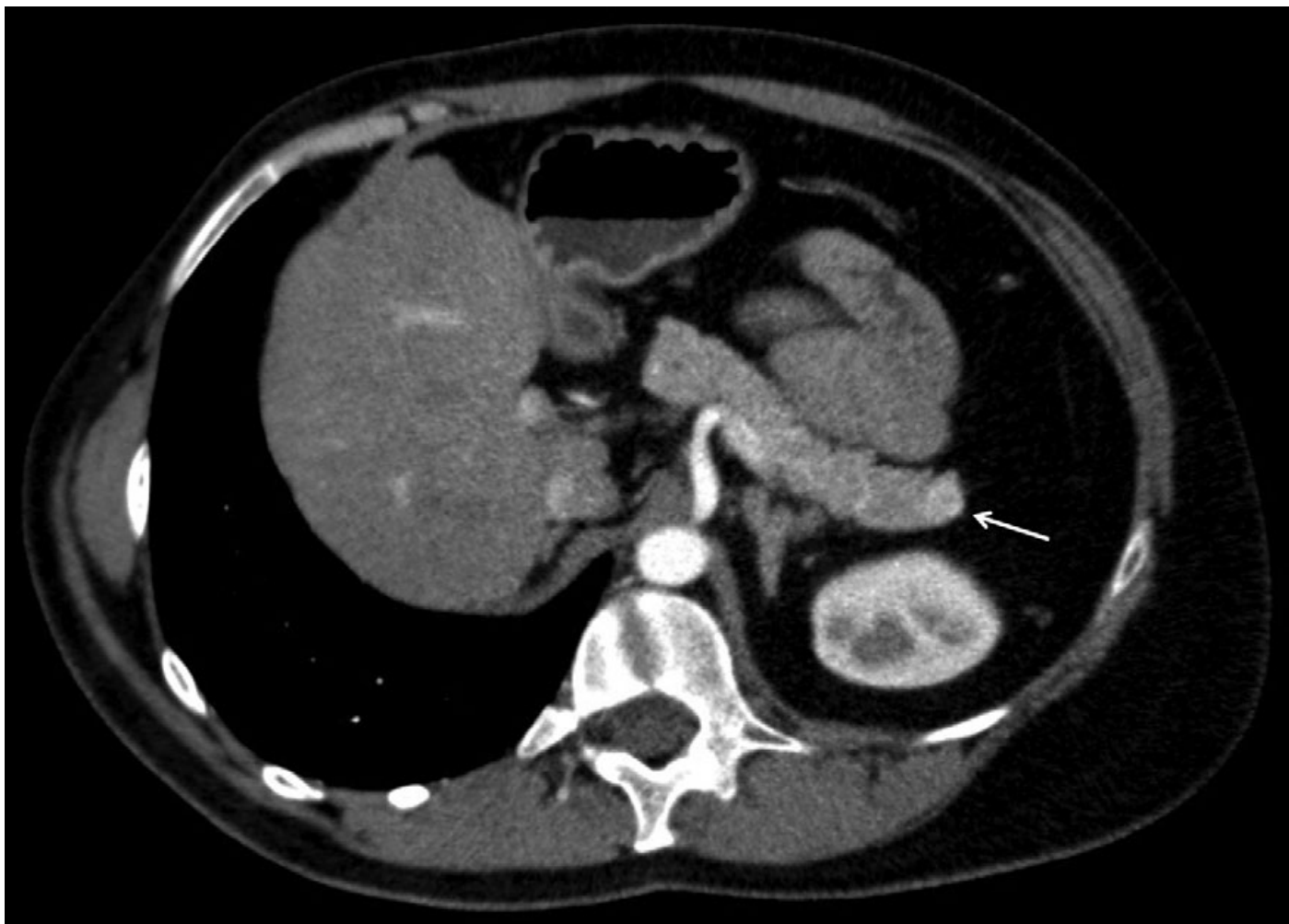


Figura 11

TC con contraste intravenoso. Insulinoma en cola de páncreas identificado como pequeña tumoración hipercaptante en paciente con MEN1 (flecha)



Bibliografía

01. Modlin IM, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, *et al.* Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61-72
02. Lee NK, Kim S, Kim GH, Jeon TY, Kim DH, *et al.* Hypervascular subepithelial gastrointestinal masses: CT-pathologic correlation. *RadioGraphics* 2010; 30: 1915-1934
03. Scarsbrook AF, Thakker RV, Wass JAH, Gleeson FV *et al.* Multiple endocrine neoplasia: Spectrum of radiologic appearances and discussion of a multitechnique imaging approach. *RadioGraphics* 2006; 26: 433-451
04. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G *et al.* ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 120-134
05. Serra C, Felicani C, Mazzotta E, Piscitelli L, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of exocrine versus neuroendocrine pancreatic tumors. *Pancreas* 2013; Mar 25 [Epub ahead of print]
06. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U, *et al.* ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 167-183
07. Kamaoui I, De-Luca V, Ficarelli S, Mennesson N, *et al.* Value of CT enteroclysis in suspected small-bowel carcinoid tumors. *AJR* 2010; 194: 629-633
08. Khanna G, O'Dorisio SM, Menda Y, Kirby P *et al.* Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in children and young adults. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 251-259

09. Lewis RB, Maj GEL, Pal E. Pancreatic endocrine tumors: radiologic-clinicopathologic correlation. *RadioGraphics* 2010; 30: 1445-1464
10. Horton KM, Kamel I, Hofmann L, Fishman EK. Carcinoid tumors of the small bowel: a multitechnique imaging approach. *AJR* 2004; 182: 559-567
11. Elias D, Lefevre JH, Duvillard P, Goéré D, *et al.* Hepatic metastases from neuroendocrine tumors with a “thin slice” pathological examination. *Ann Surg* 2010; 251: 307-310
12. Rockall AG, Planche K, Power N, Nowosinska E, *et al.* Detection of neuroendocrine liver metastases with MnDPDP-enhanced MRI. *Neuroendocrinology* 2009; 89: 288-295
13. Wang Y, Chen ZE, Yaghmai V, Nikolaidis P, *et al.* Diffusion-weighted MR imaging in pancreatic endocrine tumors correlated with histopathologic characteristics. *J Magn Reson Imaging* 2011; 33: 1071-1079
14. Brenner R, Metens T, Bali M, Demetter P, *et al.* Pancreatic neuroendocrine tumor: added value of fusion of T2-weighted imaging and high b-value diffusion weighted imaging for tumor detection. *Eur J Radiol* 2012; 81: e746-e749
15. Anzidei M, Napoli A, Zini C, Kirchin MA *et al.* Malignant tumors of the small intestine: a review of histopathology, multidetector CT and MRI aspects. *Br J Radiol* 2011; 84: 677-690
16. Delle Fave G, Kwkkeboom D, Van Cutsem E, Rindi G, *et al.* ENETS consensus guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 74-87
17. Levy A, Sobin LH. Gastrointestinal carcinoids: Imaging features with clinicopathologic comparison. *RadioGraphics* 2007; 27: 237-257
18. Hwang EC, Sagel SS, Brunt EM. Multiple gastric carcinoids. *RadioGraphics* 2009; 29: 1206-1209
19. Levy AD, Taylor LD, Abbott RM, Sobin LH. Duodenal carcinoids: imaging features with clinical-pathologic comparison. *Radiology* 2005; 237: 967-972
20. Sheth S, Horton K, Garland MR, Fishman EK. Mesenteric neoplasms: CT appearances of primary and secondary tumors and differential diagnosis. *RadioGraphics* 2003; 23: 457-473
21. Pantongrag-Brown L, Buetow PC, Carr NJ, Lichtenstein JE, *et al.* Calcification and fibrosis in mesenteric carcinoid tumor: CT findings and pathologic correlation. *AJR* 1995; 164: 387-391
22. Bader TR, Semelka RC, Chiu VC, Armao DM, *et al.* MRI of carcinoid tumors: spectrum of appearances in the gastrointestinal tract and liver. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14: 261-269
23. Scarsbrook AF, Ganeshan AG, Statham J, Thakker RV, *et al.* Anatomic and functional imaging of metastatic carcinoid tumors. *RadioGraphics* 2007; 27: 455-476
24. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, *et al.* ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 98-119
25. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, *et al.* NANETS treatment guidelines: Well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010; 39: 735-752
26. Raman SP, Hruban RH, Cameron JL, Wolfgang CL and Fishman EK. Pancreatic imaging mimics: Part 2, Pancreatic neuroendocrine tumors and their mimics. *AJR* 2012; 199: 309-318.
27. Ulrich-Frank P, Perren A, Niederle B, Gross D, *et al.* ENETS consensus guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 135-156
28. Eggenberger JC. Carcinoids and other neuroendocrine tumors of the colon and rectum. *Clin Colon Rectal Surg* 2011; 24: 129-134
29. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, *et al.* ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 157-176

30. Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, Blake MA. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. *Radiology* 2013; 266: 38-61
31. Sundin A, Rockall A. Therapeutic monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: the challenges ahead. *Neuroendocrinology* 2012; 96: 261-271

2.4

Diagnóstico por técnicas de medicina nuclear

Dra. María Angustias Muros

Las técnicas de medicina nuclear. Técnicas híbridas

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que reúne tumores bien diferenciados con un ritmo lento de crecimiento, los más numerosos, y en menor número, tumores pobremente diferenciados de comportamiento agresivo. La presentación clínica difiere desde pacientes que debutan con un síndrome de hipersecreción de alguna hormona gastrointestinal sin tumor primario conocido, a aquellos otros con una masa pendiente de filiación y estadificación de la enfermedad.

Los métodos radiológicos convencionales (TC y RM) junto a la ecografía endoscópica son las técnicas de imagen básicas en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos. Sin embargo, las técnicas de imagen funcionales tienen un gran impacto en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes, en cuatro indicaciones fundamentales¹: visualización de tumores ocultos, estadificación y restadificación de la enfermedad, selección de pacientes para terapia con análogos de la somatostatina (incluyendo análogos de la somatostatina marcados) y como ayuda en la cirugía.

Las células constitutivas de los TNEGEP se caracterizan por dos propiedades: la capacidad de captar y concentrar precursores que les permiten sintetizar aminas y péptidos, e igualmente, la expresión en su membrana de receptores de aminas en diferente grado. Estos mecanismos de captación y expresión de receptores en su membrana permiten la utilización de diferentes radiofármacos y son el fundamento de las técnicas de imagen funcionales utilizadas en Medicina Nuclear². Las técnicas de imagen funcionales pueden utilizar dos tipos de trazadores: radiofármacos convencionales y los nuevos radiofármacos emisores de positrones.

Recientemente, la mayoría de los Servicios de Medicina Nuclear han incorporado instrumentación que permite la adquisición de imágenes híbridas, es decir, combinación de una imagen funcional y una imagen morfológica (TC). Sus ventajas son la mejor cuantificación de la captación del trazador, el aumento de sensibilidad y especificidad derivado de la fusión directa de la información anatómica y funcional, y además el plus de información derivado de la imagen de TC. Las técnicas de imagen híbridas son de dos tipos:

01. SPECT / TC: tomografía por emisión de fotón único (123I-MIBG, 131I-MIBG 111In-pentetreótide, etc.) combinada con tomografía axial computarizada.
02. PET / TC: tomografía por emisión de positrones (18F-FDG, 18F-fluorodopa, etc.) combinada con tomografía axial computarizada.

Gammagrafía de receptores de somatostatina

Los receptores de la somatostatina se han identificado en numerosas células de origen neuroendocrino. La gammagrafía de receptores de somatostatina (GRS) es una técnica funcional de gran utilidad en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos². Más del 80 % de los TNEGEP expresan receptores de somatostatina (SSTR) y, frecuentemente, sus células los sobreexpresan en comparación con el tejido normal. Esta característica se ha utilizado con fines diagnósticos y terapéuticos. La expresión de los SSTR por el tumor varía con el grado de diferenciación celular, siendo los TNEGEP con mayor expresión de receptores los más diferenciados. La captación positiva en la gammagrafía se ha asociado a un valor del ki67 < 5 % y tiene un significado pronóstico positivo. Existen cinco subtipos de SSTR, siendo los más numerosos los receptores tipo 1 y 2. La captación del radiofármaco se basa en la densidad de receptores de membrana que posea el tumor y la unión a los mismos, presentando en general una mayor afinidad para los receptores del subtipo 2.

Análogos de la somatostatina

1. Análogos de la somatostatina marcados con ¹¹¹In:

Hay una gran variedad de péptidos conocidos como análogos de la somatostatina con diferente afinidad por los diferentes tipos de receptores. Entre los análogos de la somatostatina marcados, el más usado es el octreótido marcado con ¹¹¹In y que utiliza como quelante el dietilentriaminopentaacético (DTPA) para producir el ¹¹¹In-DTPA- Pentetreotide (OctreoScan ®).

Otros análogos de la somatostatina marcados con ¹¹¹In son los siguientes: ¹¹¹In-DOTA-[Tyr] octreotide (DOTA-TOC), ¹¹¹In-DOTA [I-Nal3] (DOTA-NOC), ¹¹¹In-DOTA[Nal8Thr8] octreotide (DOTA-NOC-ATE) y ¹¹¹In-DOTA[BzThr3Thr8] octreotide (DOTA-BOC-ATE). El principal interés de los derivados octreotate en comparación con el octreótido clásico es su posibilidad de marcaje con emisores de alta energía (¹⁷⁷Lu) y, por lo tanto, su utilización para terapia.

1.1 Gammagrafía de receptores de somatostatina marcados con ¹¹¹In. Criterios de calidad

De acuerdo con el protocolo estandarizado publicado por la European Association of Nuclear Medicine (EANM)³, existen una serie de aspectos de buena práctica, fundamentales en la realización de la GRS, y exigibles a los servicios de Medicina Nuclear:

- El embarazo es una contraindicación debido al empleo de radiaciones ionizantes. Igualmente, al eliminarse una pequeña proporción del radiofármaco por la leche materna, deberá suspenderse la lactancia.

Se recomienda la administración de una dosis de 200 MBq de ¹¹¹In para un adulto medio. Las primeras imágenes se adquieren a las 4 horas de la inyección, pero las imágenes de mayor calidad se obtienen a las 24 horas, debido a que existe una mejor relación entre la captación lesión/fondo en ese momento.

Debe adquirirse un rastreo corporal completo que debe acompañarse de imágenes estáticas de tórax y abdomen (en anterior y posterior). El empleo de rastreo corporal completo puede detectar metástasis a distancia no conocidas. Sin embargo, un rastreo corporal único realizado a demasiada velocidad puede perder la detección de tumores o metástasis pequeños o con baja intensidad de captación.

La GRS muestra una mayor sensibilidad para la detección de TNEGEP cuando se realiza SPECT además de las imágenes estáticas, como han demostrado diferentes estudios. La gammagrafía con ¹¹¹In-pentetreotide (Octreoscan ®) combinada con una adquisición tomográfica (SPECT) se considera de elección para la detección de las metástasis hepáticas de los tumores TNEGEP.

Debido a la competición de los análogos de la somatostatina empleados para el tratamiento por el mismo receptor de membrana que el radiofármaco, se recomienda interrumpir el tratamiento antes de la adquisición de la gammagrafía en aquellos pacientes que puedan tolerarlo. Si no es así, la prueba debe realizarse lo más distanciada posible en el tiempo de la última dosis de análogos.

En caso de pacientes con insuficiencia renal, debe valorarse la realización de GRS, ya que la vía de eliminación fisiológica del radiotrazador es principalmente renal.

1.2 Validez de la GRS en el diagnóstico de los TNEGEP

La GRS con ¹¹¹In-DTPA-pentetreotide (Octreoscan®) ha demostrado una gran exactitud diagnóstica para la visualización de los TNEGEP. Además, presenta una elevada sensibilidad y especificidad cuando se combina con una adquisición tomográfica (SPECT). Por otro lado, la combinación de la GRS y la TC permite localizar y estadificar (TNM) correctamente la mayoría de los TNE. El uso combinado de la SPECT con ¹¹¹In-pentetreotide y la TC alcanza una sensibilidad del 100 % en la detección de las metástasis hepáticas en GEPNET.

Actualmente se considera la GRS con ¹¹¹In-DTPA-pentetreotide (Octreoscan®) el estudio de imagen de elección para la valoración inicial de los GEPNET, tanto para detección del tumor primario como para su estadificación, presentando una sensibilidad superior a la TC y la Resonancia Magnética (RM)⁴⁻⁸. El grupo ENETS (European Network of Neuroendocrine Tumours) la recomienda como exploración diagnóstica de primera línea, de tal ma-

nera que las demás exploraciones (TC, RM, ultrasonografía endoscópica) deberían solicitarse según los hallazgos gammagráficos⁹.

La GRS presenta diferente sensibilidad según la variante histológica tumoral y su localización anatómica⁹. La máxima sensibilidad, en torno a 80-90 %, la presenta en la detección de tumores carcinoides. Entre el 75 %-100 % en tumores como gastrinomas, VIPomas y glucagonomas. En general, presenta menor sensibilidad en insulinomas (50-60 %), por lo que se han desarrollado otros radiofármacos que suponen una alternativa para el diagnóstico de estos tumores y de los que hablaremos más adelante. La gammagrafía puede resultar falsamente negativa en tumores muy pequeños o que expresen pocos receptores de somatostatina. Igualmente, diferente patología inflamatoria, granulomatosa o autoinmune puede ser la causa de falsos positivos..

2. Análogos de la somatostatina marcados con 99 mTc:

El intento de utilizar emisores gamma en la detección de tumores neuroendocrinos ha llevado al desarrollo de nuevos compuestos que se encuentran registrados para su uso en Europa^{10,11}:

- 99mTc-depreotide ([99mTc] Neo SPECT®)
- 99mTc-EDDA-HYNIC-Thr3-octreotide ([99mTc]-HYNIC-TOC)
- 99mTc-EDDA-HYNIC-Thr3-octreotate ([99mTc]-HYNIC-TATE)

El [99mTc] depreotide ([99mTc]P829), comercialmente [99mTc] Neo SPECT®, ha sido comercializado para la detección del nódulo pulmonar solitario. El [99mTc]EDDA-HYNIC-Thr3-octreotide, recientemente comercializado como [99mTc]TEKTROTYD® se emplea para la detección de cualquier NET bien diferenciado con un grado bajo o intermedio de malignidad, NET mixtos asociados con otros componentes, adenomas hipofisarios, carcinoma medular de tiroides y neoplasias de origen simpático. Ambos son análogos de la somatostatina, y por lo tanto, tienen las mismas indicaciones que el Octreoscan®.

Desde el punto de vista de sus características biológicas, el [99mTc] Neo SPECT® parece tener mayor afinidad por los receptores tipo 2, 3 y 5, mientras que la afinidad del [99mTc] TEKTROTYD® es por el subtipo 2. Las imágenes con estos trazadores se adquieren a las 2-4 horas tras la inyección, lo que acorta el tiempo requerido para el estudio en comparación al del Octreoscan. Las imágenes tardías a las 24 horas son posibles, aunque debido a la cinética rápida de eliminación, y la corta vida media del 99mTc, la sensibilidad de la exploración se reduce con el tiempo. Para estos radiotrazadores, hasta el 20 % de la actividad inyectada aparece en la orina a las 4 horas postinyección. Igualmente, las imágenes normales muestran una gran concentración en abdomen lo que constituye un obstáculo para la interpretación de los tumores de esta localización.

El [99mTc] Neo SPECT® presenta su mayor exactitud diagnóstica en lesiones únicas pulmonares de cualquier origen, también de origen neuroendocrino. Ha sido registrado con buena exactitud para esta indicación pero falla en la detección de los NET en comparación con el OctreoScan®.

El [99mTc]EDDA-HYNIC-Thr3-octreotide y 99mTc-EDDA-HYNIC-Thr3-octreotate presentan una intensa y rápida tasa de captación por los tumores que expresan receptores de somatostatina durante la primera hora postinyección, lo que reduce el tiempo de realización de las imágenes. La experiencia clínica disponible pone de manifiesto que ambos trazadores producen imágenes de excelente calidad, aunque algunos estudios señalan la superioridad del 99mTc-EDDA-HYNIC-Thr3-octreotate en la detección de metástasis (hepáticas y linfáticas). Ambos ofrecen una serie de ventajas respecto al Octreoscan®^{10,11,12}:

- 1) Rapidez en la adquisición del estudio (dentro de las cuatro horas de administración del radiofármaco).
- 2) Imágenes de gran calidad (energía óptima para detección en la gammacámara).
- 3) Buena dosimetría para el paciente (menor radiación).
- 4) Más fácil preparación del paciente.
- 5) Algunos estudios hablan de mayor sensibilidad de estos trazadores respecto al Octreoscan®.

Entre los inconvenientes se encuentran:

- 1) No existe la posibilidad de obtención de imágenes tardías entre las 24-48 horas postinyección
- 2) Menor exactitud diagnóstica debido a la interferencia de la captación abdominal (dificultad de detección de las lesiones no torácicas)
- 3) No hay estudios suficientes que demuestren una superioridad de estos trazadores respecto al Octreoscan®.

Radiofármacos centrados en otros receptores

Entre los diversos péptidos que reconocen otros receptores diferentes a los de la somatostatina, el [^{99m}Tc] TP3654 ha sido específicamente utilizado para la detección de tumores con afinidad por el péptido intestinal vasoactivo (VIP) (10). El VIP es un péptido con 28 aminoácidos, y una gran variedad de acciones biológicas. Se ha demostrado que los receptores VIP se expresan en una gran variedad de células malignas, y con una densidad de receptores mayor que la de los receptores de somatostatina. Los escasos estudios disponibles hasta la fecha del [^{99m}Tc] TP3654 no son suficientes para demostrar su utilidad en TNEGEP.

Otros trazadores como el ¹¹¹In-DTPA-D-Glu-minigastrin han demostrado su utilidad en carcinomas medulares de tiroides metastáticos que expresan receptores para la colecistoquinina ²¹².

Otros radiofármacos empleados en la práctica clínica también se basan en la unión a receptores específicos. El GLP-1 es un receptor sobreexpresado en insulinomas benignos y gastrinomas. Dos radiofármacos, el ¹¹¹In-[Lys40(Ahx-DTPA)NH₂]-exendin-4 y el ¹¹¹In-[Lys40(Ahx-¹²⁵I)DOTA]NH₂-exendin-4 han demostrado resultados prometedores en la detección de insulinomas benignos (in vivo e in vitro)¹¹. Aparentemente, estudios de investigación todavía con pocos pacientes demuestran que los insulinomas malignos pierden la expresión de este receptor, siendo mejor el empleo de otros radiotrazadores para su estudio¹³.

Gammagrafía con Metayodobenzylguanidina

La metayodobenzylguanidina (MIBG) es un análogo de la guanetidina, de estructura similar a la noradrenalina, pero con menor afinidad por los receptores postsinápticos α y β . En las terminaciones adrenérgicas es captada por transporte activo (mecanismo de captación tipo I) y almacenada en vesículas de almacenamiento intracelular. La metayodobenzylguanidina puede ser marcada con ¹²³I, preferible para la obtención de imágenes, o ¹³¹I para terapia metabólica.

La metayodobenzylguanidina se emplea clásicamente para la detección de tumores derivados de la medula adrenal. Es especialmente útil en el diagnóstico y tratamiento de feocromocitomas y neuroblastomas.

La metayodobenzylguanidina también puede jugar algún papel en paragangliomas extraadrenales y otros tumores neuroendocrinos que no expresen receptores de somatostatina. En estudios comparativos, la sensibilidad de la GRS es superior a la de la gammagrafía con MIBG^{2,9}. La gammagrafía con MIBG debe ser utilizada cuando las otras técnicas de imagen fallan en la localización del tumor neuroendocrino o cuando se plantea la terapia metabólica con MIBG.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

El empleo de los estudios híbridos PET/TC en el diagnóstico y seguimiento de los TNEGEP está en permanente desarrollo, con la incorporación continua de nuevos trazadores (ver Tabla 1). La posibilidad de fusionar los datos funcionales obtenidos en la PET con los datos anatómicos de la TC, presenta ventajas en la localización anatómica y corrección de atenuación. Además respecto a la gammagrafía, la PET ofrece mejor resolución espacial (detecta lesiones de 3-6 mm frente a 10-15 mm de la gammagrafía) y permite la cuantificación de la captación del trazador por las lesiones, facilitando su empleo en el seguimiento.

Radiofármacos PET

Las células neuroendocrinas presentan propiedades como poseer gránulos secretores, producir péptidos y aminas biógenas, y expresar en grandes cantidades diferentes receptores de membrana. De acuerdo con estas propiedades podemos diferenciar dos tipos fundamentales de trazadores PET:

1. Trazadores relacionados con el metabolismo celular:

18F-fluorodeoxiglucos.

18F-L-dihidroxifenilalanin.

11C-5-HTP

La 18F-fluorodeoxiglucosa (18FDG), un análogo marcado de la glucosa, es el radiofármaco PET más comúnmente utilizado en patología oncológica, mostrando una mayor captación en los tumores con mayor tasa de crecimiento. El acúmulo de FDG en las lesiones tumorales es proporcional a la cantidad de glucosa que estas consumen. El elevado consumo de glucosa es una característica de la mayoría de los cánceres, y está en parte relacionado con la sobreexpresión de receptores GLUT-1 de membrana, y en parte con el aumento de actividad de una enzima llamada hexoquinasa en las células tumorales (12). La 18FDG no es el trazador de elección en TNE, ya que los tumores de crecimiento lento no suelen presentar alta avidéz por la glucosa (ver Figura 1). Algunos autores como Kayani y colaboradores encuentran que la captación global de otros trazadores como el 68Ga-DOTATATE es mayor de forma global en TNE de bajo grado ($Ki-67 < 2\%$), mientras que lesiones con $Ki-67 > 20\%$ muestran una mayor tasa de captación de FDG¹⁴. Abgral y colaboradores estudian un grupo de 18 pacientes con carcinoma neuroendocrino bien diferenciado estadio IV mediante gammagrafía de receptores de somatostatina y PET/TAC con 18F-FDG, encontrando sensibilidades respectivas del 43 % y 77 %, y proponen el empleo del PET como técnica de primera elección para la estadificación de carcinoma neuroendocrino metastático bien diferenciado con $Ki-67 \geq 10\%$ ¹⁵

Los TNE que captan FDG presentan una tasa de crecimiento aumentada, y se acepta en general, que la FDG positiva es indicativa de un peor pronóstico¹⁶. Garin y colaboradores evalúan el valor pronóstico del estudio de FDG-PET en un grupo de pacientes con TNE metastásico bien diferenciado. Encuentran que el estudio PET tiene un elevado valor predictivo positivo de progresión de la enfermedad en los seis meses siguientes (93 %), por lo que puede ser una herramienta más útil en la detección de enfermedad rápidamente progresiva que el Ki-67¹⁷.

La 18F-FDG también puede resultar de utilidad en tumores con baja expresión de receptores de somatostatina como el insulinoma o el carcinoma medular de tiroides. Sin embargo, el papel de la 18F-FDG en los TNEGEP está todavía pendiente de definir.

La 18F-L-dihidroxifenilalanina (18F-LDOPA) se utiliza en TNE con base en la capacidad de estos tumores de captación y descarboxilación de los precursores de las aminas, como 5-hidroxitriptófano (5-HTP) y L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA). Además, se ha descrito un aumento de actividad de la L-DOPA-descarboxilasa en los TNE, lo que permite su visualización mediante PET con 18F-DOPA¹¹. Estudios recientes han demostrado un aumento de la descarboxilación de la L-DOPA en el 80 % de los TNE, por lo que este parámetro podría ser utilizado como un marcador de la actividad tumoral¹².

Técnicamente, el estudio PET/TC con 18F-DOPA¹² se adquiere a los 60-90 minutos postinyección de una dosis de 5-6 MBq/Kg del radiotrazador. Se puede ver actividad de la 18F-DOPA de forma fisiológica en estriado, vesícula y vías biliares, tracto digestivo, páncreas y tracto urinario, lo que podría dificultar la detección de tumores o metástasis en dicha localización. Hay estudios de investigación que estudian la utilidad y recomiendan la premedicación con carbidopa oral antes del PET. La carbidopa, un inhibidor de la carboxilasa de los aminoácidos periféricos, aumenta en los pacientes tratados la disponibilidad del radiofármaco en sangre periférica, aumentando la captación de las lesiones, y mejorando la sensibilidad del estudio PET, al incrementar la relación de actividad entre el tumor y el fondo¹².

Balogova y colaboradores¹⁸, en un reciente trabajo de revisión, han analizado los estudios disponibles hasta la fecha sobre la utilidad de la PET/TC con 18F-DOPA comparativamente con otros radiotrazadores según el tipo de TNE. Agrupando aquellos estudios con criterios de calidad, encuentran una sensibilidad para la detección del carcinoma medular de tiroides del 70 % [62,1-77,6] para la 18F-DOPA frente al 44 % (35-53,4) para la 18F-FDG.

Una sensibilidad para la detección de feocromocitoma /paraganglioma del 94 % (91,4–97,1) para la 18F-DOPA frente al 69 % (60,2–77,1) para la 123I-MIBG. Una sensibilidad para la detección de TNE de intestino delgado del 89 % (80,3–95,3) para la 18F-DOPA frente al 80 % (69,2–88,4) para la GRS. Según los autores, estos resultados obligan a revisar los algoritmos diagnósticos actuales y obligan a la inclusión del PET/TC con 18F-DOPA en el diagnóstico de algunos tipos de TNE.

El 11C-5-hidroxitriptófano(11C-5-HTP) fundamenta su empleo en la producción excesiva de serotonina por la mayoría de los TNE. Sin embargo, se trata de un trazador de difícil generalización en los Servicios de Medicina Nuclear actualmente debido a las dificultades técnicas en el proceso de marcado.

2. Trazadores PET relacionados con receptores de superficie celular:

Recientemente se han desarrollado nuevos trazadores PET para la visualización de los TNE basados en la unión específica a los receptores de superficie celular. Las células de los TNE se caracterizan por sobreexpresar receptores de somatostatina a los que se unen trazadores PET como los 68Ga-DOXA-péptidos. El empleo de estos derivados se justifica principalmente por la elevada afinidad que presentan por los receptores de somatostatina^{19,20,21}.

Se han desarrollado diferentes análogos de somatostatina derivados del octreótido, lanreótido y vapreótido. Nos centraremos en los derivados del octreótido por ser los más importantes desde el punto de vista de su utilidad clínica²¹.

- [68Ga-DOXA0-Tyr3] octreotide (68Ga-DOXA-TOC)
- [68Ga-DOXA0-Tyr3] octreotate (68Ga-DOXA-TATE)
- [68Ga-DOXA0-1NaI3] octreotide (68Ga-DOXA-NOC.

Los péptidos marcados con 68Ga han revolucionado el diagnóstico de los TNE. Sin embargo, hasta el momento, su uso está limitado a ensayos clínicos en centros médicos especializados de Europa²¹. Las ventajas que ofrecen respecto a la GRS son las siguientes.

1) Desde el punto de vista técnico, presentan la ventaja de que su síntesis y proceso de marcaje es sencillo. El Galio puede ser obtenido de forma fácil y económica en los Servicios de Medicina Nuclear a partir del generador de 68Ge/68Ga. 2) La adquisición del estudio PET/TC consume menos tiempo que la GRS (2 horas en lugar de 4 y sin imágenes de 24 horas) 3) Permiten, mediante el cálculo del índice SUV máximo, realizar una valoración semicuantitativa de la actividad en regiones de interés que recientemente ha demostrado tener valor pronóstico 4) Además, la mayor resolución espacial del Tomógrafo PET en comparación con la gammacámara convencional, proporciona mejor visualización de lesiones pequeñas.

El 68Ga-DOXA-NOC es el radiofármaco de este grupo más útil y más prometedor, debido a su afinidad por mayor número de receptores (subtipos 2, 3 y 5) y a su dosimetría más favorable. Sin embargo, no existen suficientes estudios que nos permitan concluir que estas características tengan verdadero impacto clínico sobre los pacientes²¹.

El PET con estos trazadores ofrece una mayor resolución de la imagen, y una mejor farmacocinética en comparación con la GRS. Ofrece resultados prometedores en la detección del TNE desconocido y además proporciona información diagnóstica relevante en la estadificación^{11,12}. Otro aspecto ventajoso es que su unión a receptores de somatostatina permite detectar el grado de expresión de estos receptores en las células tumorales, lo que se relaciona con su grado de diferenciación y es fundamental a la hora de la planificación de la terapia. El 68Ga-DOXA-NOC muestra una elevada sensibilidad para la visualización de pequeñas lesiones, especialmente ganglios y metástasis óseas, así como tumores en localizaciones no habituales^{11,12}

Siguiendo las indicaciones de la guía de la EANM de julio de 2010¹⁰, la adquisición del estudio PET/TC se realiza, aproximadamente a los 60 minutos (45-90 minutos) después de la inyección intravenosa de la dosis (100-200 MBq) del trazador. El estudio presenta intensa acumulación del trazador en hígado, bazo, riñones e hipófisis. El tiroides y las glándulas salivares son débilmente visibles. Igualmente, se aprecia una captación variable en páncreas debido a la presencia fisiológica de receptores tipo 2. El órgano que recibe la mayor dosis de radiación es el bazo, seguido de los riñones y la vejiga. La dosimetría que reciben los diferentes órganos es similar o incluso menor que la de otros trazadores análogos de la somatostatina. Sin embargo, los estudios dosimétricos definitivos de los diferentes 68Ga-DOXA-péptidos están pendientes de un análisis más profundo. No existen claras evidencias en la literatura que apoyen la necesidad de interrumpir la terapia con análogos de somatostatina.

Indicaciones de los trazadores PET/TC y comparación con las otras técnicas de medicina nuclear en el diagnóstico de los TNEGEP

Las principales indicaciones de las técnicas de Medicina Nuclear en el diagnóstico de los TNEGEP son las siguientes:

- Localización del tumor primario desconocido.
- Estadificación inicial y reestadificación de la enfermedad.
- Selección de pacientes candidatos a tratamientos dirigidos con análogos de somatostatina.
- Monitorización de la terapia: necesita más estudios de investigación en los que apoyarse, ya que una disminución de la expresión de receptores no necesariamente significa respuesta a la terapia.

1- Localización del tumor primario desconocido.

La detección precoz del tumor primario en pacientes con una lesión metastásica confirmada es de una importancia fundamental para la selección del tratamiento correcto del TNEGEP. Las técnicas de imagen convencionales fracasan en la detección del tumor primario en un 25-27 % de los casos, por lo que las técnicas PET/TC se utilizan cada vez más como segunda alternativa. Prasad y colaboradores²² encuentran una elevada precisión en la detección del tumor de origen desconocido con PET/TC con 68Ga-DOTA-NOC. En una población de 59 pacientes, el PET/TC con 68Ga-DOTA-NOC detectó el tumor primario en 35 pacientes con tumor de origen desconocido (en 32 de ellos el tumor era GEP) lo que supone una tasa de detección del 59 %, superior a la recogida en la literatura para las técnicas convencionales de la Medicina Nuclear.

2- Impacto clínico:

El impacto clínico de los resultados del estudio PET con 68Ga-DOTA-TOC ha sido evaluado en una población de 90 NET (62 pacientes con GEP primario). Los hallazgos de la PET afectan a la estadificación y elección de la terapia en la mitad de los pacientes¹². Gabriel y colaboradores²³ encuentran que el PET con 68Ga-DOTA-TOC es superior para la detección de TNE en diferentes situaciones clínicas (diagnóstico inicial, estadificación y seguimiento) respecto de las técnicas convencionales de la Medicina Nuclear (GRS). Esta mayor sensibilidad tiene impacto clínico en un considerable número de pacientes.

3- Estadificación y reestadificación:

Los trazadores pet/tc relacionados con el metabolismo celular han demostrado una mayor utilidad en la valoración de la extensión de los TNEGEP en comparación con las técnicas de imagen morfológicas (ECO, TC y RM) y la GRS, mostrando una sensibilidad del 65-100 %. Koopmans y colaboradores²⁴, en un estudio realizado en 53 pacientes de tumor carcinoide metastático, comparan la utilidad de las técnicas convencionales (TC y GRS) con el PET con 18F-DOPA. El PET con 18F-DOPA demostró una mayor sensibilidad (100 %) que la GRS (92 %) y la TC (87 %). También mayor que la combinación de estas dos últimas (96 %). Esta mayor utilidad de la 18F-DOPA permite la localización de más lesiones, de más regiones positivas, y de más lesiones por región. En otro estudio, Hoegerle y colaboradores²⁵ demostraron que la PET con 18F-DOPA permitía detectar mayor número de lesiones en pacientes con TNEGEP en comparación con la GRS y la PET con 18F-FDG. Las sensibilidades globales fueron las siguientes: 65 % (60 / 92) para la 18F-DOPA PET frente al 29 % (27 / 92) para la 18F-FDG PET y el 57 % (52 / 92) para la GRS.

Otro estudio²⁶ analiza la utilidad de la 18F-DOPA en la reestadificación y seguimiento de pacientes con sospecha clínica y analítica de TNEGEP. Analiza un grupo de 84 pacientes estudiados mediante ECO, TC, RM, GRS, y confirmados mediante biopsia. La 18F-DOPA PET/TC detectó el tumor primario en el total de 13 pacientes y localizó además 12 lesiones no conocidas. Estos resultados cambiaron de forma significativa el seguimiento clínico de 11/13 pacientes (84 %), evitando cirugías innecesarias, orientando en la resección de metástasis y derivando pacientes directamente a tratamiento quimioterápico.

Respecto a los trazadores PET/TC basados en los receptores de membrana existe un limitado número de estudios y con grupos de pacientes con TNE heterogéneos y de diverso origen²⁷. Ambrosini y colaboradores²⁸ estudian 223 pacientes de TNE diversos para comparar la utilidad de la PET/CT y la CT en la detección de metástasis óseas. Encuentran que la PET detecta más lesiones que la TC (246 frente a 194). Si comparamos por pacientes, la PET muestra mayor sensibilidad que la TC (100 % vs. 80 %), mayor especificidad (100% vs. 98%), mayor valor predictivo positivo (100% vs. 92 %) y mayor valor predictivo negativo (100% vs. 95%). La 68Ga-DOTA-NOC PET es

más exacta que la TC en la detección de metástasis óseas permitiendo el cambio de terapia en nueve pacientes con TC negativo. Los mismos autores, en otro estudio²⁹ comparan la utilidad de dos trazadores PET, la 18F-DOPA y el 68Ga-DOA-NOC, en 13 pacientes con TNEGEP y TNE pulmonares demostrados mediante biopsia. Los resultados de ambos trazadores fueron comparados con las técnicas de imagen convencionales. Aunque el grupo de pacientes es heterogéneo, el 68Ga-DOA-NOC es muy útil para la detección de tumores TNEGEP y pulmonares, tanto en la localización del tumor primario como de sus metástasis, y ofrece ventajas claras sobre la 18F-DOPA, identificando más lesiones (71/45) especialmente a nivel hepático, pulmonar y en ganglios linfáticos. En un estudio de Ambrosini recientemente publicado²¹ los autores recogen su experiencia en 1239 pacientes con sospecha o confirmación patológica de NET, de ellos 670 (54,1 %) tenían tumores TNEGEP. Los resultados obtenidos en estos pacientes con la PET/TC con 68Ga-DOA-NOC muestran una buena sensibilidad (92 %) y especificidad (98 %) en la detección de NET. La media de un índice semicuantitativo, el SUV máximo, en las lesiones positivas era de $22,8 \pm 18,6$ (2,2-150,0). Los excelentes resultados y las ventajas de adquisición del estudio, determinaron su empleo en lugar de la GRS de forma rutinaria.

La asociación potencial de la PET/TC con 68Ga-DOA-NOC con un la PET/TC usando trazadores metabólicos puede ser de utilidad: Por un lado, en pacientes con tumores de grado intermedio o alto (18F-FDG) o bien para el asesoramiento de la terapia (18F-DOPA)²¹. Sin embargo, son necesarios un mayor número de estudios que permitan determinar el papel conjunto de los trazadores metabólicos y de los trazadores de receptores de membrana en el seguimiento clínico de los pacientes con NET.

4- Valor pronóstico.

El 68Ga-DOA-NOC es el único trazador PET estudiado como predictor de la evolución clínica del paciente. Los NET que muestran una menor tasa de crecimiento, tienen mayor expresión de receptores de somatostatina, y mayor captación de 68Ga-DOA-NOC. En una población de 47 pacientes con NET (41 con TNEGEP) los valores del SUV máximo en el PET/CT con 68Ga-DOA-NOC proporcionaban valiosa información pronóstica. El valor numérico de SUV máximo que mejor permitía diferenciar pacientes con enfermedad estable o respuesta parcial frente a pacientes con enfermedad progresiva se encontraba entre 17,6 y 19,3. Así, valores superior a 19,3 permiten la clasificación de pacientes con tumores de progresión más lenta²¹.

5- Cirugía radioguiada:

Recientemente Kaemmerer y colaboradores³⁰ analizan la utilidad de los análogos de la somatostatina marcados con 68-Ga en la detección de pequeñas metástasis y pequeños tumores neuroendocrinos. La sonda de detección gamma localizó el 94 % de las lesiones histológicamente demostradas frente al PET que lo hizo en el 69 %. Además existía una correlación significativa entre el SUV de la lesión y el tamaño de la misma.

6- Selección de pacientes candidatos para tratamientos dirigidos:

Estudios recientes en pacientes con TNE^{24,11} demuestran que la positividad de las lesiones tumorales en el estudio PET con 68Ga-DOA-NOC se relaciona con la presencia de receptores para la somatostatina en la superficie celular, lo que es de importancia fundamental para seleccionar a los pacientes que probablemente responderían a la terapia dirigida (con análogos no marcados o radiomarcados). La interpretación visual y semicuantitativa³¹ de los estudios PET/CT puede ser usada para guiar la cantidad de radiación y el tiempo necesario para la terapia dirigida con radiofármacos (177Lu o 90Y-DOA-TOC). El autor concluye que el manejo clínico de los pacientes con TNE puede estar muy influenciado en el futuro por los resultados del estudio PET con 68Ga-DOA-NOC.

Conclusión

Los estudios de Medicina nuclear (GRS y PET/CT) son muy útiles en la localización y estadificación de los TNEGEP, presentando mejores valores de sensibilidad y especificidad que las técnicas morfológicas. La GRS es considerada el patrón de oro de las imágenes funcionales. Sin embargo, recientemente las técnicas PET/CT emergen con fuerza, y se desarrollan un gran número de trazadores de gran utilidad en el manejo de los TNEGEP. Dentro de ellos, trazadores PET como los 68Ga-DOA-péptidos son los más prometedores, mostrando una alta tasa de detección de lesiones en TNE bien diferenciados. Además aportan información sobre la densidad y distribución de los receptores para la somatostatina, lo cual tiene impacto clínico directo en la terapia de los pacientes.

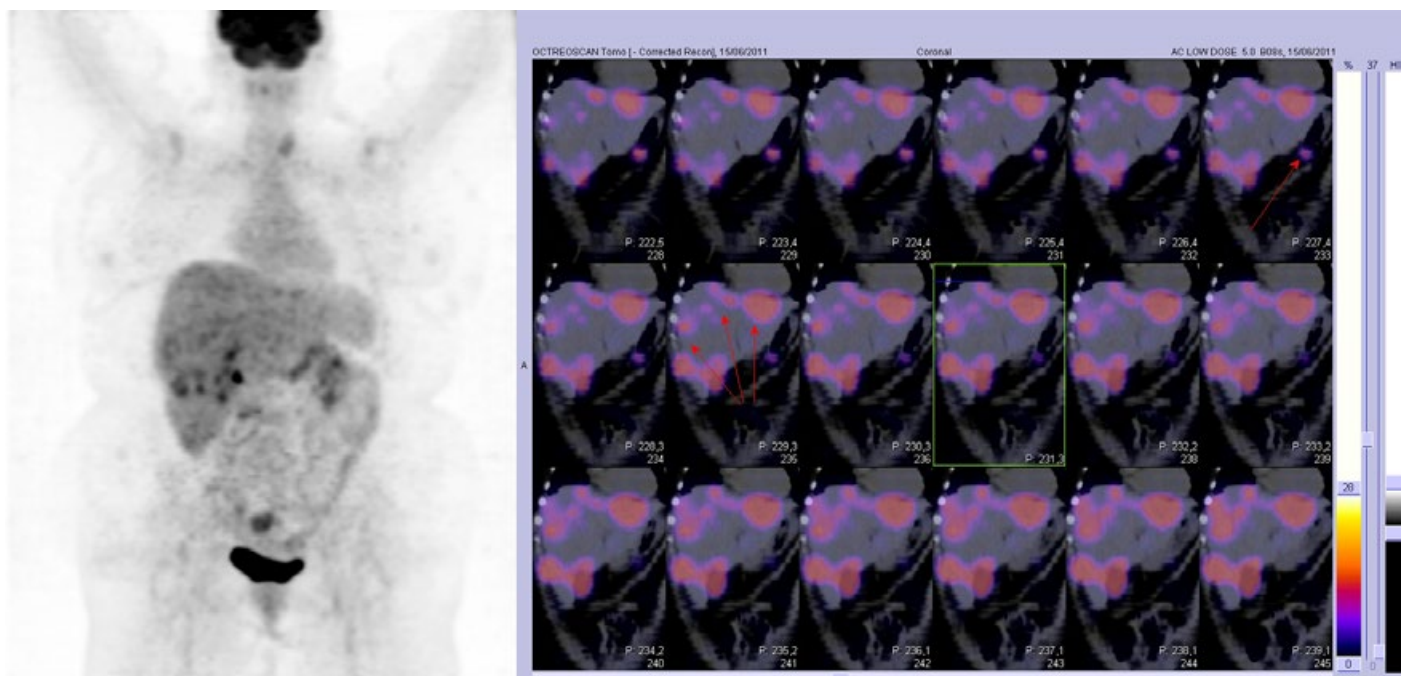
Tabla 1

Resumen de los radiofármacos PET más importantes: indicaciones y disponibilidad real en los hospitales españoles

Radiofármaco	Indicación
68Ga-DOTA-NOC - Alta sensibilidad en TNEGEP bien diferenciados - No disponible actualmente en hospitales españoles	- Valoración de los TNEGEP bien diferenciados y con gran expresión de receptores de somatostatina - Mayor precisión en TNE localizados en páncreas y peripancreáticos, los cuales son áreas de captación fisiológica de 18F-DOPA - Selección de pacientes para terapia con análogos de la somatostatina
18F-FDG - Alta sensibilidad en TNEGEP de alto grado - Disponible actualmente en hospitales españoles	- Más sensible para la detección de TNEGEP menos diferenciados y con menor expresión de receptores de somatostatina. - También en carcinoma medular de tiroides e insulinomas
18F-DOPA - Carcinoma medular y TNE de suprarrenales - Disponible actualmente en algunos hospitales españoles	- Ventajas sobre los 68Ga-DOTA-péptidos en feocromocitomas y tumores suprarrenales - Ocasionalmente en tumores no detectados con TC, RM y MIBG - Utilidad en neuroblastoma, carcinoma medular de tiroides y TNE indiferenciados

Figura 1

Paciente con tumor neuroendocrino con metástasis hepáticas y peritoneales que muestra diferente distribución de la FDG y del 111In-Pentetreótide. La imagen de la derecha muestra el PET/CT con 18F-FDG: imagen coronal de cuerpo completo mostrando captación de FDG en algunas de las metástasis hepáticas situadas junto a hilio hepático. La imagen de la izquierda muestra SPECT/CT con 111In-Pentetreótide (OctreoScan®): imágenes fusionadas coronales de abdomen que muestran intensa captación del trazador en las metástasis hepáticas y peritoneales. Se aprecia captación fisiológica en vesícula biliar



Bibliografía

1. Sundin A, Garske U, Orlefors H. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007; 21: 69-85.

02. Ezziddin S, Logvinski T, Young-Hing C, Ahmadzadehfar H, Fischer HP, Palmedo H *et al.* Factors predicting tracer uptake in somatostatin receptor and MIBG scintigraphy of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors . *Journal of Nuclear Medicine* 2006; 47:223-233
03. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Del Vecchio S *et al.* 111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 ; 37:1441-8.
04. Schillaci O, Spanu A, Scopinaro F, Falchi A, Danieli R, Marongiu P *et al.* Somatostatin receptor scintigraphy in liver metastasis detection from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Journal on Nuclear Medicine* 2003; 44: 359-368
05. Intenzo CM, Jabbour S, Lin HC, Miller JL, Kim SM, Capuzzi DM, *et al.* Scintigraphic Imaging of body neuroendocrine tumors. *Radiographics.* 2007;27: 1355-69.
06. Banzo J, Prats E, Razaola P, García S, Alonso V, Velilla J, *et al.* Atlas de gammagrafía de receptores de somatostatina en tumores neuroendocrinos de páncreas y tumores carcinoides. *Rev Esp Med Nucl.* 2005;24:278-92.
07. Alexakis N, Neoptolemos JP. Pancreatic neuroendocrine tumours. *Best practice Research Clinical Gastroenterol.* 2008; 22: 183-205.
08. Öberg K, Eriksson B. Nuclear medicine in the detection, staging and treatment of gastrointestinal carcinoid tumours. *Best Practice Research Clinical Endocrinol Metabolism.* 2005; 19: 265-76.
09. Mitjavila M. Aportaciones de la medicina nuclear al diagnóstico y seguimiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Endocrinol Nutr.* 2009; 56:14-9
10. Bombardieri E, Coliva A, Maccauro M, Seregini E, Orunesu E, Chiti A *et al.* Imaging of neuroendocrine tumours with gamma-emitting radiopharmaceuticals. *Quart J Nucl Med Mol Imag* 2010; 54: 3-15
11. Ambrosini V, Fani M, Fanti S, Forrer F and Maecke HR. Radiopeptide imaging and therapy in Europe. *Eur J Nucl Med.* 2011; 42–54
12. Ambrosini V, Castelucci P, Nanni C, Fanti S .Técnicas de Medicina Nuclear en la valoración de los tumores neuroendocrinos. En Soriano A. *Medicina Nuclear en la práctica clínica.* Grupo Aula médica SL, 2º Edición, Madrid 2012
13. Wild D, Christ E, Caplin ME, Kurzwinski TR, Forrer F, Brändle M *et al.* Glucagon-like peptide-1 versus somatostatin receptor targeting reveals 2 distinct forms of malignant insulinomas. *J Nucl Med.* 2011;52:1073-8.
14. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, *et al.* Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using 68Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and 18F-FDG. *Cancer* 2008; 112: 2447-2455.
15. Abgral R, Leboulleux S, Déandreis D, Aupérin A, Lumbroso J, Dromain *et al.* Performance of 18Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for high Ki67 (4¼10%) well differentiated endocrine carcinoma staging. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 665 671
16. Pasquali C, Rubello D, Sperti C, Gasparoni P, Liessi G, Chierichetti F, *et al.* Neuroendocrine tumor imaging: can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography detect tumors with poor prognosis and aggressive behavior? *World J Surg* 1998; 22: 588-592.
17. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, Cuggia M, de Lajarte-Thirouard AS, Bouriel C, *et al.* Predictive value of 18FFDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med* 2009; 50: 858-864.
18. Balogova S, Talbot JN, Nataf V, Michaud L, Huchet V, Kerrou K, *et al.* (18)F-Fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Feb 16.
19. Von Falck C, Boerner AR, Galanski M, Knapp WH. Neuroendocrine tumour of the mediastinum: fusion of 18F-FDG and 68Ga-DOTATOC PET/CT data demonstrates different degrees of differentiation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 34:812

20. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, Papathanasiou ND, Pepe G, Oyen W, De Cristoforo C, Chiti A. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated peptides: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:2004-10.
21. Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P and Fanti S. ⁶⁸Ga-labelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2012) 39 :52–60
22. Prasad, V. Ambrosini, M. Hommann, D. Hoersch, S. Fanti, and R. P. Baum. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using ⁶⁸Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2010; 37: 67–77.
23. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, *et al.* ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007;48(4):508–18.
24. Koopmans KP, de Vries EG, Kema IP, Elsinga PH, Neels OC, Sluiter WJ, *et al.* Staging of carcinoid tumours with ¹⁸F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol.* 2006 ;7:728-34.
25. Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Koehler G, Waller CF, Scheruebl H, *et al.* Whole-body ¹⁸F Dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors. *Radiology.* 2001 ;220:373-80.
26. Ambrosini V, Tomassetti P, Rubello D, Campana D, Nanni C, Castellucci P, *et al.* Role of ¹⁸F-dopa PET/CT imaging in the management of patients with ¹¹¹In-pentetreotide negative GEP tumours. *Nucl Med Commun.* 2007;28:473-7.
27. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schäfer M, *et al.* Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET and ¹¹¹In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 ;34:1617-26.
28. Ambrosini V, Nanni C, Zompatori M, Campana D, Tomassetti P, Castellucci P, *et al.* (⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT in comparison with CT for the detection of bone metastasis in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(4):722–7.
29. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, Campana D, Montini G, Rubello D *et al.* Comparison between ⁶⁸Ga-DOTA-NOC and ¹⁸F-DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35:1431-8.
30. Kaemmerer D, Prasad V, Daffner W, Haugvik SP, Senfleben S, Baum RP, Hommann M. Radioguided surgery in neuroendocrine tumors using Ga-68-labeled somatostatin analogs: a pilot study. *Clin Nucl Med.* 2012 ;37:142-7.
31. Campana D, Ambrosini V, Pezzilli R, Fanti S, Morselli M, Santini D *et al.* Standardized Uptake Values of ⁶⁸Ga-DOTANOC PET: A Promising Prognostic Tool in Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 2010; 51: 353-59

3. Presentación clínica

3.1. Tumores pulmonares y de timo

Dr. Mariano García-Yuste, Dr. José María Matilla, Dr. Félix Heras,
Dra. Henar Borrego y Dr. Tomás Álvarez Gago

3.2. Tumores de tiroides

Dr. José Manuel Trigo

3.3. Tumores gástricos

Dr. Fernando Pazos

3.4. Tumores de intestino delgado, apéndice, colon y recto

Dra. Encarna González, Dra. Aránzazu González Vicente,
Dra. Beatriz González Astorga y Dr. Juan Ramón Delgado

3.5. Tumores pancreáticos no funcionantes

Dra. Ruth Vera, Dr. Antonio Viudez y Dra. Irene Hernández

3.6. Insulinoma

Dra. Mónica Marazuela, Dr. Javier Riveiro Villanueva

3.7. Gastrinoma

Dr. Carlos Taxonera, Dra. Concepción Sanabria y Dra. Natalia Pérez Ferre

3.8. Otros tumores funcionantes

Dr. José Ángel Díaz y Dra. María Curras Freixes

3.9. Tumores de origen desconocido

Dra. Paula Jiménez, Dr. Marcelo Garrido, Dr. Carlos Álvarez, Dra. Quionia Pérez
y Dr. José María Vieitez

3.10. Paraganglioma y feocromocitoma

Dra. Isabel Sevilla

3.11. Adenocarcinoide

Dr. Javier Sastre, Dr. Luis Ortega y Dra. Beatriz García Paredes

3.12. Síndromes de secreción hormonal ectópica

Dra. Rosa Cámara

3.13. Tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados

Dr. Enrique Grande

3.14. Cardiopatía carcinoide

Dr. José Manuel García Pinilla, Dra. María Victoria Ortega Jiménez
y Dr. Eloy Rueda Calle

3.15. Problemas metabólicos en pacientes con tumores neuroendocrinos

Dr. José Manuel García Almeida, Dra. Mónica Tomé García
y Dr. Jorge García Alemán

3.1

Tumores pulmonares, mediastino y timo

Dr. M. García-Yuste, Dr. JM Matilla, Dr. F. Heras, Dra. B. de Gregorio, Dr. A. Cilleruelo

1. Tumores neuroendocrinos pulmonares

Los tumores neuroendocrinos pulmonares constituyen un espectro continuo. En un extremo se sitúan los carcinoides típicos y en el otro los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas. Carcinoides atípicos y carcinomas neuroendocrinos de células grandes configuran las restantes neoplasias de este espectro. Sus características histológicas y comportamiento clínico definen su pertenencia como neoplasias a este espectro tumoral.

1.1 Anatomía patológica

La morfología histológica y/o la posibilidad de demostración de su carácter neurosecretor constituyen las manifestaciones de la diferenciación neuroendocrina en estos tumores. La capacidad de sus células para sintetizar, almacenar y secretar neuroaminas y neuropéptidos es inmunohistoquímicamente detectable mediante anticuerpos selectivos contra sus gránulos, productos de secreción o partes estructurales. Cromogranina A y sinaptofisina son los marcadores que más frecuentemente expresan positividad. Si esta capacidad define su naturaleza, es también cierto que la exhibición de un fenotipo histológico común caracterizado por la organización celular en tabiques o bandas y un rico estroma fibrovascular permite el reconocimiento de su carácter neuroendocrino a través de las técnicas rutinarias de microscopía. La gradual desestructuración de su patrón, alteración del estroma y variaciones en la morfología celular e índice mitótico marcan las diferencias histológicas entre los tumores con presencia de este fenotipo.

La clasificación de estos tumores ha sufrido distintas modificaciones en las últimas dos décadas. En principio fueron reconocidas dos categorías: los tumores carcinoides y los carcinomas de células pequeñas. La existencia de tumores carcinoides con comportamiento potencialmente maligno conllevó al establecimiento de una nueva categoría: el carcinoinde atípico. Los criterios patológicos que lo definen fueron descritos, en 1972, por Arrigoni¹. La clasificación de los tumores neuroendocrinos pulmonares, que fue establecida por la Organización Mundial de la Salud (WHO) en 1982, ha sido modificada en varias ocasiones. En ella fueron establecidas cuatro categorías: carcinoinde típico, carcinoinde atípico, carcinoma de células pequeñas y carcinoma de células pequeñas de tipo intermedio. Se consideraban adicionalmente tumores neuroendocrinos mixtos, con combinación de célula pequeña con epidermoide o adenocarcinoma. En 1983, Gould² sustituye el término de carcinoinde atípico por el de carcinoma neuroendocrino bien diferenciado, en razón a su agresividad y similitud en el comportamiento con el de otros carcinomas. La clasificación propuesta por Paladugu en 1985³ de carcinoma de células de Kulchitsky tipo I, II y III no aportó ninguna ventaja esencial sobre las clasificaciones previas, excepción hecha de la graduación del deterioro del patrón histológico. En 1991, Travis⁴ define tumores con amplia similitud histológica con el carcinoma oat-cell, pero formados por células grandes, estableciendo la denominación de carcinoma neuroendocrino de células grandes. Además, añadió una nueva categoría al espectro de estas neoplasias: la de carcinoma no células pequeñas con hallazgos neuroendocrinos demostrables exclusivamente por técnicas inmunohistoquímicas. En 1997, Dresler⁵, basado en los criterios de Travis, propuso la siguiente nomenclatura: carcinoma neuroendocrino grado 1 (carcinoinde típico), carcinoma neuroendocrino grado 2 (carcinoinde atípico), carcinoma neuroendocrino grado 3 tipo célula grande, carcinoma neuroendocrino grado 3 tipo célula pequeña y carcinoma de células grandes sin patrón neuroendocrino visible y diferenciación neuroendocrina oculta.

Recientemente, basado en la correlación realizada por Travis⁶ entre las diferencias histológicas y el pronóstico clínico de los pacientes afectados por carcinoides típicos y atípicos, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO)⁷ ha aceptado criterios histológicos más estrictos para diferenciar estos dos tipos de tumores; una reducción de 5 a 2 por 2 mm² de tumor viable (10 HPF) en el límite inferior del número de mitosis observadas o la presencia de necrosis definen un nuevo concepto histológico para los carcinoides atípicos. En 2004, la descripción de sus anomalías genéticas, moleculares y fenotípicas fueron añadidas a estos criterios⁸. Por otra parte, los carcinomas neuroendocrinos de células grandes y de células pequeñas son reconocidos como entidades diferenciadas con un pobre pronóstico tras la resección quirúrgica a causa de la alta frecuencia de metástasis y recurrencia local. De acuerdo con estos criterios, finalmente cuatro categorías se establecen: carcinoides típicos, con ninguna o menos de 2 mitosis por 10 HPF; carcinoinde atípico, más de 2 mitosis por 10 HPF o presencia de necrosis; carcinoma

neuroendocrino de células grandes; y carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, con necrosis y más de 10 mitosis por 10 HPF en las dos últimas categorías (ver Figura 1).

Ya que los tumores carcinoides pueden invadir y metastatizar, los carcinoides típicos y atípicos son considerados tumores malignos. Los carcinoides típicos tienen un comportamiento menos agresivo, raramente recidivan tras la resección quirúrgica completa, así como la afectación ganglionar y la presencia de metástasis a distancia son raras. La incidencia de afectación ganglionar en los carcinoides atípicos es significativamente mayor (34,85 %) que la observada en los carcinoides típicos (9,5 %) ⁹. Lo que es más, la presencia de metástasis a distancia ocurre en el 18,8 % frente al 2,6 % en los carcinoides típicos ¹⁰. Las diferencias observadas entre carcinoides típicos y atípicos justifican la utilización de la clasificación TNM de la IASLC en los tumores carcinoides como es usada para los otros tipos de cáncer de pulmón ¹¹.

Marcadores celulares neuroendocrinos. Como apunta Gould ², el encontrar un marcador inmunohistoquímico único para las neoplasias neuroendocrinas es posiblemente irreal. La investigación de marcadores celulares neuroendocrinos, como la cromogranina y la sinaptofisina, resulta de notable valor en la confirmación diagnóstica histopatológica de estas neoplasias ¹². En relación con la cromogranina, dos tipos han sido considerados: la cromogranina A, detectable en las células neuroendocrinas del tracto bronquial de sujetos sanos, y la cromogranina B, encontrada en la mucosa bronquial sana adyacente a los tumores. Mientras que en los carcinoides se ha observado presencia de ambas cromograninas, en el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas su presencia no puede ser objetivada en muchos casos.

Otros marcadores neuroendocrinos han sido también estudiados. La inmunorreactividad frente a un anticuerpo bien caracterizado, como la neuro-enolasa específica (NSE), puede ser un indicador útil de la posible diferenciación neuroendocrina de la lesión pulmonar, lo que no implica necesariamente que esta sea un carcinoma de células pequeñas o un tumor carcinoide. Por otro lado, la PGP 9.5 (ubiquitina-C-terminal hidrolasa) parece ser menos fiable y su distribución está más extendida en procesos neoplásicos de tejidos neurales. Por último, la mayoría de los tumores neuroendocrinos malignos muestran una fuerte inmunorreactividad para la pre-pro-bombesina (CTP), que puede ser de ayuda para el reconocimiento de los carcinoides atípicos así como de otros carcinomas neuroendocrinos ¹³.

Por otra parte, el valor de algunos marcadores en la determinación de la diferenciación neuroendocrina oculta en tumores pulmonares sin fenotipo neuroendocrino ha sido estudiado, intentando determinar su valor pronóstico. En efecto, esta diferenciación no es exclusiva de los tumores neuroendocrinos, ya que su manifestación puede hacerse también ocasionalmente patente en carcinomas epidermoides y adenocarcinomas ¹⁴. Sustancias como las cromograninas y Leu-7 (HNK-1), glicoproteínas que residen en sus gránulos, enzimas como la L-dopa decarboxilasa, el isoenzima cerebral de la creatina-kinasa y la neuro-enolasa específica, así como una gran variedad de péptidos hormonales de otros marcadores de diferenciación endocrina incluyendo PGP 9.5 y sinaptofisina ¹⁵, pueden ser detectadas. Si bien la presencia de esta diferenciación, hasta en el 30 % de los tumores sin fenotipo neuroendocrino, puede estar condicionada en parte por los criterios usados para su definición.

La biología celular y molecular en el carcinoma de células pequeñas es motivo de una intensa investigación, relacionada con la existencia de alteraciones genéticas sobreexpresión de varios receptores de superficie celular incluyendo receptores de tirosina kinasa (RTK), proteína G acoplada a receptores, integrinas y otros que han sido hallados. El estudio de estos marcadores podría servir para la selección de candidatos adecuados para determinadas estrategias terapéuticas.

1.2 Clínica y diagnóstico

Sintomatología clínica

Diferencias significativas han sido observadas en el sexo y media de edad entre grupos de pacientes afectados por distintos tumores pulmonares neuroendocrinos. En nuestra experiencia, una década de diferencia separa a los pacientes afectados de un carcinoide típico o atípico, pero su edad resulta significativamente menor que la de los pacientes con un carcinoma neuroendocrino grado 3 de célula grande o pequeña ^{16,17}. La concordancia de estos hechos con los observados por otros autores ^{5,6} corrobora la concordancia del incremento de la degradación del tumor con la edad del paciente.

En relación con el sexo, el carcinoide típico afecta a mujeres con una frecuencia significativamente superior que el carcinoide atípico ⁹. Dicha frecuencia resulta significativamente menor en los tumores con mayor grado de agre-

sividad, carcinomas neuroendocrinos grado 3. De acuerdo con otros autores^{18,19}, este hecho permite establecer la existencia de una mayor incidencia de tumores neuroendocrinos de alto grado en el sexo masculino.

La sintomatología de los tumores pulmonares neuroendocrinos se haya relacionada con la localización del tumor, la existencia o no de metástasis y la posible presentación de síndromes paraneoplásicos.

Los tumores carcinoides de localización periférica son casi siempre asintomáticos. Bien tolerados por el paciente, rara vez causan hemoptisis o dolores torácicos, descubriéndose en un alto porcentaje en el curso de un estudio radiológico. En los de localización central, la clínica se relaciona con la ocupación y/o la obstrucción bronquial con síntomas como tos, hemoptisis, fiebre, dolor torácico y disnea, siendo más rara su presentación como mero hallazgo radiológico; síntomas catalogados frecuentemente como inespecíficos, que conducen a veces a retraso diagnóstico. La tos es en principio seca, quintosa, pertinaz, a veces acompañada de molestias torácicas. La expectoración hemoptoica, presente hasta en un 50 % de los casos, es generalmente repetitiva y en ocasiones, en razón de la vascularización tumoral, de cierta abundancia. La obstrucción bronquial puede ocasionar la aparición de neumopatía aguda obstructiva. Su lenta resolución y recidiva en la misma localización pueden hacer sospechar este diagnóstico. En ocasiones, la sintomatología se corresponde con cuadros de bronquitis crónica de recrudescencia invernal, episodios infecciosos broncopulmonares agudos o subagudos mal etiquetados. La disnea puede ser síntoma revelador de la obstrucción de un gran bronquio, pudiendo ocasionar su obstrucción incompleta la aparición de un cuadro asmático o pseudoasmático debido, a veces, a la producción de neuropéptidos por el tumor.

Como en otros tipos de carcinoma broncogénico, en los carcinomas neuroendocrinos de células grandes y pequeñas, la sintomatología coincide en el 80 % de los casos con una clínica de comienzo insidioso como cambios de la tos y expectoración habitual, expectoración hemoptoica y ocasionalmente dolor torácico en los tumores periféricos. En el 20 % restante se correlaciona con la de un proceso neumónico agudo debido a la obstrucción bronquial. Dada la agresividad histológica de estos tumores, la concomitante aparición de síntomas relacionados con la extensión ganglionar intratorácica o por contigüidad (afectación recurrential, síndrome de vena cava superior) o la metastásica por extensión extratorácica de la enfermedad puede estar presente.

La sintomatología neuroendocrina representada fundamentalmente por la aparición de un síndrome carcinoide (flushing, diarrea y concentraciones séricas elevadas de 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)), afecta del 2 al 5 % de los pacientes²⁰. De todos modos, los pacientes con carcinoides broncopulmonares raramente presentan un síndrome carcinoide, a menos que coexistan metástasis hepáticas (en ese caso, el síndrome se presenta en aproximadamente el 90 % de los casos)²¹. Detterbeck²² ha encontrado en un reciente metaanálisis que el síndrome carcinoide estaba presente en únicamente 17 de 2.496 (0,7 %) pacientes afectados de un tumor carcinoide broncopulmonar^{9,21,23,24,25,26,27,28,29,30}. Aunque el síndrome carcinoide puede ser más frecuente (5-10 %) en pacientes con un carcinoide atípico, en relación con la mayor capacidad de este tumor a metastatizar, en nuestra experiencia solo 1 de 92 pacientes con un carcinoide atípico lo presentó⁹. La elaboración de múltiples hormonas peptídicas y no-amínicas explica la posible presentación de otros desarreglos endocrinos: acromegalia, síndrome de Cushing³¹, hiperparatiroidismo e hiperinsulinismo. Aunque raro, el síndrome de Cushing es el más frecuente. Ligado a la producción de ACTH-like, la remisión clínica del síndrome puede ser obtenida cuando el tumor es correctamente tratado. En nuestra experiencia, hemos encontrado la presencia de síndromes paraneoplásicos en 16 de 569 carcinoides típicos (2,8 %): 5 síndrome carcinoide, 6 acromegalia y 8 síndrome de Cushing; en 4 de 91 pacientes afectados de un carcinoide atípico, (4,4 %) fue también observada este tipo de sintomatología: 2 afectados de síndrome de Cushing y 2 de acromegalia; entre 40 con carcinoma neuroendocrino de células grandes, 2 pacientes (5 %) presentaron síndrome de Cushing¹⁷.

Diagnóstico

Diagnóstico de sospecha

El examen radiológico, aunque claramente útil, dista mucho de ser específico, dependiendo en gran medida las manifestaciones radiológicas de la localización del tumor. En los tumores centrales, la obstrucción bronquial condiciona la frecuente aparición de atelectasia y/o condensación en el territorio anatómico pulmonar dependiente del bronquio afecto. Cuando no se acompañan de obstrucción bronquial, generalmente se manifiestan como masas con densidad de tejidos blandos y límites más o menos precisos en razón de su potencial maligno. Por la misma razón, pueden acompañarse de aumento del tamaño hilar o de ensanchamiento mediastínico. En raras ocasiones, y particularmente en los tumores carcinoides, si la lesión asienta en grandes bronquios y resulta demasiado pequeña para producir obstrucción de la luz, la radiografía de tórax puede ser aparentemente normal. Los tumores periféricos se revelan habitualmente en el examen radiológico, como nódulos solitarios o masas intraparenquimatosas.

La utilidad en estos tumores de la Tomografía Axial Computarizada (TAC) viene definida por su capacidad para precisar la extensión intra y extraluminal del tumor y la afectación hiliar y/o mediastínica³². La TAC puede mostrar las características del componente intra y extraluminal del tumor, proporcionar una guía de situación para la realización de la broncoscopia en el caso de las lesiones centrales o para el de la biopsia percutánea, en el caso de los tumores periféricos. Asimismo, permite la realización de la estadificación tumoral prequirúrgica. La afectación ganglionar, tanto hiliar como mediastínica, debería ser también sospechada con base en los hallazgos de la TAC. Las imágenes obtenidas mediante la TAC y las obtenidas mediante Resonancia Magnética (RM) son equivalentes en la detección y estudio del componente parenquimatoso de los tumores pulmonares. Las imágenes de RM permiten una mejor definición que las imágenes de TAC en la detección de la invasión vascular en caso de afectación hiliar o mediastínica.

Diagnóstico de confirmación

En los tumores carcinoides y, en consecuencia, de su escasa descamación intraluminal, la citología del esputo resulta en la investigación diagnóstica preoperatoria mucho menos útil que en los carcinomas neuroendocrinos grado 3 de células grandes y pequeñas.

En los tumores de localización central, el reconocimiento de su naturaleza histológica radica habitualmente en la broncoscopia. Situación y características macroscópicas de la lesión pueden ser determinadas, permitiendo adicionalmente la obtención de muestras para el estudio anatomopatológico. Broncoscópicamente, los carcinoides son tumores endobronquialmente bien circunscritos, con aspecto de mamelón polipode o sesil, que afectan, sobre todo, a los tejidos subepiteliales de los bronquios proximales, exhibiendo habitualmente en la visión endoscópica la mucosa intacta (ver Figura 2). La mayor parte del tumor suele encontrarse debajo de esta superficie, causando su componente endobronquial obstrucción parcial o completa. La necrosis y la ulceración son raras y cuando existen pueden originar hemorragia importante debido a la rica vascularización tumoral²⁹. El resto de los tumores pulmonares neuroendocrinos tienen una apariencia broncoscópica similar a la habitualmente observada en el cáncer de pulmón. La biopsia debe ser amplia y profunda, y solo en el caso de los carcinoides puede ser motivo de hemoptisis por las razones ya comentadas. En el caso de los tumores periféricos, la TAC ha supuesto una ayuda importante cuando la punción biopsia transparietal se juzga necesaria para determinar la naturaleza del tumor. No obstante, en formaciones nodulares periféricas sin diagnóstico histológico confirmado mediante el empleo de estas técnicas, la indicación de videotoracoscofia vs. toracotomía diagnóstica puede estar justificada.

Diagnóstico de extensión

Afectación ganglionar mediastínica

Como en el resto de los carcinomas broncogénicos, en los carcinomas neuroendocrinos la afectación ganglionar constituye un factor con alto diferencial valor pronóstico. En el grupo de pacientes analizados por el Estudio Multicéntrico Español de los Tumores Pulmonares Neuroendocrinos de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (EMETNE-SEPAR), los pacientes fueron recogidos en dos series, una retrospectiva y otra prospectiva, siendo la diferencia fundamental entre ambos grupos la realización de algún tipo de disección ganglionar mediastínica de forma sistemática. Un importante incremento de la afectación ganglionar fue observada entre los pacientes afectados de un tumor carcinóide del grupo prospectivo si se compara con el retrospectivo, tanto para los carcinoides típicos (9,5 % vs. 4 %, respectivamente) como para los atípicos (34,85 % vs. 23,26 %, respectivamente)³³. En concordancia con otros autores⁵, un significativo aumento de la incidencia de metástasis ganglionares fue hallado en los pacientes con carcinomas neuroendocrinos grado 3³³.

De acuerdo con estos hechos, la afirmación preoperatoria mediante la TAC de la presencia de afectación ganglionar resulta necesaria. La función de la tomografía de emisión de positrones (PET) no está bien establecida para los carcinoides broncopulmonares, con unos rangos de sensibilidad muy variables (14-100 %)^{34,35}. Cuando la sospecha de la afectación ganglionar se hace patente mediante TAC o TAC-PET, la confirmación histológica preoperatoria de la presencia o ausencia de esta afectación mediante ultrasonografía endoscópica bronquial o esofágica (EBUS/EUS) o biopsia por videomediastinoscopia resulta en nuestra opinión absolutamente necesaria.

En caso de sospecha, la presencia de metástasis a distancia en estos tumores debe ser investigada mediante el uso de diferentes técnicas de imagen: ecografía, TAC, RM, gammagrafía ósea, gammagrafía con octeótrido y PET.

La aportación de la Medicina Nuclear al diagnóstico se basa en el conocimiento del origen neuroendocrino de estos tumores. En 1984, Fischer³⁶ demostró que el tumor carcinoide captaba la meta-iodo-bencil-guanidina (MBIG). La gammagrafía con MBIG tienen la ventaja de su alta especificidad, pudiendo encontrarse falsos positivos en razón de la existencia de otros tumores de origen neuroectodérmico, como feocromocitomas, neuroblastomas y carcinomas medulares de tiroides. Estos tumores son poco frecuentes y pueden ser diferenciados fácilmente de los carcinoides pulmonares son base en su localización y características clínicas³⁷. ¹¹¹In-Octeótrido ha sido también utilizado para el diagnóstico de estos tumores. Su capacidad diagnóstica no es totalmente satisfactoria, ya que tanto en tumores carcinoides como en carcinomas de células pequeñas los porcentajes de detección de lesión no superan el 75 %³⁸. Sin embargo, aunque es limitado para la estadificación y predicción de la respuesta terapéutica en estos tumores, en el carcinoma de células pequeñas ¹¹¹In-Octeótrido puede resultar capaz para identificar pacientes sensibles de tratamiento con octeótrido y/o quimioterapia, suponiendo una medida aceptable para la reestadificación tumoral y el seguimiento³⁸.

En los tumores pulmonares neuroendocrinos, al menos en los menos diferenciados (carcinomas neuroendocrinos de células grandes y pequeñas), FDG-PET es superior al octeótrido y la TAC en la estadificación mediastínica. Por otra parte, FDG-PET debe ser combinado con la TAC en la afirmación de su estudio de extensión, dado que si el tumor primario resulta positivo en la PET las metástasis, en principio, deberían ser también detectables. En tumores de bajo grado, carcinoide típico y atípico, FDG-PET debería ser solo realizado cuando la gammagrafía con octeótrido sea negativa³⁹.

1.3 Tratamiento

La cirugía constituye, sin duda, la forma más efectiva del tratamiento en el carcinoma broncogénico ya que, hoy por hoy, es la modalidad terapéutica que por sí sola o con el concurso de otros tratamientos oncológicos resulta capaz de procurar una verdadera perspectiva de curación del proceso. El pronóstico último depende, en definitiva, de muy diversos factores. El detallado análisis de cuantos pueden ser valorados resulta fundamental para orientar la terapéutica en su conjunto y en particular para la aplicación correcta del tratamiento quirúrgico.

En lo que respecta al tratamiento quirúrgico de los tumores pulmonares neuroendocrinos, tenida en cuenta la importancia de todos y cada uno de los medios terapéuticos oncológicos distintos de la cirugía, el de los tumores neuroendocrinos de células grandes y pequeñas sigue, cuando está indicado, las normas estándar aceptadas para el tratamiento quirúrgico del carcinoma broncogénico.

La cirugía es aceptada como el tratamiento más eficaz para los tumores carcinoides, sobre todo teniendo en cuenta su potencial maligno, pero también es cierto que ha existido cierta controversia en relación con la extensión de la resección quirúrgica por ser considerados de una malignidad más atenuada. Algunos autores han puesto el acento en la potencial malignidad del carcinoide bronquial y propuesto una resección extensa y radical⁴⁰. Otros, por el contrario, han considerado que la potencial malignidad de los tumores carcinoides ha sido exagerada y han señalado la posibilidad de utilizar procedimientos quirúrgicos más conservadores del parénquima pulmonar⁴¹. El moderado potencial maligno (cuando se compara con otros carcinomas pulmonares) hace de las intervenciones preservadoras de parénquima una opción atractiva^{9,41}. En este sentido, y considerando determinadas condiciones, la mayoría de los autores han preconizado frente a la neumonectomía para el carcinoide broncopulmonar procedimientos quirúrgicos conservadores, como la lobectomía broncoplastica en manguito (ver Figura 3). Generalmente, en los carcinoides típicos de localización central, esta actitud conservadora del parénquima distal puede adoptarse, salvo en aquellos casos en los que el desarrollo de lesiones distales irreversibles (bronquiectasias, patrón destructivo, neumonitis obstructiva, etc.)⁴⁰ convierte inicialmente en inadecuado este tipo de planteamiento.

En los carcinoides atípicos, y en razón de su más agresivo comportamiento, el carácter reglado de la exéresis de la unidad pulmonar afecta, en la mayor parte de los casos la lobectomía se hace prácticamente siempre necesario, aunque la indicación de procedimientos quirúrgicos que preservan una mayor cantidad de parénquima pulmonar podría ser considerada tras una correcta estadificación intraoperatoria de los tumores en estadios más precoces. Los carcinoides típicos periféricos han sido, en ocasiones, tratados quirúrgicamente mediante la práctica de una amplia wedge-resection o una resección segmentaria. No obstante, hoy existe la aceptación general de la obtención de mejores resultados en su tratamiento después de operaciones como la lobectomía¹⁶. En los tumores carcinoides periféricos atípicos, las normas de tratamiento del carcinoma broncopulmonar deben ser siempre cumplidas y el procedimiento quirúrgico deberá corresponderse siempre con el de una resección reglada y completa, reservándose la intervención sublobar únicamente para aquellos pacientes con limitación de su función respiratoria.

Teniendo primero en cuenta que los principios oncológicos de la resección pulmonar estén salvaguardados, se podría considerar la realización de una resección broncoplástica en los tumores de localización central tanto típicos como atípicos, con el fin de evitar la realización de una neumonectomía^{9,23,42}. Los datos obtenidos sugieren que las resecciones broncoplásticas son equivalentes a la realización de una intervención más extensa, al menos en los pacientes afectados de un carcinoide típico, donde se han demostrado largas supervivencias^{28,43}. De todos modos, la cuestión permanece: ¿en qué condiciones es aceptable una resección broncoplástica en los tumores carcinoides? Estamos de acuerdo con Detterbeck en que la realización de una resección broncoplástica en un carcinoide típico de localización central puede tener influencia en la presencia de recurrencia local en algunos casos. Es, por tanto, necesario obtener la verificación patológica intraoperatoria de un margen quirúrgico adecuado (> 5mm) utilizando biopsias por congelación²².

El tipo de operación en los tumores carcinoides está por tanto determinado por las circunstancias clínico-patológicas de cada caso. En caso de neumonía obstructiva distal, la desobstrucción inicial del eje bronquial mediante vaporización del componente intraluminal del tumor con láser-YAG (ver Figura 4) puede permitir, tras la recuperación del parénquima distal, la indicación de cirugía broncoplástica, evitando la neumonectomía⁴⁴. Consecuentemente, un adecuado análisis anatomopatológico intraoperatorio de los bordes de resección bronquial y de posibles formaciones adenopáticas resulta esencial para determinar la indicación definitiva de este tipo de resección y prevenir las recurrencias.

En los tumores pulmonares neuroendocrinos, el pronóstico de los pacientes tratados quirúrgicamente y la necesidad de otros tratamientos oncológicos coadyuvantes solo puede ser determinado a través del análisis de la influencia de distintos factores pronósticos. De acuerdo con este hecho, distintos trabajos relacionados con los resultados del tratamiento de los tumores pulmonares neuroendocrinos han sido publicados^{6,45,46}. En el año 2000, en orden a determinar las características clínicas y grado de diferenciación histológica asociados con diferencias significativas en el pronóstico, EMETNE-SEPAR publicó su experiencia de 361 casos —Grupo A— (261 carcinoides típicos, 43 carcinoides atípicos, 22 carcinomas neuroendocrinos de células grandes y 35 carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas) tratados quirúrgicamente entre 1980 y 1997¹⁶. Desde 1998 a 2002, otros 404 nuevos casos —Grupo B— (308 carcinoides típicos, 49 carcinoides atípicos, 18 carcinomas neuroendocrinos de células grandes y 29 carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas) fueron recogidos y estudiados en las mismas condiciones por EMETNE-SEPAR³³. Teniendo en cuenta esta experiencia, intentamos determinar la tendencia de distintos factores pronósticos¹⁷ —tamaño tumoral, localización, afectación ganglionar, estatus y estadio patológico de la enfermedad usando la clasificación TNM de la International Union Against Cancer (UICC)⁴⁷, supervivencia e incidencia de metástasis y recurrencia local— a través del análisis comparativo de los datos de ambos grupos de pacientes (ver Tablas 1 y 2).

El tamaño tumoral y la localización han sido relacionados con modificaciones en el pronóstico de estos tumores^{46,48}. El análisis de la tendencia del tamaño tumoral demuestra que su media y rango permanecen prácticamente uniformes en ambos grupos de pacientes para todos los tipos histológicos. Una diferencia significativa en el tamaño tumoral fue hallada entre carcinoides típicos y atípicos. Sin embargo, las diferencias entre carcinoides atípicos y carcinomas neuroendocrinos de tipo 3 (células grandes y pequeñas) no fueron significativas. En nuestra experiencia, el mayor tamaño tumoral está unido al deterioro de la diferenciación. En adición, excepción hecha del carcinoide típico, el incremento del tamaño tumoral está también relacionado dentro de cada grupo con un peor pronóstico. El análisis de la tendencia del tamaño tumoral demuestra que su media y rango permanece prácticamente constante en ambos grupos para todos los tipos histológicos, y reafirma la tendencia en el incremento del tamaño a medida que el deterioro histológico progresa.

En nuestro primer estudio¹⁶ analizamos el valor pronóstico de la afectación ganglionar en estos tumores y precisamos la influencia que el tipo histológico tenía en su incidencia. En nuestra experiencia, el 90 % de los pacientes con un carcinoide típico se correspondían con el estadio I. Del resto, solo un 4 % presentaba afectación ganglionar, mientras que en el otro 6 %, el factor T fue el responsable del incremento de su estadio. Un comportamiento diferente fue observado en los pacientes con carcinoides atípicos, en los que la afectación ganglionar fue significativamente mayor que en los típicos. Aunque la invasión ganglionar no parece representar un factor pronóstico negativo en los carcinoides típicos, su efecto deletéreo es significativo en los carcinoides atípicos. Un estudio reciente confirma la asociación entre la invasión ganglionar y sus diferencias en los carcinoides típicos y atípicos⁹.

Como podemos comprobar, solo unos pocos estudios han analizado en detalle las razones del impacto de la afectación ganglionar en el pronóstico de los tumores carcinoides^{9,24,49}. Quizás, como sugiere Cardillo *et al.*²⁴, esto sea debido a que la mayoría de los autores no realizan de forma sistemática algún tipo de disección ganglionar mediastínica. Para evaluar el efecto de este procedimiento en el pronóstico, en el estudio comparativo realizado

por EMETNE-SEPAR³³ entre los dos grupos de pacientes antes mencionado, la característica fundamental que diferenciaba dichos grupos era que en el grupo retrospectivo disección ganglionar mediastínica no fue practicada de rutina, mientras que en el grupo recogidos de forma prospectiva la disección ganglionar mediastínica fue realizada de forma sistemática como parte de la resección pulmonar en todos los tipos de carcinomas neuroendocrinos. Un importante incremento de la afectación ganglionar fue observado entre los pacientes afectados de un tumor carcinoide del grupo prospectivo si se compara con el retrospectivo, tanto para los carcinoides típicos como para los atípicos. Adicionalmente, la proporción de N2 frente a N1 en el grupo prospectivo fue significativamente mayor que en el retrospectivo.

La comparación de la supervivencia de los pacientes con afectación ganglionar mostraba significativamente mejores resultados en aquellos pacientes con carcinoides atípicos en los que la disección ganglionar fue realizada. Este hecho confirma la efectividad del uso rutinario de la linfadenectomía en los carcinoides atípicos, teniendo en cuenta que la afectación ganglionar y el subtipo histológico parecen ser los factores más importantes con influencia en el pronóstico³³.

Adicionalmente, el efecto del tamaño tumoral en la supervivencia de los pacientes con metástasis ganglionares fue también analizado. En los tumores carcinoides típicos, un tamaño tumoral superior o inferior a 3 cm tiene una influencia significativa en el pronóstico. Por el contrario, el tamaño tumoral afecta de modo significativo a la supervivencia en los carcinoides atípicos. Teniendo en cuenta estos datos, diferentes autores^{9,22,24,26} han recomendado que una resección pulmonar adecuada y, al menos, la realización de un *sampling* mediastínico, debería ser realizado en todos los tumores carcinoides típicos con el fin de definir su verdadero estado patológico. En el caso de los tumores carcinoides atípicos, teniendo en cuenta la importancia de este factor en su pronóstico, la disección ganglionar mediastínica debería ser siempre realizada tanto en los tumores centrales como en los de localización periférica⁵⁰.

No solo la incidencia de afectación ganglionar es diferente entre carcinoides típicos y atípicos, sino también su pronóstico. Según los datos aportados por EMETNE-SEPAR, la mayoría de los pacientes con un carcinoide típico que presentaron metástasis (88,9 %) o recurrencia locorregional (60 %) en el seguimiento, habían presentado tumores en estadio I y más del 55 % permanecían vivos tras el tratamiento de la recurrencia de la enfermedad. Sin embargo, entre los pacientes con un carcinoide atípico que presentaron recurrencia de la enfermedad local o a distancia, el 66,6 % tenían metástasis ganglionares y el 80 % fallecieron tras el tratamiento a causa de la recurrencia⁹. El análisis de estos datos no demuestra una influencia obvia de la afectación ganglionar en los carcinoides típicos, pero sí en el caso de los carcinoides atípicos. El conocimiento de los límites histológicos de los carcinoides típicos y atípicos establecidos por la nueva clasificación de la WHO¹¹ contribuye, sin duda, a una mejor evaluación del significado de la afectación ganglionar y el grado histológico en el pronóstico de ambos grupos de tumores^{24,49}.

Resumiendo, la elección del procedimiento quirúrgico de los tumores carcinoides debería ser determinado por el tipo histológico y el estadio del tumor. Tanto en carcinoides típicos como atípicos, con independencia de su localización central o periférica, siempre debería ser realizada una disección ganglionar mediastínica. Este procedimiento debería permitirnos detectar pacientes con un pronóstico peor, realizar un tratamiento quirúrgico más completo, racionalizar el tratamiento oncológico adyuvante e incrementar la supervivencia.

No existe consenso acerca del tratamiento adyuvante en pacientes N2, ni datos consistentes en la literatura para establecer su recomendación. En nuestra experiencia, la radioquimioterapia no ha sido empleada regularmente en pacientes N2. Estudios previos han demostrado una pobre respuesta a los tratamientos con quimioterapia y radioterapia estándar en tumores carcinoides, preferentemente atípicos^{51,52}. Nuevas dianas terapéuticas —receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y receptor mamífero de rapamicina (m-TOR)— podrían tener relevancia clínica en la terapéutica adyuvante en carcinoides atípicos. Sería necesario el diseño de estudios multicéntricos para aseverar el papel del tratamiento multimodal en estos tumores.

Un significativo incremento de afectación ganglionar fue encontrado en los pacientes con carcinomas neuroendocrinos de células grandes y pequeñas. El análisis de este factor pronóstico en otro amplio número de pacientes no ha hecho sino reafirmar nuestros resultados. Como en el resto de los carcinomas broncogénicos, en los tumores neuroendocrinos la afectación ganglionar se muestra como un factor con alto valor pronóstico. Analizando la afectación ganglionar en los carcinomas neuroendocrinos de células grandes y pequeñas no solo pudo ser constatado un significativo aumento en el porcentaje de esta afectación, sino también el de la proporción N2/N1. La afectación ganglionar estuvo presente en todos los casos que presentaron metástasis a distancia o recurrencia local en su evolución. En concordancia con otros autores^{53,54} podemos establecer que la afectación ganglionar y su magnitud se incrementan significativamente con el deterioro del patrón histológico. En el carcinoma neuroendocrino de células grandes y pequeñas, la afectación ganglionar influye de forma marcadamente negativa en el pronóstico.

Estos hechos coinciden con las conclusiones de otros estudios^{18,19,46} y definen las escasas posibilidades de éxito del tratamiento quirúrgico cuando en los carcinomas neuroendocrinos de células grandes y pequeñas la afectación ganglionar es confirmada. Por esta razón, la afirmación preoperatoria de la ausencia de afectación ganglionar, TAC o TAC-PET, la confirmación histológica preoperatoria de la presencia o ausencia de esta afectación mediante ultrasonografía endoscópica bronquial o esofágica (EBUS/EUS) o biopsia por videomediastinoscopia, resulta en nuestra opinión necesaria. Durante la intervención, una disección ganglionar del mediastino debería ser siempre realizada.

El número de pacientes estudiado nos ha permitido también confirmar que cuando el tamaño de la muestra se incrementa, el porcentaje de localización central y periférica permanece constante. El incremento de los pacientes del Grupo B del porcentaje de tumores periféricos en carcinoides atípicos, no hace sino afirmar la diferencia en la incidencia de localización central y periférica entre carcinoides típicos y atípicos. En carcinomas neuroendocrinos de células grandes y pequeñas, el incremento de localización periférica correlacionado por distintos autores^{46,47} con la progresión en el nivel de la malignidad histológica debería ser cuidadosamente analizado en los pacientes tratados quirúrgicamente, en razón de las escasas posibilidades de tratamiento quirúrgico en los tumores centrales por su frecuente asociación con afectación ganglionar mediastínica. De este modo, el beneficio quirúrgico correspondería esencialmente a pacientes seleccionados con tumores periféricos en estadio precoz.

En el cáncer de pulmón el tamaño tumoral y la afectación ganglionar constituyen los factores anatómicos con más influencia en el pronóstico. La clasificación en diferentes grados de estos factores y el establecimiento de estadios permiten un adecuado conocimiento del comportamiento de los tumores y sus posibilidades terapéuticas. Clasificar, de este modo, los tumores pulmonares neuroendocrinos nos ha permitido reafirmar la tendencia en la incidencia de los diferentes estadios y su variabilidad en los distintos grupos histológicos, habiendo sido finalmente incluidos los tumores carcinoides en la clasificación TNM de la IASLC del cáncer de pulmón¹¹. Se demuestra que los pacientes afectados por tumores en estadio I decrecen gradualmente desde el carcinóide típico hasta los carcinomas neuroendocrinos de células grandes y pequeñas. Este hecho refleja indirectamente la agresividad histológica como un determinante factor del tamaño tumoral y la afectación ganglionar en estos tumores.

Cuestión importante es cuando la realización del tratamiento quirúrgico está justificada en el carcinoma neuroendocrino de células grandes o pequeñas. En principio, debería aceptarse que la cirugía juega tan solo un pequeño papel en el tratamiento de estos tumores, teniendo en cuenta su frecuente presentación como enfermedad extendida y debiendo aceptarse la ausencia de supervivencia a largo plazo cuando la afectación ganglionar está presente. El análisis de nuestra experiencia demuestra una tendencia en el pronóstico de estos tumores. Aceptando su clasificación por estadios, en estadios I y II el comportamiento de los carcinomas neuroendocrinos de células grandes y pequeñas parece ser muy similar y aceptable, lo que nos permite estar de acuerdo con los que consideran el tratamiento como una razonable opción de estos tumores en estadios precoces. En el caso de los carcinomas neuroendocrinos de células grandes, en nuestra experiencia la recurrencia del tumor se presenta entre el 40 y el 50 % de los pacientes. Como en otros estudios, la quimioterapia muestra pobres resultados en el tratamiento de la recurrencia. Aunque el tratamiento quirúrgico pueda ser aceptable en los estadios más precoces, la severidad del pronóstico nos lleva a considerar la necesidad de tratamiento adyuvante tras la cirugía de resección pulmonar, incluso aunque el tratamiento óptimo no está claramente definido⁵⁵. El significado de sus factores pronósticos y los todavía incipientes estudios genéticos y de factores de crecimiento tumoral⁵⁶ podría contribuir importantemente a particularizar en cada caso la indicación terapéutica.

Finalmente, ¿podríamos considerar como útil el diseño de nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos pulmonares? Estos tumores se caracterizan por la presencia de receptores peptídicos en la membrana celular. Estas características constituyen la base del uso clínico de ligandos específicos marcados con isótopos radiactivos, tanto para el diagnóstico como técnicas de imagen como para el tratamiento. Los efectos de la somatostatina son mediados mediante la interacción con receptores de membrana específicos (SSTR2) en las células diana. Desde la detección de los receptores en las membranas celulares mediante métodos inmunohistoquímicos, los análogos de somatostatina han sido utilizados de rutina para localizar el tumor primario, evaluar la extensión de la enfermedad, monitorizar el tratamiento y seleccionar pacientes para terapias nucleares en neoplasias como los carcinoides atípicos y los carcinomas neuroendocrinos de células grandes⁵⁷.

En conclusión, el análisis comparativo de los resultados del tratamiento quirúrgico de los tumores pulmonares neuroendocrinos permite verificar la tendencia de distintos factores pronósticos. La aplicación a los tumores carcinoides de los criterios generales de estadificación preoperatoria y estrategia terapéutica del carcinoma broncogénico permite una mayor comprensión de su tratamiento y pronóstico. La experiencia ganada en el tratamiento de los carcinomas neuroendocrinos de células grandes y pequeñas confirma la posibilidad de su tratamiento quirúrgico

en los estadios iniciales. En todo caso, la necesidad de un tratamiento oncológico adyuvante debería ser siempre establecida. Estudios genéticos y moleculares deberían contribuir en el futuro a la obtención de un mejor conocimiento de lo que la diferenciación neuroendocrina significa para el pronóstico de los tumores pulmonares⁵⁸.

2. Tumores neuroendocrinos del mediastino y timo

En el mediastino pueden desarrollarse diversos procesos tumorales entre los que también se encuentran los tumores neuroendocrinos. Derivan de los elementos neuroendocrinos que se hallan en el timo, en las estructuras paraganglionares o en los restos embrionarios abandonados en el mediastino durante el desarrollo fetal. A pesar de estos posibles orígenes, los tumores neuroendocrinos más frecuentes del mediastino son los que se desarrollan en la glándula tímica⁵⁹ cuya diferenciación está determinada por el genotipo, el inmunofenotipo y sus propiedades funcionales.

2.1 Tumores neuroendocrinos del timo

Los carcinomas neuroendocrinos del timo también se denominan tumores carcinoides tímicos. Este término fue propuesto en 1972 por Rosai e Higa para describir estas neoplasias como una entidad específica, claramente diferenciada de los verdaderos timomas por su comportamiento clínico, su histogénesis y sus características inmunohistológicas. Se han descrito varios tipos de tumores, pero todos con similares características ultraestructurales. Se desarrollan a partir de las células de Kulchitsky del sistema endocrino difuso, o en nomenclatura previa, sistema APUD (amine precursor uptake decarboxylation) que se encuentran presentes en el timo, por lo que pueden acompañarse de diversos síndromes paraneoplásicos como el síndrome de Cushing o el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN1)⁶⁰.

En la última clasificación histológica de los tumores del timo de la Organización Mundial de la Salud, los tumores neuroendocrinos constituyen un grupo independiente en el que se diferencian tres variedades:

- Tumor carcinoide o carcinoma neuroendocrino bien diferenciado.
- Carcinoma de células pequeñas o carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado.
- Carcinoma neuroendocrino de células grandes.

Todos están constituidos por células hipercromáticas de tamaño medio con cromatina densa y nucleolos prominentes. En el estudio ultraestructural con microscopía electrónica se caracterizan por la presencia en el citoplasma de gránulos neurosecretorios que contienen enolasa específica neuronal (NSE) y por su positividad para diversos marcadores inmunohistoquímicos como la cromogranina, la citoqueratina y la sinaptofisina.

Son tumores raros, poco frecuentes y muy agresivos que presentan habitualmente invasión locorregional, afectación ganglionar y metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (ver Figura 5). En una serie de 1.320 tumores tímicos recogidos en 115 instituciones durante 5 años, los carcinoides tímicos representan el 3,1 % de los tumores epiteliales del timo⁶¹.

Pueden aparecer en ambos sexos y a cualquier edad, aunque son tres veces más frecuentes en el varón con edad media de 54 años⁶². La mayoría suelen ser hallazgos radiológicos en pacientes asintomáticos. Los síntomas iniciales son inespecíficos: dolor, tos, disnea, y están relacionados con el tamaño del tumor, su localización y la compresión o desplazamiento de las estructuras adyacentes. En los tumores de gran tamaño o en los estadios avanzados pueden acompañarse de síndrome de vena cava superior y de afectación del estado general con astenia y adelgazamiento.

Su comportamiento biológico está directamente relacionado con el grado de diferenciación neuroendocrina, y así, dependiendo de sus características clínicas, se pueden dividir en tumores no secretorios (no funcionales), tumores con secreción hormonal (funcionales) y tumores asociados a neoplasias endocrinas múltiples de tipo 1⁶³. Casi la mitad son tumores funcionales y pueden presentar síndrome de Cushing⁶⁴ por secreción inadecuada de hormona adrenocorticotropa (ACTH), o miastenia gravis⁶⁵. A pesar de su diferenciación neuroendocrina, es poco frecuente la presencia de síndrome carcinoide generalizado.

En el aspecto radiológico se describen como masas mediastínicas de diverso tamaño, de 3 a 20 centímetros de diámetro⁶⁰. En la tomografía axial computerizada (TAC) se muestran como masas heterogéneas que se realzan con el contraste intravenoso y presentan zonas hipodensas debidas a necrosis tumoral, zonas hemorrágicas y ocasionales calcificaciones. La gammagrafía con octreótrido puede ser útil para detectar estos tumores principalmente cuando presentan secreción hormonal. La resonancia magnética (RM) resulta útil para evaluar la posible infiltra-

ción de las estructuras mediastínicas adyacentes. La tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computerizada por emisión de fotones (SPECT) han demostrado su utilidad en el diagnóstico de estos tumores, principalmente en los carcinomas poco diferenciados y en los altamente invasivos.

La biopsia por punción con aguja fina dirigida por ecografía o TAC permite, en la mayoría de los casos, obtener el diagnóstico de estos procesos, debido a las peculiaridades citológicas e inmunohistoquímicas de estos tumores.

A consecuencia de su alto potencial maligno, en el momento del diagnóstico más de la mitad invaden por contigüidad las estructuras mediastínicas adyacentes. Existe afectación nodal en los ganglios del mediastino anterior en el 60 % a 90 % de los casos y cerca del 30 % presentan diseminación metastásica extratorácica por vía linfática⁵⁹. Las metástasis se caracterizan por aparecer preferentemente en piel y en los huesos con características osteoblásticas.

El tratamiento de elección, siempre que sea posible, es la resección quirúrgica del tumor, de las estructuras adyacentes afectadas y de las adenopatías mediastínicas. La aplicación de tratamiento oncológico es un tema controvertido, pero se ha comprobado que la radioterapia postoperatoria reduce significativamente la tasa de recidivas locorregionales⁶⁶ y que estos tumores responden favorablemente a la quimioterapia con cisplatino y etopósido⁶⁷. El tratamiento con octreótido puede ser útil en los tumores que se acompañan de secreción hormonal.

En una serie de 157 casos, la supervivencia fue del 51 % a los 3 años, del 27 % a los 5 años y menor del 10 % a los 10 años⁶⁰. Los factores que influyen en la supervivencia son la detección precoz, la diferenciación histológica, la presencia de síndrome funcional, la resección incompleta, la afectación ganglionar mediastínica y la existencia de metástasis a distancia⁶⁰.

Se ha intentado aplicar a estos procesos la clasificación TNM o la clasificación de Masaoka, pero aunque resultan útiles en la valoración de los timomas, no son buenos predictores del pronóstico de los tumores neuroendocrinos del timo⁶⁰.

Tabla 1

Tendencia de factores pronósticos en tumores pulmonares neuroendocrinos. Grupo A: 1980-1997/ Grupo B: 1980-2002. EMETNE-SEPAR

N. casos			p		p		p	
	Típico	Atípico	CT/CA	CNECG	CA/CNECG	CNECP	CG/CNECP	
Grupo A/B	261/308	43/49	A/ B	22/18	A/ B	35/ 29	A/B	
Edad media	47 /47	56/ 53	0,001/0,002	67/ 64	0,3/ 0,00	63/62	0,17/ 0,18	
Sexo fem. %	56/ 54,5	53/43,5	0,89/ 0,048	22,7/ 8	0,02/0,000	3/ 6,7	0,002/0,80	
Tamaño (mm)	26/25,4	36/34	0,004/0,00	38/42	0,8/0,054	30/37	0,42/0,24	
Afect. n	11/ 52	10/ 33		14/ 22		11/ 22		
Gangl. %	4,15/9,1	23,2/35,9	0,000/0,000	40,7/42,5	0,02/ 0,405	31,2/34,6	0,002/0,35	
Metast. n	4/ 9	9/ 15		14/ 16		13/ 29		
%	1,5/ 1,6	20,9/16,3	0,000/0,000	63,6/ 40	0,001/ 0,003	37,1/46,7	0,19/0,325	
Local n	2/ 5	1 /4		2/ 3		1/ 1		
Recurr. %	0,76/ 1	2,3/ 4,3	0,09/0,071	9,7/ 7,5	0,69/ 0,5353	2,85/ 1,6	0,19/0,313	

CT: carcinoide típico; CA: carcinoide atípico; CNECG: carcinoma neuroendocrino de célula grande; CNECP: carcinoma neuroendocrino de célula pequeña; Emetne-Separ: Estudio Multicéntrico Español de los Tumores Pulmonares Neuroendocrinos de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

Tabla 2

Tendencia de la supervivencia a 5 años en los tumores pulmonares neuroendocrinos. Grupo A: 1980-1997/ Grupo B: 1988-2002. EMETNE-SEPAR

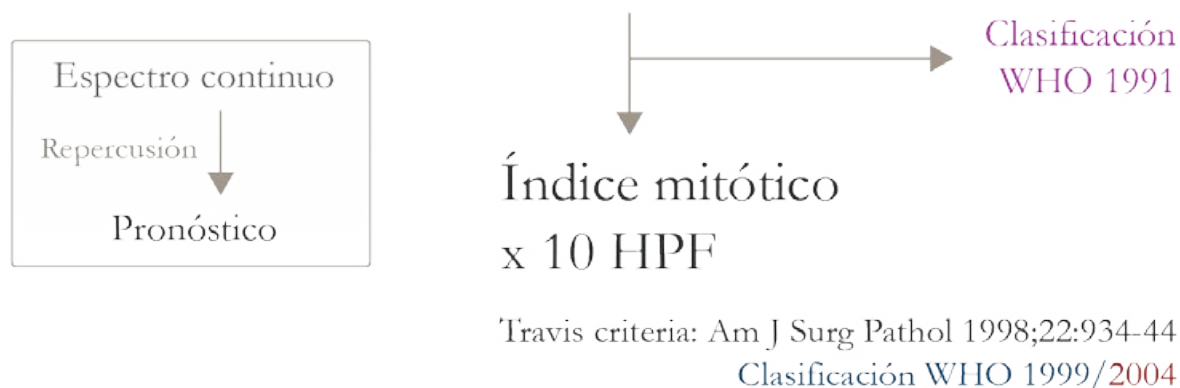
			P		P		P
Supervivencia	Típico	Atípico	CT/ CA	CNECG	AC/ CNECG	CNECP	CG/CNECP
Grupo A/B	261/308	43/ 49	A/ B	22/ 18	A/ B	35/ 29	A/ B
Global	96/ 97	72/ 73	0,000/0,000	20,8/33,7	0,04/ 0,0001	17 /20	0,93 /0,14
N +	100/ 100	38,5/60	0,012/0,009	0/ 29	0,06/ 0,11	0/ 10	0,82/ 0,05

CT: carcinoide típico; CA: carcinoide atípico; CNECG: carcinoma neuroendocrino de célula grande; CNECP: carcinoma neuroendocrino de célula pequeña; Emetne-Separ: Estudio Multicéntrico Español de los Tumores Pulmonares Neuroendocrinos de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

Figura 1

Características anatomopatológicas de los tumores pulmonares neuroendocrinos

Tumores pulmonares neuroendocrinos



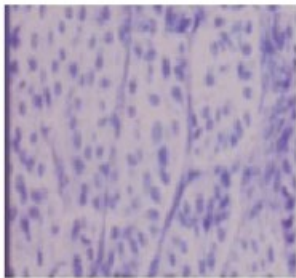
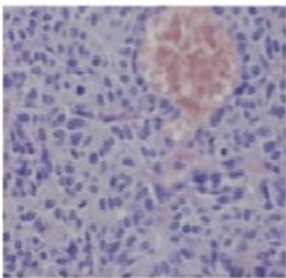
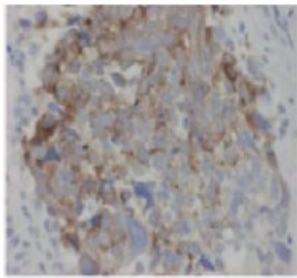
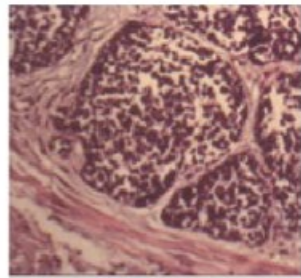
< 5	5 a 10	> 10	
< 2	2 a 10		
	o necrosis		
			
Carcinoide típico NEC-1	Carcinoide atípico NEC-2	LCNEC NEC-3	SCNEC NEC-3 (Grados de Dresler)

Figura 2

Visión endoscópica de tumor carcinoide central



Figura 3

Tumor carcinoide típico. Resección lobar en manguito

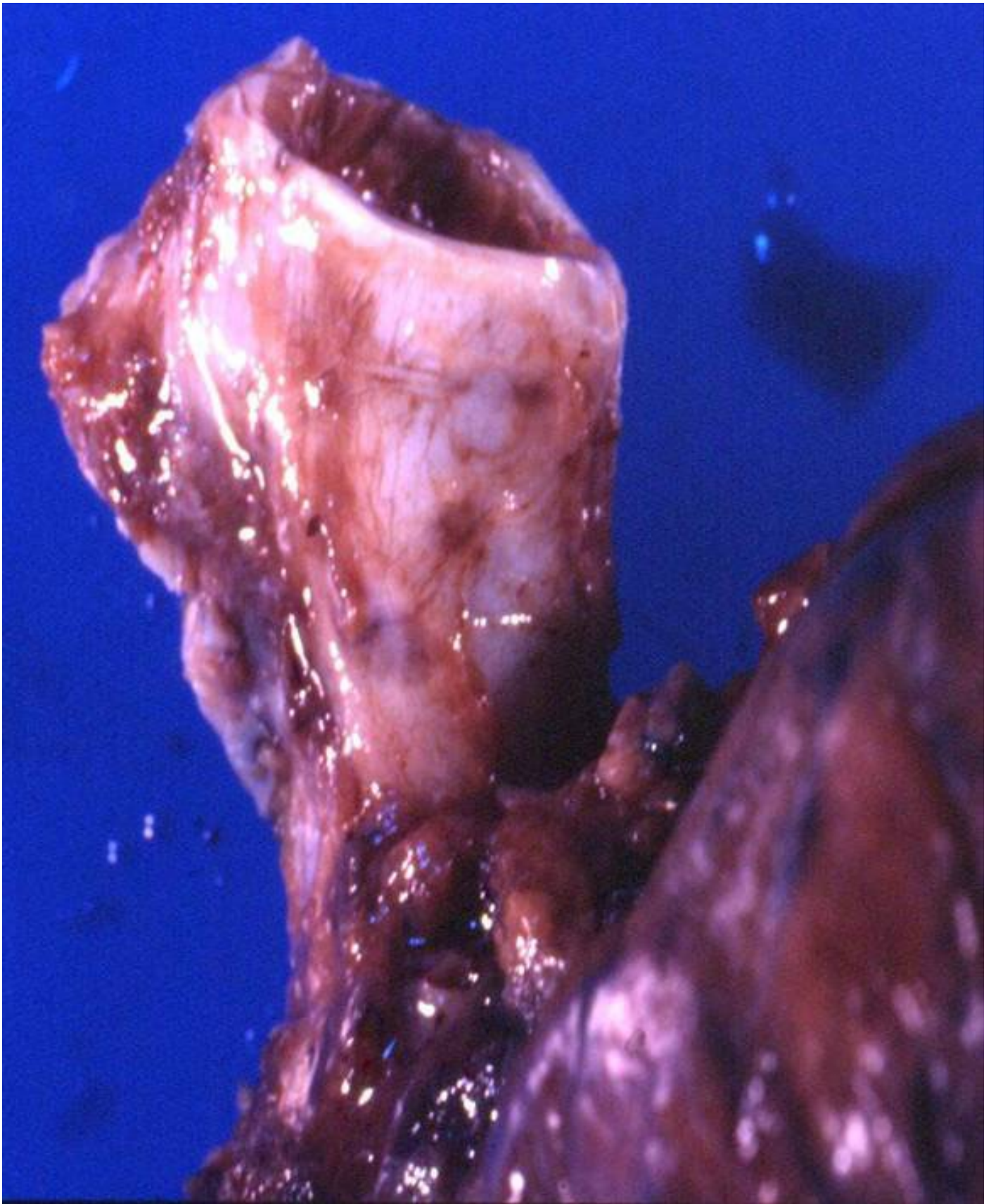


Figura 4

Tumor carcinoide central. Desobstrucción bronquial con láser-YAG

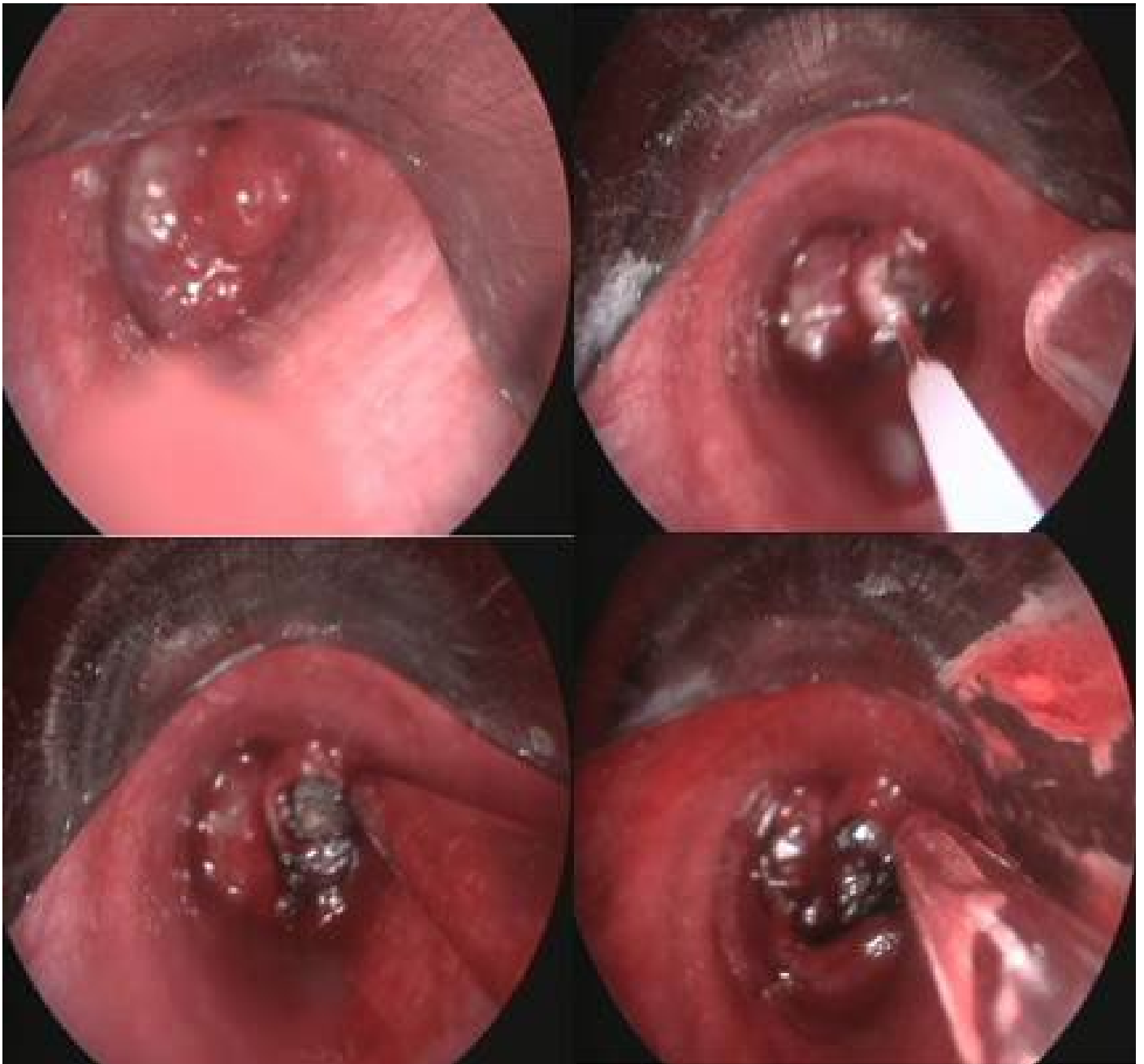


Figura 5

Tumor carcinoide tímico en el contexto de hiperplasia tímica



Bibliografía:

01. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumor of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 413-21.
02. Gould VE, Linnoila RJ, Menoli VA, Warren WH. Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract hyperplasias, dysplasias, and neoplasms. *Lab Invest* 1983; 49: 519-37.
03. Paladugu RR, Benfield JR, Pak HY, Ross RK, Teplitz RL. Bronchopulmonary Kulchitsky cell carcinomas: a new classification scheme for typical and atypical carcinoid. *Cancer* 1985; 55: 1303-11.
04. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, *et al.* Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large cell neuroendocrine carcinoma. A structural, immunohistochemical and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 529-53.
05. Dresler CM, Ritter JH, Patterson GA, Ross E, Biley MS, Wick MR. Clinical-Pathologic analysis of 40 patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 180-5.
06. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming M, Gal A, Koss M. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 934-944.
07. Travis WD, Sobin LH, *Histologic typing of lung and pleural tumours; international histologic classification of tumours* . (No.1) New York, NY; Springer-Verlag 1999

08. Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z, Goldstraw P; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(9): 1049-1059
09. García-Yuste M, Matilla JM, Cueto A, Paniagua JM, Ramos G, Cañizares MA, Muguruza I; Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung for the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). Typical and atypical carcinoid tumours: analysis of the experience of the Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31(2): 192-197.
10. Matilla JM, García-Yuste M, Molins L, González-Aragoneses F, Algar J, Blanco A. Incidence and prognosis of metastases and local recurrence in patients treated surgically of carcinoid lung tumors. *Lung Cancer.* 2009; 64 (Supl 1): S62-S63.
11. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Brambilla E, Jett J, Kennedy C, Rami-Porta R, Rusch VW, Goldstraw P; International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2008; 3(11): 1213-1223.
12. Töstch M, Müller LC, Hittmair A, Öfner D, Gibbs AR, Schmid KW. Immunohistochemical demonstration of chromogranins A and B in neuroendocrine tumors of the lung. *Hum Pathol,* 1992; 23: 312-316.
13. Addis BJ, Hamid Q, Ibrahim NBN, Fahey M, Bloom SR, Polak JM. Immunohistochemical markers of small cell carcinoma and related neuroendocrine tumors of the lung. *Journal of Pathology* 1987; 153: 137-150.
14. González Aragonese F, Moreno-Mata N, Cebollero-Presmanes M, García-Yuste M, Cañizares MA, Molins L, Quevedo S, Torres-Lanzas J, Álvarez E and the Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung (EMETNE-SEPAR). Prognostic Significance of Synaptophysin in Stage I of Squamous Carcinoma and Adenocarcinoma of the Lung. *Cancer* 2007; 110: 1776-81.
15. Kayser J, Schimid W, Ebert W y cols. Expression of neuroendocrine markers (neuron specific enolase, synaptophysin and bombesin)in carcinoma of the lung. *Pathol Res Pract* 1988; 183: 412-417.
16. García Yuste M, Matilla JM, Alvarez Gago T, Duque JL, Heras F, Cerezal LJ, Ramos G. Prognostic Factors in Neuroendocrine Lung Tumors. Spanish Multicenter Study and the EMETNE-SEPAR Members. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 258-63.
17. García Yuste M, Report of the Spanish Neuroendocrine Lung Tumors Registry. *Lung cancer,* 2005; 49, Spl 3: 38-39.
18. Dodoli CH, Barlesi F, Chetaille B, Garbe L, Thomas P, Giudicelli R, Fuentes P. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: An aggressive disease potentially treatable with surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77; 1168-7.
19. Inoue M, Miyoshi S, Yasumitsu T, Mori T, Iuchi K, Maeda H, Matsuda H, and the Thoracic Surgery Study Group of Osaka. Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1615-19
20. Lequaglie C, Patriarca C, Cataldo I, Muscolino G, Preda F, Ravasi G. Prognosis of resected well-differentiated neuroendocrine carcinoma of the lung. *Chest.* 1991; 100(4): 1053-1056.
21. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, Kramer MR. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest.* 2001; 119(6): 1647-1651
22. Detterbeck FC. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89(3): 998- 1005.
23. Chughtai T, Morin J, Sheiner N, Wilson J, Mulder D. Bronchial carcinoid - twenty years' experience defines a selective surgical approach. *Surgery.* 1997; 122(4): 801-808
24. Cardillo G, Sera F, Di Martino M, Graziano P, Giunti R, Carbone L, Facciolo F, Martelli M. Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77(5): 1781-1785.

25. Rea F, Rizzardi G, Zuin A, Marulli G, Nicotra S, Bulf R, Schiavon M, Sartori F. Outcome and surgical strategy in bronchial carcinoid tumors: single institution experience with 252 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31(2): 186-191
26. Stamatis G, Freitag L, Greschuchna D. Limited and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumour. Report on 227 cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1990; 4(10): 527-533.
27. Wilkins EW Jr, Grillo HC, Moncure AC, Scannell JG. Changing times in surgical management of bronchopulmonary carcinoid tumor. *Ann Thorac Surg.* 1984; 38(4): 339-344.
28. Okike N, Bernatz PE, Woolner LB. Carcinoid tumors of the lung. *Ann Thorac Surg.* 1976; 22(3): 270-277.
29. Todd TR, Cooper JD, Weissberg D, Delarue NC, Pearson FG. Bronchial carcinoid tumors: twenty years' experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980; 79(4): 532-536.
30. Kurul IC, Topçu S, Taştepe I, Yazici U, Altinok T, Cetin G. Surgery in bronchial carcinoids: experience with 83 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002; 21(5): 883-887.
31. Leveston Sa, McKeel DW Jr., Buckley PG y cols.: Acromegaly and Cushing's syndrome associated with a foregut carcinoid. *J Clin Endocrinol Met,* 1981; 53: 682.
32. Naidich DP, McCauley DI, Siegelman SS. Computed tomography of bronchial adenomas. *J Comp Assist Tomogr* 1982; 6: 725-732.
33. García-Yuste M, Molins L, Matilla JM, González-Aragoneses F, López-Pujol J, Ramos G, de la Torre M; Estudio Multicéntrico Español de los Tumores Neuroendocrinos del Pulmón de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (EMETNE-SEPAR). Trends in prognostic factors for neuroendocrine lung tumors. *Arch Bronconeumol.* 2007; 43(10): 549-556.
34. Krüger S, Buck AK, Blumstein NM, Pauls S, Schelzig H, Kropf C, Schumann C, Mottaghy FM, Hombach V, Reske SN. Use of integrated FDG PET/CT imaging in pulmonary carcinoid tumours. *J Intern Med.* 2006; 260(6): 545-550
35. Daniels CE, Lowe VJ, Aubry M-C, Allen MS, Jett JR. The utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of carcinoid tumors presenting as pulmonary nodules. *Chest* 2007; 131(1): 255-260
36. Fischer M, Kamanabroo D, Sonderkamp H, Proske T. Scintigraphic imaging of carcinoid tumors with 131-I-meta-iodo-benzylguanidine. *Lancet* 1984; 2: 165.
37. Pepe G, Moncayo R, Bombardieri E, Chiti A Somatostatin receptor SPECT *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2012) 39 (Suppl 1): S41–S51
38. Vaccarili M, Lococo A, Fabiani F, Staffilano A. Clinical diagnostic application of 111In-DTPA-octetotide scintigraphy in small cell lung cancer. *Tumori* 2000; 86: 224-8.
39. Belhocine T, Foidart J, Rigo P, Najjar F, Thiry A, Quatresooz P, Hustinx R. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for diagnosing carcinoid tumours: correlations with the pathological indexes p53 and Ki-67. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 727-34.
40. Levasseur P, Rey A, Prudent J, Rojas-Miranda A, Merlier M, Le Brigant H. Le traitement des tumeurs carcinoides des bronches. Série de 129 cas. *Ann Chir* 1979; 33: 530-532.
41. Lowe JE, Bridgam AH, Sabiston DC, Jr. The role of bronchoplastic procedures in the management of benign and malignant pulmonary lesions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 227-234.
42. Ferguson MK, Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Altorky NK, Naunheim KS, Zwischenberger JB, Kent M, Yim AP. Long-term outcome after resection for bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000; 18(2): 156-161.
43. Mezzetti M, Raveglia F, Panigalli T, Giuliani L, Lo Giudice F, Meda S, Conforti S. Assessment of outcomes in typical and atypical carcinoids according to latest WHO classification. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76(6): 1838-1842
44. Harpole DH, Jr., Feldman JM, Buchanan S, Young WG, Wolfw WG. Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 50-5.

45. Mezzetti M, Raveglia F, Panigalli T, Giuliani L, Lo Giudice F, Meda S, Conforti S. Assessment of outcomes in typical and atypical carcinoids according to latest WHO classification. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1838-42.
46. Warren WH, Gould VE. Neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary tract. A reappraisal of their classification after 20 years. *Surg Clin N Am* 2002; 82: 525-540.
47. Ginsberg RJ. Small cell lung cancer: How should be treated it? What is it? *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1453-4.
48. Marty-Ané CH, Costes V, Pujol JL, Aluzen M, Baldet P, Mary H. Carcinoid tumors of the lung: Do atypical features require aggressive management?. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 78-83.
49. Thomas CF Jr, Tazelaar HD, Jett JR. Typical and atypical carcinoids: outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest* 2001; 119(4): 1143-1150.
50. Escalon J, Detterbeck F. Carcinoid tumors. In: Shields TW, LoCicero J, Ronald BP, Rusch VW, eds. *General thoracic surgery*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2009: 1539-1554
51. Saltz L, Lauwers G, Wiseberg J, Kelsen D. A phase II trial of carboplatin in patients with advanced APUD tumors. *Cancer* 1993; 72: 619-622.
52. Chakravarthy A, Abrams RA. Radiation therapy in the management of patients with malignant carcinoid tumors. *Cancer* 1995; 75: 1386-1390.
53. Mazières J, Daste GH, Molinier L, Berjaud J, Dahan M, Delsol M, Carles P, Didier A, Bachaud JM. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: pathological study and clinical outcome of 18 resected cases. *Lung Cancer* 2002; 37: 287-292.
54. Paci M, Cavazza A, Annessi V, Putrino I, Ferrari G, De Franco S, Sgarbi G. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: A 10 year clinicopathologic retrospective study. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1163-7.
55. Varlotto JM, Medford-Davis LN, Recht A, Flickinger JC, Schaefer E, Zander DS, DeCamp MM. Should Large Cell Neuroendocrine Lung Carcinoma be Classified and Treated as a Small Cell Lung Cancer or with Other Large Cell Carcinomas? *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1050-1058.
56. Casali Ch, Stefani A, Rossi G, Migaldi M, Bettelli S, Parise A, Morandi U. The prognostic role of C-kit protein expression in resected large cell neuroendocrine carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 247-53.
57. García-Yuste M, Matilla JM, González-Aragoneses F. Neuroendocrine tumors of the lung. *Current Opin Oncol* 2008; 20(2): 148-154.
58. Voortman J, Lee JH, Killian JK, Suuriniemi M, Wang Y, Lucchi M, Smith WI, Meltzer P, Wang Y, Giaccone G. Array comparative genomic hybridization-based characterization of genetic alterations in pulmonary neuroendocrine tumors www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1008132107.
59. Suster S, Moran CA. Neuroendocrine neoplasms of the mediastinum. *Am J Clin Pathol* 2001; 115 Suppl: S17-27.
60. Otake Y, Aoki M, Nakanishi T, Hashimoto K. Atypical carcinoid of thymus associated with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58: 534-7.
61. Kondo K, Monden Y. Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1859-64
62. Chaer R, Massad MG, Evans A, Snow NJ, Geha AS. Primary neuroendocrine tumors of the thymus. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1733-40.
63. Yano M, Fukai I, Kobayashi Y, Mizuno K, Konishi A, Haneda H, Suzuki E, Endo K, Fujii Y. ACTH secreting thymic carcinoid associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 366-8.
64. Thymic carcinoid presenting with Cushing's syndrome in a 17-year-old boy: a case report and review of the literature. McEvoy MP, Rich BS, New M, Tang LH, La Quaglia MP. *J Clin Oncol* 2011; 29: e716-8.
65. Wu MH, Tseng YL, Cheng FF, Lin TS. Thymic carcinoid combined with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 584-5.

66. Tiffet O, Nicholson AG, Ladas G, Sheppard MN, Goldstraw P. A clinicopathologic study of 12 neuroendocrine tumors arising in the thymus. *Chest* 2003; 124: 141-6.
67. Takahashi T, Hatao K, Yamashita Y, Tanizawa Y. Ectopic ACTH syndrome due to thymic atypical carcinoid treated with combination chemotherapy of cisplatin and etoposide. *Intern Med* 2003; 42: 1197-201.

Apéndice. Estudio Multicéntrico Español de los Tumores Pulmonares Neuroendocrinos de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. (EMETNE-SEPAR)

Miembros: Mariano García Yuste, José María Matilla, Félix Heras, Henar Borrego y Tomas Álvarez Gago (Hospital Clínico Universitario de Valladolid); Ignacio Escobar y Joan Moya (Hospital Bellvitge, Barcelona); Juan Lago, David Saldaña y Pilar Garrido (Hospital Ramon y Cajal, Madrid); Francisco Cerezo y Javier Algar (Hospital Reina Sofía, Córdoba); Federico González-Aragoneses, Carlos Simón, Emilio Álvarez y María Cebollero (Hospital Gregorio Marañón, Madrid); José Manuel Rodríguez Paniagua (Hospital Universitario, Alicante); Ricardo Guijarro y Antonio Arnau (Hospital General Universitario, Valencia); Luis López Rivero, Santiago Quevedo, y María-Carmen Camacho (Hospital Insular, Las Palmas); Julio Astudillo, y Javier Pèrez (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona); Laureano Molins (Hospital Clinic, Barcelona); José Manuel Mier (Hospital Sagrado Corazón, Barcelona); Antonio Cueto, Abel Sánchez Palencia y Ángel Concha (Hospital Virgen de las Nieves, Granada); Jorge Freixinet, Pedro Rodríguez, y Teresa Romero (Hospital Dr. Negrín, Las Palmas); Juan Torres y Juan Bermejo (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia); Nicolás Moreno y Ana Blanco (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla); José María Borro y Mercedes de la Torre y Ana Capdevilla (Hospital Universitario, A Coruña); Ramón Moreno (Hospital La Princesa, Madrid); Mireia Serra y Ramón Rami-Porta (Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa); Ricardo Arrabal y Antonio Benítez (Hospital Carlos-Haya, Málaga); Andrés Varela y Mar Córdoba (Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid); Miguel-Ángel Cañizares, Eva García-Fontán, y Ana González-Piñeiro (Hospital Universitario, Vigo); Ignacio Muguruza, y José Zapatero (Fundación Jiménez-Díaz, Madrid); Juan-José Rivas y Patricia Menal (Hospital Miguel Servet, Zaragoza); Genaro Galán (Hospital Clínico, Valencia); y Emilio Ansotegui (Hospital La Fe, Valencia).

Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Valladolid: Tomás Maté Enríquez. Escuela Ingeniería Informática, Universidad de Valladolid: Carmen Hernández

EMETNE- SEPAR Miembros Honorarios Extranjeros: William D. Travis, MD (Sloan Kettering Cancer Center, New York); Richard Battafarano, MD (Maryland Medical Center University, Baltimore); Pierre Fuentes, MD (University Hospitals of Marseille, France), Frank Detterbeck (Yale University Medical Group).

3.2

Tumores de tiroides

Dr. José Manuel Trigo Pérez

Introducción

Históricamente, los pacientes con cáncer de tiroides han sido tratados sólo por endocrinólogos, cirujanos, especialistas en medicina nuclear y oncólogos radioterapeutas, debido fundamentalmente a la falta de tratamientos efectivos para la enfermedad localmente avanzada o metastásica. Sin embargo, gracias a los recientes avances, el conocimiento de las vías moleculares de señalización celular (especialmente en el carcinoma diferenciado y en el carcinoma medular de tiroides) que han dado lugar a importantes progresos en el tratamiento de esta enfermedad, los oncólogos médicos están actualmente involucrados en el cuidado de los pacientes con tumores avanzados de tiroides. En este capítulo se describen los principios generales del manejo de los pacientes con varios tipos de carcinomas tiroideos, incluyendo los diferenciados, medulares y anaplásicos.

Epidemiología

El cáncer de tiroides es el tipo más frecuente de neoplasia de origen endocrino y representa aproximadamente el 3 % de todos los tumores malignos¹. En Estados Unidos se diagnosticaron unos 48.000 nuevos casos en 2011, con aproximadamente 1.700 muertes. Existe un incremento significativo de la incidencia de cáncer de tiroides diagnosticados desde 1980 a 2008, duplicando su incidencia en la última década, para colocarse entre los 10 tipos de cáncer más comunes². La incidencia de cáncer de tiroides en mujeres es aproximadamente 3 veces superior a la de los hombres (16,3/100.000 en mujeres y 5,6/100.000 en hombres). La causa de esta disparidad es desconocida, aunque generalmente, los tipos menos agresivos de cáncer de tiroides son más comunes en las mujeres, mientras que las formas más agresivas muestran una distribución similar entre ambos sexos³. El cáncer de tiroides se diagnostica principalmente más entre los sujetos de raza caucásica que entre los de otras etnias. La tasa de mortalidad ajustada por edad es la misma entre hombres y mujeres (0,5/100.000) y es similar entre los distintos grupos étnicos.

Generalidades

El cáncer de tiroides se puede dividir en tres subtipos generales basados en la patología: diferenciados (papilar, folicular y células de Hürthle), medular y anaplásico, siendo los subtipos de cáncer de tiroides diferenciados más del 90 % de las neoplasias de tiroides⁴. La mayoría de los carcinomas diferenciados de tiroides se tratan de forma efectiva mediante tiroidectomía y el uso de yodo radiactivo. El pronóstico es excelente para la mayoría de los pacientes, con una supervivencia global del 85 % a 10 años⁵. A pesar de la baja tasa de mortalidad, la tasa de recurrencia local ocurre en más del 20 % de los pacientes y las metástasis a distancia en aproximadamente el 10 % a 10 años⁶. Además, existe una tendencia al aumento de mortalidad por cáncer de tiroides en los últimos 18 años¹. Los progresos en el desarrollo de nuevas terapias sistémicas para el cáncer de tiroides han sido inferiores a los realizados en el tratamiento de otros tumores sólidos. Sin embargo, los ensayos clínicos más recientes sugieren que el cáncer de tiroides puede ser tratado con fármacos contra dianas moleculares (particularmente con inhibidores de kinasas), con resultados prometedores⁷.

El cáncer de tiroides es un tumor altamente vascularizado y se han encontrado altos niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en estos tumores, lo que sugiere que la inhibición de la angiogénesis puede ser una diana potencial para su tratamiento⁸. Además, durante los últimos 30 años ha quedado claro que los distintos tipos de cáncer de tiroides están asociados con mutaciones genéticas que dan lugar a una señalización celular aberrante (ver Figura 1). Los datos preclínicos y clínicos sugieren que la inhibición de las cascadas de señalización intracelular, incluyendo las vías MAPK y PI3K, podrían ser efectivas en el tratamiento del cáncer de tiroides^{9,24}. La activación de RET kinasa mediante una mutación germinal se asocia al desarrollo de cáncer medular de tiroides fa-

miliar y mutaciones similares en las células somáticas que producen un aumento de la activación de RAS/RAF han sido detectadas en aproximadamente un 50 % de los carcinomas medulares de tiroides esporádicos²⁵. La activación de MAPK en el carcinoma papilar de tiroides puede ocurrir mediante translocaciones de RET/PTC o mutaciones de RAS o RAF²⁶. La vía de PI3K está también activada por mutaciones de PAX8/PPAR γ en el carcinoma folicular de tiroides²⁷. El incremento del conocimiento de las mutaciones involucradas en la génesis tumoral del cáncer de tiroides repercutirá probablemente en el descubrimiento de nuevas terapias sistémicas para el tratamiento de la enfermedad avanzada.

En los últimos 30 años hemos asistido a una mejoría en el manejo clínico del cáncer de tiroides, con avances significativos en el diagnóstico y el tratamiento en fases tempranas y avanzadas de la enfermedad. Además, se han realizado serios esfuerzos para clarificar y racionalizar la literatura, la cual había provocado datos conflictivos y de difícil interpretación. El presente artículo se basa en las guías clínicas más importantes, incluyendo las de la American Thyroid Association sobre el manejo de los nódulos tiroideos y del cáncer diferenciado de tiroides²⁸ y del cáncer medular de tiroides²⁹ y la guía del National Comprehensive Cancer Network sobre carcinoma de tiroides³⁰.

Carcinoma diferenciado de tiroides: carcinoma papilar, folicular y células de Hürthle

1. Patofisiología

La glándula tiroidea es muy sensible a la oncogénesis inducida por radiación, siendo esta la etiología ambiental clave en el desarrollo de cáncer de tiroides³¹. El cáncer diferenciado de tiroides incluye los subtipos papilar, folicular y de células de Hürthle. Todos ellos derivan de las células epiteliales del tiroides. Los carcinomas diferenciados de tiroides constituyen aproximadamente el 94 % de todos los cánceres de tiroides, siendo el papilar el más común, representando aproximadamente el 80 % de todos los cánceres de tiroides diagnosticados. El carcinoma folicular de tiroides constituye aproximadamente el 11 % y el carcinoma de células de Hürthle (considerado a veces como un subgrupo del carcinoma folicular) constituye aproximadamente el 3 %. La mayoría de los carcinomas diferenciados de tiroides son esporádicos y hasta un 5 % corresponden a una enfermedad familiar³². En general, los carcinomas diferenciados de tiroides se asocian con un buen pronóstico y la tasa de supervivencia a 10 años es del 93 %, 85 % y 76 % para los subtipos papilar, folicular y células de Hürthle, respectivamente⁵. El carcinoma diferenciado de tiroides debuta generalmente en forma de nódulos tiroideos. Los nódulos tiroideos son muy comunes y se encuentran en aproximadamente un 50 % de los pacientes sometidos a autopsias. Estos nódulos son casi siempre benignos. Sin embargo, la detección de nódulos malignos constituye a veces un verdadero desafío clínico³⁰.

Los carcinomas diferenciados de tiroides conservan características de las células foliculares tiroideas normales, incluyendo la presencia de un transportador exclusivo de membrana de sodio/yodo que concentra el yodo en el interior de las células. Por tanto, el yodo radioactivo (RAI) constituye la pieza clave en el diagnóstico, tratamiento y manejo del carcinoma diferenciado de tiroides. Una excepción es el carcinoma de células de Hürthle, que concentra RAI solo en el 10 % de los casos. Estos tumores son, por tanto, más difíciles de diagnosticar y de tratar y, generalmente, los pacientes con carcinoma de células de Hürthle tienen un peor pronóstico comparado con los otros carcinomas diferenciados de tiroides³³. Sin embargo, en pacientes con enfermedad residual o metastásica, aproximadamente el 25-50 % de los carcinomas diferenciados de tiroides pierden finalmente su habilidad de captar RAI, lo que supone el comienzo de un periodo más agresivo de la enfermedad, con una supervivencia que oscila entre los 2,5 a 3,5 años a partir de dicho momento.

2. Diagnóstico

Como en todas las neoplasias de tiroides, el diagnóstico del carcinoma diferenciado de tiroides se produce tras la identificación de un nódulo tiroideo tras una exploración física o como un hallazgo incidental en una prueba de imagen realizada para el diagnóstico de otras enfermedades. Ocasionalmente, se presenta en forma de molestias en el cuello o por la presencia de disfonía.

El protocolo estándar en el manejo de un nódulo tiroideo incluye la identificación y caracterización mediante ecografía tiroidea. Mediante el uso de esta modalidad se puede identificar el potencial maligno de los nódulos y los ganglios linfáticos, basándose tanto en el tamaño como en las propiedades vasculares. Los nódulos que son alarmantes, bien por su crecimiento rápido o por sus características ecográficas, deben ser biopsiados mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF). El objetivo de la PAAF es la diferenciación entre cáncer de tiroides y los tan frecuentes quistes coloides o adenomas benignos. Aquellos nódulos que dan resultados indeterminados en la PAAF deben ser rebiopsiados para obtener una muestra de mayor calidad, o bien ser sometidos a un seguimiento estrecho mediante ecografías periódicas.

Los pacientes con carcinoma en los que se planifica una cirugía con intención curativa deben realizarse una ecografía cervical para identificar los ganglios linfáticos más probables de estar afectados, de forma que se pueda realizar un vaciamiento cervical para reseca dichos ganglios cuando esté indicado. Excepto en algunas situaciones individuales, se recomienda realizar una tiroidectomía total³⁰. El diagnóstico definitivo y la caracterización de todos los carcinomas deberían realizarse en un hospital con un patólogo con experiencia en cáncer de tiroides, debido a que la particularidad de estos tumores lleva a menudo a una mala caracterización por aquellos con menos experiencia en esta enfermedad.

3. Estadaje

Tras una tiroidectomía y la identificación de un carcinoma diferenciado de tiroides, el manejo debe incluir la realización de una ecografía cervical para confirmar que no persiste ningún ganglio linfático sospechoso ni la persistencia de enfermedad residual. Los pacientes con captación de RAI a dosis diagnósticas en el lecho tumoral deben recibir niveles más altos de RAI (dosis terapéuticas) tras la cirugía para destruir cualquier resto de tejido tiroideo. La dosis que se aplica es habitualmente inferior a 100 mCi, lo que permite el uso de RAI de forma sucesiva para identificar y tratar posibles recurrencias. Los pacientes con enfermedad de alto riesgo deben recibir tratamiento adyuvante con una dosis de RAI de 100 mCi para disminuir el riesgo de recurrencia. Es fundamental que los niveles de TSH estén elevados en el momento de recibir ablación con RAI²⁸. Habitualmente, para aumentar los niveles endógenos de TSH > 30 mU/L, los pacientes suspenden el tratamiento con levotiroxina durante 3 semanas²⁸. Alternativamente, se puede usar TSH recombinante (rhTSH, también conocida como Thyrogen), antes de la ablación con RAI, especialmente en aquellos pacientes en los que debido a comorbilidades, no pueden soportar un periodo de obligatorio hipotiroidismo iatrogénico³⁴.

Para pacientes con presentaciones más avanzadas o signos histológicos de peor pronóstico (incluyendo la invasión vascular o la extensión extratiroidea), se recomiendan estudios adicionales de imagen, incluyendo la RMN del cuello o un TAC sin contraste de tórax, ya que la diseminación metastásica a estas áreas por el torrente circulatorio o linfático son los lugares más frecuentes de afectación extratiroidea. Los contrastes con yodo no están recomendados, ya que pueden bloquear la captación de RAI, tanto en su modalidad diagnóstica como terapéutica. Otros lugares frecuentes de diseminación metastásica incluyen los huesos, el cerebro y, menos frecuentemente, las glándulas suprarrenales, los riñones y los ganglios linfáticos celíacos. Se pueden usar rastreos corporales completos usando RAI para identificar posibles lugares de recurrencia y se usa habitualmente como parte del estudio de extensión tras la detección de un incremento de la cifras de tiroglobulina sérica. El riesgo de recurrencia es más alto en los pacientes en que los niveles de tiroglobulina sérica no regresan a niveles normales tras la tiroidectomía. Estos pacientes deben ser seguidos estrechamente con ecografías o RMN cervicales para identificar posibles lugares de enfermedad residual.

De manera interesante, una gran proporción de cáncer de tiroides (fundamentalmente los de histología papilar) se presentan en mujeres menores de 45 años. Dado que los tumores en este grupo de pacientes son muy sensibles al RAI, incluso los pacientes con enfermedad metastásica pueden ser curados con RAI tras la cirugía. Por esta razón, el sistema de estadaje del cáncer de tiroides es el único en oncología que tiene en cuenta la edad del paciente al diagnóstico³⁵ (ver Tabla 1). A medida que aumenta la edad, la mortalidad también aumenta, siendo mucho mayor a partir de los 60 años. Por tanto, la edad es el factor pronóstico más importante para la mortalidad³⁰.

4. Tratamiento inicial

La National Comprehensive Cancer Network y la American Thyroid Association han publicado sus guías de tratamiento para el manejo del cáncer diferenciado de tiroides (ver Tabla 2)^{28,30}. Excepto en casos muy seleccionados (microcarcinoma unifocal), se recomienda la realización de tiroidectomía total en todos los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Esta cirugía es, a menudo, definitiva y los pacientes pueden no requerir tratamientos posteriores. La cirugía debería incluir la extirpación de todos los ganglios linfáticos afectados identificados mediante la ecografía cervical. El RAI debe administrarse como parte del tratamiento adyuvante inmediato en pacientes con tumores de alto riesgo (mayores de 1 cm, afectación de ganglios linfáticos, tejido tiroideo residual, carcinoma papilar de células altas o metástasis a distancia conocidas) para la ablación de cualquier remanente de carcinoma, produciendo un incremento de la supervivencia. Las dosis equivalentes de RAI son de 30 mCi y 100 mCi, recomendándose las dosis menores por su menor incidencia de toxicidad²⁸.

La enfermedad recurrente y las metástasis a distancia se asocian a menudo con un aumento de la tiroglobulina sérica, ya que esta es una proteína producida solo en las células tiroideas y es un marcador de persistencia y/o recurrencia. Hay que tener mucho cuidado en la interpretación de los niveles de tiroglobulina, ya que si se detectan anticuerpos antitiroglobulina, el test deja de ser fiable. En Estados Unidos y en Europa, el manejo de la mayoría

de los pacientes con enfermedad recurrente o metastásica es generalmente dirigido por endocrinólogos junto con especialistas en medicina nuclear para determinar si la recurrencia o las metástasis concentran RAI. Si esto ocurre, las dosis de RAI administrada son habitualmente superiores a 100 mCi, siendo la dosis individualizada para cada paciente.

5. Enfermedad avanzada

Los pacientes con enfermedad recurrente o metastásica son enviados al oncólogo médico cuando son refractarios a RAI. No existe una definición universalmente aceptada de refractariedad a RAI, aunque la mayoría aceptan las siguientes:

- Ausencia de captación de dosis diagnósticas de RAI en un rastreo corporal.
- Ausencia de captación tras dosis terapéuticas de RAI en un rastreo corporal.
- Aumento de las cifras de tiroglobulina tras dosis terapéuticas de RAI.
- Progresión de las lesiones documentadas mediante otras técnicas de imagen tras la administración de dosis terapéuticas de RAI.
- Dosis acumulada de RAI > 600 mCi.
- Lesiones cantantes en el PET con fluorodeoxiglucosa.

La pérdida de captación de RAI se asocia a menudo con el aumento de captación de fluorodeoxiglucosa en el PET. Por tanto, se detectan frecuentemente lugares adicionales de enfermedad con esta modalidad de imagen. Cuando el carcinoma ya no responde al tratamiento con RAI y el PET es positivo, la tasa de supervivencia es de solo 2,5-3,5 años³⁶. Una excepción la constituyen aquellos casos raros de pacientes con un foco solitario de carcinoma en el PET, que podrían ser candidatos a tratamiento quirúrgico³⁶.

Históricamente, no era infrecuente encontrar pacientes con enfermedad indolente que habían recibido dosis acumuladas de RAI superiores a 600 mCi. Sin embargo, debido al conocimiento de los efectos a largo plazo del RAI (mielosupresión, afectación de las glándulas salivares y alteraciones gonadales), la mayoría de los pacientes que son enviados a los servicios de oncología médica han recibido dosis acumulada de RAI menores (en el rango de 200-400 mCi).

Tradicionalmente, la quimioterapia juega un escaso papel en el tratamiento de estos pacientes. La adriamicina se ha considerado el tratamiento estándar basándose en una tasa de respuesta del 37 %. No obstante, son resultados de un estudio antiguo que nunca han sido reproducidos y en el que no se usaron los criterios actuales de determinación de las respuestas.

En los pacientes con enfermedad recurrente o metastásica, el oncólogo médico debe siempre asegurarse que existe una supresión agresiva de la TSH, lo cual supone una mejoría del pronóstico de esta enfermedad. Existe un consenso de expertos que establece que los niveles de TSH deben ser < 0,1 mU/L, para lo cual la dosis necesaria de levotiroxina es habitualmente > 1,6 mcg/kg/día.

En los últimos años se ha producido un progreso considerable en el tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada. Varios inhibidores de tirosina kinasa han demostrado actividad en esta enfermedad, aprovechando la gran vascularización de estos tumores y/o la asociación con mutaciones genéticas que provocan una señalización intracelular aberrante (ver [Tabla 3](#)). La mayoría de los inhibidores de tirosina kinasa investigados (motesanib, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib y lenvatinib) se dirigen contra la proteína MAPK y los mecanismos de angiogénesis^{9,19}. Existen varios estudios en marcha que estudian el uso de agentes dirigidos contra otras vías de señalización alteradas en los tumores de tiroides, incluyendo el VEGFR y la vía AKT/PI3K. Estos estudios han mostrado resultados muy prometedores en ensayos fase II^{12,19}, con tasas de respuesta del 10-50 % y periodos prolongados de duración de la respuesta o de estabilización de la enfermedad (ver [Tabla 4](#)).

Algunos de los inhibidores de tirosina kinasa están aprobados para el tratamiento de otros tumores, de forma que los pacientes que no tienen la oportunidad de participar en ensayos clínicos son tratados, a menudo, con estos agentes fuera de indicación en ficha técnica. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con estos agentes, hay que tener en cuenta que, a diferencia de otros tumores como la mama, el pulmón o el colon, estos son a menudo indolentes, incluso en aquellos casos con enfermedad diseminada y altos niveles de tiroglobulina sérica, por lo que muchas veces nos encontramos con pacientes asintomáticos. En estos casos deberíamos preguntarnos si el paciente tiene síntomas asociados a la enfermedad que puedan ser aliviados mediante la reducción del volumen tumoral, si existen en las técnicas de imagen lesiones que comprometen la vida del paciente o si la velocidad de

crecimiento del tumor hace posible el retraso en el inicio del tratamiento sin que esto suponga un deterioro del performance status del paciente, ya que casi todos los pacientes que reciben inhibidores de tirosina kinasa experimentarán efectos adversos como astenia, diarrea, hipertensión o toxicidad cutánea. Por tanto, la administración de estos fármacos debe ser realizada por oncólogos médicos e idealmente por un profesional con experiencia en el uso de estos agentes. El éxito depende de la buena comunicación con el paciente y el manejo de los efectos secundarios del tratamiento para limitar así la necesidad de reducciones o suspensiones de dosis. Se han documentado supervivencias libres de progresión muy prolongadas (entre 10 meses y más de 2 años), aunque en ausencia de ensayos fase III completados no se han reportado aún beneficios en la supervivencia global.

Existen varios estudios en marcha que pueden dar lugar a la aprobación de alguno de estos agentes en los próximos años. Actualmente, ha finalizado el reclutamiento de un ensayo randomizado fase III doble ciego que compara sorafenib con placebo en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides refractarios a RAI (DECISION) (NCT00984282). Bayer ha anunciado recientemente que el estudio ha alcanzado su objetivo primario, la supervivencia libre de progresión fue estadísticamente significativa. Los datos sobre los análisis de eficacia y seguridad obtenidos en este estudio serán presentados próximamente en el marco de un congreso médico. Otro ensayo randomizado fase III doble ciego compara lenvatinib (E7080, un inhibidor de VEGFR, c-KIT y PDGFR) vs. placebo en el mismo tipo de pacientes (NCT01321554).

Carcinoma medular de tiroides

El carcinoma medular de tiroides representa aproximadamente el 3-5 % de las neoplasias de tiroides, causando 1300-1500 pacientes nuevos/año en Estados Unidos. Existe una relación de 60:40 entre hombres y mujeres en el diagnóstico de nuevos casos. Aproximadamente la mitad de los pacientes debutan en estadios III o IV y la mediana de supervivencia a 5 años es del 85 %, siendo esta algo inferior que en carcinoma folicular o papilar de tiroides (90-94 %) ^{1,37}. Apenas han existido cambios en el estadio al diagnóstico o la supervivencia en los últimos 30 años ³⁷. Aproximadamente, el 25 % de los carcinomas medulares de tiroides son familiares y derivan de una mutación germinal de RET (REarranged during Transfection).

El carcinoma medular de tiroides solo se cura con métodos quirúrgicos. Si no es posible la resección completa en el momento de la cirugía inicial o resecciones posteriores, la cual consiste a menudo en la resección de los ganglios linfáticos, el paciente tiene una alta probabilidad de sucumbir a la enfermedad. Sin embargo, con un manejo apropiado, aproximadamente el 50 % de los pacientes con enfermedad residual o metastásica pueden mantener un periodo prolongado de estabilización de la enfermedad, que a veces puede durar años. Por tanto, es necesario identificar a los pacientes que pueden necesitar tratamiento adicional. Dado que el carcinoma medular de tiroides no se origina de células foliculares, no capta yodo ni segrega tiroglobulina.

1. Patofisiología

El carcinoma medular de tiroides deriva de las células parafoliculares del tiroides productoras de calcitonina o células C, que están dispersas por todo el tejido tiroideo. Estas células se originan de la cresta neural y son responsables de la secreción de calcitonina y de antígeno carcinoembrionario (CEA). Por tanto, ambas proteínas pueden ser utilizadas como marcadores tumorales para el seguimiento del estado de la enfermedad. La secreción de niveles elevados de calcitonina puede dar lugar a diarrea intratable, que puede causar una morbilidad significativa en estos pacientes.

El 75 % de los casos de carcinoma medular de tiroides son esporádicos y el 25 % son hereditarios. La relación familiar de la génesis del carcinoma medular ha dado lugar al reconocimiento del papel que juega el proto-oncogén RET en la etiología de este carcinoma. La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2) es una enfermedad autosómica dominante causada por la mutación de RET que provoca un alto riesgo (> 90 %) de desarrollar carcinoma medular de tiroides. El MEN2 se puede subdividir en MEN2A o síndrome de Sipple, que conlleva un riesgo más bajo, pero significativo, de feocromocitoma y adenoma paratiroideo; MEN2B, que conlleva riesgo de feocromocitoma, neuromas de la mucosa y ganglioneuromatosis, y carcinoma medular de tiroides familiar, que conlleva un alto riesgo de carcinoma medular de tiroides. Además de la relación familiar, aproximadamente el 50 % de los casos de carcinoma medular de tiroides esporádico son portadores de mutaciones en el gen RET (ver Tabla 3). El producto del gen RET es un receptor con actividad tirosina kinasa que se une al factor neurotrópico derivado de células gliales, lo que produce la fosforilación del receptor RET, activando diversas vías de transducción de señales ³⁸.

2. Diagnóstico

Como todas las neoplasias de tiroides, el diagnóstico del carcinoma medular de tiroides se realiza tras la identificación de un nódulo tiroideo en la exploración física o como hallazgo incidental en una prueba de imagen realizada por otras razones. Ocasionalmente, se presenta en forma de molestias cervicales o de disfonía.

El procedimiento estándar tras la identificación de un nódulo tiroideo incluye su identificación y caracterización mediante ecografía. Con el uso de esta modalidad, pueden identificarse los nódulos y los ganglios linfáticos malignos en función de su tamaño y su vascularización. Aquellos nódulos sospechosos por su crecimiento rápido o por sus propiedades ecográficas deben ser biopsiados mediante PAAF. El objetivo de esta es la diferenciación entre cáncer de tiroides y adenomas benignos. Los nódulos con resultados indeterminados por PAAF deben ser rebiopsiados, para obtener una muestra de mejor calidad, o realizar un seguimiento ecográfico estrecho. Debe realizarse un TAC si los niveles de calcitonina son mayores de 400 pg/mL. El diagnóstico final y la caracterización de todas las neoplasias tiroideas deberían ser revisados por un patólogo con experiencia en la interpretación y diferenciación de los diferentes tipos de cáncer de tiroides, debido a que la rareza de estos tumores lleva, frecuentemente, a una mala caracterización por aquellos patólogos con menos experiencia en el diagnóstico de esta enfermedad.

3. Estadaje

La American Thyroid Association ha publicado la guía para el diagnóstico, estadaje y tratamiento de los pacientes con carcinoma medular de tiroides²⁹. Los pacientes con resultados positivos en la PAAF o con niveles altos de calcitonina deben realizarse un análisis genético de RET y, en su caso, examinar la posibilidad de padecer un feocromocitoma. Si se detecta un feocromocitoma, su tratamiento debe preceder al tratamiento del cáncer de tiroides. Los pacientes con tumores ≥ 1 cm en los que se ha planificado un tratamiento quirúrgico curativo deben realizarse una ecografía cervical para identificar posible adenopatías afectadas por el tumor, debiendo realizarse en dicho caso una linfadenectomía para extirpar dichos ganglios.

Adicionalmente, el estadaje debe incluir un TAC o RMN cervical, un TAC torácico con contraste y un TAC o RMN del hígado para descartar la posibilidad de metástasis.

A diferencia de los carcinomas diferenciados de tiroides, que tienen distinto umbral pronóstico relacionado con la edad (45 años), el pronóstico del carcinoma medular de tiroides empeora con la edad de forma lineal³⁷. Por ello, el sistema de estadaje del American Joint Committee on Cancer del carcinoma medular de tiroides no depende de la edad del paciente (ver [Tabla 5](#)).

Una vez completado el diagnóstico, debe realizarse una tiroidectomía y una resección de los ganglios linfáticos. Se puede valorar la realización de una metastasectomía mínima si esta es la única forma de curar el tumor^{29,30}. El uso de radioterapia externa adyuvante o IMRT es controvertido en el carcinoma medular de tiroides y se usa habitualmente para el tratamiento de las metástasis óseas sintomáticas.

4. Tratamiento

4.1 Tratamiento inicial

El tratamiento del carcinoma medular de tiroides consiste en la tiroidectomía total y la linfadenectomía cervical central profiláctica, a menos que exista evidencia de metástasis ganglionares cervicales o metástasis a distancia (sobre todo, hígado, pulmón o huesos)²⁹. Se debe realizar una disección cervical en aquellas áreas con sospecha de afectación en la ecografía cervical.

Debido a la baja tasa de control bioquímico en pacientes con metástasis ganglionares o a distancia, se debe considerar la posibilidad de realizar una cirugía cervical menos agresiva con el objetivo de preservar la voz y la ingesta²⁹. Si la cirugía es incompleta o los márgenes son positivos, se debe considerar la radioterapia adyuvante. Tras la cirugía, se deben monitorizar los niveles basales de calcitonina para detectar recurrencias. Los pacientes con MEN tipo 2A o carcinoma medular de tiroides familiar requieren una resección ganglionar cervical más extensa que el resto de los pacientes. Además, ante la presencia de determinadas mutaciones específicas, se debe considerar la valoración de una tiroidectomía profiláctica en pacientes sanos.

Tras la cirugía, los niveles de calcitonina y de CEA deben monitorizarse cada 2-3 meses con el fin de detectar recurrencias o metástasis²⁹. Idealmente, los niveles de calcitonina deben ser indetectables y los niveles de CEA mantenerse el rango de referencia. Un aumento de dichos niveles debe llevar a la realización de pruebas adicionales de imagen para encontrar una presunta recidiva.

4.2 Enfermedad avanzada

Los pacientes con enfermedad avanzada tienen un mal pronóstico y la calidad de vida debe considerarse como parte fundamental de su plan de tratamiento. En los pacientes con enfermedad limitada fuera del cuello o positivos para calcitonina o CEA debe realizarse una tiroidectomía para disminuir las posibles secuelas de la enfermedad a nivel cervical.

Los pacientes asintomáticos con enfermedad metastásica de pequeño volumen que están estables o progresan lentamente se tratan habitualmente en observación. Los niveles de CEA y calcitonina deben medirse a intervalos regulares (< 6 meses) tras la cirugía para detectar recidivas tempranas²⁹. Todos aquellos pacientes con niveles de calcitonina > 150 pg/mL deben ser sometidos a pruebas de imagen. Si se identifica una recurrencia solitaria en el cuello, es posible la realización de una reescisión. Sin embargo, no existen datos que demuestren que esta estrategia se asocia a un aumento de la supervivencia o a una disminución de la morbilidad a largo plazo.

Los pacientes con metástasis de carcinoma medular de tiroides pueden permanecer estables durante prolongados periodos de tiempo³⁷. El tiempo de duplicación de la calcitonina puede ser de ayuda para diferenciar los pacientes con enfermedad estable de los que requieren tratamiento adicional²⁹. Mientras que los pacientes con enfermedad no medible no se consideran candidatos a tratamiento, la presencia de enfermedad voluminosa y/o tiempo de duplicación de calcitonina o CEA corto puede identificar a los pacientes a los que hay que realizar estudios adicionales de imagen para identificar la progresión de la enfermedad. Los pacientes sintomáticos o con enfermedad medible en progresión que no son candidatos para resección quirúrgica son candidatos para recibir tratamiento sistémico con inhibidores de kinasa^{29,30}, especialmente, con inhibidores de RET e inhibidores de VEGFR.

Vandetanib es un inhibidor de tirosina kinasa que tiene actividad contra RET, VEGFR y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que ha sido evaluado en ensayos fase II. Vandetanib ha sido aprobado por la FDA y por la EMA en el 2011 para el tratamiento de pacientes con carcinoma medular de tiroides con enfermedad metastásica irreseccable, basándose en un ensayo clínico fase III en el que 331 pacientes fueron aleatorizados a recibir vandetanib (300 mg/día vía oral) *vs.* placebo³⁹. Los pacientes tratados con vandetanib tuvieron una supervivencia libre de progresión (SLP) significativamente superior (mediana proyectada de 30,5 meses) que los pacientes tratados con placebo (SLP de 19,3 meses; HR 0,46; intervalo de confianza del 95 % 0,31-0,69; P < 0,001). La tasa de respuesta fue del 45 % con vandetanib *vs.* 13 % con placebo (P < 0,001). No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia, probablemente debido al cruce de tratamiento activo con vandetanib en aquellos pacientes que habían recibido placebo. Vandetanib se asoció a una mayor incidencia de diarrea, rash, náuseas, prolongación del intervalo QT, hipertensión y cefalea. Al igual que en el carcinoma diferenciado de tiroides, es necesario evaluar los posibles riesgos y beneficios de este tratamiento, ya que muchos pacientes con carcinoma medular de tiroides tienen un curso indolente y, a menudo, no precisan tratamiento sistémico.

Más recientemente, se han obtenido resultados prometedores con cabozantinib (XL184), un inhibidor de la tirosina kinasa de RET, VEGFR y MET. Dado que MET se activa tras la inhibición de VEGFR y confiere un comportamiento más agresivo, la inhibición de MET puede aportar ventajas al tratamiento²⁴. Un ensayo pivotal fase III (EXAM) ha investigado cabozantinib (140 mg/día, vía oral) *vs.* placebo en pacientes con carcinoma medular de tiroides localmente avanzado o metastático en progresión documentada por criterios RECIST (a diferencia del estudio con vandetanib), cuyos resultados han sido presentados recientemente [40]. Se randomizaron 330 pacientes, de los cuales el 22 % había recibido tratamiento previo con un inhibidor de tirosina kinasa. La SLP fue de 11,2 meses para los pacientes tratados con cabozantinib *vs.* 4,0 meses para aquellos tratados con placebo (HR 0,28; IC 95 % 0,19-0,40; P < 0,0001). La tasa de respuesta fue del 28 % *vs.* 0 % (P < 0,0001). El beneficio se observó en todos los subgrupos, incluyendo los pacientes con mutación de RET y aquellos que recibieron tratamiento con un inhibidor de tirosina kinasa. Los efectos secundarios más frecuentes fueron diarrea, pérdida de peso, síndrome mano-pie, náuseas y astenia. Por tanto, cabozantinib constituye una prometedora opción de tratamiento en estos pacientes, siendo aprobado por la FDA en diciembre del 2012. Existen actualmente varios ensayos clínicos con agentes dirigidos contra dianas moleculares.

Carcinoma anaplásico de tiroides

El carcinoma anaplásico de tiroides es el más raro de todos los cánceres de tiroides, representando aproximadamente un 1-2 %¹. La frecuencia del carcinoma anaplásico de tiroides parece que está disminuyendo, debido posiblemente a la mejora de los métodos diagnósticos. La incidencia es superior en pacientes con deficiencia de yodo, por lo que la suplementación de yodo en la dieta podría disminuir su incidencia. El carcinoma anaplásico

de tiroides es, sin duda, el tumor sólido más difícil de tratar en oncología médica debido a la falta de opciones terapéuticas efectivas. Tiene muy mal pronóstico, con una mediana de expectativa de vida entre 3 y 6 meses y una tasa de mortalidad próxima al 100 %. Rara vez se presenta en forma de enfermedad resecable, la mayoría de los pacientes lo hacen con tumores localmente avanzados y el 15-50 % de los pacientes con metástasis a distancia⁴¹. La supervivencia a 1 año es inferior al 20 %⁴². Ocasionalmente, se identifica un foco de carcinoma anaplásico en el seno de un carcinoma diferenciado de tiroides (habitualmente papilar). En estas ocasiones, el pronóstico es mejor, ya que una tiroidectomía total puede conducir a un aumento de la supervivencia.

1. Patofisiología

El carcinoma anaplásico de tiroides se presenta de forma característica como una masa cervical de rápido crecimiento que aparece de forma repentina. Al igual que los subtipos diferenciados de cáncer de tiroides, el carcinoma anaplásico de tiroides se origina de las células epiteliales del tiroides. En algunos casos se origina de novo y es la forma de presentación al diagnóstico. En otros casos, parece que se desarrolla en el seno de un carcinoma diferenciado de tiroides. La mayoría de los carcinomas anaplásicos de tiroides se localizan en una única zona en el momento del diagnóstico y solo el 10 % se presentan en forma de enfermedad diseminada⁴³. Estos tumores presentan a menudo mutaciones de p53 y otras alteraciones genéticas tales como CD97, 16p y RAF1⁴³.

2. Diagnóstico

Aunque el diagnóstico del carcinoma anaplásico de tiroides se puede hacer mediante PAAF, es preferible disponer de una muestra más amplia de tejido tumoral para hacer el diagnóstico. Dada la rareza de estos tumores, todos los casos deberían ser enviados a un centro con experiencia en el diagnóstico de estos tumores, ya que muchos patólogos no adiestrados pueden tener dificultad a la hora de distinguirlo de otras neoplasias de tiroides, sarcomas, linfomas agresivos o metástasis poco diferenciadas de otros tumores sólidos.

Las células del carcinoma anaplásico de tiroides no se tiñen con marcadores tiroideos específicos como tiroglobulina o receptor de tirotropina y no captan RAI. Algunas técnicas de inmunohistoquímica tales como citoqueratinas, CEA y vimentina pueden dar resultados positivos⁴³. Histológicamente, estos tumores están constituidos por células con núcleos irregulares y un alto índice mitótico. Existen tres patrones morfológicamente distintos: sarcomatoide, escamoide y células gigantes, aunque todos los subtipos son igualmente invasivos y letales. Una vez que se ha determinado el origen tiroideo del tumor, es muy importante distinguir el carcinoma anaplásico del carcinoma tiroideo pobremente diferenciado, que es menos agresivo y se asocia a un pronóstico significativamente mejor⁴⁴.

3. Estadaje

Al igual que otros tumores tiroideos, el diagnóstico de carcinoma anaplásico de tiroides se realiza tras la identificación de un nódulo tiroideo en la exploración física o como hallazgo incidental de una prueba de imagen realizada por otras razones. Ocasionalmente se presenta en forma de molestias cervicales o de disfonía, pudiendo acompañarse de tos o sangrado. El procedimiento estándar tras la identificación de un nódulo tiroideo incluye su identificación y caracterización mediante ecografía. Con el uso de esta modalidad, pueden identificarse los nódulos y los ganglios linfáticos malignos en función de su tamaño y su vascularización. Aquellos nódulos sospechosos por su crecimiento rápido o por sus propiedades ecográficas deben ser biopsiados mediante PAAF. El objetivo de esta es la diferenciación entre cáncer de tiroides y adenomas benignos. A menudo, el carcinoma anaplásico de tiroides se puede diagnosticar mediante PAAF. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la lesión crece tan rápidamente que el paciente es sometido directamente a una biopsia quirúrgica.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de carcinoma anaplásico de tiroides, se debe realizar todo lo posible para estadiar al paciente e iniciar tratamiento lo más rápidamente posible. Este estadaje debe incluir pruebas adicionales de imagen para evaluar la extensión de la enfermedad. La RMN del cuello y el TAC de tórax son esenciales. Un PET con 18-fluorodeoxiglucosa puede identificar zonas adicionales de metástasis.

Todos los carcinomas anaplásicos de tiroides se consideran estadio IV (IVA, IVB o IVC), según el criterio de la AJCC. A pesar de tener muy mal pronóstico, los pacientes con enfermedad localizada (estadio IVA) tienen una supervivencia ligeramente superior a los pacientes con metástasis regionales o a distancia⁴².

4. Tratamiento

Debido a la naturaleza agresiva de este tumor, la mayoría de los tumores anaplásicos de tiroides son irreseables en el momento del diagnóstico y el objetivo de la cirugía es la paliación, incluyendo una posible traqueotomía y gastrostomía percutánea de alimentación para proteger la vía aérea y asegurar una adecuada nutrición durante el

tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia. Ni la extensión de la cirugía ni la resección completa parecen tener influencia en la supervivencia⁴².

El tratamiento del carcinoma anaplásico de tiroides incluye la irradiación cervical mediante el uso de dosis y esquemas de tratamiento usados habitualmente en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello. La clave del éxito se basa en el inicio rápido de la radioterapia, la cual ofrece un beneficio modesto, habiéndose reportado un aumento de la supervivencia de 3 a 5 meses⁴¹, aunque este efecto no fue estadísticamente significativo y su uso es aún controvertido⁴². La quimioterapia (habitualmente adriamicina) se administra a menudo durante el tratamiento de radioterapia como radiosensibilizante, aunque debe administrarse a dosis bajas para mantener la integridad de la piel y evitar interrupciones del tratamiento con radioterapia.

En pacientes con metástasis a distancia se recomienda el uso de quimioterapia con adriamicina y/o paclitaxel. La adriamicina es el único fármaco aprobado para el tratamiento de esta enfermedad. El uso de esquemas como adriamicina/cisplatino o carboplatino/paclitaxel puede aumentar la tasa de respuesta en estos pacientes. El uso de paclitaxel en monoterapia ha demostrado una tasa de respuesta del 53 %, aunque la duración de dichas respuestas fue breve⁴⁶. Un ensayo fase II/III ha demostrado que la combinación de fosbretabulina (fosfato de combretastatina A-4) con carboplatino/paclitaxel se asoció a una supervivencia a 1 año casi tres veces superior a la de la quimioterapia sola (27 % vs. 9 %, respectivamente)⁴⁷.

A pesar de los avances en el conocimiento de la patogénesis del este tumor, las nuevas terapias dirigidas se han mostrado ineficaces. Actualmente, se recomienda la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos.

Tabla 1

Estadaje de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) del carcinoma papilar y folicular de tiroides

Estadío	Tumor	Ganglios	Metástasis
Menor de 45 años			
Estadío I	Cualquier T	Cualquier N	M0
Estadío II	Cualquier T	Cualquier N	M1
Mayor o igual de 45 años			
Estadío I	T1	N0	M0
Estadío II	T2	N0	M0
Estadío III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Estadío IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Estadío IVB	T4b	Cualquier N	M0
Estadío IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

M0: no metástasis a distancia; M1: metástasis a distancia; N0: no ganglios linfáticos regionales; N1: ganglios linfáticos regionales; N1a: metástasis al nivel VI (pretraqueales, paratraqueales, y prelaríngeos); N1b: metástasis unilaterales, bilaterales o contralaterales cervicales (niveles I, II, III, IV, o V) o retrofaríngeos o mediastino superior (nivel VII); T1, tumor ≤ 2 cm limitado al tiroides; T1a, tumor ≤ 1 cm; T1b, tumor > 1 cm, ≤ 2 cm; T2, tumor > 2 cm, ≤ 4 cm limitado al tiroides; T3, tumor > 4 cm limitado al tiroides o tumor con mínima extensión extratiroidea; T4a: tumor que se extiende más allá de la cápsula tiroidea, invadiendo tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente; T4b: tumor que invade la fascia paravertebral o que rodea la arteria carótida o los vasos mediastínicos.

Todos los carcinomas anaplásicos se consideran estadío IV.

Tabla 2

Tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides

Tratamiento inicial
Tiroidectomía total, excepto en pacientes con microcarcinoma unifocal (individualizado según el paciente y la extensión de la enfermedad)
Tratamiento poscirugía
Yodo radioactivo (¹³¹ I) (RAI)
Tratamiento de seguimiento
Levotiroxina para suprimir los niveles de TSH a < 0,1 mU/L
Tratamiento para la enfermedad recurrente o metastásica
Tratamiento local (escisión, radioterapia externa)
Tratamiento sistémico:
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento con RAI • Participación en ensayos clínicos con pequeñas moléculas inhibidoras de tirosina kinasa (enfermedad refractaria a RAI)

Tabla 3

Prevalencia de mutaciones en los diferentes subtipos patológicos de cáncer de tiroides

Subtipo de cáncer de tiroides	Mutación	Prevalencia %
Papilar	BRAF[V600E]	45
	BRAF copy gain	3
	RET/PTC	20
	RAS	10
	PI3KCA	3
	PI3KCA copy gain	12
	PTEN	2
Folicular	BRAF copy gain	35
	RAS	45
	PAX8-PPAR γ	35
	PTEN	< 10
	PI3KCA	< 10
	PI3KCA copy gain	12
Medular	RET (familiar)	> 95
	RET (esporádico)	50

Tabla 4

Resultados de ensayos clínicos fase II con agentes dirigidos contra dianas moleculares en carcinoma diferenciado de tiroides

Tratamiento	Características basales	N	Mediana SLP (meses)	PR (%)	SD (%)	PD (%)
Sorafenib ¹²	Papilar (60 %); Medular (3 %); Folicular/Hürthle cell (30 %); Anaplásico (7 %)	30	18,4	23	53	3
Sorafenib ¹³	Papilar (70 %); Folicular (20 %); Anaplásico (7 %)	56	15 (Papilar)	11	57	16
Sorafenib ¹⁴	DTC o pobremente DTC (90 %)	47	24	44	53	2

Tratamiento	Características basales	N	Mediana SLP (meses)	PR (%)	SD (%)	PD (%)
Sunitinib ¹⁵	DTC (74 %); MTC (26 %)	51	NA	17 (DTC)	74 (DTC)	9 (DTC)
Axitinib ¹⁶	Papilar (50 %); Medular (18 %); Folicular/Hürthle cell (25%/18 %); Anaplásico (3 %)	60	18,1	30	48	7
Motesanib ¹⁷	Papilar (61 %); Folicular/Hürthle cell (34 %)	93	10	14	67	8
Pazopanib ¹⁸	DTC (progresión < 6 meses)	37	12	49	NA	NA
Lenvatinib ¹⁹	DTC (100 %)	58	13,3	45	46	5

DTC: carcinoma diferenciado de tiroides; MTC: carcinoma medular de tiroides; NA: no disponible; PD: progresión; PR: respuesta parcial; SD: enfermedad estable

Tabla 5

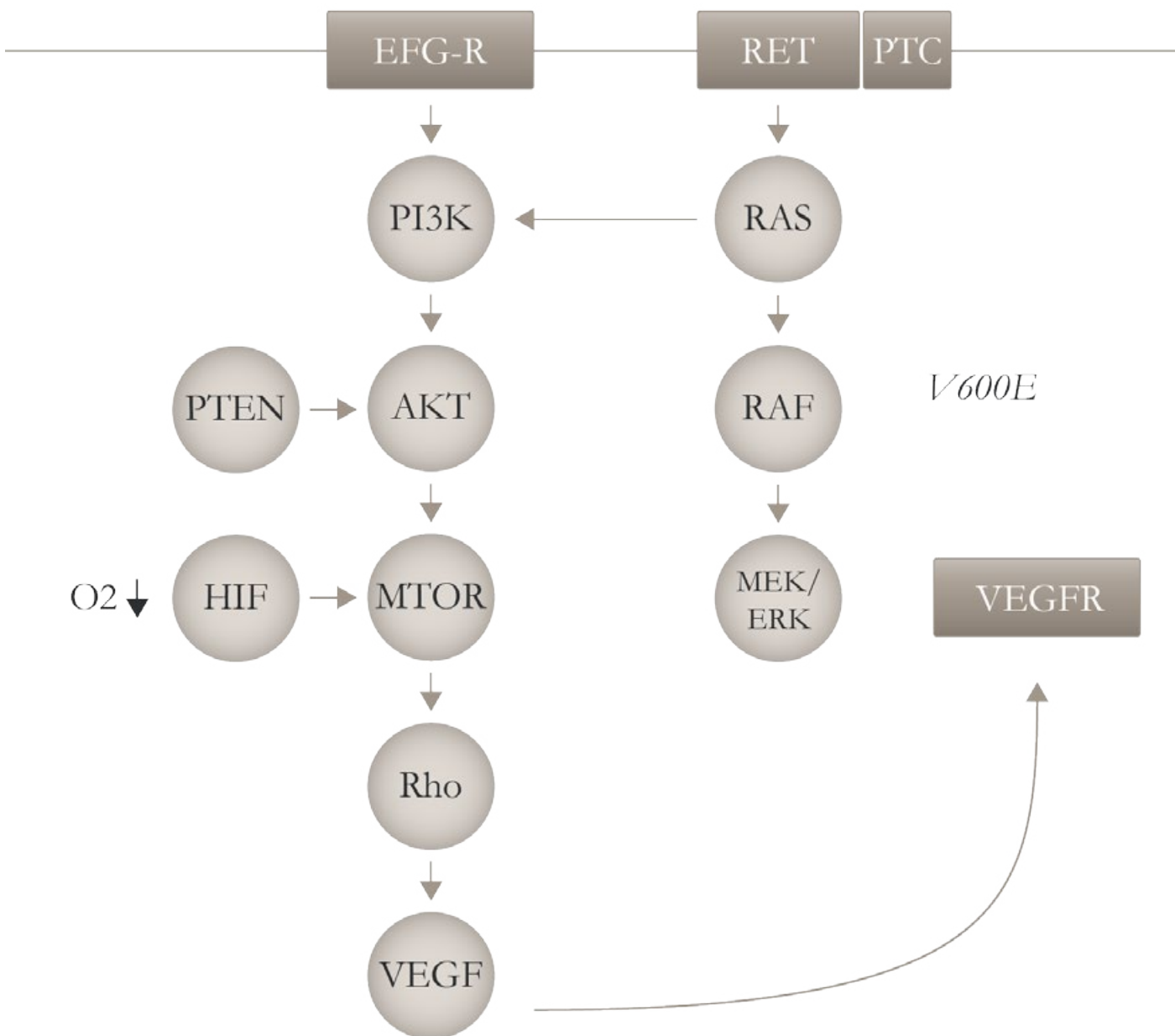
Estadaje de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) del carcinoma medular de tiroides

Estadío	Tumor	Ganglios	Metástasis
Estadío I	T1	N0	M0
Estadío II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
	T3	N0	M0
Estadío III	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Estadío IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
Estadío IVB	T4a	N1b	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadío IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

M0: no metástasis a distancia; M1: metástasis a distancia; N0: no ganglios linfáticos regionales; N1: ganglios linfáticos regionales; N1a: metástasis al nivel VI (pretraqueales, paratraqueales, y prelaríngeos); N1b: metástasis unilaterales, bilaterales o contralaterales cervicales (niveles I, II, III, IV, o V) o retrofaríngeos o mediastino superior (nivel VII); T1: tumor ≤ 2 cm limitado al tiroides; T1a: tumor ≤ 1 cm; T1b: tumor > 1 cm, ≤ 2 cm; T2: tumor > 2 cm, ≤ 4 cm limitado al tiroides; T3: tumor > 4 cm limitado al tiroides o tumor con mínima extensión extratiroidea; T4a: tumor que se extiende más allá de la cápsula tiroidea, invadiendo tejido celular subcutáneo, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente; T4b: tumor que invade la fascia paravertebral o que rodea la arteria carótida o los vasos mediastínicos.

Figura 1

Vías de señalización involucradas en el carcinoma de tiroides



Bibliografía

01. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2011. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2011. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-029771.pdf>. Accessed November 12, 2011.
02. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29.
03. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol* 2010; 6: 1771-1779.
04. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press; 2004.
05. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology: thyroid carcinoma. (V.3.2011). Available at: <http://www.nccn.org>. Accessed November 21, 2011.

06. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, *et al.* Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 313-319.
07. Gild ML, Bullock M, Robinson BG, Clifton-Bligh R. Multikinase inhibitors: a new option for the treatment of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 617-624.
08. Klein M, Picard E, Vignaud JM, *et al.* Vascular endothelial growth factor gene and protein: strong expression in thyroiditis and thyroid carcinoma. *J Endocrinol* 1999; 161: 41-49.
09. Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, *et al.* Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a UK based population. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 315-322.
10. Hong DS, Cabanillas ME, Wheler J, *et al.* Inhibition of the Ras/Raf/MEK/ERK and RET kinase pathways with the combination of the multikinase inhibitor sorafenib and the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in medullary and differentiated thyroid malignancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 997-1005.
11. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, *et al.* Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5260-5268.
12. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, *et al.* Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4714-4719.
13. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, *et al.* Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1675-1684.
14. Keefe SM, Troxel AB, Rhee S, *et al.* Phase II trial of sorafenib in patients with advanced thyroid cancer. 2011 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 3-7, 2011; Chicago, Illinois. Abstract 5562
15. Cohen EE, Needles BM, Cullen KJ, *et al.* Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 6025.
16. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, *et al.* Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4708-4713.
17. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, *et al.* Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 31-42.
18. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, *et al.* Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 962-972.
19. Sherman SI, Jarzab B, Cabanillas ME, *et al.* A phase II trial of the multitargeted kinase inhibitor E7080 in advanced radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC). 2011 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 3-7, 2011; Chicago, Illinois. Abstract 5503.
20. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, Vasselli J, Haddad R. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2664-2671.
21. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, *et al.* Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2323-2330.
22. Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L, *et al.* Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3794-3801.
23. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, *et al.* Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 767-772.
24. Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, *et al.* Activity of XL184 (cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2660-2666.
25. Learoyd DL, Robinson BG. Routine screening for germline RET mutations is recommended for all patients with medullary thyroid cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5: 6-7.
26. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 292-306.

27. Diallo-Krou E, Yu J, Colby LA, *et al.* Paired box gene 8-peroxisome proliferator-activated receptor-gamma fusion protein and loss of phosphatase and tensin homolog synergistically cause thyroid hyperplasia in transgenic mice. *Endocrinology* 2009; 150: 5181-5190.
28. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, *et al.* Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-1214.
29. Kloos RT, Eng C, Evans DB, *et al.* Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19: 565-612.
30. National Cancer Institute. Surveillance epidemiology and end results. 2011. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html#incidence-mortality>. Accessed November 18, 2011.
31. Nagataki S, Nystrom E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid* 2002; 12: 889-896.
32. Richards ML. Familial syndromes associated with thyroid cancer in the era of personalized medicine. *Thyroid* 2010; 20: 707-713.
33. Barnabei A, Ferretti E, Baldelli R, Procaccini A, Spriano G, Appetecchia M. Hurthle cell tumours of the thyroid. Personal experience and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009; 29: 305-311.
34. Chen MK, Doddamane I, Cheng DW. Recombinant human thyroid-stimulating hormone as an alternative for thyroid hormone withdrawal in thyroid cancer management. *Curr Opin Oncol* 2010; 22: 6-10.
35. Edge SB, Byrd, DR, Compton CC, *et al.*, eds. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer Science and Business Media; 2010.
36. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, *et al.* Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 498-505.
37. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006; 107: 2134-2142.
38. Wells SA Jr, Santoro M. Targeting the RET pathway in thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7119-7123.
39. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, *et al.* Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 30: 134-141.
40. Schöffski P, Elisei R, Müller S. An international, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial (EXAM) of cabozantinib (XL184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients (pts) with documented RECIST progression at baseline. 2012 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 1-5, 2012; Chicago, Illinois. Abstract 5508.
41. Pasieka JL. Anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 78-83.
42. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005; 103: 1330-1335.
43. Dackiw AP. Anaplastic thyroid cancer. *Cancer Treat Res* 2010; 153: 75-84.
44. Siironen P, Hagstrom J, Maenpaa HO, *et al.* Anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma: therapeutic strategies and treatment outcome of 52 consecutive patients. *Oncology* 2010; 79: 400-408.
45. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, *et al.* A randomized trial of doxorubicin *vs.* doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1995; 56: 2155-2160.
46. Ain KB, Egorin MJ, DeSimeone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid* 2000; 10: 587-594.
47. Sosa JA, Elisei R, Jarzab B, *et al.* A randomized phase II/III trial of a tumor vascular disrupting agent fosbretabulin tromethamine (CA4P) with carboplatin (C) and paclitaxel (P) in anaplastic thyroid cancer (ATC): Final survival analysis for the FACT trial. 2011 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 3-7, 2011; Chicago, Illinois. Abstract 5502.

3.3

Tumores neuroendocrinos gástricos

Dr. Fernando Pazos

Los tumores neuroendocrinos gástricos (TNG) son tumores de origen y transformación neuroendocrina de localización gástrica. Los denominados previamente tumores carcinoides gástricos (CG), que se originan en las células del cuerpo y fúndicas productoras de histamina con características similares a las células enterocromafines (ECL) del resto del tubo digestivo, representan el origen de la mayoría de TNG. Teniendo en cuenta el origen embriológico, estamos hablando de tumores del intestino anterior. Siguiendo la clasificación genérica en relación con diferenciación y grado de la OMS se dividen en tres grados (neoplasia neuroendocrina grados 1 y 2 o carcinoma neuroendocrino grado 3, de células pequeñas y grandes)¹. Sin embargo, los TNG se dividen en función del grado y en un contexto clínico tipificado, dando origen a diferentes tipos clinicopatológicos con significado pronóstico y terapéutico^{2,3} (ver [Tabla 1](#)). El tipo 1 que representa del 70 % al 80 % de los TNG se asocia a gastritis atrófica, mientras que el tipo 2, siendo el 5 % al 8 % de los TNG, se asocia con el síndrome de Zollinger-Ellison (SZE), bien aislado o en el contexto de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), ambos tipos caracterizados por hipergastrinemia. Finalmente el tipo 3, esporádico, es el 14 % al 25 % de los TNG, de comportamiento más agresivo y con enfermedad generalizada desde el diagnóstico.

Epidemiología y clínica

La incidencia global de los tumores neuroendocrinos (TNE) se han incrementado considerablemente en los últimos años y, en concreto, los TNG han pasado de 0,15 a 0,30 casos nuevos año por 100.000 habitantes, representando el 6 % de todos los TNE y el 12 % de todos los TNE del tubo digestivo, con mayor incidencia en raza negra y una relación hombre/mujer de 1,2^{4,5}. Esto puede reflejar, desde un mejor diagnóstico, el aumento en la incidencia de gastritis atrófica o un aumento en el uso de inhibidores de la bomba de protones de la secreción gástrica (IBP), ambas caracterizadas por hipergastrinemia. La gastrina, que se une a los receptores CCK-2 en células ECL, es un factor estimulante de la liberación de histamina y trófico en las células ECL gástricas, y los estados de hipergastrinemia se han asociado con hiperplasia e hipertrofia celular e, hipotéticamente, con transformación tumoral, aunque este hecho solo ha sido comprobado en animales de experimentación⁶. No solo factores hormonales y de crecimiento en los que incluimos otros como somatostatina, sino la interacción de factores ambientales, dietéticos, bacterianos y genéticos participan en la patogénesis de estos tumores. En este sentido, se ha sugerido una relación entre TNG y *Helicobacter pylori*, siendo la asociación controvertida y limitada a pocos casos publicados⁷. Igualmente, mutaciones en los genes MEN1, Reg o del propio receptor CCK-2 se han asociado con TNG. Mutaciones en determinadas vías de la señalización celular se asocian con tipos más agresivos y mayor potencial metastásico, como la demostrada para los genes BCL-2 o p53^{8,9}.

Los TNG de tipo 1 suelen ser lesiones pequeñas (< 1,5 cm) mucosas o submucosas, localizadas en el fundus o cuerpo gástrico y, a menudo, multicéntricas, con muy bajo potencial metastásico (< 2 %). De predominio en sexo femenino (relación 3 : 1). La sintomatología más frecuente que inicia los procedimientos diagnósticos suelen ser el dolor abdominal, dispepsia, la anemia o hemorragia digestiva alta¹⁰. Sin embargo, no es extraño que sea un hallazgo incidental durante una exploración endoscópica durante el estudio de una gastritis atrófica.

Los TNG tipo 2 suelen ser lesiones pequeñas (< 2 cm) únicas o generalmente múltiples, de comportamiento más agresivo que las anteriores, siendo la presencia de enfermedad diseminada en el 10 % al 30 % de los pacientes. El riesgo de TNG entre los pacientes con SZE y MEN1 oscila entre el 17 % al 37 %, el cual se reduce bruscamente en los pacientes con SZE esporádico (< 1 %), lo que evidencia la importancia de factores genéticos en la patogenia de estos procesos^{11,12}. Mutaciones somáticas del MEN1 se han encontrado igualmente en todos los tipos de TNG. No existe preferencia en cuanto a distribución por sexos, siendo las manifestaciones clínicas similares a las del tipo 1 pero en el contexto del SZE.

Los TNG tipo 3 suelen ser lesiones únicas, de mayor tamaño, localizadas en cuerpo o fondo gástrico, con diferentes grados de indiferenciación celular y potencial metastásico (> 60 % al diagnóstico). Predominan en varones, por

encima de los 50 años, sintomatología de anemia, dolor o hemorragia alta o relacionada con metástasis fundamentalmente hepáticas. Todo esto permite que en un porcentaje de pacientes se manifieste un síndrome carcinoide generalmente atípico y relacionado con la producción de histamina u otros precursores y mediadores (enrojecimiento facial, broncoespasmo o diarrea)^{10,13,14}. Se ha propuesto un tipo 4 de TNG que representa a tumores muy indiferenciados, o tumores mixtos con algún rasgo neuroendocrino tales como adenocarcinomas, que suelen ser lesiones únicas, con invasión parietal y enfermedad generalizada en casi el 100 % de los casos, de predominio en varones y características clínicas, pronósticas y terapéuticas similares a los TNG tipo 3¹⁵ y al adenocarcinoma gástrico.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, determinaciones bioquímicas, exploraciones complementarias instrumentales, radiológicas y nucleares, y finalmente mediante el estudio histológico se permite establecer el diagnóstico y la extensión de la enfermedad.

La ausencia de síndrome carcinoide típico (< 2 % de los pacientes) hace que la sintomatología que dirige hacia el diagnóstico suele ser el dolor abdominal y dispepsia, seguido de hemorragia digestiva alta o en el curso de un estudio de anemia. Entre el 15,4 % al 30 % de los pacientes son asintomáticos, siendo el TNG un hallazgo durante una exploración endoscópica o en el estudio de una posible gastritis atrófica.

La ausencia de producción de 5-HTP en los tumores localizados hace que la medición de 5-HIAA tenga poca utilidad en el diagnóstico, ya que solo se encuentra elevado en menos del 5 %, excepto en tipo 3¹⁰. Igualmente, los niveles séricos de cromogranina A (CgA), que han demostrado una especificidad y sensibilidad en TN gastroenteropancreáticos cercanas al 95 %, están elevados en pacientes con gastritis crónica atrófica, con la ingesta de IBP y en SZE, lo que le resta utilidad en el despistaje diagnóstico de TNG^{16,17}. Sin embargo, la detección de CgA por técnicas inmunohistoquímicas y moleculares en el tejido tumoral o metástasis, así como otros marcadores tales como sinaptofisina, forman parte de las herramientas imprescindibles en el diagnóstico patológico¹⁸. Las determinaciones en sangre de niveles de anticuerpos anticélulas parietales gástricas, niveles de vitamina B12 y de gastrina devienen necesarios en el protocolo diagnóstico y clasificación de los TNG tipos 1 y 2.

La confirmación diagnóstica requiere la realización de una exploración endoscópica y la obtención de biopsias múltiples en ambas curvaturas gástricas. La ultrasonografía endoscópica realizada por manos expertas puede mejorar la localización y delimitación de las lesiones parietales para practicar la biopsia o punción¹⁹.

Dentro de los estudios de extensión preoperatorios, la TC helicoidal y la RMN definen las metástasis regionales y a distancia fundamentalmente hepáticas. La evaluación gammagráfica con análogos de somatostatina marcada, ¹¹¹In-octreótido o ^{99m}Tc, mediante técnicas convencionales o análisis topográfico mediante SPECT o imágenes de fusión SPECT/TC, son procedimientos indicados al inicio del diagnóstico y durante el estudio de extensión de los TNG, siendo su precisión diagnóstica del 83 % y un valor predictivo de resultado positivo cercano al 100 %¹. Igualmente, los análogos de somatostatina marcados con ⁶⁸Ga (DOTATATE y DOTATOC), aunque de limitada disponibilidad, han mejorado la sensibilidad y especificidad, siendo estas superiores al 95 %². La tomografía por emisión de positrones fusionada con TC (PET/CT) ha permitido un mejor estudio del tumor primario y del grado de extensión mediante la utilización de isótopos marcados desde ¹⁸F-FDG, donde han demostrado utilidad en TNG agresivos y mal diferenciados con alto índice mitótico, hasta otros más específicos como ¹⁸F-DOPA o ¹¹C-5-hidroxi-L-triptófano con sensibilidades y especificidades cercanas al 100 % en estudios de detección y extensión^{20,21}.

Tratamiento y pronóstico

La modalidad de tratamiento y el pronóstico dependen del tipo, tamaño y diferenciación del tumor (histopatología, Ki67 y proliferación), así como la invasión parietal, extensión regional o metástasis a distancia y la edad de los pacientes, individualizando el pronóstico. Para ello se recomienda, al mismo tiempo que identificamos el tipo, que se establezca el grado y estadio TNM específico para estos tumores^{1,22}.

El tratamiento quirúrgico en los TNG tipo I generalmente consiste en polipectomía por vía endoscópica con o sin antrectomía en caso de lesiones recidivantes o múltiples. La presencia de metástasis regionales o a distancia de-

pende no solo del tipo, diferenciación e invasión parietal, sino también del tamaño tumoral como nos ha mostrado Soga J en 449 TNG submucosos, quien encontró que el 7,9 % de los menores de 1 cm presentaban enfermedad metastásica, mientras que ese porcentaje aumentaba hasta el 21,4 % cuando el tamaño del tumor era de 1 o 2 cm y al 50 % cuando eran mayores de 4 cm²³. En el mismo sentido, el pronóstico para lesiones pequeñas del tipo 1 que no hayan pasado la submucosa sin enfermedad generalizada, la supervivencia es cercana al 100 %, siendo el seguimiento endoscópico periódico una opción terapéutica en algunos pacientes¹⁰. Los mismos principios dirigen el tratamiento del TNE tipo 2, y aunque el tratamiento del gastrinoma es muy relevante a la hora de valorar respuesta y pronóstico, siendo la resección mucosa por vía endoscópica, con o sin antrectomía hasta una gastrectomía total en los casos de TNG que invade pared gástrica. En el tipo 3 se siguen los principios de cirugía radical similar al adenocarcinoma gástrico con gastrectomía total o parcial con sin linfadenectomía. Hay que considerar también el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas así como el trasplante hepático, eficaces en el tratamiento sintomático y supervivencia global^{24,25}.

El tratamiento coadyuvante tanto sintomático como de la enfermedad diseminada que acompaña al tratamiento quirúrgico de la lesión primaria o metástasis puede representar la única opción en casos inoperables o que esta este contraindicada. El único tratamiento hormonal que ha demostrado eficacia son los análogos de somatostatina, tanto en el control de la sintomatología como en la progresión tumoral²⁶. En general, el tratamiento de la enfermedad avanzada en los TNE tipo 3 se basa en quimioterapia (diferentes combinaciones basadas en estreptozotocina o basadas en cisplatino en los peor diferenciados)³, radionúclidos dirigidos a receptores tumorales específicos (131I, 90Y, 177Lu)²⁷, y ablación, embolización o quimioembolización de las metástasis hepáticas. Los resultados en supervivencia de los nuevos agentes que actúan en dianas específicas inhibiendo factores de crecimiento y determinadas vías de señalización intracelular de las células neoplásicas (e. g. sunitinib, everolimus^{28,29}) abren nuevas perspectivas y estrategias en el manejo de TNG en un futuro inmediato.

Basándonos en los registros poblacionales, la supervivencia global de TNG a los 5 años oscila entre el 45 % al 65 % de los pacientes^{4,5}. Entre los tumores bien o moderadamente diferenciados, la supervivencia a los 5 años es del 73 % con extensión local, del 65 % con extensión regional y del 25 % si estamos ante metástasis a distancia⁴. El seguimiento de más de 4.000 pacientes en Inglaterra y Wales durante casi 14 años reflejó resultados de supervivencia a los 5 años de 52,1 % en tumores diferenciados y de 17,6 % a 1 año en tumores de células pequeñas³⁰. Utilizando las nuevas recomendaciones de clasificación en grados y estadíos TNM, en estudios más pequeños, para tumores diferenciados, la supervivencia a los 5 años son para el grado 1 del 95 %, para el grado 2 del 73,4 % y para el grado 3 del 27,7 %. Para el estadio I, 100 %, estadio II, 89,5 %, estadio III, 79,1 % y estadio IV, del 55,4 %³¹.

Tabla 1

Tipos y características fundamentales de los TNE gástricos

	TNG tipo 1	TNG tipo 2	TNG tipo 3
Asociación	Gastritis crónica atrófica	Gastrinoma MEN1	No asociaciones
TNG %	70 – 80 %	5 – 8 %	14 – 25 %
Características Tumor	< 2 cm, polipoide múltiple	< 2 cm, polipoide múltiple	> 2 cm, única
Grado	G 1	G 1 - 2	G 2 – G 3
Metástasis	< 5 %	10 – 30 %	> 50 %
Gastrina sérica	↑	↑↑	Normal

Bibliografía

01. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N: WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon, France, IARC press, 2010
02. Ruzniewski P, Delle FG, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, Kianmanesh R, Hochhauser D, Arnold R, Ahlman H, Pauwels S, Kwekkeboom DJ, Rindi G: Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 158-164.

03. Delle FG, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, Sasano H, Tomassetti P, Salazar R, Ruszniewski P: ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 74-87.
04. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB: 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: 3063-3072.
05. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, Modlin IM: Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer.* 2008; 113: 2655-2664.
06. Pritchard DM, Berry D, Przemec SM, Campbell F, Edwards SW, Varro A: Gastrin increases mcl-1 expression in type I gastric carcinoid tumors and a gastric epithelial cell line that expresses the CCK-2 receptor. *Am.J.Physiol.Gastrointest.Liver Physiol.* 2008; 295: G798-G805.
07. Sato Y, Iwafuchi M, Ueki J, Yoshimura A, Mochizuki T, Motoyama H, Sugimura K, Honma T, Narisawa R, Ichida T, Asakura H, Van Thiel DH: Gastric carcinoid tumors without autoimmune gastritis in Japan: a relationship with *Helicobacter pylori* infection. *Dig.Dis.Sci.* 2002; 47: 579-585.
08. Azzoni C, Doglioni C, Viale G, Delle FG, de Boni M, Caruana P, Ferraro G, Bordi C: Involvement of BCL-2 oncoprotein in the development of enterochromaffin-like cell gastric carcinoids. *Am.J.Surg.Pathol.* 1996; 20: 433-441.
09. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U, Jr., Corbett CE, Iriya K, Kobata CH, Sakai P, Yagi OK, Pinto PE, Jr., Zilberstein B, Gama-Rodrigues J: Prognostic value of immunohistochemistry in gastric neuroendocrine (carcinoid) tumors. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 2007; 19: 21-28.
10. Borch K, Ahren B, Ahlman H, Falkmer S, Granerus G, Grimelius L: Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann.Surg.* 2005; 242 :64-73.
11. Gibril F, Schumann M, Pace A, Jensen RT: Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine (Baltimore).* 2004; 83: 43-83.
12. Peghini PL, Annibale B, Azzoni C, Milione M, Corleto VD, Gibril F, Venzon DJ, Delle FG, Bordi C, Jensen RT: Effect of chronic hypergastrinemia on human enterochromaffin-like cells: insights from patients with sporadic gastrinomas. *Gastroenterology.* 2002; 123: 68-85.
13. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E: Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology.* 1993; 104: 994-1006.
14. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E: Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J.Surg.* 1996; 20: 168-172.
15. Volante M, Rindi G, Papotti M: The grey zone between pure (neuro)endocrine and non-(neuro)endocrine tumours: a comment on concepts and classification of mixed exocrine-endocrine neoplasms. *Virchows Arch.* 2006; 449: 499-506.
16. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, Bidart JM, Cailleux AF, Bonacci R, Ruffie P, Schlumberger M: Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br.J.Cancer.* 1998; 78: 1102-1107.
17. Granberg D, Wilander E, Stridsberg M, Granerus G, Skogseid B, Oberg K: Clinical symptoms, hormone profiles, treatment, and prognosis in patients with gastric carcinoids. *Gut.* 1998; 43: 223-228.
18. Kidd M, Modlin IM, Mane SM, Camp RL, Shapiro MD: Q RT-PCR detection of chromogranin A: a new standard in the identification of neuroendocrine tumor disease. *Ann.Surg.* 2006; 243: 273-280.
19. Prommegger R, Ensinger C, Steiner P, Sauper T, Profanter C, Margreiter R: Neuroendocrine tumors and second primary malignancy--a relationship with clinical impact? *Anticancer Res.* 2004; 24: 1049-1051.
20. Koopmans KP, de Vries EG, Kema IP, Elsinga PH, Neels OC, Sluiter WJ, van der Horst-Schrivers AN, Jager PL: Staging of carcinoid tumours with 18F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 728-734.

21. Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, Elsinga PH, Sluiter WJ, Vanghillewe K, Brouwers AH, Jager PL, de Vries EG: Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with ¹⁸F-dihydroxy-phenyl-alanine and ¹¹C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *J.Clin.Oncol.* 2008; 26: 1489-1495.
22. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B: TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006; 449: 395-401.
23. Soga J: Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer.* 2005; 103: 1587-1595.
24. Le Treut YP, Gregoire E, Klempnauer J, Belghiti J, Jouve E, Lerut J, Castaing D, Soubrane O, Boillot O, Manton G, Homayounfar K, Bustamante M, Azoulay D, Wolf P, Krawczyk M, Pascher A, Suc B, Chiche L, de Urbina JO, Mejlík V, Pascual M, Lodge JP, Gruttaduria S, Paye F, Pruvot FR, Thorban S, Foss A, Adam R: Liver Transplantation for Neuroendocrine Tumors in Europe-Results and Trends in Patient Selection: A 213-Case European Liver Transplant Registry Study. *Ann.Surg.* 2013; 257: 807-815.
25. Mayo SC, de Jong MC, Bloomston M, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, Clark GT, Celinski SA, Kooby DA, Staley CA, Stokes JB, Chu CK, Arrese D, Ferrero A, Schulick RD, Choti MA, Geschwind JF, Strub J, Bauer TW, Adams RB, Aldrighetti L, Mentha G, Capussotti L, Pawlik TM: Surgery versus intra-arterial therapy for neuroendocrine liver metastasis: a multicenter international analysis. *Ann.Surg.Oncol.* 2011; 18: 3657-3665.
26. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Blaker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R: Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J.Clin.Oncol.* 2009; 27: 4656-4663.
27. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Horsch D, O'Dorisio MS, O'Dorisio TM, Howe JR, Cremonesi M, Kwekkeboom DJ: The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging.* 2013; 40: 800-816.
28. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Horsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruzniewski P: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N.Engl.J.Med.* 2011; 364: 501-513.
29. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Oberg K: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N.Engl.J.Med.* 2011; 364: 514-523.
30. Lepage C, Racht B, Coleman MP: Survival from malignant digestive endocrine tumors in England and Wales: a population-based study. *Gastroenterology* 2007; 132: 899-904.
31. Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, Koch M, Rocken C, Rindi G, Wiedenmann B: Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer.* 2008; 113: 256-265.

3.4

Presentación clínica de tumores endocrinos de intestino delgado, apéndice, colon y recto

Dra. E. González-Flores, Dra. A. González- Vicente, Dra. B. González-Astorga, Dr. JR Delgado

Introducción

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP-NET) constituyen un grupo heterogéneo de tumores que tienen su origen en las células neuroendocrinas del intestino embrionario. La localizaciones más frecuentes del tumor primario son en la mucosa gástrica, el intestino delgado y grueso, recto y páncreas. La incidencia bruta se ha incrementado significativamente en los últimos años y ahora se estima en 5.25/100 000/año. La prevalencia recientemente se ha calculado en 35/100 000/año¹.

La tasa de incidencia ajustada por edad de los TNE malignos derivados de yeyuno e íleon, según el registro SEER, es de 0,67 por 100.000 habitantes por año y la incidencia anual en los TNE del apéndice y el ciego son 0,16 y 0,15 por 100.000 habitantes y año, respectivamente¹. Sin embargo, la tendencia temporal ha demostrado un aumento en la incidencia de diagnóstico de TNE, incluidos los del yeyuno, íleon, apéndice y ciego. Las tasas de incidencia real en estos sitios es probable que sean sustancialmente mayores por varias razones. En primer lugar, TNE del intestino delgado son difíciles de diagnosticar y probablemente representan un número sustancial de TNE primarios desconocidos. En segundo lugar, los datos obtenidos de los registros SEER probablemente subestimen el número total de pacientes con TNE, dado que solo los pacientes con TNE malignos se incluyen en los registros y a falta de comportamiento maligno obvio, como la invasión directa de órganos adyacentes o metástasis a los ganglios linfáticos regionales o a distancia, es probable que hallan sido excluidos de los mismos. Finalmente, los datos de 2 series de autopsias sugieren que la incidencia de TNE de intestino delgado parece ser sustancialmente mayor: 0,7 % a 1,2 % de las autopsias².

Las tasas de incidencia de los TNE del apéndice cecal parecen similares entre hombres y mujeres. Sin embargo, para los TNE del yeyuno e íleon, la tasa de incidencia fue ligeramente mayor en los hombres (0,8 frente a 0,57/100,000)¹.

La edad media al diagnóstico de TNE del intestino medio fue de 64 años en el registro SEER. 4 pacientes con TNE apendiculares eran más jóvenes al momento del diagnóstico, con una edad mediana de 47 años. Sin embargo, la verdadera edad al momento del diagnóstico de TNE del apéndice es probablemente incluso menor porque los tumores más pequeños que se encuentran de paso en la apendicectomía se consideran benignos y no se informó al SEER. Aquellos con TNE yeyunales/ileales y cecal tenían la misma edad al momento del diagnóstico (66 y 68 años, respectivamente).

En cuanto a la distribución del estadio en el diagnóstico de la base de datos del programa SEER para TNE del intestino medio G1-G2 son los TNE apendiculares los que se presentan con mayor frecuencia localizados al diagnóstico respecto a los de yeyuno/íleon y los de ciego (ver [Tabla 1](#)).

Los estudios de población sugieren que los pacientes con carcinoides del intestino delgado suelen tener antecedentes familiares de varios tipos de cáncer. Un aumento significativo en el riesgo de carcinóide del intestino delgado fue observado en relación a la presencia de una historia familiar de cáncer de próstata o cáncer colorrectal entre los familiares de primer grado³. Sin embargo, se sabe muy poco acerca de los factores de riesgo ambientales de este tumor. El tabaquismo y el consumo de alcohol no se asoció significativamente con la enfermedad, pero la evaluación del impacto potencial de los factores nutricionales indicó una asociación significativa entre el consumo elevado de grasas saturadas y carcinoides del intestino delgado y la ingesta de fibra de cereales se asoció con un 40 % de reducción en el riesgo de TNE de intestino delgado⁴.

Los tumores carcinoides se han clasificado tradicionalmente de acuerdo a las divisiones embrionarias del tracto digestivo: intestino anterior (incluyendo las vías respiratorias, el timo, el estómago, el duodeno y el páncreas), intestino medio (incluyendo el intestino delgado, apéndice, colon derecho) y el intestino posterior (incluyendo colon transverso, el colon sigmoide y el recto). Dentro de estos subgrupos, las características biológicas y clínicas de los tumores varían considerablemente.

Los tumores carcinoides del intestino anterior tienen un contenido bajo de serotonina (5-HT) y con frecuencia secretan el precursor de la serotonina 5-HTP, histamina, y una multitud de hormonas polipeptídicas que causan síndromes clínicos característicos. También se asocia a un síndrome carcinoide atípico.

Los tumores carcinoides del intestino medio tienen un alto contenido de 5-HT, rara vez secretan 5-HTP o las hormonas peptídicas, pero sí liberan 5-HT y otros compuestos vasoactivos como cininas, prostaglandinas y la sustancia P. Son más propensos a causar el síndrome carcinoide clásico.

Los tumores carcinoides del intestino posterior raramente contienen 5-HT, por lo tanto no secretan 5-HTP ni causan síndrome carcinoide. Sin embargo, pueden contener numerosas hormonas gastrointestinales⁵.

Tumores neuroendocrinos de intestino delgado

Carcinoides del intestino delgado

Carcinoides del intestino medio

Son los tumores carcinoides más frecuentes, pues constituyen el 25 % de los tumores neuroendocrinos abdominales. Se originan con mayor frecuencia en el íleon terminal, siendo las localizaciones siguientes más frecuentes el apéndice y el colon derecho⁶.

Aunque estos tumores comparten el mismo desarrollo embriológico, parecen ser biológicamente diferentes. Los carcinoides apendiculares son distintos de los del intestino delgado, ya que suelen ser pequeños y rara vez metastatizan o son causa de síndrome carcinoide. Por otra parte, dicho síndrome se produce en un tercio de los pacientes con carcinoides del intestino delgado, siendo también habitual la diseminación regional y a distancia al momento del diagnóstico⁷. La mayor parte de los carcinoides del intestino delgado son carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados, mientras que es más probable que los del colon derecho sean mal diferenciados. Representan el 29,6 % a 42,3 % de todos los tumores primarios del intestino delgado.

Su distribución es diferente a la del adenocarcinoma de intestino delgado⁸. Los TNE se encuentran raramente en el duodeno y representan un 3,4 % al 11,9 % de las neoplasias duodenales siendo, por tanto, el 0,7 % a 1,8 % de todas las neoplasias primarias del intestino delgado. Son igualmente poco frecuentes en el yeyuno, constituyendo el 9,3 % al 30,9 % de todas las neoplasias del yeyuno (1,7 % a 5,2 % de todas las neoplasias primarias del intestino delgado). Sin embargo, estos tumores son mucho más comúnmente identificados en el íleon, y de hecho son la neoplasia más común en los últimos 60 cm del íleon.

Aunque más del 95 % de TNE de duodeno sintetizan péptidos/aminas, gastrointestinales, en el 90 % no están asociadas con un síndrome funcional⁹. En el 10 % que causan un síndrome funcional la frecuencia relativa es ZES (10 %), síndrome carcinoide (4 %) y otros (1 %). Los TNE duodenales se producen en mayor frecuencia en el duodeno proximal y 40-60 % tienen metástasis ganglionares. Un importante porcentaje de TNE duodenales están siendo diagnosticados en pacientes asintomáticos durante una endoscopia digestiva alta (hasta un 33 %). El más común de síntomas no específicos que llevaron a la endoscopia fue la dispepsia. La presentación clínica más frecuente fue dolor (37 %), ictericia (18 %), náuseas/vómitos (4 %), sangrado (21 %), anemia (21 %), diarrea (4 %) y obstrucción duodenal (1 %). El 20 % ocurren en la región periampular y éstos difieren de otros en su comportamiento biológico y también en sus características histológicas, inmunohistoquímicas y en su presentación clínica: con mayor frecuencia se presentan con ictericia (50-60 vs. 15,7%) y también más frecuentemente causan dolor, náuseas, diarrea o vómitos. Son más frecuentemente asociados con la enfermedad de von Recklinghausen (18 %) y la presencia de receptores de somatostatina (25-100 %). Sin embargo, el somatostatina es muy raro en ellos¹⁰.

Los TNE ileales representan el 54,6 % al 67,2 % de los tumores ileales, constituyendo el 15,8 % al 25,8 % de todos los neoplasias primarias del intestino delgado¹¹. Su incidencia es mayor en la sexta o séptima década de vida. Su presentación clínica es similar a la de otros tumores del intestino delgado: obstrucción intestinal, dolor abdominal y hemorragia gastrointestinal. El 40 % de los pacientes son detectados durante una cirugía de urgencia por una

oclusión intestinal. La enfermedad avanzada induce una reacción desmoplásica característica, dando lugar a fibrosis retroperitoneal y mesentérica que genera retracción y provoca obstrucción intestinal e isquemia mesentérica. Aunque el mecanismo biológico de la fibrosis asociada sigue siendo desconocido, algunos factores de crecimiento están siendo evaluados como potenciales agentes etiológicos, los candidatos incluyen el PDGF, IGF-I y II, EGF, TGF α , el TGF β .⁶ Los ganglios linfáticos regionales y el hígado son la localización más frecuente de diseminación de la enfermedad. Al momento del diagnóstico, el 70 % de los pacientes presenta ganglios positivos y un 50 % metástasis hepáticas¹².

El síndrome carcinoide se produce en el 20 a 30 % de los casos de TNE del intestino delgado. El síndrome consta de una constelación de síntomas derivados del exceso de aminas biogénicas, péptidos y otros factores, tales como 5-HT, taquininas y bradiquininas en la circulación sistémica. Debido a la capacidad del hígado para desactivar la serotonina el síndrome carcinoide suele desarrollarse cuando hay metástasis. Sin embargo, también se desarrolla por invasión retroperitoneal o por disfunción hepática sin metástasis.

El síntoma más habitual cuando se presenta el síndrome carcinoide es el flushing o rubefacción, que se da en el 94 % de los pacientes. Esta rubefacción se ha asociado a varios factores incluidos la 5-HT, taquininas e histamina. Los episodios de rubefacción se asocian a menudo con una sensación incómoda de calor facial y de la parte superior del tórax que pueden acompañarse de lagrimeo, prurito, palpitaciones, edema facial o de la glándula salival, diarrea e hipotensión. La rubefacción puede ser inducida por consumo de queso, vino, chocolate, frutos secos o por estrés.

La diarrea es la siguiente manifestación más frecuente y se registra en el 80 % de los pacientes. Puede ser acuosa o espumosa, o pueden parecerse a la esteatorrea en hasta un 67 % de los pacientes. La frecuencia de las evacuaciones varía de 2 a 30 por día. La diarrea puede estar mediada por gastrina, 5-HT, VIP o la prostaglandina.⁶ Las telangiectasias faciales, presentes en el 25 % de los pacientes con síndrome carcinoide, probablemente provienen de la absorción sistémica de 5-HT, VIP, la bradisinina o prostaglandina.

El broncoespasmo, identificado en el 15 % de los pacientes, resulta de la liberación de bradisinina, histamina, prostaglandinas o 5-HT.

La pelagra está presente en el 5 % de los casos de síndrome carcinoide y se debe a la deficiencia de niacina secundaria al metabolismo anormal del triptófano.

La cardiopatía carcinoide afecta del 40 a 50 % de los pacientes que padecen este síndrome. Se caracteriza por depósitos tejido-fibrosos en las válvulas tricúspide y pulmonar y en el endocardio. La formación de estos depósitos da lugar al engrosamiento endocárdico que, a su vez, determina retracción y fijación de las válvulas con la consiguiente disfunción valvular. El mecanismo patológico de la enfermedad cardíaca sigue siendo incierto. La fibrosis endocárdica puede ser inducida por la continua alta concentración de aminas circulantes. La enfermedad afecta predominantemente al lado derecho del corazón, en tanto que los pulmones son capaces de desactivar la serotonina antes de que penetre en la aurícula izquierda. Sin embargo, también se han comunicado casos de cardiopatía del lado izquierdo en menos del 10 % de los pacientes¹³.

La crisis carcinoide es una forma potencialmente mortal de síndrome carcinoide que se activa por eventos específicos, tales como anestesia, cirugía o quimioterapia. Estos eventos precipitantes, supuestamente, estimulan la liberación de una enorme cantidad de compuestos biológicamente activos, como las catecolaminas. Los síntomas específicos incluyen flushing, diarrea, taquicardia, arritmias, hipertensión o hipotensión, broncoespasmo y estado mental alterado. Los síntomas suelen ser refractarios a la administración de líquidos y de vasopresores. La crisis carcinoide puede ser precipitada por la anestesia o complicaciones intraoperatorias que ocurren en el 11 % de los pacientes. La presión arterial puede cambiar rápidamente, lo que requiere una estrecha vigilancia.

Ante la sospecha de un TNE de intestino delgado, los niveles urinarios de 5-HIA y CgA deben ser evaluados para diagnosticar una secreción excesiva de 5-HT. Además, resultan útiles para monitorizar el tratamiento y progresión de la enfermedad.

Entre las técnicas diagnósticas para valorar la extensión de la enfermedad debe solicitarse TAC y/o RM. El hallazgo característico de la TAC es la presencia de una masa mesentérica con densidades radiadas, denominado patrón en rueda de carro, que se considera patognomónica de afectación mesentérica por carcinoide del intestino delgado. La TAC y la RM son igualmente eficaces en la detección de metástasis hepáticas con sensibilidades respectivas

de 77 y 80 %, aunque subestiman el alcance de la enfermedad en un 25 % de los casos. El gold estándar es el OctreoScan, con una sensibilidad del entorno del 90 % y un valor predictivo positivo del 100 %, complementando la imagen anatómica en la valoración de la extensión de la enfermedad. El PET scan clásico con FDG puede ser de utilidad en carcinomas neuroendocrinos mal diferenciados negativos para el OctreoScan. El PET con 5-HTP radiomarcado ha demostrado en estudios preliminares recientes ser en ocasiones más sensible que el OctreoScan.

El pronóstico de los carcinoides del intestino medio suele ser desfavorable si se compara con los carcinoides gástricos tipo 1 y tipo 2 y con los rectales. Como todos los TNE, los carcinoides del intestino medio dependen del estadio que se encuentren. Las tasas de supervivencia global a 5 y 10 años, para los carcinoides del intestino delgado bien diferenciados con enfermedad localizada, es del 63 al 73 %, cuando la enfermedad es regional cae al 46 al 71 % y para metástasis a distancia de 30 %. Análisis de series más recientes correlacionan la supervivencia con el valor de Ki67, representando un valor pronóstico importante y, por lo tanto, obligatorio en los informes patológicos.

La cirugía curativa se recomienda siempre que sea posible (ver Tabla 2). Debe realizarse cirugía segmentaria con resección amplia y con linfadenectomía. En el caso de afectación ganglionar alrededor de la arteria mesentérica superior, se aconseja la disección de los ganglios linfáticos alta. En los casos con severa reacción desmoplástica alrededor de la arteria, la resección radical del tumor puede no ser posible. La colecistectomía puede realizarse durante la cirugía inicial para prevenir o tratar la coledocistitis, que puede agravarse con el posterior tratamiento con SSA, aunque el beneficio de la colecistectomía, no obstante, nunca se ha demostrado de forma prospectiva. En situaciones de emergencia, la colecistectomía, por lo tanto, no puede ser realizada. La multicentricidad tumoral, que puede ocurrir en el 20 % de todos los casos, no cambia la indicación de cirugía. Un abordaje mínimamente invasivo puede ser considerado en los pacientes con infiltración mesentérica y los tumores de gran tamaño o múltiples no son candidatos para la laparoscopia.

El resultado de la cirugía puede ser peor en los casos de metástasis hepáticas, así como en los casos de conglomerados en raíz mesentérica y carcinomatosis peritoneal. El control cuidadoso sintomática pre y perioperatoria de cualquier síndrome carcinoide se puede lograr con el tratamiento médico. Después de la cirugía curativa, no hay papel probado para el tratamiento médico adyuvante en TNE del yeyuno-íleon.

Tumores neuroendocrinos apendiculares

Los tumores neuroendocrinos apendiculares representan el 4,7 % de todos los tumores neuroendocrinos y, aproximadamente, un tercio de las neoplasias malignas del apéndice, alcanzando el 80 % de todos los tumores apendiculares, tanto benignos como malignos¹⁴. Su incidencia es de 0,15 casos por 100.000 habitantes y año, tanto en Estados Unidos como en Europa. Parece existir una mayor frecuencia en la raza caucásica, sin diferencias en cuanto a sexos y la edad media al diagnóstico se sitúa entre los 38 y los 51 años, más temprana que en tumores neuroendocrinos de otro origen¹⁶.

La mayoría de los casos no presentan síntomas específicos y son hallazgos casuales en el análisis histopatológico tras apendicectomía por apendicitis aguda o en el curso de intervenciones quirúrgicas por otras causas. Dado que la mayoría de tumores neuroendocrinos del apéndice (aproximadamente 70 %) se localizan en la punta del mismo, no es probable que sean la causa de los síntomas de apendicitis aguda. En los casos poco frecuentes en los que hay metástasis, pueden presentarse síntomas derivados de estas o puede haber síndrome carcinoide. Si bien el síndrome carcinoide se ha descrito muy raramente en la literatura asociado a tumores apendiculares¹⁶.

Anatomopatológicamente, se distinguen en el apéndice tumores con diferenciación neuroendocrina exclusiva y tumores mixtos. Dentro de los primeros, también llamados tumores carcinoides, existen dos subtipos de patrones histológicos principales¹⁷. El tipo insular es el más frecuente. Sus células, que derivan de las células enterocromafines, forman nidos en la lámina propia, son capaces de secretar aminas, sobre todo serotonina, e inmunohistoquímicamente muestran el perfil típico de los tumores neuroendocrinos, es decir, sinaptofisina y cromogranina positivos¹⁶. Esta variante se asemeja a los tumores de origen ileal, aunque son más raras la afectación ganglionar o las metástasis hepáticas. El subtipo tubular es exclusivo del apéndice. Sus células forman cordones, túbulos y glándulas separadas por un estroma rico en colágeno y hialina. Esta forma de crecimiento recuerda a la de un carcinoma metastásico. No obstante, los túbulos son habitualmente más pequeños, con un contorno mejor definido, con células cuboideas de núcleo central con apariencia poco agresiva y difusamente positivas para sinaptofisina y cromogranina, lo que facilita el diagnóstico diferencial¹⁷. Existen otras variantes histológicas (trabecular, de células claras, giriforme) mucho menos frecuentes.

En cuanto a los tumores con diferenciación mixta, pueden incluir tumores con áreas de diferenciación neuroendocrina y áreas de diferenciación de adenocarcinoma, pero el referente principal es el tumor carcinóide de células caliciformes (goblet cell carcinoid tumor/carcinoma). El origen de estos tumores no está claro, ya que no muestran signos de la patogénesis habitual en los adenocarcinomas (adenoma-displasia-carcinoma invasor) y presentan rasgos fenotípicos neuroendocrinos, no parecen pertenecer al grupo de adenocarcinomas. Sin embargo, presentan una historia natural más agresiva que los tumores neuroendocrinos y pueden derivar a adenocarcinoma, todo lo cual los hace distanciarse del grupo de los tumores neuroendocrinos. Por tanto, hay autores que concluyen que se trata de grupo independiente^{16,17}. Además, su edad media de presentación es 58,9 años, ligeramente superior a la de los tumores carcinóides¹⁴. Morfológicamente, sus células productoras de mucina crecen desde la base de las criptas del epitelio intestinal hacia la submucosa, dejando intacta la mucosa en la mayoría de ocasiones. Crecen longitudinal y circunferencialmente en el apéndice y por el mesoapéndice en incluso más allá, siendo común la diseminación peritoneal. Más del 50 % de los pacientes presentan enfermedad metastásica al diagnóstico¹⁷, y dentro de ellos, más del 80 % de las mujeres pueden presentar metástasis ováricas y confundirse clínicamente con un primario de ovario. Inmunohistoquímicamente, expresan, en mayor o menor grado, sinaptofisina y cromogranina, por su origen neuroendocrino, pero la característica diferencial con los tumores neuroendocrinos es la expresión de CEA, además de la presencia de vacuolas de mucina PAS positivas. El Ki67 aumenta con la dediferenciación del tumor y es más elevado en adenocarcinomas que en el carcinoma de células caliciformes o el tumor neuroendocrino, por lo que puede ayudar en el diagnóstico diferencial. Además, se ha observado en algunas series de casos una correlación entre dicho índice y el pronóstico¹⁶. Dicha observación hemos podido constatarla en nuestra propia serie, si bien, no es un dato completamente establecido.

Los tumores carcinóides de células caliciformes pueden degenerar en adenocarcinomas, habitualmente de células en anillo de sello, siendo morfológicamente indistinguible de un adenocarcinoma convencional del apéndice o del colon, pobremente diferenciado.

Independientemente de la variante histológica, es importante determinar el índice de proliferación mediante la expresión de Ki67, así como el índice mitótico para establecer el grado del tumor neuroendocrino.

La mayoría de tumores neuroendocrinos del apéndice son de pequeño tamaño y se presentan en estadios iniciales confinados al apéndice. Aproximadamente, el 10 % tienen afectada la base del apéndice y el 20 % presentan infiltración del meso. En tumores entre 1 y 2 cm se han detectado metástasis ganglionares e invasión profunda de la pared (> 3 mm), que conlleva mayor riesgo de metástasis¹⁵. En tumores mayores de 2 cm, el riesgo de metástasis asciende al 25-40 %, según las series y la mortalidad en estos casos alcanza el 74 % a los 5 años. La mortalidad se ve asimismo incrementada en los tumores carcinóides de células caliciformes, alcanzando el 18 % a los 5 años en los casos con metástasis a distancia.

Por tanto, el tratamiento y el seguimiento varían en función del tamaño, el estadio y la histología del tumor (ver **Tabla 3**). Así, tanto la guía europea como la americana recomiendan la hemicolectomía derecha en todos los pacientes con afectación ganglionar constatada, en los tumores mayores de 2 cm y en los tumores carcinóides de células caliciformes. En estos últimos, además, dado el riesgo de conversión a adenocarcinoma y la mayor frecuencia de desarrollo de metástasis, se aconseja un seguimiento similar al establecido para el adenocarcinoma de colon¹⁶, pero no hay datos prospectivos. Para los tumores entre 1 y 2 cm se recomienda un tratamiento agresivo con hemicolectomía derecha cuando concurre algún factor de riesgo de entre los siguientes: márgenes afectos o dudosos, invasión del meso, invasión vascular o linfática o grado intermedio-alto. La guía americana amplía la indicación a tumores en los que se ve afectada la base del apéndice, mientras que la europea propone valorar riesgo-beneficio en estos casos. En todos los pacientes sometidos a hemicolectomía se recomienda un seguimiento a largo plazo (al menos 7 años, según la sociedad americana), si bien la periodicidad y los métodos diagnósticos no están protocolizados. En el caso de los tumores menores de 1 cm o entre 1 y 2 cm sin ningún criterio de riesgo, la supervivencia es cercana al 100 %, por lo que la apendicectomía simple se considera tratamiento suficiente, no es necesario seguimiento alguno y no se recomienda ningún estudio posquirúrgico.

Tumores neuroendocrinos de colon y recto

Dos tercios de todos los tumores carcinóides se producen en el tracto gastrointestinal y de ellos el 27,4 % se localiza en el recto, según una encuesta basada en 13.175 tumores carcinóides¹⁸.

Los tumores neuroendocrinos de colon y recto representan un 20 % de los tumores endocrinos del tracto gastrointestinal. La edad media de aparición es los 60 años y la localización más habitual es recto, seguida de ciego, sigma y colon ascendente¹⁸.

De acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Cáncer Americano, solo un 0,3 % de los cánceres colorrectales son del tipo neuroendocrino¹⁹.

El espectro de presentación clínica es amplio y variado. La mayoría de estos tumores son asintomáticos en el momento del diagnóstico y su diagnóstico es un hallazgo casual por otra causa, como cirugía o pruebas diagnósticas por otros motivos. En una gran serie de pacientes suecos, los tumores carcinoides se encontraron en el 1,22 % de 16.294 autopsias y el 90 % fueron hallazgos incidentales²⁰.

Los síntomas en los pacientes con enfermedad en estadios precoces son vagos e inespecíficos y suelen relacionarse con los efectos masas del tumor.

Dentro de los síntomas inespecíficos encontramos el dolor y la distensión abdominal y la diarrea episódica, por lo que a veces los enfermos se diagnostican de síndrome del intestino irritable. Se ha especulado que estos síntomas pueden ser debidos a un efecto local de la serotonina producida por el tumor, la cual no alcanza la circulación sistémica por ser inactivada a su paso por la circulación portal²¹.

En otras ocasiones, la clínica de presentación de estos tumores no difiere de la de los adenocarcinomas de colon, incluye el dolor abdominal, la hematoquecia, las alteraciones del hábito intestinal y la pérdida de peso.

Raramente existen síntomas de síndrome paraneoplásico, carcinoide ni anormalidades metabólicas²², ya que la incidencia de tumores funcionantes en colon es muy baja.

Puede haber síntomas no específicos de la localización tumoral, como la fibrosis, que puede producir obstrucción intestinal por fijación del mesenterio ileal al retroperitoneo, hidronefrosis e insuficiencia renal por fibrosis retroperitoneal e incluso fibrosis cardíaca.

1. Tumores neuroendocrinos de colon

Los tumores de ciego y colon ascendente suponen el 8,8 % del total de los tumores neuroendocrinos y hasta el 50 % de todos los carcinoides colorrectales se presentan en el ciego y el colon ascendente^{18,23}. En esta localización son más frecuentes los síntomas al momento del diagnóstico. Esto se debe al tamaño tumoral alcanzado, que suele ser superior a los 5 cm de diámetro, debido a la capacidad de dilatación del clon derecho. Esta presentación tardía hace que hasta dos tercios de los tumores sean metastásicos al momento del diagnóstico^{24,25}. La edad media al diagnóstico es de 55-65 años.

Los tumores de colon distal son menos comunes que los carcinoides cecal y rectal, solo el 6 % de todos los carcinoides colónicos se producen en el colon transversal y el 11 % en el colon descendente²³. Al igual que con los carcinoides rectales, las lesiones menores de 2 cm son menos propensas a ser metastásicas en el momento del diagnóstico, aunque hasta un 74 % de los tumores de mayor tamaño han diseminado en el momento de la presentación.

El diagnóstico se establece mediante endoscopia y biopsia. La TAC o la RNM se deben realizar para valorar el tumor, la presencia de metástasis hepática y la afectación ganglionar. También se pueden identificar segundas neoplasias sincrónicas de delgado o colon. El OctreoScan raramente es positivo en los tumores neuroendocrinos del colon. La determinación de 5-HT y 5-HIAA solo se justificaría en TNE bien diferenciados y solo para estos pacientes tendría valor para el seguimiento⁹.

El tratamiento quirúrgico para el TNE de colon sigue los mismos preceptos del adenocarcinoma de colon, colectomía oncológica con resección en bloque de los mesos. Siempre debe intentarse la resección oncológica, aun en presencia de metástasis hepáticas²⁵.

Las tasas de supervivencia a los 5 años son del 70 % para los pacientes con enfermedad local, del 44 % para los pacientes con metástasis regionales y del 20% para aquellos con metástasis a distancia²⁶.

2. Tumores de recto

El recto es la tercera localización más frecuente de los tumores carcinoides gastrointestinales. Sin embargo, solo representan el 1-2 % de todos los tumores rectales. No tienen preferencia por ningún sexo y la edad al diagnóstico es menor que en los carcinoides colónicos (50 años).

Aproximadamente el 50 % de los pacientes con carcinoides rectales no presentan síntomas. Los tumores carcinoides rectales suelen diagnosticarse durante la endoscopia digestiva baja como masas pequeñas, sésiles o áreas engrosadas (9). Los síntomas típicos, cuando se presentan, incluyen malestar, cambio en el hábito intestinal, estreñimiento o sangrado²⁷.

El síndrome carcinoide es poco frecuente en estos pacientes ya que, en general, menos del 20 % de los carcinoides rectales son metastásicos a la presentación¹⁸.

El tamaño de los carcinoides rectales se correlaciona estrechamente con la probabilidad de metástasis. Los tumores de menos de 1 cm rara vez son metastásicos; solo el 3,7 % de los carcinoides rectales menores o iguales a 0,5 cm son metastásicos en el momento del diagnóstico, la tasa de enfermedad metastásica aumenta al 13,2 % en los tumores de 0,5 a 1,0 cm de tamaño y al 26-28 % en tumores de 1 a 2 cm de tamaño, y hasta el 70 % de los tumores mayores de 2 cm puede ser metastásico²⁸.

El diagnóstico es habitualmente endoscópico. Las lesiones de entre 1 y 2 cm deben ser evaluadas mediante ecografía endorectal, ya que puede ayudar a diferenciar los tumores susceptibles de tratamiento local de aquellos que requieren resección radical, al demostrar la presencia o ausencia de invasión muscular y linfadenopatías. La TAC y la RNM sirven para determinar el grado de invasión parietal, el compromiso ganglionar y la invasión del mesorrecto. El OctreoScan no tiene ningún valor, siendo también poco frecuente la elevación de la 5-HIA y la CgA incluso en caso de enfermedad diseminada²⁶.

Al igual que para el adenocarcinoma de recto, la resección es el tratamiento de elección (ver Tabla 4). Los carcinoides rectales de menos de 1 cm pueden ser tratados mediante resección endoscópica. Los tumores con base más amplia, cerca de 2 cm de tamaño, no se prestan fácilmente a la resección endoscópica, por lo que suelen ser abordados a través de la resección transanal convencional o microcirugía transanal endoscópica. Los tumores mayores de 2 cm, los invasores de la muscularis, o aquellos con metástasis de ganglios linfáticos locorregionales se tratan como el adenocarcinoma de recto (con la excepción de quimiorradiación neoadyuvante) con resección anterior, anterior baja o abdominoperineal, en función de la distancia desde el suelo de la pelvis²⁶.

Las tasas de supervivencia a los 5 años son del 81 % para los pacientes con enfermedad local, del 47 % para los pacientes con enfermedad regional y del 18 % para los pacientes con metástasis a distancia²⁵.

Tabla 1

Extensión enfermedad al diagnóstico según SEER (1973-2004)

Tumor primario	Localizada	Regional	A distancia
Yeyuno/íleon	29 %	41 %	30 %
Ciego	14 %	42 %	44 %
Apéndice	60 %	28 %	12 %

Tabla 2

Manejo de TNE duodenales

	Tamaño	Tratamiento
Tumores neuroendocrinos duodenales	≤ 1 cm	Periampular: resección quirúrgica No periampular: resección endoscópica
	1-2 cm	Resección quirúrgica Resección endoscópica No estandarizado
	> 2 cm	SI N+: resección quirúrgica Si N-: se puede valorar resección endoscópica

Tabla 3

Tratamiento de los estadios localizados de TNE apendiculares (N0)

Tipo histológico	Tamaño	Tratamiento	Supervivencia
Tumores neuroendocrinos	≤ 1 cm	Apendicectomía	95 % a los 5 años
	1-2 cm	Apendicectomía	
		Hemicolectomía derecha si márgenes afectados, invasión del meso, invasión vascular/linfática, grado intermedio o alto. También en afectación de la base apendicular o resección incompleta	
> 2 cm	Hemicolectomía derecha	75 % a los 5 años	
Carcinoma neuroendocrino de células caliciformes (goblet cell carcinoma)		Hemicolectomía derecha vs Apendicectomía en estadios localizados que no afectan a ciego y de bajo grado	40-75 % a los 5 años, dependiendo del estadio

Tabla 4

Manejo de TNE de recto

< 1 CM	1-2CM	> 2CM
sin invasión muscular, G1-G2	sin invasión muscular G1-G2 N negativo	sin metástasis
Resección endoscópica	Escisión transanal Resección endoscópica en G1	Resección anterior con TME o amputación abdominoperineal
Con invasión muscular G2-G3	con invasión muscular G2-G3 N positivo	con metástasis con obstrucción Resección anterior o colostomía o tratamiento local
Escisión transanal	Resección anterior con TME o amputación abdominoperineal	sin obstrucción tratamiento médico

Bibliografía

01. 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: 3063–3072.

02. Berg JW, Godwin JD 2nd. The epidemiologic pathology of carcinomas of the large bowel. *J Surg Oncol.* 1974.
03. Hiripi E, Bermejo JL, Sundquist J, *et al.* Familial gastrointestinal carcinoid tumours and associated cancers. *Ann Oncol.* 2009; 20:950Y954
04. Hassan MM, Phan A, Li D, *et al.* Risk factors associated with neuroendocrine tumors: a U.S.-based case-control study. *Int J Cancer.* 2008; 123: 867Y873.
05. Vinik AI, Thompson N, Eckhauser F, Moattari AR. Clinical features of carcinoid syndrome and the use of somatostatin analogue in its management. *Acta Oncol.* 1989; 28: 389-402.
06. Modlin IM. A 5-Decade Analysis of 13,715 Carcinoid Tumors. *Cancer.* February 15, 2003 Vol. 97/ N 4
07. Janice L. Tumores Carcinoides. *Surg Clin N Am* 2009. Vol. 89; 1123-1137
08. Raut CP, Kulke MH, Glickman JN, Swanson RS, Ashley SW. *Curr Probl Surg* 2006; 43: 391-450
09. Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT: Duodenal neuroendocrine tumors: classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 675–69.
10. Bornstein-Quevedo L, Gamboa-Dominguez A: Carcinoid tumors of the duodenum and ampulla of Vater: a clinicomorphologic, immunohistochemical, and cell kinetic comparison. *Hum Pathol* 2001; 32: 1252–1256
11. Pape UF, Böhmig M, Berndt U, *et al.* Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroentero-pancreatic tract in a German referral center. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1014: 222–233
12. Druce MR, Bharwani N, Akker SA, *et al.* Intra-abdominal fibrosis in a recent cohort of patients with neuroendocrine (“carcinoid”) tumours of the small bowel. *QJM* 2010; 103: 177–185.
13. Castillo JG, Filsoufi F, Adams DH, *et al.* Management of patients undergoing multi-valvular surgery for carcinoid heart disease: the role of the anaesthetist. *Br J Anaesth* 2008; 101: 618–626.
14. Gustafsson B, Siddique L., Chan A., *et al.* Uncommon cancers of the small intestine, appendix and colon: An analysis of SEER 1973-2004, and current diagnosis and therapy. *Int J Oncol* 2008; 33: 1121-31.
15. Boudreaux J, Klimstra D, Hassan M., *et al.* The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors. Well-differentiated neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix, and cecum. *Pancreas* 2010; 39: 753-66.
16. Pape U.F., Parren A., Niederle B., *et al.* ENETS consensus guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejuno-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 135-56.
17. Tang, L. Epithelial neoplasms of the appendix. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1612-20.
18. 1. Modlin I M, Lye K D, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.*2003; 97: 934–959.
19. Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer* 1995; 75: 154-70.
20. Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1976; 84: 322–330.
21. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, *et al.* The NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors. Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas* 2010; 39: 753-766.
22. . Saclarides TJ, Szelunga D, Staren E. Neuroendocrine cancers of the colon and rectum. Results of a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 635-42.
23. Ballantyne G H, Savoca P E, Flannery J T, Ahlman M H, Modlin I M. Incidence and mortality of carcinoids of the colon. Data from the Connecticut Tumor Registry. *Cancer* 1992; 69: 2400–2405.
24. Crocetti E, Paci E. Malignant carcinoids in the USA, SEER 1992–1999. An epidemiological study with 6830 cases. *Eur J Cancer Prev.* 2003; 12: 191–194.
25. Kulke M H, Mayer R J. Carcinoid tumors. *N Engl J Med.* 1999; 340: 858–868.

26. Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, *et al.* North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (NETS): well-differentiated NETS of the distal colon and rectum. *Pancreas*. 2010; 39 (6): 767–774.
27. Jetmore A B, Ray J E, Gathright J B, Jr, McMullen K M, Hicks T C, Timmcke A E. Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor. *Dis Colon Rectum*. 1992; 35: 717–725.
28. Soga J. Carcinoids of the colon and ileocecal region: a statistical evaluation of 363 cases collected from the literature. *J Exp Clin Cancer Res*. 1998; 17: 139–148.

3.5

Tumores neuroendocrinos de páncreas no funcionantes

Dra. Ruth Vera, Dr. Antonio Viudez, Dra. Irene Hernández

Epidemiología

Los tumores neuroendocrinos de páncreas (TNEP) constituyen una entidad poco frecuente con una incidencia de 0,4 casos por 100.000 habitantes, representando históricamente el 1-2 % de todas las neoplasias pancreáticas, si bien se intuía una mayor prevalencia, con base en los resultados de estudios en autopsias. Debido a los avances en técnicas de diagnóstico, y gracias al mayor conocimiento de estos tumores en los últimos años, actualmente representan el 2-10 % de todos los tumores de páncreas^{1,2}.

Los TNEP se subdividen en funcionantes y no funcionantes, siendo estos últimos el objeto de estudio de este capítulo.

Los tumores neuroendocrinos de páncreas no funcionantes (TNEP-NF), a diferencia de sus homólogos funcionantes, se caracterizan por la ausencia de síntomas derivados de una hipersecreción hormonal. Representan el 68-85 % de los TNEP. Su distribución es similar entre ambos sexos y la incidencia aumenta con la edad, siendo su presentación más frecuente entre la 6ª y 7ª décadas de la vida^{3,4}.

Clasificación y pronóstico

A partir del comportamiento biológico y el potencial de malignidad de los tumores neuroendocrinos (TNE), la OMS ha establecido, en el año 2010, un sistema de clasificación que permite determinar el pronóstico y orientar así la actuación terapéutica de estas neoplasias. Esta clasificación diferencia, independientemente de la localización del tumor primario, entre tumores neuroendocrinos (TNE) bien diferenciados y carcinomas neuroendocrinos (CNE) pobremente diferenciados. A su vez, los TNE se dividen en grado 1 (G1) y grado 2 (G2), en función del índice mitótico o el Ki 67, siendo los TNE G1 aquellos con un Ki-67 igual o inferior a 2 % y TNE G2 aquellos con un Ki-67 entre el 3-20 %. Todos los CNEs son grado 3 (G3), con un Ki 67 % superior al 20 % y con un comportamiento agresivo⁵ (ver Tabla 1).

Otros factores que deben considerarse, debido a su implicación pronóstica, son el tamaño del tumor primario, la presencia de metástasis al diagnóstico y la presencia o no de angioinvasión².

En 2006, Rindi *et al.* propusieron una clasificación TNM para TNE gastroduodenales y pancreáticos que ha sido adoptada por la European Neuroendocrine Tumors Society (ENETS) y validada en un análisis retrospectivo de 202 pacientes^{6,7}. No ha sido hasta la 7ª edición, en 2010, cuando la American Joint Committee on Cancer (AJCC) ha incorporado una clasificación TNM para los TNEP que tiene valor pronóstico en supervivencia global⁸ (ver Tabla 2).

Existen diferencias entre ambas clasificaciones TNM. La AJCC en el estadio I incluye todos los tumores limitados al páncreas y resecables, mientras que en la clasificación TNM de ENETS el estadio I se limita a los tumores menores de 2 cm. Asimismo, la AJCC limita su definición de estadio III a tumores localmente avanzados con afectación de la arteria mesentérica superior o del eje celiaco, mientras que en la clasificación ENETS, la definición del estadio III es más amplia, incluyendo a todos los tumores localmente avanzados irreseables o resecables^{8,9}.

En cuanto a qué sistema de clasificación puede ser más útil, aunque ambos han demostrado su utilidad en cuanto a clasificación pronóstica, un estudio reciente sugiere que la clasificación TNM de ENETS pudiera tener más precisión en este aspecto¹⁰.

La mayoría de los TNEP-NF son bien diferenciados (60-100 %), presentando sólo en el 10 % de los casos una histología pobremente diferenciada con un peor pronóstico^{3,11}. Dada la diferencia entre ambos grupos, en cuanto a pronóstico y consecuentemente manejo, se considera que deben estudiarse de manera independiente¹². Nosotros nos referiremos principalmente al grupo de tumores bien diferenciados, a excepción de las ocasiones en que precisemos lo contrario.

La supervivencia en los TNEP-NF está determinada por la presencia de metástasis a distancia. La mediana de supervivencia global para los pacientes con TNEP-NF es de 38 meses, siendo de 23 meses en aquellos pacientes con enfermedad a distancia y de 70 a 124 meses en aquellos con enfermedad locorregional¹³. La supervivencia a 5 y 10 años de los pacientes con afectación hepática es del 46 % y 38 %, respectivamente¹⁴. En el caso de los carcinomas neuroendocrinos pancreáticos, pocos pacientes sobreviven más de 4 meses.

Son, por tanto, la presencia de metástasis a distancia y el grado de diferenciación los dos factores predictores de supervivencia más importantes.

Clínica

Puesto que los TNEP-NF no presentan un síndrome derivado de la hipersecreción hormonal, en muchas ocasiones su diagnóstico llega en fases avanzadas, debido a síntomas relacionados con el efecto masa del tumor por compresión, por invasión de órganos vecinos o por clínica derivada de metástasis a distancia⁹.

El síntoma más frecuente es el dolor abdominal (35-78 %), seguido de la pérdida de peso (20-35 %) y las náuseas (45 %). Menos frecuentes son la hemorragia intraabdominal, la ictericia (17-50 %) o la presencia de una masa palpable¹⁵.

En algunos casos, aunque es poco frecuente, los TNEP-NF se convierten en funcionantes a lo largo de su evolución¹⁶.

Existen tres síndromes hereditarios asociados a TNEP funcionantes como no funcionantes. El más común es el síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple-1 (MEN-1). Estos pacientes representan el 8 % de los TNEP-NF. Su tendencia es desarrollar estos tumores a una edad más temprana que en la forma esporádica y están asociados a un curso más indolente. Suelen presentar múltiples tumores pancreáticos y su potencial de malignidad parece estar relacionado principalmente con el tamaño, siendo los tumores mayores de 2 cm los que han demostrado un comportamiento más agresivo^{1,2,17}.

La enfermedad de Von Hippel-Lindau es un síndrome autosómico dominante que predispone a una variedad de neoplasias debido a mutaciones en el gen supresor de tumores VHL, entre ellas a TNEP-NF. La incidencia de TNEP-NF en estos pacientes se estima entre el 11-17 %. En general tienen un buen pronóstico, aunque una pequeña proporción desarrolla enfermedad agresiva¹⁸. También se ha observado una asociación entre la esclerosis tuberosa y los TNEP-NF¹⁹.

Diagnóstico

Debido a la ausencia de clínica derivada de hipersecreción hormonal en los TNEP-NF, en ocasiones son hallados de forma casual en exploraciones realizadas por otro motivo.

Como se señaló anteriormente, la clínica se manifiesta frecuentemente como consecuencia de la compresión o invasión de órganos vecinos o por los síntomas derivados de la afectación a distancia, lo que hace que en la mayor parte de las ocasiones se llegue al diagnóstico en fases avanzadas de la enfermedad.

De acuerdo con los datos obtenidos del registro norteamericano SEER (Surveillance and Epidemiology End Results), el diagnóstico en estadios localizados, con afectación regional y a distancia es del 14, 23 y 54 %, respectivamente¹³. Datos similares se han obtenido del registro del Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE) con una frecuencia del 5, 15, 22 y 55 % en los estadios I, II, III y IV, respectivamente⁴.

1. Diagnóstico histológico

Para el diagnóstico definitivo es precisa la obtención de material histológico que diferencie el TNEP-NF de un adenocarcinoma de páncreas u otros tumores pancreáticos. Una estrategia frecuentemente utilizada para este propósito es la PAAF de la lesión primaria a través de ecoendoscopia. La biopsia percutánea de lesiones primarias o metastásicas accesibles es otro abordaje empleado. Para el diagnóstico de TNEP se precisa la positividad de la muestra para cromogranina A y sinaptofisina². Para su adecuada clasificación es imprescindible, además del tipo histológico, la determinación del grado de diferenciación y el índice proliferativo.

2. Marcadores bioquímicos

A pesar de no producir clínica derivada de la hipersecreción hormonal, los TNEP-NF secretan un número de hormonas o neurotransmisores como cromograninas, enolasa neuronal específica y polipéptido pancreático.

La cromogranina A (CgA) es la hormona más frecuentemente producida y medible en todos los tipos de TNEP, incluidos los no funcionantes. Se piensa que los niveles de esta hormona se relacionan con la carga tumoral, por lo que es más sensible para el diagnóstico de la enfermedad avanzada (se estima una sensibilidad del 60-100 % en enfermedad avanzada y del 50 % en enfermedad localizada) y es útil para monitorizar la respuesta al tratamiento. Su especificidad varía del 68 al 100 %, según las series. Puede haber falsos positivos en relación con insuficiencia renal, enfermedad de Parkinson, HTA mal controlada, embarazo, tratamiento esteroideo e hipo o aclorhidria³.

El polipéptido pancreático (PP) es otro marcador bioquímico que tiene una sensibilidad del 63 % y una especificidad del 81 %. Cuando ambas determinaciones se combinan (CgA y PP), la sensibilidad para el diagnóstico de TNEP-NF se eleva hasta el 94 %²⁰.

3. Técnicas de imagen

La tomografía computarizada con contraste y la resonancia magnética son las técnicas de imagen más frecuentemente utilizadas para la evaluación de los TNEP-NF. Estas lesiones son típicamente hipervasculares visualizándose en fases arteriales precoces y presentando lavado de contraste en fases venosas tardías. Ambas técnicas pueden detectar metástasis hepáticas con una sensibilidad superior al 94 %, pero ésta es menor para la detección del tumor primario, sobre todo cuando se trata de lesiones inferiores a 1 cm⁹.

4. Ecoendoscopia

La ecoendoscopia es útil para evaluar lesiones pancreáticas y para toma de muestra histológica por medio de PAAF (Punción y Aspiración con Aguja Fina), que permita llegar al diagnóstico definitivo de estos tumores. La ecoendoscopia, además, ofrece información muy valiosa para la estadificación local del tumor primario y para planificar su cirugía. Asimismo, es especialmente útil para identificar TNEP inferiores a 1 cm, pudiendo diagnosticar aproximadamente el 90 % de los tumores intrapancreáticos¹.

Mediante esta técnica también se pueden identificar TNEP quísticos que, aunque raros, pueden darse en las formas esporádicas y más frecuentemente en las formas asociadas a MEN-1 o síndrome de VHL. También se utiliza para el seguimiento de TNEP múltiples, en caso de estos síndromes cuando se trata de lesiones inferiores a 2-3 cm en las que no está recomendada la resección de las mismas⁹.

5. Medicina nuclear en el diagnóstico de TNEP-NF

La mayoría de los TNEP tienen una alta densidad de receptores de somatostatina, los cuales se unen a análogos sintéticos como el octeótride o lanreótide. Estas sustancias pueden marcarse con isótopos radiactivos y ser útiles, por tanto, para el diagnóstico de TNEP. El más utilizado es el ¹¹¹In-DTPA-octeótride (OctreoScan). Tiene una sensibilidad del 90 %, aunque ésta es tamaño dependiente, siendo del 50 % en lesiones inferiores de 1 cm. Su especificidad es del 80 % para detectar TNEP^{2,21}.

Una de las ventajas de esta técnica es la de poder obtener imágenes de todo el cuerpo y determinar la extensión de la enfermedad, siendo este procedimiento de especial utilidad para descartar enfermedad extrahepática de cara a plantear determinadas estrategias terapéuticas^{3,21}.

El FDG-PET no presenta grandes ventajas en el diagnóstico de los TNEP-NF con bajo índice proliferativo, debido al bajo consumo de glucosa, siendo más útil en los carcinomas pobremente diferenciados pancreáticos²⁸.

El 5-hidroxitriptófano ha demostrado mejores resultados que la TC y el OctreoScan para detección de lesiones de pequeño tamaño que de otro modo pasaban desapercibidas²².

El PET con ⁶⁸Ga y ¹⁸F-DOPA aparece como nueva estrategia que aporta una mayor resolución para la detección de lesiones a distancia²³.

Tratamiento

1. Tratamiento quirúrgico

El beneficio observado en supervivencia hace del tratamiento quirúrgico el tratamiento de elección en TNEP-NF. Dicho abordaje quirúrgico se basa, normalmente, en la duodenopancreatectomía cefálica para lesiones en la cabeza del páncreas y en la pancreatectomía izquierda para lesiones sitas en el cuerpo y/o cola del páncreas. Ello implica un alto porcentaje de complicaciones perioperatorias e insuficiencias pancreáticas endocrinas.

La mayor precisión de las técnicas diagnósticas que se emplean en la actualidad ha propiciado un incremento en el diagnóstico de lesiones ≤ 2 cm, de las cuales aproximadamente el 5 % tienen características de malignidad²⁴. A día de hoy, en este escenario no existen datos que relacionen una mejoría en supervivencia con la cirugía, por lo que un seguimiento reglado cada 3-6 meses durante los primeros 3 años pudiera ser recomendable¹⁶. En el supuesto de que la intervención quirúrgica fuera planteada, deben analizarse aspectos como la biología del tumor y la potencial morbilidad/mortalidad de la misma⁹. En estos casos, debido al menor riesgo de disfunción endo/exocrina, y a pesar de no realizarse linfadenectomías regladas, las resecciones atípicas y enucleaciones pueden considerarse de elección, siempre que el conducto pancreático principal pueda ser respetado. El abordaje laparoscópico en dichos escenarios se ha demostrado seguro.

En el contexto localmente avanzado, la intervención quirúrgica puede plantearse en aquellos casos seleccionados que no incurran en la invasión circunferencial portal (con cavernomatosis) o en la invasión de la arteria mesentérica superior. Estudios previos han demostrado un beneficio en supervivencia en aquellos casos de resecciones amplias sin existencia de enfermedad macroscópica residual (R2)²⁵. Sin embargo, otras series relacionan la resección del tumor primario mediante la realización de una reconstrucción arterial mayor con una morbilidad excesiva subsiguiente por lo que, en estos casos, la cirugía radical puede quedar relegada por otras opciones más conservadoras, lo que no debe traducirse en una menor supervivencia.

En el caso de los síndromes hereditarios como el MEN-1 (Neoplasias Endocrinas Múltiples-1), existe consenso para el abordaje quirúrgico de aquellas lesiones mayores de 2 cm, que generen dolor y tengan un crecimiento anual mayor a 0,5 cm, debido al alto riesgo de aparición de metástasis en este contexto²⁶. Al igual que en los casos esporádicos, en el síndrome MEN-1 con lesiones pancreáticas ≤ 2 cm se recomienda el seguimiento basado, en este caso, en la realización de ecoendoscopia alta. Además, queda justificado por el alto porcentaje de multifocalidad de estas lesiones y la ausencia de relación, en dicho síndrome, entre lesiones ≤ 2 cm y una peor supervivencia¹⁷. En el caso de optarse por la intervención quirúrgica, abordajes de preservación, como la enucleación o la pancreatectomía central con ecografía intraoperatoria³, se consideran de elección respecto a otras técnicas como la pancreatectomía distal²⁷ o total¹⁷.

La prevalencia de TNEP-NF en otro síndrome hereditario como el von-Hippel-Lindau (VHL) se estima entre el 10-17 % de los casos¹⁷, siendo en la mayoría de los casos lesiones pequeñas, asintomáticas y únicas, con una clara relación entre el tamaño > 3 cm y el riesgo de metástasis²⁸. El seguimiento mediante pruebas de imagen cada 2-3 años se recomienda en aquellos casos con lesiones < 3 cm, ausencia de mutación en el exón 3 del gen VHL y duplicación del tamaño de la lesión en un periodo superior a los 500 días. En cambio, en aquellos casos en los que la lesión excede los 3 cm, la resección quirúrgica estaría indicada²⁹.

En TNEP-NF metastásico, la resección del tumor primario no implica un claro beneficio en supervivencia³⁰, estando contraindicada en casos de TNEP-NF de alto grado. En aquellos casos con ausencia de enfermedad extraabdominal y bajo grado/intermedio histológico (bajo índice proliferativo), sí puede estar justificado el abordaje del tumor primario si ello puede redundar, en un mismo o segundo tiempo, en un ulterior manejo radical sobre la enfermedad metastásica que incluiría, incluso, el trasplante hepático.

Sin embargo, diferentes series han demostrado que la resección de al menos el 90 % de la carga de enfermedad metastásica hepática se consigue en menos del 10 % de los casos, en los que se observa supervivencia a los 5 años

en torno al 50-75 %³¹. En aquellos casos en que la cirugía radical de la enfermedad metastásica sea difícilmente planteable, la aplicación de otros tipos de tratamiento (médicos, intervencionistas) de conversión está justificada³².

El trasplante hepático puede valorarse en aquellos casos en los que no exista evidencia de enfermedad extrahepática, que no tengan posibilidades de respuesta a otros tipos de tratamientos y que presenten una histología favorable (Ki67 bajo). Probablemente, debido a la preexistencia de enfermedad metastásica extrahepática, no detectada previamente, y a la instauración del tratamiento inmunosupresor, la tasa de recaída en pacientes trasplantados supera el 60 %³³, con un 45 % de supervivientes a los 5 años. Sin embargo, se aprecia una mejor evolución en aquellos pacientes diagnosticados de primarios carcinoides respecto a los que fueron diagnosticados de tumores neuroendocrinos pancreáticos.

2. Otros tratamientos locorregionales

Este tipo de terapias se emplean, fundamentalmente, con la intención de controlar los síntomas en TNEP funcionantes con metástasis hepáticas, aunque en ocasiones se utilizan en TNEP-NF con enfermedad hepática irrecusable. Las podemos dividir en 3 categorías: la Radiofrecuencia (RF), los Péptidos Análogos de la Somatostatina Marcados con Radionúclidos (PASM) y la (Quimio) Embolización Selectiva Hepática (Q-ESH). Suelen emplearse dentro de una estrategia multimodal, bien en combinación con tratamientos sistémicos o bien con el abordaje quirúrgico.

2.1 Radiofrecuencia (RF)

De las diferentes técnicas de ablación (crioablación, ablación por alcohol y RF), la RF es la más comúnmente empleada. Su eficacia suele ser mayor cuando se utiliza sobre lesiones no superiores a los 4 cm y en número de lesiones no superior a 10^{1,2}, pudiéndose aplicar tanto intraoperatoria como percutáneamente, con un ínfimo riesgo de mortalidad y morbilidad (5-12 %)². Series globales muestran unas tasas de respuestas locales entre 80-95 % en tumores neuroendocrinos, aunque la eficacia de la RF en TNEP y, concretamente, en TNEP-NP se desconoce. Una de las mayores utilidades de la RF surge cuando se utiliza de manera coadyuvante a resecciones quirúrgicas hepáticas o como tratamiento de conversión aunque, de nuevo, su beneficio en supervivencia no ha sido demostrado.

2.2 Péptidos Análogos de la Somatostatina Marcados con Radionúclidos (PASM)

La sobreexpresión de los receptores de somatostatina por la mayoría de TNEP ha sido la base de la aplicación selectiva de elemento radiotóxicos sobre las lesiones metastásicas. Así, en unas de las más importantes series publicadas hasta el momento³⁴ sobre 310 pacientes en los que se empleó octreótido marcado con [(177) Lu-DOTA(0), Tyr(3)], se observó un 30 % de tasas objetivas de respuesta, alcanzándose una mediana de supervivencia de 46 meses, 128 meses desde el diagnóstico inicial. Todo ello supuso un incremento entre 40-72 meses en comparación con series históricas.

2.3 (Quimio) Embolización Selectiva Hepática (Q-ESH)

En la mayoría de la metástasis hepáticas de TNEP, el flujo sanguíneo predominante depende de la arteria hepática³⁴, siendo ésta la base para distintas técnicas, como la ESH y la Q-ESH. Dichos procedimientos están contraindicados en caso de trombosis portal, cirrosis o antecedentes de reconstrucción biliar³⁵. Hasta la fecha, no se han publicado análisis concretos que expliciten el beneficio de la ESH o Q-ESH en TNEP-NF, aunque sí se han analizado en población con tumores neuroendocrinos metastásicos, observándose respuesta clínica en 50-100 % de los casos y radiológicas en 25-86 %, con una media de duración de respuesta entre 6-42 meses^{1,2}. Los factores pronósticos que influyen positivamente en la aplicación de dichos tratamientos son: resección previa del tumor primario, afectación menor del 75 % del parénquima hepático y lesiones menores a 5 cm³⁶. Aunque no existen estudios comparativos prospectivos entre ESH y Q-ESH, sí que parece que existe una mayor preferencia por la Q-ESH (con 5-fluorouracilo, cisplatino, mitomicina-C, doxorubicina o estreptozocina) en aquellos autores que emplean estos métodos.

Recientemente, se ha analizado el rol de la radioembolización selectiva hepática con esferas de Itrio-90 en una serie prospectiva sobre 34 pacientes (8 de ellos TNEP), apreciándose respuesta radiológica en el 50 % de los casos (18 % respuestas completas) y una media de supervivencia de 29,4 meses³⁷. Dichos resultados obligan a la realización de estudios aleatorizados prospectivos que valoren la eficacia de dicha técnica sobre procedimientos de embolización clásicos, como la Q-ESH o la ESH.

Tratamiento médico de la enfermedad avanzada

La baja incidencia de los tumores neuroendocrinos dificulta el análisis de los diferentes tratamientos en el TNEP-NF, en concreto. De ahí la necesidad de desarrollar estudios específicamente dirigidos al contexto de TNEP, que se puede considerar una entidad biológica, molecular y clínica diferente a otras neoplasias neuroendocrinas¹². La existencia de modelos preclínicos específicos para TNEP ha permitido el desarrollo de determinados fármacos que hoy en día se aplican en la práctica habitual contra esta enfermedad, como sunitinib o everolimus^{38,39}. También se están investigando la reversibilidad de diferentes mecanismos de resistencia, primaria y adquirida, a estos medicamentos, mediante la adición de una segunda terapia dirigida, como pudiera ser erlotinib. El beneficio ya ha sido comprobado en la clínica.

1. Bioterapia

El perfil citostático de los análogos de somatostatina, como octreotido de liberación retardada o lanreotide de liberación sostenida, hace que suelen emplearse en pacientes con TNEP-NF de evolución lenta y con afectación hepática inferior al 50 %¹, en los que se suele observar, en la mayoría de los casos estabilizaciones radiológicas (30-60 %) con escasas respuestas radiológicas (< 10 %)^{2,11}. Aquellos pacientes con un Ki67 bajo parecen beneficiarse más de estos tratamientos, con estabilizaciones de la enfermedad que, en muchos casos, superan los 2 años¹¹.

Estudios no aleatorizados han sugerido un hipotético efecto aditivo de interferón con análogos de somatostatina¹, efecto no observado en estudios prospectivos.

2. Quimioterapia

La quimioterapia se ha establecido como uno de los tratamientos de elección en TNEP, sobre todo en aquellos casos con un rápido crecimiento local, que sean poco diferenciados, bien diferenciados con Ki67 > 15 % o bien diferenciados con Ki67 bajo y fallo previo a tratamiento con bioterapia². Normalmente, se han empleados esquemas basados en estreptozocina, en combinación con doxorubicina, 5-fluorouracilo o los dos fármacos, con respuestas objetivas en el 15-30 % de los casos. Resultados similares se han observado con dacarbazina, aunque con un peor perfil de toxicidad². Recientemente se han publicado los resultados de la combinación de temozolamida y capecitabina en 30 pacientes (22 de ellos con TNEP-NF), observándose una tasa de respuesta del 70 %, una mediana libre de progresión de 18 meses y una supervivencia acumulada a los 2 años del 92 %⁴⁰. Estos excepcionales resultados, y aún a la espera de estudios confirmatorios, han facilitado que el esquema temozolamida-capecitabina se aplique con frecuencia en TNEP y en TNEP-NF. En pacientes con TNEP pobremente diferenciados o Ki67 > 20 %, habitualmente se utiliza la combinación de cisplatino y etopósido, con tasas de respuestas del 40-70 %, aunque de escasa duración.

3. Terapias dirigidas

Como se comentó anteriormente, un mayor y mejor conocimiento del contexto molecular de los TNEP ha permitido el desarrollo, con éxito, de diferentes ensayos clínicos basados en terapias dirigidas. Así, un estudio aleatorizado, multinacional y multicéntrico en pacientes pretratados con TNEP metastásico, mostró una mejoría significativa en progresión libre de enfermedad (11,4 vs. 5,5 meses) y supervivencia en aquellos pacientes tratados con sunitinib, un inhibidor tirosina kinasa frente a PDGF-R, VEGF-R, c-kit, RET y FLT-3, frente a aquellos tratados con placebo, con tasas de respuesta del 9,3 % en el grupo tratado (la mayoría en TNEP-NF)³⁸. El reclutamiento finalizó precozmente tras la inclusión de 171 de los 340 pacientes planeados, debido al beneficio observado en los pacientes asignados al brazo de sunitinib. Según los resultados de este estudio, sunitinib ha conseguido la indicación de la EMA y la FDA para el tratamiento de TNE pancreáticos. En un escenario similar en 410 pacientes, se analizó en papel de everolimus, apreciándose también un beneficio significativo en progresión libre de enfermedad (11 vs. 4,6 meses), a expensas de un perfil de toxicidad asumible³⁹. Este estudio incluyó al menos un 40 % de pacientes que no habían sido tratados previamente, no apreciándose diferencias en la eficacia de everolimus respecto a los pacientes previamente tratados. El everolimus tiene también la aprobación de la FDA y de la EMA para el tratamiento de los TNE pancreáticos.

Seguimiento

Actualmente, apenas existen guías de consenso que marquen el seguimiento de estos pacientes. En aquellos casos con enfermedad probablemente benigna o factores favorables tras resección quirúrgica, el seguimiento anual con cromogranina A está recomendado². En aquellos casos de TNEP-NF de evolución incierta (clasificación de la OMS de bajo grado-alto grado) se recomienda la realización de una prueba de imagen (TAC o RM) con cro-

mogranina A anual, aunque en aquellos casos con diagnóstico de CNE resecaado se recomienda un seguimiento más exhaustivo, con las mismas pruebas, cada 6 meses¹⁶. Probablemente, los pacientes con diagnóstico de TNEP avanzado progresarán durante el seguimiento de la enfermedad, comportamiento que se puede prever en base al índice de proliferación, pues se estima un incremento del riesgo de progresión de un 2 % por cada unidad de Ki67.

En aquellos casos con síndromes hereditarios, MEN-1 o VHL, con TNEP-NF bien diferenciados, en los que la evolución suele más indolente y en ocasiones existe multifocalidad (MEN-1), se recomienda la realización de endoscopia alta en el seguimiento en aquellos pacientes con enfermedad exclusivamente pancreática⁴.

Tabla 1

Clasificación de la OMS (2010)

Clase	Definición	Acrónimo	Grado	Ki 67	Mitosis por 10 CGA
Clase 1	Tumor neuroendocrino	TNE	1	< 2 %	< 2
Clase 2	Tumor neuroendocrino	TNE	2	3-20 %	2-20
Clase 3	Carcinoma neuroendocrino	CNE	3	> 20 %	> 20

Tabla 2

Clasificaciones TNM de los TNEP según AJCC y ENETS

Clasificación TNM de AJCC

T1	Tumor limitado al páncreas < 2cm
T2	Tumor limitado al páncreas > 2cm
T3	Tumor que se extiende más allá del páncreas, pero que no invade el eje celiaco ni la arteria mesentérica superior
T4	Tumor que invade el eje celiaco o la arteria mesentérica superior
N0	No metástasis en ganglios locorreregionales
N1	Metástasis en ganglios locorreregionales
M0	No metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

Clasificación TNM de ENETS

T1	Tumor limitado al páncreas <2cm
T2	Tumor limitado al páncreas 2-4 cm
T3	Tumor limitado al páncreas > de 4 cm o que invade duodeno o el conducto biliar común.
T4	Tumor que invade estructuras adyacentes
N0	No metástasis en ganglios locorreregionales
N1	Metástasis en ganglios locorreregionales
M0	No metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

Estadíos según AJCC

ESTADÍO	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-T3	N1	M0
III	T4	N0-1	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Estadíos según ENETS

ESTADÍO	T	N	M
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	Cualquier T	N1	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Bibliografía

- Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135: 1469-92.
- Falconi M, Plockinger U, Kwkkeboom DJ, *et al.* Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 196-211.
- Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, *et al.* Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113: 2655-64.
- 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: 1794-803.
- Bosman FT: WHO Classification of tumor of the Digestive System. Lyon IARC Press, 2012.
- Rindi G, Kloppel G, Alhman H, *et al.* TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395-401.
- Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J, *et al.* Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113: 256-65.
- Strosberg R, Cheema A, Weber J, *et al.* Prognostic Validity of a Novel American joint Committee on Cancer Staging Classification for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3044-9.
- Minter RM, Simeone DM. Contemporary Management of Nonfunctioning Pancreatic neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 435-66.
- Rindi G, Falconi M, Klersy C *et al.* TNM staging of neoplasm of the Endocrine Pancreas: Results From a Large International Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 764-77.
- Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, *et al.* Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localizations. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 1083-92.
- Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, *et al.* Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the planning meeting. *J Clin Oncol* 2011; 29: 934-43.

13. Yao JC, Hassan M, Phan A, *et al.* One hundred years after 'carcinoid': epidemiology of an prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-72.
14. Mignon M. Natural history of neuroendocrine enteropancreatic tumors. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1: 51-8.
15. Madura JA, Cummings OW, Wiebke EA, *et al.* Nonfunctioning islet cell tumours of the páncreas: a difficult diagnosis but one worth the effort. *Am Surg* 1997; 63; 573-7.
16. Falconi M, Bartsch DM, Eriksson B, *et al.* ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasm of the digestive system: Well differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 120-34.
17. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, *et al.* Inherited pancreatic endocrine tumor síndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. *Cancer* 2008; 113: 1807-43.
18. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, *et al.* Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de Von Hippel-Lindau. *Gastroenterology* 2000; 119: 1087-95.
19. Verhoef S, van Diemen-Steenvoorde R, Akkersdijk WL, *et al.* Malignant pancreatic tumour with the spectrum of tuberous sclerosis complex in childhood. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 284-7.
20. Panzuto F, Severi C, Cannizzaro R, *et al.* Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 6-11.
21. Sundin A, Garske U, Orlefors H. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 69-85.
22. Sundin A *et al.* PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1014: 246-57.
23. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, *et al.* Comparison of 68 Ga-DOTATOC Pet y 111-In-DTPAOC (octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl med Mol Imaging* 2007; 34: 1617-26.
24. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, *et al.* Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery* 2011; 150: 75-82.
25. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, *et al.* Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2001; 234: 495-505.
26. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, *et al.* Is surgery beneficial for MEN-1 patients with small (< or = 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg* 2006; 30: 654-64.
27. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Cote GJ, *et al.* Management of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 2006; 30: 643-53.
28. Hough DM, Stephens DH, Johnson CD, Binkovitz LA. Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease: prevalence, clinical significance, and CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 1091-4.
29. Libutti SK, Choyke PL, Bartlett DL, *et al.* Pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel Lindau disease: diagnostic and management recommendations. *Surgery* 1998; 124: 1153-9.
30. Capurso G, Bettini R, Rinzivillo M, *et al.* Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumour only in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review. *Neuroendocrinology* 2011; 93: 223-9.
31. 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: 29-37.
32. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, *et al.* Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005; 241: 776-83.
33. Rosenau J, Bahr MJ, von Wasielewski R, *et al.* Ki67, E-cadherin and p53 as prognostic indicators of long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplantation* 2002; 73: 386-94.

34. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, *et al.* Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124-30.
35. Toumpanakis C, Meyer T, Caplin ME. Cytotoxic treatment including embolization/chemoembolization for neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 131-44.
36. Yao KA, Talamonti MS, Nemcek A, *et al.* Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Surgery* 2001; 130: 677-82.
37. King J, Quinn R, Glenn DM, *et al.* Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2008; 113: 921-9.
38. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, *et al.* Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501-13.
39. Yao JC, Shah MH, Ito T, *et al.* Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514-23.
40. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, *et al.* First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117: 268-75.

3.6

Insulinoma

Dr. Javier Riveiro Villanueva, Dra. Mónica Marazuela Azpiroz

Introducción

El insulinoma es un tumor endocrino raro, con una incidencia de 1 a 4 casos/millón de personas/año¹. No obstante, es el tumor neuroendocrino (TNE) pancreático funcionante más frecuente. Se presentan típicamente alrededor de la quinta década de la vida y son ligeramente más frecuentes en mujeres. La mayoría son benignos y solitarios (90 %), aunque las recidivas y metástasis pueden aparecer años más tarde, lo cual obliga a un seguimiento a largo plazo. Se localizan casi exclusivamente en el páncreas, con frecuencia similar en cabeza, cuerpo y cola, y suelen ser de pequeño tamaño (el 80 % mide menos de 2 cm). Entre un 5 y un 10 % se asocian al síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1). En este grupo se encuentran con más frecuencia formas multicéntricas y recurrencias postoperatorias^{1,2}. Los insulinomas malignos, que representan el 10 % de los casos, se definen por la presencia de invasión local o a distancia y suelen presentar un mayor tamaño al diagnóstico³.

Clínica

Estos tumores se presentan de forma característica con síntomas de hipoglucemia de ayuno⁴, aunque hasta un 6 % de casos pueden mostrar únicamente hipoglucemias posprandiales². Los síntomas son similares a los producidos por otras causas de hipoglucemia y no son específicos. La hipoglucemia produce inicialmente una activación del sistema nervioso autónomo, con respuesta simpático-adrenal que se manifiesta en forma de sudoración, ansiedad, hambre, temblor, náuseas, palpitaciones y/o taquicardia (ver **Tabla 1**). Si la glucemia sigue descendiendo, aparecen síntomas de neuroglucopenia que incluyen fatiga, cefalea, alteraciones visuales, dificultad en el habla, incapacidad de concentración y/o alteraciones del comportamiento, que puede evolucionar hasta pérdida de conciencia, coma y alteraciones neurológicas irreversibles. En algunos casos pueden manifestarse en forma de focalidad neurológica, simulando un accidente cerebrovascular, o como crisis epilépticas (ver **Tabla 1**). Aunque los síntomas pueden variar entre diferentes pacientes, una misma persona presentará generalmente episodios de similares características. Son pocos los pacientes que muestran esta secuencia típica de presentación, bien porque los síntomas de activación adrenérgica no son reconocidos por el paciente o bien porque episodios repetidos de hipoglucemia pueden disminuir el dintel de glucemia con el cual dichos mecanismos se activan. La mayoría de los síntomas aparecen al despertarse o varias horas tras una comida. En algunos casos aparecen durante el ejercicio y algunos se adaptan a comer varias comidas pequeñas para evitar los síntomas. Debido a la falta de especificidad del cuadro clínico, los pacientes con insulinoma pueden tardar tiempo en ser diagnosticados correctamente, siendo la media de duración de los síntomas antes del diagnóstico de 1,5 años, pudiendo llegar a ser de varias décadas⁴. Es frecuente confundir la clínica del tumor con alteraciones neurológicas o neuropsiquiátricas. Se ha descrito ganancia ponderal hasta en un 18 % de los pacientes.

En la historia clínica de la hipoglucemia se deben recoger el número y momento de aparición de los episodios, signos y síntomas durante los mismos, posibles desencadenantes, enfermedades concomitantes y toma de fármacos o alcohol. También revisten interés la presencia de endocrinopatías u otras enfermedades en familiares sugestivas de síndromes concretos (MEN1, Von Hippel-Lindau, esclerosis tuberosa o neurofibromatosis), la existencia de familiares con diabetes en tratamiento con insulina o secretagogos o la posibilidad de acceso a los mismos a través de su trabajo.

En algunos casos excepcionales, los pacientes pueden aparecer con síntomas derivados de clínica compresiva local (náuseas, vómitos, ictericia obstructiva) o presencia de enfermedad diseminada (hipertransaminasemia, dolor óseo, etc.).

Diagnóstico

1. Diagnóstico de hipoglucemia

En la mayoría de pacientes, el diagnóstico de insulinoma se inicia a partir de clínica compatible con hipoglucemia o un episodio de hipoglucemia constatado.

Actualmente, no existe consenso para definir una cifra de glucosa plasmática que distinga entre normo e hipoglucemia, ya que no hay un valor por debajo del cual se presenten síntomas de forma universal. En sujetos con hipoglucemias de repetición, el dintel a partir del cual se perciben síntomas es progresivamente menor. Asimismo, la presencia de valores de glucemia bajos de forma aislada no es suficiente para realizar el diagnóstico. De esta forma, algunas mujeres jóvenes pueden tener niveles de glucemia < 40 mg/dL sin presentar síntomas y sin padecer ninguna patología causante. Así pues, la Endocrine Society recomendó en sus guías de práctica clínica en 2009 considerar exclusivamente hipoglucemia cuando se constata la clásica tríada de Whipple, que incluye la presencia de signos y síntomas de hipoglucemia coincidiendo con glucemia plasmática baja y desaparición de los síntomas tras la administración de glucosa⁵. La determinación de glucosa debe realizarse en circunstancias controladas: se deben utilizar tubos de extracción con un agente antiglucolítico y procesar rápidamente las muestras, para evitar falsos positivos por consumo de glucosa en la misma, como ocurre en muestras de pacientes con poliglobulia o leucocitosis. Además, no se debe realizar el diagnóstico utilizando glucómetro capilar, ya que es difícil de realizar por el paciente cuando está sintomático y es poco fiable en rangos bajos.

Por consideraciones prácticas, en el diagnóstico de hipoglucemia dividiremos a los sujetos a estudio en pacientes aparentemente sanos y pacientes enfermos. En los pacientes enfermos, diversas patologías y circunstancias médicas como la insuficiencia renal y hepática, la sepsis, la inanición o la presencia de déficit de GH y cortisol pueden ser causas de hipoglucemia. Por el contrario, en los pacientes aparentemente sanos, la principal causa de hipoglucemia son los fármacos o drogas como el alcohol. Se han asociado con el desarrollo de hipoglucemias fármacos como la insulina, sulfonilureas, glinidas, pentamidina, quinina, indometacina, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) e IGF-I, entre otros. También se han descrito hipoglucemias en pacientes con grandes tumores de origen mesenquimal productores de IGF-II.

2. Diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno

Para el diagnóstico definitivo de insulinoma hay que confirmar que el paciente tenga un hiperinsulinismo endógeno. Para ello, se debe demostrar hipoglucemia junto a concentraciones elevadas de insulina, de forma espontánea, inducida tras el ayuno (test de ayuno de 72 horas) o tras una comida mixta en el caso de hipoglucemias posprandiales. Durante un episodio de hipoglucemia, se ponen en marcha una serie de mecanismos contrarreguladores que tienen como finalidad contribuir a la resolución del mismo. Así, se ha observado que con valores de glucemia por debajo de 80 mg/dL se activan en primer lugar la supresión de la secreción de insulina y, si la glucemia continúa descendiendo, en un segundo tiempo aumentan secuencialmente la producción de glucagón, la liberación de catecolaminas y la secreción de cortisol y hormona de crecimiento. En sujetos sanos, con valores por debajo de 55 mg/dL, comienzan a aparecer síntomas y la secreción de insulina debe ser prácticamente indetectable. Por ello, a pesar de lo referido anteriormente en relación al diagnóstico de la hipoglucemia, se considera que en un contexto clínico adecuado son interpretables los resultados del test cuando la glucemia es inferior a 55 mg/dL.

Ayuno de 72 horas. El test de ayuno de 72 horas es el test más específico para el diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno. La finalidad de esta prueba es estudiar las respuestas homeostáticas que ocurren normalmente en relación con la hipoglucemia en un ambiente controlado. Un 65 % de los insulinomas provocan hipoglucemia en las primeras 24 horas, un 93 % a las 48 horas y el 99 % a las 72 horas⁶. Algunos autores abogan por acortar el test a 48 horas, aunque en este caso hasta un 7 % de los pacientes podrían arrojar un valor falsamente negativo. Durante el tiempo que dura el ayuno, los pacientes reciben hidratación desprovista de calorías y pueden realizar actividad normal. La prueba se realiza con el paciente ingresado en el hospital, donde se monitoriza la presencia de signos y síntomas de hipoglucemia, niveles de glucosa, insulina y péptido C cada 6 horas y cada hora (o cada 2 horas) si la glucemia es menor de 60 mg/dL. El procedimiento se suspende cuando aparecen síntomas de hipoglucemia junto con niveles de glucosa < 55 mg/dL. En este momento, se recogen muestras de sangre para determinar glucemia, insulina, proinsulina, péptido C, beta hidroxibutirato, además de muestra de sangre u orina para determinación de sulfonilureas. Al final del test se mide la respuesta de la glucemia tras la administración de 1 mg de glucagón intravenoso.

Test de comida mixta. Esta prueba se ha venido realizando en la evaluación de la hipoglucemia de presentación posprandial. Tras ayuno durante la noche previa al test, el paciente ingiere una comida mixta similar a alguna que

haya desencadenado síntomas, o preferiblemente una fórmula comercial con composición fija. Se obtienen muestras para glucosa, insulina, péptido C y proinsulina cada 30 minutos hasta el minuto 300. No hay criterios estándar para la interpretación de la prueba, por lo que se utilizan los mismos que para el test de ayuno.

Interpretación de resultados. Durante el episodio de hipoglucemia deben constatarde de forma concomitante niveles bajos de glucemia (< 55 mg/dL) junto con niveles de insulina elevados (> 3 mU/mL), niveles de péptido C elevados ($> 0,6$ ng/mL) y bajos de cuerpos cetónicos (beta hidroxibutirato $\leq 2,7$ mmol/L). Valores limítrofes requieren la realización de pruebas complementarias (ver Tabla 2). También se han utilizado para el diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno por insulinoma el ratio insulina (mU/mL) dividido por glucosa (mg/dL) superior a 0,3 o el ratio corregido que se calcula con la fórmula insulina (mU/mL) por 100 dividido por glucosa (mg/dL) menos 30, siendo en este último diagnóstico los valores superiores a 50. Los niveles de insulina no suelen ser muy elevados en el insulinoma (< 100 mU/mL), por lo que si son muy altos debemos sospechar administración reciente de insulina o presencia de anticuerpos antiinsulina.

Niveles de beta hidroxibutirato y respuesta de glucosa a glucagón. Los niveles plasmáticos de beta hidroxibutirato y la respuesta de glucosa al glucagón serán utilizados para confirmar el diagnóstico de insulinoma en pacientes cuyos niveles de insulina y péptido C se encuentren en el límite alto de la normalidad. Debido al efecto anticetogénico de la insulina, las concentraciones en plasma de beta hidroxibutirato estarán disminuidas tras el ayuno en el insulinoma, al contrario que en sujetos normales, en los que es esperable un aumento progresivo de cuerpos cetónicos según se prolonga el ayuno. En el caso de la respuesta al glucagón, la insulina es antiglucogenolítica y permite, por lo tanto, la retención de glucógeno. Como resultado, tras una situación de ayuno, los pacientes con insulinoma responden a la administración de 1 mg de glucagón (potente agente glucogenolítico), liberando glucosa. Así, los pacientes con insulinoma, al final del test de ayuno, tienen un aumento en plasma de 25 mg/dL o más en 20-30 minutos, mientras que los sujetos normales tienen un incremento menor (ver Tabla 3).

3. Otras determinaciones bioquímicas

La determinación de marcadores habituales de TNE en el diagnóstico del insulinoma no está justificada de rutina. En un estudio realizado por Nobels *et al.* la sensibilidad de éstos en la detección del insulinoma fue muy baja, 10 % para cromogranina A y 38 % para enolasa neuroespecífica, probablemente en relación al pequeño tamaño de estos tumores en el momento del diagnóstico⁷.

Diagnóstico diferencial

En los pacientes con hiperinsulinismo endógeno demostrado, debemos realizar diagnóstico diferencial con otras causas como el síndrome de hipoglucemia pancreatogénica no-insulinoma o NIPHS, la presencia de anticuerpos antiinsulina o el uso de fármacos secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, la repaglinida y la nateglinida.

Aunque no existe un claro consenso para definir el NIPHS, se trata de un síndrome que engloba aquellas hipoglucemias de causa pancreática que no correspondan a insulinoma. Histológicamente, estos pacientes presentan cambios difusos con hiperplasia de células beta, similares a los observados en niños con hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia y nesidioblastosis y adultos con hipoglucemias tras cirugía bariátrica, por lo que algunos autores engloban estas entidades dentro de este síndrome⁸.

Las hipoglucemias por anticuerpos antiinsulina se han descrito fundamentalmente en pacientes asiáticos y con antecedentes de otras de enfermedades autoinmunes. La detección de títulos altos de anticuerpos en ausencia de administración de insulina es diagnóstica.

Estudios de localización

Una vez establecido el diagnóstico, el único tratamiento curativo es la cirugía. Es importante que estos tumores sean localizados antes del procedimiento quirúrgico por su tamaño y por sus particulares características. Así, los insulinomas son habitualmente tumores de pequeño tamaño: el 90 % son menores de 2 cm y hasta el 40 % miden menos de 1 cm⁹. Un 10-27 % no son visibles ni palpables durante el procedimiento quirúrgico, el 10 % son múltiples, un 10-15 % son malignos y en algunos casos no son tumores sino hiperplasia de células de los islotes o nesidioblastosis. Por otro lado, la localización limita el tiempo de exploración quirúrgica y disminuye la morbi-mortalidad perioperatoria¹⁰. Existe un gran debate sobre la estrategia óptima para la localización preoperatoria de

estos tumores y, en general, la elección del procedimiento diagnóstico depende de la accesibilidad del mismo y de la experiencia del equipo.

Ecografía transabdominal: suele ser la primera técnica a realizar porque es barata, fácilmente disponible y no invasiva. No obstante, tiene una serie de inconvenientes como que es observador-dependiente y difícil de realizar en pacientes obesos. La sensibilidad de la ecografía en la detección de insulinomas varía entre un 20 y un 60 %, con una media del 46 %. Esta sensibilidad va a depender bastante de la localización del tumor. De esta manera, la detección es de un 35 % en insulinomas localizados en la cola y llega a un 70 % en los de la cabeza¹¹.

Ecografía endoscópica: puede ser una alternativa cuando no se localiza el tumor mediante técnicas convencionales. Es invasiva y requiere sedación, pero tiene la ventaja de permitir la obtención de una muestra por punción aspiración con aguja fina. La sensibilidad de la prueba para la localización del insulinoma es alta: se consiguen resultados excelentes para las lesiones situadas en la cabeza pancreática (93 %), aceptables en el cuerpo (79 %), aunque pobres en la cola (40 %)¹².

Tomografía computarizada (TC): es barata, fácilmente disponible e interpretable por el cirujano. La sensibilidad es muy dispar y varía entre una sensibilidad media del 38 % en la TC convencional, hasta un 90 % utilizando TC helicoidal de doble fase¹⁰. Los insulinomas son tumores típicamente hipervasculares y muestran un mayor grado de realce que el parénquima pancreático normal durante las fases capilar y arterial tras la administración de contraste. Se recomienda realizar una TC multicorte con administración de contraste y obtención de secuencias dinámicas. La TC es muy útil también para estudiar invasión de estructuras locales y enfermedad metastásica.

Resonancia magnética (RM): al igual que en el caso de la TC, podemos encontrar resultados dispares de sensibilidad en función de las series consultadas. Publicaciones recientes en las que se utilizan mejoras técnicas incluyendo estudios dinámicos y secuencias con supresión grasa, han obtenido excelentes resultados con la RM, con detección de hasta un 85 % de las lesiones, incluso para aquellos menores de 1,5 cm¹³. Los insulinomas habitualmente muestran un realce homogéneo, aunque en tumores mayores de 2 cm pueden mostrar captación en anillo⁹. La resonancia es también muy útil para el estudio de las metástasis hepáticas.

Gammagrafía con 111In-Pentetreótido (OctreoScan®): su papel en el estudio de localización de TNE es innegable, aunque en el caso del insulinoma, solo detecta el 50 % de los casos, debido a la menor expresión de receptores sst2 y sst5. En el caso de ser positiva, el valor predictivo positivo es del 100 % y es muy útil en la detección tanto de metástasis hepáticas como extrahepáticas. Otra utilidad que tiene esta técnica es la predicción en la respuesta al tratamiento con análogos de somatostatina. Diversos artículos resaltan la importancia de la realización de imágenes SPECT, ya que mejoran la sensibilidad de la prueba, consiguiendo detectar insulinomas hasta en el 87,5 % de los casos¹⁴.

Nuevas técnicas radioisotópicas: se ha observado una alta densidad de receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1R) en el insulinoma, mucho mayor que la de otros receptores, incluyendo la de receptores de somatostatina¹⁵. La exendina-4, un análogo natural del GLP-1, con mayor afinidad por el receptor que el propio GLP-1, es un fármaco prometedor en este campo. En este sentido, un artículo publicado recientemente por Christ *et al.*¹⁶ utilizando 111In-DOTA-exendina-4 consiguió localizar el insulinoma en los 6 pacientes incluidos en el estudio, de los cuales 2 no habían sido localizados con otras técnicas.

Arteriografía: se emplea solamente en casos dudosos porque su sensibilidad es del 29-50 %. Es una técnica invasiva y cara, pero puede tener utilidad como paso previo la estimulación intraarterial con calcio.

Estimulación de insulina con inyección intraarterial selectiva con calcio (AIIC): los estudios funcionales utilizados para localizar los adenomas secretores de hormonas, al contrario que los estudios de imagen morfológica, no dependen del tamaño tumoral, lo cual los convierte en electivos si fallan otras pruebas de imagen. La arteriografía selectiva con inyección intraarterial de calcio fue descrita y aplicada por Doppman en 1991¹⁷. Se basa en que la administración de gluconato cálcico no produce aumento en la secreción de insulina en las células beta normales, pero sí en las del insulinoma. Esta técnica consigue una sensibilidad y especificidad mucho mayores que otras técnicas de localización, llegando su sensibilidad al 88 % en series publicadas recientemente¹⁸. Como inconvenientes, se trata de una técnica invasiva, cara y que no siempre proporciona una localización exacta, sino que habitualmente delimita la hiperproducción de insulina a un determinado segmento del páncreas.

Ecografía intraoperatoria: a pesar de la utilidad de todas las técnicas de localización preoperatoria, existe un porcentaje considerable de tumores que no van a ser localizables antes de la cirugía. De estos tumores, algunos tampoco son visibles ni palpables, bien por la situación cefálica o por su localización profunda dentro de la glándula. La ecografía intraoperatoria con ecógrafo de alta resolución combinada con la palpación por un cirujano experimentado consigue localizar el tumor en más del 90 % de los casos¹⁹. Es especialmente útil en la localización de tumores situados en la cabeza del páncreas, donde la palpación es más difícil por el grosor de la glándula. Por otro lado, no solo sirve para la localización intraoperatoria de tumores no palpables, sino que permite excluir lesiones múltiples y enfermedad metastásica.

En resumen, se recomienda iniciar el estudio con algún método de localización preoperatoria no invasivo, siendo la TC y la RM los más sensibles. Debido a la alta sensibilidad y bajo coste de la ecografía intraoperatoria, debería ser utilizada tanto para el diagnóstico de localización como para la estadificación. La AIIC, técnica muy sensible pero invasiva y costosa, debería reservarse para los casos dudosos y las reintervenciones.

Tratamiento

El tratamiento de primera elección en el caso del insulinoma es la cirugía. Dependiendo del tamaño y localización del tumor, las opciones incluyen la enucleación en los adenomas de pequeño tamaño, la pancreatomectomía distal o la duodenopancreatomectomía para los tumores malignos o de gran tamaño que afecten la cabeza del páncreas o la región periampular. En el caso de los insulinomas malignos, dado que tienden a presentar un crecimiento lento, deben ser tratados de forma agresiva con resección quirúrgica y abordaje de las metástasis hepáticas cuando sea posible.

Aunque el tratamiento del insulinoma es eminentemente quirúrgico, en los casos en los que no sea posible la intervención por la presencia de comorbilidades, así como aquellos casos con enfermedad residual o recidiva tras la cirugía, sería deseable contar con fármacos que controlen tanto el síndrome de hipersecreción hormonal, es decir, las hipoglucemias, como el crecimiento tumoral.

El primer escalón del tratamiento de estos pacientes lo constituye la dieta. Es fundamental evitar períodos prolongados de ayuno, repartiendo la ingesta en 5-6 tomas y recomendando el consumo de alimentos ricos en carbohidratos de absorción lenta (almidones, pan, arroz, pasta). Deberán llevar suplementos de azúcar de absorción rápida como pastillas de glucosa, sobres de azúcar o zumos por si presenta una hipoglucemia fuera de casa.

Dentro del tratamiento farmacológico, el diazóxido es uno de los fármacos más utilizados para el control de las hipoglucemias en estos pacientes. Consigue su efecto hiperglucemiante a través de la activación de los canales de K ATP-dependientes, con la consiguiente inhibición de la secreción de insulina, aunque también posee un efecto hiperglucemiante extrapancreático a través de un aumento de la gluconeogénesis. Las dosis habituales son de 200-600 mg/día repartidos en 3 tomas, aunque se han empleado dosis de hasta 1.500 mg/día. Los efectos adversos son una de las limitaciones de la dosis a emplear. Entre ellos se encuentran la retención hidrosalina, con posibilidad de desarrollo de insuficiencia cardíaca o agravamiento de la ya existente, el hirsutismo y la insuficiencia renal. La combinación con tiazidas consigue un efecto sinérgico en el antagonismo de la secreción de insulina y ayuda a contrarrestar el edema por retención de sodio.

También se han empleado en el control de las hipoglucemias la fenitoína, el verapamilo y el propanolol, con resultados variables. Cuando no se consigue respuesta con los tratamientos habituales podrían emplearse los corticoides.

Aunque los análogos de somatostatina han demostrado su papel en el control de la progresión tumoral y de los síndromes de hiperproducción hormonal en TNE²⁰, su papel en el tratamiento del insulinoma está menos claro, debido a sus peculiaridades en el perfil de expresión de receptores de somatostatina. A diferencia de otros TNE, en los insulinomas predomina la expresión del receptor sst4, y se observa una alta expresión de sst5 en los insulinomas malignos²¹. En los casos con baja o nula expresión de receptores sst2, sst3 y sst5 en insulinoma, el tratamiento con análogos de somatostatina puede paradójicamente empeorar las hipoglucemias a través de una supresión de glucagón mayor que de insulina. A pesar de que no se dispone de estudios específicos para el insulinoma, el pasireotido, un análogo de somatostatina de reciente introducción con predominio de acción sobre el receptor sst5 y que con frecuencia se asocia a hipoglucemia, podría tener algún papel en el tratamiento de este tumor.

La quimioterapia convencional se ha demostrado poco efectiva en los insulinomas malignos. En casos de enfermedad avanzada se han empleado la cirugía de citorreducción paliativa y el tratamiento de las metástasis hepáticas mediante quimioembolización, ablación por radiofrecuencia o radioembolización con itrio. En los casos de enfermedad diseminada con captación positiva en OctreoScan®, el tratamiento con radionúclidos consigue altas tasas de control sintomático y tumoral²². El trasplante hepático es una opción para aquellos pacientes menores de 55 años sin evidencia de enfermedad extrahepática.

A pesar de todo ello, en pacientes seleccionados, puede ser preciso el soporte nutricional enteral o parenteral para controlar la aparición de hipoglucemias.

En los últimos años han irrumpido en el horizonte terapéutico de los TNE los fármacos inhibidores de mTOR. En pacientes con insulinoma, everolimus fue capaz de reducir los episodios de hipoglucemia a través de un descenso en la masa tumoral, una reducción en la secreción de insulina y/o promoviendo la insulinorresistencia²³.

Pronóstico

La tasa de supervivencia de los pacientes con insulinoma no difiere de la esperada para la población general una vez han sido operados. La recurrencia de enfermedad en pacientes intervenidos por un insulinoma puede ocurrir hasta 18 años después de la intervención inicial, con una incidencia acumulada del 6 % a 10 años y del 8 % a 20 años. Es más frecuente en pacientes con MEN1, en los que puede observarse hasta en el 21 % (24). La recurrencia de las hipoglucemias en los primeros 4 años se relaciona con la persistencia de restos tumorales no resecaados durante la cirugía²⁵.

Los insulinomas malignos presentan una supervivencia a 10 años del 29 %²⁴. Se han asociado con enfermedad metastásica y menor supervivencia un tamaño tumoral mayor de 2 cm, el grado tumoral (Ki-67 > 2 %), diversas alteraciones moleculares como la inestabilidad cromosómica, pérdidas de 3p o 6q, y ganancias en 12q, 14q o 17pq y el status de p53 y de CK19²².

La cromogranina A es un marcador bioquímico de TNE, tanto en tumores funcionantes como en no funcionantes. Existe una correlación entre sus niveles circulantes y el tamaño tumoral, lo cual permite utilizarla como marcador pronóstico y de respuesta al tratamiento²⁶.

Seguimiento

En los pacientes que han sido intervenidos de insulinoma, las guías de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS) recomiendan la realización de seguimiento anual en aquellos pacientes curados tras cirugía, vigilando la aparición de síntomas de hipoglucemia y solicitando determinaciones de glucosa en ayunas, insulina, péptido C y proinsulina. Se recomienda realizar estudio genético para descartar síndromes tumorales hereditarios en aquellos pacientes con historia familiar sugerente, presencia de múltiples tumores o hallazgo de lesiones precursoras en el tejido peritumoral pancreático²⁷.

Los pacientes con insulinomas malignos requieren un seguimiento más estrecho mediante marcadores bioquímicos como cromogranina A e insulina y pruebas de imagen (TC, RM, PET), con una periodicidad adaptada en función de su evolución clínica.

Tabla 1

Síntomas de hipoglucemia en pacientes con insulinoma

Síntomas adrenérgicos	Síntomas neuroglucopénicos
Sudoración	Cefalea
Temblor	Alteraciones visuales
Hambre	Dificultad para el habla
Palpitaciones	Incapacidad de concentración
Ansiedad	Alteraciones del comportamiento
Náuseas	Debilidad
	Letargia
	Mareo
	Convulsiones
	Síntomas de focalidad neurológica
	Coma

Tabla 2

Concentraciones de glucosa plasmática, insulina, péptido C y proinsulina para el diagnóstico de hipoglucemia en ayunas secundaria a hiperinsulinismo endógeno

	Cryer ⁽⁵⁾	Unidades
Glucosa	< 55	mg/dL
Insulina	> 3	U/mL
Insulina/glucosa	> 0,3	--
Péptido C	> 0,6	ng/mL
Proinsulina	> 5	pmol /L
b-hidroxibutirato	< 2,7	mmol/L
Respuesta de glucosa a glucagón	> 25	mg/dL

Tabla 3

Diagnóstico diferencial entre diversas causas de hipoglucemia

	Normal	Insulinoma	Insulina exógena	Sulfonilureas	Autoinmune	Otros tumores (IGF-II)
Síntomas	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Glucosa	Normal	↓	↓	↓	↓	↓
Insulina	↓	↑	↑	↑	↑	↓
Péptido C	↓	↑	↓	↑	↑	↓
Proinsulina	↓	↑	↓	↑	↑	↓
b-OH-butirato	↑	↓	↑	↓	↓	↓
Glucosa tras glucagón	↓	↑	↑	↑	↑	↑
Sulfonilureas suero	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
Ac-antiinsulina	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)

Valores obtenidos tras el ayuno

Bibliografia

01. Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 501-17.
02. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, *et al.* Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1069-73.
03. Danforth DN, Gorden P, Brennan MF. Metastatic insulin-secreting carcinoma of the pancreas: clinical course and the role of surgery. *Surgery* 1984; 96: 1027-37.
04. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med* 1999; 106: 307-10.
05. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, *et al.* Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 709-28.
06. Service FJ, Natt N. The prolonged fast. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3973-4.
07. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, *et al.* Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2622-8.
08. Ouyang D, Dhall D, Yu R. Pathologic pancreatic endocrine cell hyperplasia. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 137-43.
09. Noone TC, Hosey J, Firat Z, *et al.* Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 195-211.
10. Fedorak IJ, Ko TC, Gordon D, *et al.* Localization of islet cell tumors of the pancreas: a review of current techniques. *Surgery* 1993; 113: 242-9.
11. Marazuela M, Martín Pérez E, Larrañaga E, *et al.* Diagnóstico y tratamiento del insulinoma: nuestra experiencia en 10 casos. *Endocrinol Nutr* 2005; 52: 338-43.
12. Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, *et al.* Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. *Endocrine* 2007; 31: 238-41.
13. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, *et al.* Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology* 2000; 214: 483-90.
14. Schillaci O, Massa R, Scopinaro F. ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy in the detection of insulinomas: importance of SPECT imaging. *J Nucl Med* 2000; 41: 459-62.
15. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 781-93.
16. Christ E, Wild D, Forrer F, *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for localization of insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4398-405.
17. Doppman JL, Miller DL, Chang R, *et al.* Insulinomas: localization with selective intraarterial injection of calcium. *Radiology* 1991; 178: 237-41.
18. Guettier JM, Kam A, Chang R, *et al.* Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1074-80.
19. Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, *et al.* Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg* 2008; 247: 165-72.
20. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, *et al.* Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656-63.
21. Portela-Gomes GM, Stridsberg M, Grimelius L, *et al.* Differential expression of the five somatostatin receptor subtypes in human benign and malignant insulinomas - predominance of receptor subtype 4. *Endocr Pathol* 2007; 18: 79-85.

22. de Herder WW, van Schaik E, Kwekkeboom D, *et al.* New therapeutic options for metastatic malignant insulinomas. *Clin Endocrinol* 2011; 75: 277-84.
23. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *New Engl J Med* 2009; 360: 195-7.
24. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, *et al.* Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 711-9.
25. Service FJ. Recurrent hyperinsulinemic hypoglycemia caused by an insulin-secreting insulinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 467-70.
26. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2001; 18 (Suppl 1): S17-25.
27. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, *et al.* ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 98-119.

3.7

Gastrinoma

Dr. Carlos Taxonera, Dra. Concepción Sanabria, Dra. Natalia Pérez Ferre

En 1955, Zollinger y Ellison describieron el síndrome de hipersecreción ácida gástrica y enfermedad ulcerosa péptica intratable asociada a un tumor pancreático de células no beta. Así, el término Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) se utiliza para describir un tumor neuroendocrino (TNE) que secreta gastrina (gastrinoma), resultando una hipergastrinemia que provoca invariablemente hipersecreción ácida.

Clínica

El gastrinoma es el tumor pancreático funcionante maligno más frecuente, con una incidencia anual de 1 por millón. La edad media de aparición es de 50 años (7-90 años). Un 75-80 % son esporádicos y de éstos son malignos un 40-85 %. Entre el 20-25 % de los pacientes presentan el tumor inmerso en un síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), en cuyo caso suelen presentarse como tumores multifocales, de pequeño tamaño y más difícilmente detectables que en las formas esporádicas. Incluso en la forma maligna pueden tener un crecimiento muy lento y comportamiento indolente, siendo agresivos un 14 %.

La gastrina es un péptido sintetizado predominantemente por las células G del antro gástrico, cuyo estímulo es la alcalinización del antro. La gastrina secretada estimula receptores en las células parietales del cuerpo y fundus gástrico, induciendo la producción de ácido clorhídrico. La consecuente acidificación del antro gástrico induce el freno de la secreción de gastrina por las células G y propicia la secreción de somatostatina por las células D, que ejercen un feedback negativo paracrino sobre las células G antrales.

En el gastrinoma se produce una secreción ectópica de gastrina que induce una estimulación mantenida de las células parietales. Esto conlleva una hipersecreción marcada y permanente que no es frenada por la acidificación antral.

En algunos casos, los gastrinomas pueden ser no funcionantes y, por tanto, no segregan gastrina.

La sintomatología viene asociada a la hipersecreción ácida¹:

- El síntoma inicial más frecuente es el dolor abdominal. El 90-95 % de los pacientes desarrollan úlceras pépticas en el tracto gastrointestinal superior. En series antiguas se describían úlceras múltiples y en localizaciones inusuales como presentación más frecuente; sin embargo, en la actualidad la mayoría de los pacientes con SZE presentan úlceras duodenales comunes. Hay un porcentaje de pacientes (18-25 %) que no presentan úlceras al diagnóstico. El uso de fármacos antisecretores más potentes puede ser una causa de los cambios en la expresión clínica de los gastrinomas.

- La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) está presente en dos tercios de los pacientes y puede variar desde formas leves poco sintomáticas hasta formas severas con esofagitis erosiva, úlceras, estenosis o esófago de Barret.

- La diarrea es el segundo síntoma más frecuente, aparece en el 71 % de los pacientes, puede preceder al diagnóstico en muchos años y ocurrir en ausencia de síntomas de úlcera péptica². Su patogenia es multifactorial. Existe esteatorrea y maldigestión, que resultan de la inactividad de enzimas pancreáticas ante el pH ácido duodenal. En el intestino delgado, el pH ácido puede conducir al daño de la mucosa, provocando aplanamiento de las vellosidades intestinales y conduciendo a una malabsorción. El pH bajo hace insolubles los ácidos biliares primarios, disminuyendo la formación de micelas, necesarias para la absorción de nutrientes liposolubles.

- Más de la mitad de los gastrinomas (60-90 %) presentan metástasis en el momento del diagnóstico. La localización más frecuente son los ganglios regionales, seguidos por el hígado y, más tardíamente, en el curso de la enfermedad, aparecen las metástasis óseas y a distancia.

Existe un cambio en los patrones de presentación del SZE en relación con avances en técnicas diagnósticas que permiten un diagnóstico más precoz. La presentación con complicaciones era más común, ahora solo el 10 % se presentan con sangrado y el 7 % con perforación.

Actualmente, se debería considerar el diagnóstico de SZE en caso de úlceras en ausencia de las causas más frecuentes de éstas (*Helicobacter pylori* y AINES), con mala respuesta al tratamiento y que se acompañan de ERGE severa y/o de síndrome diarreico crónico no explicable.

El MEN1 es un trastorno autosómico dominante en el cual se asocian hiperplasia o tumores a nivel de las glándulas paratiroides (81-85 %), páncreas endocrino (81 %) y la hipófisis (65 %). La primera manifestación de MEN1 puede ser el SZE en más de un tercio de los pacientes. En otros casos aparecen primero los síntomas de hiperparatiroidismo, como la litiasis renoureteral o úlceras en relación con la hipercalcemia. Ante un gastrinoma, debemos descartar la existencia de MEN1 con seguimiento bioquímico y con screening genético siempre que sea posible.

Con la sospecha clínica de gastrinoma, el diagnóstico del SZE se sustenta en tres criterios:

01. Demostración de hipergastrinemia.
02. Presencia de hipersecreción ácida gástrica.
03. Localización del tumor.

Anatomía patológica

En series recientes, entre el 60-90 % de los gastrinomas ocurren en el «triángulo del gastrinoma», que es el área formada en la unión de los conductos biliares cístico y común posteriormente, la unión de la segunda y tercera parte del duodeno inferiormente y la unión del cuello y cuerpo pancreático medialmente.

De acuerdo con la literatura más antigua, los gastrinomas aparecen tres veces más frecuentemente en el páncreas que en el duodeno. A pesar de ello, en la serie de 102 casos publicados por The National Institutes of Health (NIH) en 1999, la relación era 1:1 duodenal a pancreático. En estudios recientes, tanto en SZE esporádico como en el asociado a MEN1, el 70-90 % de los gastrinomas se hallaron en el duodeno³.

Cerca de la mitad de los gastrinomas duodenales son localmente invasivos y los gastrinomas pancreáticos ocurren más frecuentemente en la cabeza y cola que en el cuerpo. Los tumores duodenales son más pequeños (menor o igual a 1 cm), mientras que los pancreáticos son mayores (mayor o igual a 3 cm).

Raramente, los gastrinomas son hallados en otras localizaciones como en el ovario, antro gástrico, hígado, epitelio biliar, hilio esplénico, mesenterio y ganglios linfáticos. La existencia de gastrinomas primarios en ganglios linfáticos es discutida, aunque se han conseguido remisiones a largo plazo tras resección de gastrinomas limitados a ganglios linfáticos⁴.

El origen de las células del gastrinoma no está claro. Puede diferir entre el duodeno, donde se encuentran las células G normalmente, y el páncreas, donde la gastrina se expresa solamente en la vida fetal. El desarrollo de los gastrinomas pancreáticos puede ser un ejemplo de la expresión oncofetal de estos tumores. Estudios recientes en tumores endocrinos pancreáticos en pacientes con MEN1 y SZE han aportado nuevos datos. Un estudio en pacientes con MEN1 concluyó que los tumores endocrinos pancreáticos se originaban a partir del tejido acinar o ductal⁵, mientras que otro apuntaba a su origen en los islotes⁶. Los gastrinomas duodenales en el MEN1 parecen originarse a partir de lesiones proliferativas de células G. Sin embargo, estas lesiones no se encontraron en gastrinomas duodenales esporádicos⁷.

Son tumores histológicamente bien diferenciados que recuerdan a cualquier otro TNE. La estructura puede ser glandular, giriforme o trabecular, pero ninguna es predictiva de su comportamiento biológico. Las células son redondeadas, de núcleo pequeño y nucléolo prominente, con gránulos finos en su citoplasma. Contienen marcadores histológicos típicos de tumores neuroendocrinos como cromogranina A (CgA), enolasa neuroespecífica y

sinaptofisina. En la inmunohistoquímica son positivas no solo para la gastrina, que debe ser el péptido secretado predominante, sino también frecuentemente para otros péptidos incluyendo el péptido pancreático, la somatostatina, el ACTH y el péptido intestinal vasoactivo⁸ (ver Tabla 1).

Estudio hormonal y funcional

El gastrinoma suele diagnosticarse tarde, siendo la media de retraso del diagnóstico de 4 a 7 años. El diagnóstico del SZE se basa en los datos clínicos y en la demostración de niveles elevados de gastrina sérica asociados a hipersecreción mantenida de ácido gástrico. La introducción de los inhibidores de la bomba de protones, que inducen una mejor inhibición de la hipersecreción ácida gástrica, parece que no solo no han adelantado sino que más bien han retrasado el diagnóstico de gastrinoma al controlar de manera más eficaz los síntomas derivados de la hipergastrinemia⁹.

La gastrina sérica se determina generalmente por radioinmunoanálisis (RIA). El límite superior normal es de 100 pg/mL. Está elevada entre 5 y 10 veces por encima de lo normal en el 90 % de los casos¹⁰. Es necesario retirar el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones una a dos semanas antes del estudio y los anti-H2 tres días antes del estudio. No existe un punto de corte para establecer los niveles de gastrina o de secreción ácida basal en relación con el gastrinoma.

Un valor mayor de 1000 pg/mL es muy sugerente de gastrinoma. Si se acompaña de úlceras y/o lesiones esofágicas demostrativas de hipersecreción ácida gástrica podemos pasar directamente a técnicas de localización del tumor, obviando los test de secreción ácida gástrica.

En ausencia de clínica y de lesiones pépticas, ante una hipergastrinemia incluso por encima de 1000 pg/mL, debemos demostrar la existencia de hipersecreción ácida gástrica.

La primera causa de gastrina basal marcadamente elevada es la gastritis crónica atrófica². El ácido gástrico es el principal inhibidor de la producción de gastrina; por tanto, su ausencia en la atrofia gástrica conduce a una secreción permanente de gastrina, con la concomitante hiperplasia de las células G antrales e hipergastrinemia, como se observa en la anemia perniciosa en más del 75 % de los casos. Los niveles de gastrina en estos pacientes pueden aproximarse a los hallados en pacientes con gastrinoma, alcanzando valores superiores a 1000 pg/mL, por lo que es fundamental considerar este diagnóstico diferencial. En la gastritis crónica atrófica encontraremos hipoclorhidria marcada o aclorhidria.

Los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores H2 inducen elevaciones de la gastrina en muchos pacientes que los toman, pero las elevaciones suelen ser modestas y en solo un 2 % de los casos, los niveles de gastrina son superiores a 400 pg/mL¹¹.

Asimismo, deben tenerse en cuenta otras condiciones asociadas a hipergastrinemia que pueden interferir en el diagnóstico (ver Tabla 2).

-La técnica validada para demostrar hipersecreción ácida es el basal acid output (BAO). Un BAO mayor de 15 mEq/h en pacientes no intervenidos y mayor de 5 mEq/h en gastrectomizados, es compatible con hipersecreción en pacientes con gastrinoma. Para aumentar la sensibilidad se puede medir el maximal acid output (MAO). En pacientes con gastrinoma está disminuida la respuesta a pentagastrina, pues presentan una secreción ácida cercana a la máxima en condiciones basales. Un cociente BAO/MAO mayor de 0,6 es muy sugestivo de SZE.

-La toma aislada de un pH intragástrico en un momento puntual no está avalada para la demostración de hipersecreción ácida gástrica asociada a gastrinoma. Sin embargo, un nivel de pH puntual por debajo de 2, junto a una hipergastrinemia sobre 1000 pg/mL debe hacer pensar en la existencia de un tumor secretor de gastrina. Un 99 % de los pacientes con SZE tiene un nivel de pH gástrico inferior a 2¹².

-La realización de una pHmetría gástrica de 24 horas, con control fluoroscópico de la colocación de electrodo en cavidad gástrica, puede ser útil en el diagnóstico diferencial de la hipergastrinemia. Si evidencia un patrón de hiposecreción (pH estable por encima de 3-4), permite descartar hipersecreción ácida y, en ausencia de fármacos antisecretores, va muy a favor de la existencia de gastritis crónica atrófica como causa de una hipergastrinemia. La

pHmetría gástrica de 24 horas no está adaptada para discriminar el patrón de secreción ácida entre sujetos normales y pacientes con gastrinoma.

El diagnóstico de gastritis crónica atrófica se confirma mediante gastroscopia y biopsia de antro, que aparece normal, y de cuerpo y fundus, donde se evidencia atrofia severa, y con la detección de autoanticuerpos anticélulas parietales y antifactor intrínseco. En el gastrinoma no existe atrofia de la mucosa de cuerpo y fundus, y sí con frecuencia pliegues gástricos prominentes e hiperplasia de las células enterocromafín-like evidente en la histología.

Los test de provocación son utilizados en caso de duda: hipersecreción ácida demostrada y gastrina no elevada suficientemente (100-1.000 pg/mL):

-Test de secretina: es el más utilizado, se basa en la particularidad de que la secretina estimula la liberación de gastrina por parte de las células del gastrinoma, mientras que las células G normales son inhibidas por ésta. Se administra una inyección intravenosa de secretina 2 U/kg de peso y se mide la gastrina a los -15, -2, 2, 5, 10 y 20 minutos. El test es positivo si se consigue una elevación de gastrina mayor o igual a 200 pg/mL sobre su nivel basal. El pico máximo suele alcanzarse a los 10 minutos. Es un test muy rápido y carente de efectos secundarios, pero es caro y no se dispone de él en todos los centros. Puede haber falsos positivos en casos de aclorhidria. En un estudio más reciente se establece que el criterio de gastrina mayor o igual a 120 pg/mL es el que tiene mayor sensibilidad (94 %) y una especificidad del 100 % y debe sustituir al antiguo criterio de gastrina mayor o igual a 200 pg/mL¹³. Es importante realizar el test de secretina previa suspensión de los inhibidores de la bomba de protones, porque estos pueden dar lugar a falsos positivos en el test¹⁴.

-Test de glucagón: la secretina es difícil de obtener en algunos países y por ello, recientemente, se ha descrito un test tras estimulación con glucagón como alternativa a la prueba con secretina. Se ha considerado que este test es útil usando un punto de corte de aumento de gastrina en el minuto 10 de igual o más de 200 pg/mL y mayor del 35 % del nivel de gastrina basal¹⁵.

-Test de infusión con calcio: se realiza infusión iv. de gluconato cálcico (5 mg/kg de peso por hora) y se determina la gastrinemia a los 30 minutos. Es positivo si se eleva por encima de 395 pg/mL. Sólo es de valor en aquellos pacientes con alta sospecha de SZE y en los que el test de secretina ha resultado dudoso.

-Test de la comida estándar: hoy raramente utilizado, se basa en el bajo aumento de gastrina que presentan estos pacientes tras la comida. El test es positivo en pacientes con hiperplasia de células G antrales y tiene muy poca utilidad en el diagnóstico del SZE.

La CgA es un marcador de TNE que está elevado en la mayoría de los gastrinomas. En el gastrinoma, la CgA es producida por las células enterocromafín-like (ECL) en cuerpo y fundus gástrico, estimuladas por la hipergastrinemia. En la gastritis crónica atrófica existe este mismo estímulo debido a la hipergastrinemia, por lo que también puede producirse hiperplasia de las células ECL y consiguiente secreción de CgA, por lo que esta determinación tiene escasa especificidad. En los pacientes con gastrinoma, la gastrectomía subtotal se acompaña de un descenso en los niveles de CgA. Los niveles de CgA pueden elevarse en otras situaciones como la insuficiencia renal y la enfermedad inflamatoria intestinal, lo que afecta aún más su especificidad. La determinación de CgA tiene un valor especial en los raros gastrinomas no funcionantes, que no segregan gastrina.

Localización del tumor

Una vez diagnosticado el SZE es necesario determinar la localización, el tamaño del tumor y su extensión para plantear la terapia. La estadificación preoperatoria es esencial para programar la táctica y técnicas quirúrgicas con el objetivo de la reseccabilidad completa y, por consiguiente, de su curación¹⁶.

-La gammagrafía con análogos de somatostatina (OctreoScan) es actualmente el método que ha demostrado más sensibilidad en el diagnóstico de gastrinomas primarios y en la detección de sus metástasis. La adición del SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) a la gammagrafía con octreótido aumenta aún más la sensibilidad para la detección de metástasis, pues permite distinguir con mayor precisión áreas de captación patológica y fisiológica del abdomen¹⁷.

Un estudio en 146 pacientes del NIH reveló una sensibilidad del 71 %, especificidad del 86 % y un valor predictivo positivo del 85 %, siendo mayor que el de cualquier otra técnica no invasiva. El OctreoScan modificó el manejo del 47 % de los pacientes¹⁸. Sin embargo, como la mayoría de las pruebas de imagen, detecta solo el 30-75 % de los gastrinomas de menos de 1 cm, principalmente los gastrinomas duodenales. Debe ser la primera prueba a realizar para el diagnóstico de localización del gastrinoma. La tendencia actual es combinar el OctreoScan con la TC o la RM para aportar mayor información anatómica y sobre las metástasis hepáticas (MHs)¹⁹.

-La TC ha demostrado una sensibilidad del 31-59 % para la detección de gastrinomas primarios y de un 42-72 % para las metástasis. La TC helicoidal aumenta la sensibilidad para la detección del tumor primario hasta un 82-92 %²⁰.

-La RM es considerada por algunos como el estudio de elección para gastrinomas con metástasis. Tiene mayor sensibilidad para detectar MHs que la gammagrafía con análogos-SPECT, sobre un 91 %²¹.

-La ecografía transabdominal, a pesar de ser un método económico y fácilmente disponible, es de valor limitado. Puede detectar gastrinomas en un 30 % de los casos, principalmente si su tamaño es mayor de 3 cm.

-La ecografía endoscópica (EE) puede alcanzar una sensibilidad del 79-82 % en manos expertas. Es capaz de identificar gastrinomas de pequeño tamaño (incluso de 2-3 mm) en pared duodenal, páncreas y en nódulos peripaneocráticos, siendo especialmente útil cuando se sospechan múltiples lesiones como en el contexto de un MEN1. Su sensibilidad es mayor en tumores pancreáticos que en los extrapancreáticos²². La EE se complementa muy bien con el OctreoScan para un diagnóstico completo del gastrinoma: la combinación de ambas técnicas es capaz de localizar el gastrinoma en el 90 % de los casos. La EE es capaz de detectar falsos positivos en el OctreoScan, en especial en tumores pancreáticos, mientras que el OctreoScan es mandatorio para la estadificación de la enfermedad metastásica²³.

-Estudios recientes objetivan que la tomografía de positrones (PET/CT: positron emission tomography/computed tomography), usando como marcadores ⁶⁸Ga-análogos de octreótido, tiene una mayor sensibilidad que el OctreoScan y otras técnicas de imagen y, en consecuencia, puede ser cada vez más importante en la localización de gastrinomas, en especial cuando las pruebas iniciales son equívocas^{24,25}.

Con la llegada del OctreoScan, se han hecho menos necesarios los estudios funcionales invasivos como la angiografía visceral selectiva, la angiografía con infusión de secretina y el cateterismo venoso portal transhepático, que son técnicas más costosas, que requieren más tiempo y personal especializado y se basan en la medición de gradientes hormonales, en este caso de gastrina.

-El cateterismo venoso portal transhepático consiste en cateterizar la vena porta a través del hígado guiado por ecografía o fluoroscopia. Se toman muestras de vena esplénica, mesentérica superior, porta y venas pancreáticas accesibles, encontrando un incremento de la concentración de gastrina en las venas que drenan el tumor. Es menos sensible que otras técnicas menos invasivas y tiene una considerable morbilidad (9,2 %) y mortalidad (0,7 %).

-La angiografía con estimulación con secretina permite localizar gastrinomas hasta en un 89 % y presenta menos complicaciones que el cateterismo venoso portal transhepático. Consiste en la inyección de secretina en arteria hepática, mesentérica superior y gastroduodenal, y se determina la concentración de gastrina en la vena hepática tras la inyección en cada una de las arterias.

-En un 20 % de pacientes no se logra identificar el gastrinoma con las técnicas de imagen convencionales y con el OctreoScan, por lo que se recurre a técnicas intraoperatorias como la localización por palpación, la transiluminación duodenal y la ecografía intraoperatoria.

Pronóstico

La aparición de fármacos antisecretores potentes ha permitido un control aceptable de los síntomas derivados de la hipersecreción ácida a largo plazo. Antes de la aparición de estos fármacos, la mayor morbilidad y mortalidad del SZE estaba relacionada con las complicaciones de la enfermedad ulcerosa péptica. Los inhibidores de la bomba de protones son los fármacos de elección para el tratamiento de la hipersecreción ácida en el SZE.

El factor que determina el pronóstico de los pacientes con gastrinoma es la extensión tumoral, que es actualmente la principal causa de mortalidad en estos pacientes. Por tanto, la resección del tumor primario antes de la aparición de metástasis es el objetivo en todos los casos.

La estadificación de los gastrinomas es un método útil en la selección de los pacientes para ser intervenidos y tiene un gran impacto en el pronóstico. El gastrinoma puede ser estadificado con criterios TNM en cuatro grupos (estadios 0, I, II y III), que tienen unas curvas de supervivencia notablemente diferentes²⁶.

La exploración quirúrgica rutinaria ha demostrado ser muy importante en el pronóstico de los gastrinomas, dado que por primera vez se ha demostrado que aumenta la supervivencia. En la serie de Norton *et al.*²⁷ se objetiva que la supervivencia a los 15 años es significativamente mayor en los pacientes operados (98 %) frente a los no operados (74 %).

Gracias al perfeccionamiento de los métodos de localización, al menos un 50 % de los pacientes con gastrinoma esporádico son curados tras la resección tumoral.

En el 75 % de los pacientes, la enfermedad continúa con un curso no agresivo y con una supervivencia a los 10 años del 96 %. En el 25 %, el tumor crece más agresivamente y solo el 30 % de éstos sobrevive a los 10 años. En series recientes se describe una media de supervivencia de 6,6 años desde el diagnóstico, con importante participación de las comorbilidades presentes en la supervivencia a largo plazo²⁸.

Ciertos factores determinan un curso más agresivo: presencia desde el inicio o durante la enfermedad de MHS, el sexo femenino, la ausencia de MEN1, niveles de gastrina elevados, tamaño del tumor primario mayor o igual de 3 cm y el origen pancreático. Otros factores más recientemente asociados a un peor pronóstico son la presencia de síndrome de Cushing ectópico, ciertos tipos histológicos, varias características citométricas y moleculares y la presencia de un elevado índice proliferativo.

Incluso en caso de MHS, el crecimiento tumoral es muy variable. El crecimiento rápido de las MHS indica peor pronóstico y la presencia de metástasis óseas empeora todavía más el mismo. La presencia de metástasis linfáticas no difiere significativamente entre el gastrinoma duodenal o pancreático y su presencia tiene un valor pronóstico menor.

La CgA sérica tiene cierta correlación con el tamaño tumoral. Valores superiores a 5.000 mcg/mL indican mal pronóstico.

Seguimiento

Debe realizarse un seguimiento de las manifestaciones digestivas, con revisiones periódicas y realización de endoscopia oral para evaluar posibles complicaciones de la enfermedad ulcerosa péptica y de la ERGE.

Para la monitorización del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones es recomendable realizar determinación de BAO hasta conseguir la dosis de fármaco capaz de controlar la hipersecreción ácida (BAO entre 1-10 mEq/h), y posteriormente se realizará análisis de la secreción ácida periódicamente, en especial si existe un empeoramiento de los síntomas²⁹.

La medición de los niveles de gastrina sérica da una idea de la cantidad de secreción tumoral. Un ascenso en los niveles de CgA puede relacionarse con aparición de enfermedad metastásica.

En cuanto al seguimiento de la extensión tumoral, deben efectuarse de forma periódica pruebas de imagen, siendo la TC la prueba de elección para el seguimiento de MHS. El OctreoScan también es de gran ayuda para la monitorización de metástasis extrahepáticas y, en menor medida, para las hepáticas.

Tabla 1

Criterios de diferenciación neuroendocrina

Ultraestructurales	Gránulos de neurosecreción en el citoplasma
Inmunohistoquímicos (positividad para:)	Enolasa neuroespecífica Protein gene product 9,5 Cromogranina A Sinaptofisina Secretogranina
Tintoriales	Argentafinidad o argirofilia

Tabla 2

Condiciones asociadas a hipergastrinemia

FÁRMACOS	Inhibidores bomba de protones, antagonistas H2
ENFERMEDAD GÁSTRICA/ CIRUGÍA	Gastritis crónica atrófica, anemia perniciosa, hiperplasia células G del antro, antro retenido, postvagotomía, estenosis pilórica
TUMOR	Gastrinoma, otros tumores neuroendocrinos
ENFERMEDAD INTESTINAL	Resección intestinal, enfermedad inflamatoria
INFECCIÓN	Gastritis por <i>Helicobacter pylori</i>
METABÓLICAS	Fallo hepático, fallo renal, hipercalcemia
GENERAL	Estrés, fallo renal y uremia, herida

Bibliografía

- Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, *et al.* Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine* 2000; 79: 379-411.
- Del Valle J, Scheiman J. Zollinger-Ellison Syndrome. *Manual of Gastroenterology*. Yamada. 1, 4th edition: 1377-1391.
- Jensen RT, Berna MJ, Bingham MD, *et al.* Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. *Cancer* 2008; 113 (suppl 7): 1807-43.
- Norton JA, Alexander HA, Fraker DL, *et al.* Possible primary lymph node gastrinomas: occurrence, natural history and predictive factors: A prospective study. *Ann Surg* 2003; 237: 650-9.
- Vortmeyer AO, Huang S, Lubensky I, *et al.* Non-islet origin of pancreatic islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1934-8.
- Perren A, Anlauf M, Henopp T, *et al.* Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): loss of one MEN1 allele in tumors and monohormonal endocrine cell clusters but not in islet hyperplasia of the pancreas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1118-28.
- Anlauf M, Perren A, Kloppel G. Endocrine precursor lesions and microadenomas of the duodenum and pancreas with and without MEN1: criteria, molecular concepts and clinical significance. *Pathobiology* 2007; 74: 279-84.
- Astudillo A. Criterios de diferenciación neuroendocrina. *Oncología* 2000; 27: 179-84.
- Corleto VD, Annibale B, Gibril F, *et al.* Does the widespread use of proton pump inhibitors mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1555-61.
- Tartaglia A, Bianchini S, Vezzadini P. Biochemical diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Minerva Med* 2003; 94: 1-7.

11. Jensen RT. Consequences of long-term proton pump blockade: insights from studies of patients with gastrinomas. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 4-19.
12. Roy P, Venzon DJ, Feigenbaum KM, *et al.* Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome: correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis - A prospective NIH study of 235 patients and review of the literature in 984 cases. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 189-222.
13. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, *et al.* Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. Evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 331-64.
14. Goldman JA, Blanton WP, Hay DW, *et al.* Case Report: False-Positive Secretin Stimulation Test for Gastrinoma Associated with the Use of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 600-2.
15. Shibata C, Kakyo M, Kinouchi M, *et al.* Criteria for the glucagon provocative test in the diagnosis of gastrinoma. *Surg Today*. 2012 Sep 16. [Epub ahead of print] PMID: 22983734.
16. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors; Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135: 1469-92.
17. Gibril F, Jensen RT. Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin-receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Dig Liver Dis* 2004; 36: S106-S120.
18. Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, *et al.* Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas. *J Nucl Med* 1999; 40: 539-53.
19. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, *et al.* Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared to that of other imaging methods in detection of primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med* 1996; 125: 26-34.
20. Zimmer T, Ziegler K, Bäder M, *et al.* Localisation of neuroendocrine tumours of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 1994; 35: 471-5.
21. Dromain C, De Baere T, Lumbroso J, *et al.* 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: 70-8.
22. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, *et al.* Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs managements in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2271-7.
23. Fritscher-Ravens A. Endoscopic ultrasound and neuroendocrine tumours of the pancreas. *JOP* 2004; 5:273-81.
24. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, *et al.* ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr³-Octreotide PET in Neuroendocrine Tumors: Comparison with Somatostatin Receptor Scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48: 508-18.
25. Naswa N, Sharma P, Soundararajan R, *et al.* Diagnostic performance of somatostatin receptor PET/CT using (68) Ga-DOTANOC in gastrinoma patients with negative or equivocal CT findings. *Abdom Imaging* 2012 Jun 29. [Epub ahead of print] PMID: 22743840.
26. Ellison EC, Sparks J, Verducci JS, *et al.* 50-year appraisal of gastrinoma: recommendations for staging and treatment. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 897-905.
27. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, *et al.* Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg* 2006; 244: 410-9.
28. Wilcox CM, Seay T, Arcury JT, *et al.* Zollinger-Ellison syndrome: presentation, response to therapy and outcomes. *Dig Liv Dis* 2011; 43: 439-43.
29. Tomassetti P, Campana D, Piscitelli L, *et al.* Treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5423-32.

3.8

Otros tumores funcionantes

Dr. José Ángel Díaz Pérez, Dra. María Curras Freixes

El grupo de otros tumores neuroendocrinos (TNE) funcionantes está compuesto por tumores raros como los secretores de glucagón (glucagonomas), polipéptido intestinal vasoactivo (VIP, VIPomas) y somatostatina (somatostatinas), junto a otros aún más infrecuentes como los secretores de polipéptido pancreático (PP, PPomas), ghrelina (ghrelinomas), hormona liberadora de GH (GRH, GRHomas), corticotropina (ACTH, ACTHoma), proteína relacionada con la parathormona (PTHrp, PTHrp-omas) o los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP) secretores de calcitonina, renina, hormona luteinizante, eritropoyetina o factor de crecimiento insulínico tipo 2¹.

Glucagonoma

El glucagonoma es un tumor derivado de las células alfa pancreáticas que produce un cuadro clínico característico secundario a la hipersecreción de glucagón. El glucagón pancreático es un polipéptido de 29 aminoácidos. El procesamiento alternativo del proglucagón produce otros péptidos funcionalmente activos, como la glicentina, la oxintomedulina o el péptido tipo glucagón 1 (GLP-1) y GLP-2 en las células enteroendocrinas intestinales L.

La función del glucagón es restaurar los niveles de glucosa plasmáticos ante la presencia de hipoglucemia mediante la estimulación de la glucogenólisis, gluconeogénesis y el flujo de proteínas y lípidos en el hígado y la periferia, y la inhibición del tono y la motilidad intestinal (ver [Tabla 1](#)).

La primera descripción del síndrome clásico del glucagonoma aparece en 1942, pero no fue hasta 1966 cuando se atribuye el síndrome a la hipersecreción de glucagón.

1. Epidemiología y características tumorales

Los glucagonomas son tumores muy raros. Representan el 1-3 % del total de TNEP y se estima que su incidencia es de 0,01-0,1/106 habitantes/año^{1,2}.

La mayoría son esporádicos y típicamente aparecen en la quinta década de la vida. No presenta diferencias en la incidencia entre géneros, aunque algunas series sugieren un leve predominio en mujeres^{2,3}. Más del 95 % se localizan en el páncreas, con predilección por la cola pancreática²⁻⁶.

Debido al habitual retraso en el diagnóstico es frecuente, a pesar de tratarse de tumores de crecimiento lento, que en el momento del diagnóstico sean grandes, con un tamaño medio de 6 cm^{2,6}, y presenten metástasis entre el 50 y el 80 % (según la serie). La localización más frecuente de las metástasis es la hepática, seguida de los ganglios linfáticos, el hueso, las glándulas suprarrenales, los riñones y los pulmones^{1,3}.

No hay suficientes datos en la literatura para dar estimaciones sobre la supervivencia de estos tumores¹. En el registro americano The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) programme en el período 1973-2003, de un total de 1.310 pacientes con carcinomas de los islotes pancreáticos, solo se registraron 29 (2 %), 53 % de los cuales estaban localizados en la cola del páncreas y 56 % presentaban metástasis al diagnóstico⁷.

En el registro europeo National Cancer Registry of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors from a Southern European country (RGETNE), en el período 2001-2008, de un total de 907 pacientes, se registraron 13 (1,5 %), 8 en mujeres y 5 en hombres. En el estudio se detectó hiperglucagonemia y positividad en la tinción inmunohistoquímica (IHQ) para glucagón en 18 de 98 (18,4 %) y 42 de 125 (33,6 %) pacientes y tumores testados, respectivamente. Se evaluó el grado de extensión en 11 de los 13 pacientes. En el momento del diagnóstico presentaban estadio localizado 7 (53,8 %), extensión regional 2 (15,4 %) y metástasis a distancia 2 (15,4 %). La supervivencia mediana de 10 pacientes (6 de estadio localizado, los 2 con extensión regional y los 2 con extensión a distancia) fue de 6,9 años, con una supervivencia a los 5 años del 80 % (55,3-100 % de intervalo de confianza del

95 % con $p < 0,001$). Tras los insulinomas y los gastrinomas, y junto a los VIPomas, presentaron mejor pronóstico que los tumores no funcionantes⁸.

2. Asociación a síndromes familiares

Pese a que la mayoría de los glucagonomas son esporádicos, aproximadamente entre un 5-17 % de los casos se asocian a la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) (1). En la MEN1 los glucagonomas, junto a los somatostatatomas, VIPomas y GHRHomomas, aparecen en menos del 5 %, pero se puede encontrar tinción IHQ positiva en tumores funcionantes y no funcionantes, para glucagón en el 37-52 % y 24-52 %, somatostatina 5 % y 3-58 %, VIP en 1 % y 1-8 %, PP en 17-20 % y 20-75 %, respectivamente^{2,5,6,9}.

Los glucagonomas en la MEN1 se presentan a una edad más temprana, tienen un menor tamaño medio (3,25 cm (2,5) y menor frecuencia de metástasis hepáticas (MHs) al diagnóstico (50 %)⁵.

La European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), en su último consenso recomienda en todos los tumores primarios y metastásicos de pacientes con la MEN1 realizar la determinación IHQ de glucagón, junto a la de insulina, gastrina, somatostatina y PP, y considerarla en el caso de encontrar múltiples tumores con IHQ positiva para glucagón e hiperplasia de las células alfas en ausencia de mutaciones germinales en el gen de MEN1, VHL y p27 y en la entidad de la adenomatosis de las células alfa pancreáticas¹.

3. Clínica

El síndrome clásico del glucagonoma es conocido con el acrónimo de las 4D: Dermatitis, Diarrea, Depresión y Deep vein trombosis (trombosis venosa profunda), pero solo se presenta por completo en una minoría de los casos.

Los síntomas más frecuentes son el eritema necrolítico migratorio y la pérdida de peso, que ocurre en el 65-70 % de los pacientes en el momento del diagnóstico³.

Las manifestaciones clínicas incluyen la presencia de¹⁻⁶ (ver Tabla 2).

- Eritema necrolítico migratorio (67-90 %): es un exantema cutáneo eritematoso, pruriginoso y doloroso que se suele iniciar en ingles, periné y nalgas y después migrar al resto del cuerpo. A pesar de que existen áreas de predilección, puede aparecer en cualquier localización, y también en las membranas mucosas, dando lugar a glositis, queilitis angular (15-40 %), estomatitis, blefaritis, vulvovaginitis y uretritis. Se inicia como máculas que a los 7-14 días evolucionan a pápulas. Las pápulas aumentan de tamaño, confluyen y pueden presentar ampollas con abundante exudado seroso. En una posterior fase aparece en la zona central necrosis que dejará una cicatriz indurada con pigmentación color bronce y en los bordes costras rojizas con tendencia a desprenderse. En general suele ser la manifestación que orienta la sospecha de la enfermedad y tiende a persistir durante todo su curso siguiendo brotes de agudización y remisión. La biopsia cutánea del borde de la lesión revela necrólisis superficial con separación de las capas externas de la epidermis e infiltración perivascular por linfocitos e histiocitos, pese a que para demostrar estos hallazgos suelen ser necesarias múltiples biopsias. Se desconoce su etiopatogenia, pero parece que tanto el aumento de las concentraciones séricas de glucagón como las distintas deficiencias que pueden acompañar el tumor (de cinc, aminoácidos y ácidos grasos) pueden ser factores contribuyentes. Es importante señalar que el eritema necrolítico migratorio no es patognomónico del glucagonoma, ya que también puede aparecer en la deficiencia de cinc, la pelagra, el kwashiorkor, la necrólisis epidérmica tóxica, el pénfigo foliáceo, la psoriasis pustular, la cirrosis hepática, la pancreatitis y la celiaquía.

- Adelgazamiento del cabello y alopecia.

- Distrofia ungual.

- Hiperglucemia: a pesar de que la hiperglucemia se define como una manifestación frecuente, la diabetes mellitus solo se describe en un 50 % de los casos, mientras que la intolerancia a la glucosa en un 38-87 %. Se produce por la acción antagonista del glucagón frente a la insulina, particularmente en el metabolismo hepático. No suele asociarse a cetoacidosis diabética, dado que la función de la célula beta está preservada y es fácilmente controlada con antidiabéticos orales e insulina.

- Malnutrición: es frecuente la presencia de pérdida de peso (66-96 %), hipoamino- acidemia (80 %, principalmente de alanina y glutamina) secundaria a la gluconeogénesis, hipoaminoalbuminemia secundaria al catabolismo

proteico, déficit de cinc y anemia normocítica y normocrómica (35-90 %). La anemia es probable que sea secundaria a la enfermedad crónica. No obstante, también se ha sugerido un efecto del glucagón en la inhibición de la hematopoyesis.

- Síntomas gastrointestinales: dolor abdominal, anorexia, estreñimiento o diarrea. La diarrea (25 %) puede ser el reflejo de la cosecreción del tumor de gastrina, VIP, serotonina o calcitonina y los síntomas intestinales obstructivos podrían reflejar la liberación de GLP-1 y GLP-2 y su efecto inhibitorio de la motilidad y estimulador del trofismo intestinal.

- Trombosis venosa y fenómenos tromboembólicos como el tromboembolismo pulmonar (30-50 %).

- Síntomas neuropsiquiátricos (0-17 %): depresión, psicosis, ataxia, demencia, atrofia óptica y debilidad muscular proximal.

4. Estudio hormonal funcional

El diagnóstico de glucagonoma requiere demostrar que los síntomas son secundarios a la elevación inapropiada en suero de las concentraciones de glucagón. La tinción IHQ no es un criterio definitivo para su clasificación, ya que el glucagón se puede detectar en otros TNEP en ausencia de hiper glucagonemia o síndrome clínico.

Habitualmente, el glucagonoma se asocia a elevaciones marcadas de la glucagonemia, por encima de 500 pg/mL (límite alto de la normalidad 50 pg/mL).

Elevaciones extremas se han observado en pacientes que presentan el síndrome clásico^{2,4,6}. Elevaciones menores pueden también asociarse a glucagonoma. En una serie de 21 pacientes, aquellos con diagnóstico confirmado presentaban valores entre 84-14.300 pg/mL, por lo que valores inferiores a 500 pg/mL en presencia del síndrome clásico no excluirían el diagnóstico³. Otras situaciones que pueden producir elevaciones de las concentraciones de glucagón, habitualmente inferiores a 500 pg/mL y sin clínica asociada son ayuno, hipoglucemia, traumatismo, infarto agudo de miocardio, sepsis, quemaduras, pancreatitis aguda, cirugía abdominal, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, síndrome de hiper glucagonemia idiopático familiar o esporádico (que se asocia con la presencia de un péptido de gran peso molecular), síndrome de Cushing, acromegalia u otros tumores neuroendocrinos (carcinoides, insulinomas y gastrinomas)^{2,3,6}.

Cuando la hiper glucagonemia es leve o se sospecha que pueda tratarse de un falso positivo puede valorarse su respuesta a arginina (ausencia de incremento) y a glucosa (ausencia de inhibición). Sin embargo, existen pocos datos sobre su sensibilidad diagnóstica.

En el 50 % de los glucagonomas, aunque la secreción predominante y la que de clínica sea la de glucagón, se puede encontrar cosecreción de VIP, gastrina, insulina, calcitonina y ACTH.

La ENETS recomienda, en su último consenso, determinar la concentración de cromogranina A (CgA) para el seguimiento clínico¹.

5. Anatomía patológica

Tanto en el glucagonoma como en el resto de TNE funcionantes es importante la descripción detallada de las características macroscópicas y microscópicas, y el estudio inmunohistoquímico para su correcta estadificación en la clasificación TNM y así poder determinar el grado de proliferación.

Macroscópicamente, los glucagonomas muestran las características típicas de otros TNEP: nódulos firmes y encapsulados de tamaño variable². Microscópicamente están formados por cordones y nidos de células insulares bien diferenciadas y en microscopía electrónica se pueden diferenciar los gránulos secretores.

La detección de la presencia de glucagón intracelular se puede realizar mediante la tinción IHQ de glucagón o la detección del mRNA del glucagón mediante hibridación in situ. Se recomienda también realizar la tinción IHQ de marcadores inespecíficos neuroendocrinos como la CgA y la sinaptofisina¹⁻⁶.

6. Estudios de imagen

Dado que habitualmente tienen un tamaño superior a 3 cm en el momento del diagnóstico, son fácilmente localizados con los estudios de imagen habituales: tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) abdominal.

Aunque algunas series consideran que la sensibilidad de la TC y la RM son equivalentes para la detección de TNEP, otras consideran que la TC, especialmente si es multicorte y multifase, es la técnica de elección para el diagnóstico, mostrándose habitualmente las lesiones isodensas sin contraste e hipervasculares con contraste, especialmente en la fase arterial. Dado que la RM es superior para la detección de MHs y óseas, algunos autores la prefieren como de primera elección.

Aunque los avances en la TC y la RM parecen haber disminuido la utilidad de la gammagrafía de receptores de somatostatina, esta prueba puede ser útil para detectar el tumor primario y metástasis extraabdominales insospechadas. En un estudio de Oberg *et al.* el 67 % de los glucagonomas expresaban los receptores de somatostatina (SSTR) 1, 3, 4 y 5 y el 100 % SSTR 2^{4,6}, y en un trabajo de Herder *et al.* la gammagrafía de receptores de somatostatina mostraba una sensibilidad entre el 75-100 % para la detección de los glucagonomas^{4,6}. Parece que la TC y la RM son superiores a la gammagrafía para la detección de metástasis en general, pero que la combinación de la gammagrafía con el SPECT permitiría identificar metástasis óseas asintomáticas no detectadas por la TC ni la RMN¹⁰.

La ENETS recomienda el uso combinado de TC multicorte (o RM) abdominal con la gammagrafía de receptores de somatostatina-SPECT¹.

La ecografía endoscópica (EE) se considera en los casos en los que la TC, RM y gammagrafía-SPECT no son concluyentes. Permite definir con mayor claridad la extensión tumoral local y/o obtener material para el estudio de la anatomía patológica mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF), sobre todo en pacientes con tumores grandes o agresivos en los que se considera cirugía. Por otro lado, en el caso de que la sospecha clínica sea alta y no se haya objetivado tumor en la TC/RM podría permitir su localización, debido a que puede visualizar tumores de hasta 2-3 mm, aunque se debe considerar que la cola pancreática puede ser inaccesible. Raramente es necesaria en presencia de MHs¹.

Otras exploraciones como la tomografía por emisión de positrones (PET), combinada con la TC o con análogos de somatostatina marcados con galio 68, 18 F-DOPA o 11C-5-hidroxitriptófano, se pueden considerar según la disponibilidad del centro en aquellos casos dudosos o negativos¹.

Tras la localización, se suele proceder a obtener material del tumor primario o de las metástasis para el análisis patológico. Se debe tener en cuenta que, debido a que la expresión de glucagón puede ser heterogénea, la tinción IHQ puede ser negativa^{3,11}.

7. Tratamiento

La cirugía es el tratamiento de elección. En la minoría de casos en los que el tumor al diagnóstico está localizado, la cirugía puede ser curativa. En el resto de casos, según la localización y extensión del tumor, se puede plantear la enucleación, resección pancreática focal o el procedimiento de Whipple con linfadenectomía peripancreática, y considerar la esplenectomía y colecistectomía profiláctica, aunque en la mayoría de casos no será curativa. Se recomienda la laparotomía, dada la frecuente necesidad de realizar linfadenectomía y una inspección cuidadosa de presencia de invasión y metástasis.

En el mismo acto se puede considerar la extirpación de las MHs (si no hay afectación bilobar difusa, ni afectación de la función hepática, ni metástasis a distancia o condiciones médicas que limiten notablemente la esperanza de vida o el riesgo quirúrgico) o la resección citorrreductora (si las metástasis están localizadas y se considera que el 90 % de la carga tumoral puede ser reseccable y llevar a una mejoría del control hormonal y sintomático). La ablación por radiofrecuencia (RF) puede ser utilizada junto a la cirugía o diferida mediante laparoscopia si hay menos de 10 lesiones en hígado y la de mayor tamaño es menor a 5 cm. Con ella se ha observado reducción de síntomas en un 90 % de los pacientes con TNEP malignos¹.

Previamente a la cirugía, es importante intentar conseguir el mayor control sintomático posible del síndrome clínico mediante tratamiento médico.

Los análogos de la somatostatina tienen resultados generalmente buenos en el manejo de los glucagonomas: reducen las concentraciones de glucagón en 60-80 % de los pacientes y en 80-90 % de los casos mejoran el exantema cutáneo (con resolución completa en el 30 %) y la diarrea. También se observa mejoría, aunque de menor grado, en el control de la pérdida de peso, la diabetes mellitus y los síntomas neurológicos. La mejora sintomática no siempre se relaciona con la reducción de las concentraciones hormonales y el escape del control sintomático es un fenómeno frecuente, que en ocasiones se puede solventar temporalmente con el aumento de la dosis. Además, a pesar de no estar verificado específicamente para los glucagonomas, los análogos de somatostatina han demostrado efecto antitumoral en otros TNEP^{2-6,12}.

Si los análogos de somatostatina no son efectivos en el control sintomático, se puede considerar el uso de interferón alfa (IFN-alfa) aislado o combinado con los análogos de somatostatina, aunque su efecto ha sido menos estudiado que los análogos de somatostatina. En caso de refractariedad sintomática al tratamiento con análogos de somatostatina y/o IFN-alfa, el control de la patología en pacientes con enfermedad avanzada, como en el resto de TNEP, consistiría en considerar otras terapias dirigidas a las MHs (embolización hepática, quimioembolización, crioablación, ablación por RF, microesferas marcadas o el trasplante hepático) y el tratamiento con radionúclidos, la cirugía citoreductora, la quimioterapia, la radioterapia, everólimus o sunitinib¹.

Entre otras medidas terapéuticas que deben considerarse están el soporte nutricional y la anticoagulación profiláctica. En algunos casos publicados en la literatura se ha detectado mejoría del exantema cutáneo con suplementos nutritivos, cinc oral o tópico o infusiones intravenosas intermitentes de aminoácidos y ácidos grasos, pero los resultados más consistentes se han observado con los análogos de la somatostatina.

Somatostatinoma

El somatostatinoma es un tumor derivado de las células delta pancreáticas y enteroendocrinas D que produce somatostatina.

El procesamiento postransduccional de la prosomatostatina produce la generación de dos péptidos biológicamente activos, SS-14 y SS-28, que corresponden a los aminoácidos 14 y 28 C-terminales de la prosomatostatina. SS-14 es la forma molecular predominante liberada por las células D en el estómago y el páncreas y SS-28 es la forma predominante liberada por las células enteroendocrinas D. Las acciones de la somatostatina son generalmente inhibitorias en múltiples localizaciones, principalmente en el sistema nervioso central (donde se denomina factor inhibitorio de la liberación hipotalámica de la hormona de crecimiento), el sistema gastrointestinal y el páncreas (ver **Tabla 1**).

Las primeras descripciones de somatostatinomas son de 1977. En referencia a la literatura existente se debe señalar que, en general, no se considera síndrome de un tumor funcionante aquel en el que el tumor productor de hormona no se asocia a un síndrome clínico. Pero en el caso de los somatostatinomas, no existe un acuerdo general de lo que es un somatostatinoma y si se requiere un componente funcional para su diagnóstico. En la mayoría de los somatostatinomas descritos en la literatura, el diagnóstico se basa en la tinción IHQ, sin evidencia clínica o bioquímica de la liberación excesiva de somatostatina. Debido a la presencia generalizada de esta práctica, se ha sugerido el uso del término síndrome del somatostatinoma para nombrar solo los tumores funcionantes que presenten clínica^{1,13}.

1. Epidemiología

Los somatostatinomas son tumores muy infrecuentes y su incidencia real es desconocida. Representan el 0-1 % de los TNEP⁵. Los esporádicos típicamente aparecen entre la quinta y sexta década de vida, sin diferencias en la incidencia entre sexos^{3,5,11,14}.

Aproximadamente el 55 % se localizan en páncreas y el 45 % en duodeno y yeyuno, con predilección por el área ampular y periampular^{3,5,11} y, además, presentan características diferentes según su localización. También se han descrito en localizaciones raras como el hígado, colon y recto.

Los somatostatinomas duodenales representan el segundo TNE duodenal más frecuente y en más del 50 % de los casos se asocia a la enfermedad de Von Recklinghausen o neurofibromatosis 1 (NF1). En los pacientes ya diagnosticados de NF1 se desarrolla un somatostatinoma en más del 10 % y no parece que su desarrollo influya en la menor supervivencia que presentan los pacientes afectados por este síndrome¹⁵.

En los somatostatinomas duodenales asociados a la NF1, en comparación con los esporádicos, es menos probable que exista positividad para otras hormonas en la tinción IHQ (18 % frente 43 %) ^{5,9,11}. Pero en otros aspectos presentan características similares.

- Tamaño mediano de 2,8 cm (rango 1-5 cm) ^{5,9,11}.
- Preferencia por el área periampular.
- Histología con patrón glandular y abundantes cuerpos de psammoma (49-68 %) en comparación con otros TNE en duodeno que raramente (4,8 %) los presentan ^{2,5,6,9,11,16}.
- Menor frecuencia de metástasis al diagnóstico (30 %), frente a los somatostatinomas pancreáticos. En los somatostatinomas duodenales, la localización más frecuente de metástasis son los ganglios linfáticos y en menos del 10 % en el hígado. Es importante destacar que en TNE localizados en la región periampular se ha observado correlación entre la presencia de invasión de la muscular propia con la presencia de metástasis en ganglios linfáticos y crecimiento agresivo ^{2-6,9,11,13,16}.
- Clínica: la mayoría de los casos son asintomáticos o presentan síntomas compresivos (ictericia, dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o sangrado intestinal), pero raramente (menos del 20 %) presentan el síndrome clínico funcional (el síndrome del somatostatinoma) ^{2,5,6,9,16}.

Los somatostatinomas pancreáticos tienen las siguientes características.

- Representan menos del 5 % de los TNEP.
- Presentan predilección por la cabeza del páncreas (66 %).
- Mayor frecuencia de metástasis que los duodenales: más del 70 % muestran metástasis en hígado al diagnóstico.
- Clínica secundaria a la hipersecreción (diabetes mellitus, colelitiasis, pérdida de peso, diarrea con esteatorrea y anemia) en la mayoría (90 %), pero el síndrome completo, síndrome del somatostatinoma, solo se manifiesta en aproximadamente el 10 %.
- Características histológicas indistinguibles de otros TNEP.
- Generalmente aparecen de forma esporádica, pero pueden asociarse a la MEN1, la enfermedad de Von Hippel Lindau y la NF1.
- MEN1: los somatostatinomas pancreáticos se asocian a la MEN1 en 2-7% de los casos y en la MEN1 se producen somatostatinomas en menos del 1 %. En la MEN1, los somatostatinomas también suelen localizarse en la cabeza, se ha descrito que ostentan un tamaño medio al diagnóstico de 7 cm, suelen presentar síntomas inespecíficos y raramente MHs (menos del 30%) ^{2,5,6,16}.
- NF1: en la NF1, los somatostatinomas pancreáticos son raros (16 veces menos frecuentes que los duodenales). En comparación con los casos esporádicos, presentan menor frecuencia de síntomas del síndrome clínico del somatostatinoma (1-2 % frente 66 %), menor tamaño tumoral mediano (2,8 frente 5,9 cm) y mayor presencia de cuerpos de psammoma (61 % frente 0 %) y de metástasis (30 % frente 71 %) ^{5,9,11}.

No hay suficientes datos en la literatura para aportar estimaciones sobre la supervivencia de estos tumores.

En el registro americano SEER, en el período 1973-2003, de un total de 1.310 pacientes con carcinomas de islotes pancreáticos no se registró ningún caso de somatostatinoma ⁷. Y en el registro europeo RGETNE, en el período comprendido entre 2001 y 2008, de un total de 907 tumores, solo había una paciente con somatostatinoma (0,1 %). De 113 a los que se les hizo la tinción IHQ para somatostatina, fueron positivos 21 (18,3 %) y la supervivencia fue de 9,6 años ⁸.

2. Clínica

Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal y la pérdida de peso. La hiperglucemia suele estar presente varios años antes del diagnóstico y representar retrospectivamente el primer signo (ver [Tabla 2](#)).

El síndrome del somatostatinoma consiste en la presencia de diabetes mellitus (63-90 %, por disminución de la liberación de insulina), colelitiasis (65-90 %, por el descenso de la liberación de colecistoquinina, que reduce la contractilidad de la vesícula), diarrea con esteatorrea (35-90 %, por inhibición de la secreción de bicarbonato, enzimas pancreáticas y de la absorción intestinal de lípidos), pérdida de peso, anemia e hipoclorhidria (por el descenso en la secreción de gastrina).

La tríada clásica de diabetes mellitus, colelitiasis y diarrea se observa en pocos pacientes, aproximadamente el 10 %.

Otras manifestaciones clínicas que presenta el somatostatinooma son los síntomas secundarios al efecto masa en los somatostatinoomas duodenales: dolor abdominal, ictericia, náuseas, vómitos, hemorragia, diarrea, obstrucción intestinal, pérdida de peso o la saciedad precoz postprandial. El dolor abdominal y la ictericia son los más frecuentes dentro de este grupo^{5,9,11}.

3. Diagnóstico

Debido a que sus síntomas clínicos son inespecíficos, es frecuente que los somatostatinoomas se diagnostiquen de forma incidental durante la realización de una gastroscopia (habitualmente en sujetos asintomáticos o con dispepsia), en una prueba de imagen en el curso de la evaluación de un paciente con dolor abdominal, ictericia y/o pérdida de peso o en el estudio histológico poscirugía^{1,13}.

El diagnóstico se confirma por la presencia de concentraciones séricas de somatostatina en ayunas por encima de los 160 pg/mL. Se debe tener en cuenta que también se puede encontrar elevación de las concentraciones de somatostatina en otros trastornos endocrinos como el carcinoma medular de tiroides, los feocromocitomas o los carcinomas microcíticos de pulmón.

A pesar de que no se utiliza en la práctica clínica habitual, se ha observado que la inyección de tolbutamida, calcio y/o pentagastrina es capaz de estimular la secreción de somatostatina en pacientes con somatostatinooma y las concentraciones séricas de somatostatina basales normales en comparación con controles normales^{5,14}.

Se puede encontrar cosecreción de insulina, calcitonina, gastrina, VIP, ACTH, prostaglandinas, sustancia P y glucagón.

Se recomienda la determinación de la concentración de CgA para utilizarse junto a otros parámetros en el seguimiento clínico^{1,13}. Asimismo, se recomienda la tinción IHQ de CgA y la sinaptofisina, junto a la de somatostatina^{1,13}.

4. Diagnóstico de localización

En general, la TC multicorte trifase (o la RM) abdominal, en combinación con la gammagrafía de receptores de somatostatina, deberían ser el procedimiento inicial de elección^{1,13}.

La mayoría de somatostatinoomas pancreáticos son grandes y, por lo tanto, fácilmente visualizados con los estudios de imagen convencionales (ecografía, TC, RM). Por otro lado, los somatostatinoomas duodenales, que presentan generalmente menor tamaño, pueden no ser detectados por las técnicas de imagen convencionales y suele ser necesario realizar otros estudios como la gastroscopia y la EE^{1,13}.

A pesar de haberse descrito que los somatostatinoomas podrían expresar menor proporción de SSTR frente a otros TNE y que la gammagrafía de receptores de somatostatina no es sensible para detectar tumores menores a 1,5 cm, se considera una técnica útil precirugía, ya que es la modalidad más sensible para la detección de metástasis en ganglios linfáticos^{1,2,4-6,11,13} y en un estudio de Oberg *et al.* el 100 % de los somatostatinoomas expresaban SSTR 5^{4,6}.

La EE con PAAF es el método más sensible para diagnosticar los no visualizados en las técnicas de imagen convencionales. Además, ayuda a confirmar el diagnóstico mediante el estudio de la anatomía patológica y evaluar el grado de extensión local en los que han podido ser visualizados^{1,2,6,13}.

En los pacientes con enfermedad avanzada, especialmente los que tienen MHs, se recomienda realizar una gammagrafía de receptores de somatostatina, una gammagrafía ósea y una RM de la columna vertebral para buscar metástasis óseas, ya que su detección puede cambiar el manejo terapéutico.

5. Tratamiento

Se considera la cirugía como tratamiento de elección y que debería realizarse a menos que existan metástasis o afecciones médicas que limiten marcadamente la esperanza de vida o aumenten el riesgo quirúrgico.

Se han publicado resecciones satisfactorias por endoscopia de tumores pequeños duodenales (menores de 1 cm) y pancreáticos (menores de 2 cm). Sin embargo, si el somatostatinooma está localizado en la región periampular suele ser necesario realizar la resección local (enucleación, Whipple o pancreatectomía distal), junto a linfadenectomía mediante laparotomía. Dado que la mayoría de somatostatinoomas se encuentran en la zona periampular o en la cabeza del páncreas, la duodenopancreatectomía con conservación del píloro es la resección más común⁵.

En los somatostatinomas con MHs se debe considerar la resección quirúrgica y/o la terapia ablativa, con los mismos parámetros comentados en el glucagonoma.

Para el control sintomático, la ENETS recomienda tener en cuenta el tratamiento con quimioterapia con cisplatino y etopósido para los de grado 3 de la clasificación de la World Health Organization (WHO) para tumores duodenales/yeunales y con análogos de somatostatina o radionúclidos para los de grado 1. Los análogos de somatostatina son de elección para los tumores grado 1 y representan el tratamiento de primera línea en pacientes sintomáticos con tumor no resecable, aunque parece que, en comparación con otros tumores funcionantes, podrían ser menos efectivos en el control sintomático.

En un estudio con tres pacientes con somatostatinomas (dos de origen pancreático y uno duodenal), el tratamiento con octreótide 500 mcg/día mejoró la diarrea en dos pacientes y la diabetes y la pérdida de peso en uno tras seis meses de tratamiento, manteniéndose la respuesta durante al menos un año de evaluación. Igualmente, las concentraciones de somatostatina plasmática descendieron entre un 40 y un 80 % en los tres pacientes^{1,11,13,14}.

El tratamiento en los casos de refractariedad sintomática a los análogos de somatostatina y en los casos avanzados no difiere de la comentada en los glucagonomas.

Entre otras medidas terapéuticas que deben considerarse están el soporte nutricional, el tratamiento de la hiperglucemia y el uso de inhibidores de la bomba de protones (para tratar el posible rebote en la secreción ácida gástrica) y de octreótide antes y después de la cirugía (para evitar la sobrecarga de líquidos por desplazamiento del líquido de la luz intestinal) tras extirpar el tumor.

VIPoma

La secreción excesiva de VIP produce un síndrome denominado VIPoma, de Verner-Morrison, WDHHA (Watery Diarrhea (diarrea acuosa), hipopotasemia, hipoclorhidria y acidosis o cólera pancreática, debido a que la severidad de la diarrea que produce recuerda a la diarrea por la enterotoxina de *Vibrio cholerae*.

El VIP es un polipéptido de 28 aminoácidos que se expresa ampliamente en el sistema nervioso central y periférico. Es uno de los miembros de la superfamilia de péptidos neurotransmisores neuromoduladores del sistema nervioso entérico, junto al péptido hipofisario activador adenilato ciclasa (PACAP), el péptido histidina isoleucina (PHI) y el péptido histidina metionina (PHM).

Entre las funciones descritas del VIP se encuentran la inducción de la relajación del músculo liso, vascular y no vascular, del esfínter esofágico inferior, el esfínter de Oddi y el esfínter anal; la regulación de la relajación intestinal, la vasodilatación refleja del intestino delgado y la secreción de insulina y glucagón; la inhibición de la secreción de ácido gástrico y la estimulación de la secreción de enzimas pancreáticas, sodio, cloruro y potasio intestinal, y la secreción biliar de agua y bicarbonato (ver [Tabla 1](#)).

La primera descripción de una paciente con diarrea acuosa e hipopotasemia en relación a un tumor de los islotes pancreáticos la hizo Priest WM y Alexander MK en 1957. Dos casos más fueron descritos por Verner JV y Morrison AB en 1958, pero no fue hasta 1973 que Bloom SR reportó la asociación del síndrome con la presencia de concentraciones elevadas de VIP en sangre y en el tumor. En 1983, Kane MG logró reproducir el síndrome mediante la infusión de VIP porcino a 5 sujetos sanos (17).

1. Epidemiología y características tumorales

Los glucagonomas son tumores muy raros. Representan el 2-4 % del total de TNEP. Dos estudios han publicado una incidencia de 0,1-0,6/106 habitantes/año^{1,5,18}.

La mayoría son esporádicos y típicamente aparecen en adultos entre los 30 y 50 años y en niños, entre 2 y 4 años, sin diferencias en la incidencia entre géneros, aunque algunas series sugieren un leve predominio en mujeres^{1,18}.

En adultos, la mayoría (90 %) se localizan en páncreas, con predilección por la cola (75 %). El otro 10 % en tejido neural, adrenal o en ganglios simpáticos. También se han observado casos en colon, bronquio e hígado. En niños, es más frecuente que se localicen en suprarrenales y en ganglios simpáticos (ganglioneuromas y ganglioblastomas)^{1,2,18,19}.

Habitualmente se presentan solitarios y es frecuente, a pesar de tratarse de tumores de crecimiento lento, que en el momento del diagnóstico sean grandes (mayores a 3 cm de diámetro), con un diámetro medio de 4-6 cm según la revisión^{17,20}, y presenten metástasis más del 50 % (50-80 %) en el momento del diagnóstico. La localización más frecuente de las metástasis es el hígado y los ganglios linfáticos regionales, seguidos del pulmón, el mediastino, el estómago y el riñón^{17,18}.

En una serie de 241 pacientes con VIPoma revisados de la literatura internacional (179 de localización intrapancreática, 48 con tumores neurogénicos extrapancreáticos como ganglioneuroblastomas, ganglioneuromas y neuroblastomas, y 14 con VIPomas extrapancreáticos de origen no neurogénico), se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los pancreáticos y extrapancreáticos neurogénicos en la asociación a síndrome (84,4 frente 95,8 %), tamaño mayor de 2 cm (79,1 frente 100 %), presencia al diagnóstico de metástasis (56,4 frente 29,2 %) y tasa de resección del tumor primario (68,7 frente 87,5 %), respectivamente. La supervivencia a los 5 años de 89 pacientes con VIPoma pancreático fue del 68,5 % y se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a los 5 años según la presencia (n=43) o no (n=46) al diagnóstico de metástasis: 59,6 % frente 94,4 %, respectivamente²¹.

La supervivencia media de una serie de 18 pacientes de la clínica Mayo fue de 3,6 años, siendo de 15 años la más larga que observaron¹⁷.

En el registro americano SEER, en el período 1973-2003, de un total de 1.310 pacientes con carcinomas de los islotes pancreáticos se registraron 16 (1 %), 64 % de los cuales estaban localizados en la cola del páncreas y 47 % presentaban metástasis al diagnóstico⁷.

En el registro europeo RGETNE, en el período 2001-2008, de un total de 907 pacientes se registraron 7 (0,8 %), 4 en mujeres y 3 en hombres. En el estudio se detectó elevación de las concentraciones sanguíneas de VIP en 16 (29,6 %) de los 54 pacientes testados. Se evaluó el grado de extensión y supervivencia en 6 de los 7 pacientes. En el momento del diagnóstico presentaban estadio localizado 1 (14,3 %), extensión regional ninguno y metástasis a distancia 5 (71,4 %). La supervivencia a los 5 años fue del 75 % (32,5-100 % de intervalo de confianza del 95 % con $p < 0,001$)⁸.

2. Asociación a síndromes familiares

Entre el 6 y el 11 % de los casos se asocian a la MEN1^{1,18}. Y a la inversa, menos del 5 % de los pacientes con la MEN1 presentan VIPoma^{1,2,6}, ya que la causa más frecuente de diarrea en la MEN1 es el gastrinoma. La presencia de MHs al diagnóstico es menor que en los esporádicos, 0-33 %⁵.

Además, en pacientes MEN1, los VIPomas, junto a los glucagonomas y somatostatinoomas, presentan mayor frecuencia de metástasis y un pronóstico peor que los gastrinomas e insulinoomas, pero similar a los TNEP no funcionantes²⁰.

3. Clínica

Diarrea (90-100 %): se caracteriza por ser líquida (acuosa), color té, de frecuencia intermitente, volumen cuantioso (mayor a 700 ml/día en el 100 %, mayor de 3.000 ml/día en 70-80 % y puede llegar a exceder los 7-8 l/día) y con las características propias de las diarreas secretoras (persistencia a pesar de 48-72h de ayuno, alta concentración de sodio, potasio, bicarbonato, cloruro y agua, y un bajo GAP osmótico (< 50 mOsm/kg) de las heces. En referencia a las medidas terapéuticas, suele ser refractaria al tratamiento habitual de la diarrea (loperamida, opiáceos) y presentar una respuesta rápida a los análogos de somatostatina. El dolor abdominal (35-60 %) suele ser leve o ausente. Es importante descartar otras causas de diarrea secretora crónica, como el abuso de laxantes, la enteritis causada por *Escherichia coli* enterotóxica o *Vibrio cholerae*, la colitis colagénica o linfocítica, la diarrea congénita, la enteropatía de sales biliares, el adenoma vellosos rectal, la malabsorción de sales biliares secundaria a una resección ileal, un gastrinoma o un tumor carcinoide.

Signos y síntomas derivados de la hipopotasemia (70-100 %): la acidosis metabólica y la deshidratación (45-95 %) como letargia, náuseas, vómitos, debilidad muscular y calambres musculares. La hipopotasemia es secundaria a las pérdidas intestinales y la secreción compensatoria de aldosterona a la hipovolemia. La acidosis es secundaria a la combinación de presencia de deshidratación, hipotensión e insuficiencia renal. También puede encontrarse hipofosfatemia e hipomagnesemia.

Hipotensión. Puede ser secundaria a la deshidratación y/o a los efectos vasodilatadores del VIP y otros péptidos cosecretados.

Hipo/aclorhidria (35-76 %). Los estudios de la secreción gástrica pueden demostrar hipo/aclorhidria basal, aunque la respuesta a la pentagastrina suele ser adecuada.

Hiperglucemia (20-50 %). Puede ser debida a la alteración en la sensibilidad de insulina, a la hipopotasemia y al aumento de la glucogenólisis hepática.

Hipercalcemia (25-50 %). Puede ser secundaria a un hiperparatiroidismo como parte de la MEN1, a la hiperalbunemia secundaria a la deshidratación (con un calcio total aumentado, pero un calcio iónico normal) o al aumento de la resorción ósea secundario al VIP u otros péptidos producidos por el tumor (PTHrp).

Episodios de flushing de cabeza y tronco en forma de eritema parcheado (15-30 %). Habitualmente son simultáneos a los brotes de diarrea y son originados por el efecto vasodilatador del VIP^{1,2,6} (ver Tabla 2).

4. Diagnóstico

El diagnóstico puede retrasarse debido a la intermitencia de la presentación de sus síntomas y a que los valores de VIP pueden ser normales al inicio o entre los brotes de diarrea. Por lo general, el diagnóstico se suele confirmar en presencia de una diarrea secretora de gran volumen recurrente y grave, con la demostración de concentraciones plasmáticas elevadas de VIP en ayunas (> 100 pg/mL, generalmente > 900 pg/mL).

Alrededor del 30 % presentan cosecreción de otras sustancias: prostaglandinas (prostaglandina E2), péptido histidina metionina, serotonina, PP, calcitonina, gastrina, péptido inhibitorio gástrico, glucagón, insulina, GRH, somatostatina y/o neurotensina¹⁷.

Cuando las concentraciones de VIP son normales, debería determinarse la gastrina, la sustancia P, la calcitonina, la somatostatina y el ácido 5-hidroxi indolacético urinario para excluir otros tumores que originan diarrea.

5. Anatomía patológica

Muestra características similares a otros TNEP con tinción IHQ positiva para VIP y CgA.

6. Estudios de imagen

Como sucede en el caso de los glucagonomas y somatostatinomas pancreáticos, dado que la mayoría son de diámetro mayor a 3 cm en el momento del diagnóstico, son fácilmente localizados con los estudios de imagen habituales: TC y RM. Si no son localizados se puede realizar una EE o una gammagrafía con análogos de somatostatina. En un estudio de Oberg *et al.* el 100 % de los VIPomas expresaban SSTR 1-5^{4,6}. Dadas las diferencias en el tejido de origen según la edad, en adultos se debería dirigir la búsqueda en primer lugar al páncreas y en niños y en aquellos adultos en los que no se haya localizado en esta zona, en las glándulas adrenales y las cadenas simpáticas. Si igualmente no se encuentra, se han descrito dos opciones: el seguimiento frente a la pancreatectomía distal del 80 %.

7. Tratamiento

Es de gran importancia el soporte y reposición hidroelectrolítica de forma intensiva con una monitorización meticulosa de los electrolitos y el equilibrio ácido-base antes de iniciar cualquier tratamiento, con intención curativa o paliativa.

El tratamiento de elección es la cirugía con escisión del tumor y linfadenectomía peripancreática o duodenopancreatectomía con disección de ganglios peripancreáticos. Dada la alta frecuencia de metástasis, rara vez es curativa.

Los análogos de somatostatina son el tratamiento de elección para el control de la diarrea previo a la cirugía y en aquellos pacientes sintomáticos en los que la resección quirúrgica no ha sido curativa. Disminuyen las concentraciones circulantes de VIP más del 50 % en el 60-80 % de los pacientes e inhiben directamente la secreción intestinal de agua y electrolitos. Producen una mejoría significativa de los síntomas en 80-90 % de los pacientes, aunque es frecuente que presenten taquifilaxia y requieran aumentos de dosis. La respuesta de la diarrea suele ser espectacular en menos de 24 horas en el 70-80 % de los pacientes. Sin embargo, como sucede con los glucagonomas, la mejoría bioquímica no siempre se correlaciona con la mejoría clínica.

Aquellos casos sintomáticos refractarios a los análogos de somatostatina, pueden responder a la combinación con IFN-alfa, aunque han sido menos estudiados que los análogos de somatostatina y no se ha demostrado que la combinación sea superior en referencia al control sintomático, la respuesta antitumoral o la supervivencia a los tratamientos aislados. También en casos refractarios pueden utilizarse glucocorticoides, que inhiben la secreción de VIP y aumentan la absorción intestinal de sodio.

El tratamiento en los casos de refractariedad sintomática, a pesar de las medidas comentadas y en los casos avanzados, no difiere de la comentada en los glucagonomas.

Como sucede con los somatostatinomas, debe considerarse el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (para tratar el posible rebote en la secreción ácida gástrica) y de octreótide antes y después de la cirugía (para evitar la sobrecarga de líquidos por desplazamiento del líquido de la luz intestinal) tras extirpar el tumor^{1,2,4,21,23}.

Tabla 1

Acciones del glucagón, la somatostatina y del VIP

	ORIGEN	FUNCIÓN
Glucagón	Células de los islotes pancreáticos A	<ul style="list-style-type: none"> - Mecanismo contrarregulador ante hipoglucemia - Aumenta la gluconeogénesis, glucogenólisis y el flujo proteínas-lípidos en el hígado y la periferia. - Relajación del músculo liso gastrointestinal.
Somatostatina	Sistema nervioso central, células enteroendocrinas D (en estómago, duodeno, intestino delgado y colon) y en las células pancreáticas D.	<ul style="list-style-type: none"> - Regula el metabolismo del péptido amiloide beta, un agente patogénico primario de la enfermedad de Alzheimer. - Inhibe la secreción de la hormona del crecimiento y la tirotropina en la hipófisis. - Inhibe la secreción de las hormonas de los islotes, en el páncreas endocrino, incluyendo de insulina, glucagón y polipéptido pancreático. - Inhibe la secreción de la gastrina, secretina, péptido intestinal vasoactivo, colecistoquinina, péptido tipo glucagón 1 y 2. - Inhibe la secreción exocrina pancreática. - Actúa de forma paracrina sobre las células G, las células del tipo enterocromafines ECL y las células parietales para inhibir la secreción de ácido gástrico. - Reduce el flujo sanguíneo esplácnico, la motilidad intestinal y la absorción de hidratos de carbono, aumentando la absorción de agua y electrolitos.
Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)	Sistema nervioso central y periférico	<ul style="list-style-type: none"> - Inducción de la relajación del músculo liso, vascular y no vascular. - Inducción de la relajación del esfínter esofágico inferior, el esfínter de Oddi y el esfínter anal. - Regulación de la relajación asociada a la contracción intestinal. - Regulación de la vasodilatación refleja del intestino delgado. - Regulación de la secreción de insulina y glucagón. - Inhibición de la secreción de ácido gástrico. - Estímulo para la secreción de enzimas pancreáticas, sodio, cloruro y potasio intestinal, y la secreción biliar de agua y bicarbonato

Tabla 2

Presentación clínica de los glucagonomas, somatostatonomas y VIPomas

	CLÍNICA
Glucagonoma	Eritema necrolítico migratorio. Glositis y queilitis angular. Estomatitis, blefaritis, vulvovaginitis y uretritis. Adelgazamiento capilar y alopecia. Distrofia ungüeal. Pérdida de peso. Hiperglucemia. Hipoaminoacidemia. Hipoaminoalbuminemia. Déficit de cinc. Anemia normocítica y normocrómica. Síntomas gastrointestinales: Diarrea, dolor abdominal, anorexia y estreñimiento. Trombosis venosa y fenómenos tromboembólicos. Síntomas neuropsiquiátricos: depresión, psicosis, ataxia, demencia, atrofia óptica y debilidad muscular proximal.
Somatostatinooma	Diabetes mellitus. Colelitiasis. Diarrea con esteatorrea. Otras manifestaciones pueden ser: pérdida de peso, anemia, hipoclorhidria, dolor abdominal, ictericia, náuseas y vómitos, hemorragia, diarrea, obstrucción intestinal y la saciedad precoz postprandial.
VIPoma	Diarrea líquida (acuosa), color té, intermitente y cuantiosa. Dolor abdominal leve o ausente. Hipopotasemia. Hipofosfatemia. Hipomagnesemia. Hipo/aclorhidria. Acidosis metabólica. Deshidratación. Hipotensión. Hiperglucemia. Hipercalcemia. Episodios de flushing de cabeza y tronco.

Bibliografía

- Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, *et al.* Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 98-119.
- Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135: 1469-92.
- Appetecchia M, Baldelli R. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, current aspects and new perspectives. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29:19.
- Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, *et al.* UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61: 6-32.
- Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, *et al.* Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer*. 2008; 113(7 Suppl): 1807-43.
- Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, *et al.* North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010; 39: 735-52.
- Yao JC, Eisner MP, Leary C, *et al.* Population-based study of islet cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3492-500.
- 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: 1794-803.
- Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 439-49.

10. Williamson JM, Thorn CC, Spalding D, *et al.* Pancreatic and peripancreatic somatostatinomas. *Ann R Coll Surg Engl* 2011; 93: 356-60.
11. Reidy-Lagunes DL, Gollub MJ, Saltz LB. Addition of octreotide functional imaging to cross-sectional computed tomography or magnetic resonance imaging for the detection of neuroendocrine tumors: added value or an anachronism? *J Clin Oncol* 2011; 29: e74.
12. Kulke MH, Bendell J, Kvols L, *et al.* Evolving diagnostic and treatment strategies for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hematol Oncol* 2011; 4: 29.
13. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, *et al.* Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 74-87.
14. Angeletti S, Corleto VD, Schillaci O, *et al.* Use of the somatostatin analogue octreotide to localise and manage somatostatin-producing tumours. *Gut* 1998; 42: 792-4.
15. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1110-8.
16. Agaimy A, Vassos N, Croner RS. Gastrointestinal manifestations of neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease): clinicopathological spectrum with pathogenetic considerations. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5: 852-62.
17. Ghaferi AA, Chojnacki KA, Long WD, *et al.* Pancreatic VIPomas: subject review and one institutional experience. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 382-93.
18. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, *et al.* Pancreatic endocrine neoplasms: Epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 409-27.
19. Murphy MS, Sibal A, Mann JR. Persistent diarrhoea and occult VIPomas in children. *BMJ* 2000; 320: 1524-6.
20. Lévy-Bohbot N, Merle C, Goudet P, *et al.* Groupe des Tumeurs Endocrines. Prevalence, characteristics and prognosis of MEN 1-associated glucagonomas, VIPomas, and somatostatinomas: study from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) registry. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 1075-81.
21. Soga J, Yakuwa Y. VIPoma/diarrheogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 1998; 17: 389-400.
22. Nikou GC, Toubanakis C, Nikolaou P, *et al.* VIPomas: an update in diagnosis and management in a series of 11 patients. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1259-65.
23. Guía práctica de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de tumores neuroendocrinos. Versión 1. Abril 2010. Sociedad española de Oncología Médica (SEOM), Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE) y Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN).

3.9

Tumores neuroendocrinos (TNE) de origen desconocido

Dra. Paula Jiménez Fonseca, Dr. Carlos Álvarez, Dra. Quionia Pérez, Dr. José María Vieitez

Introducción

El cáncer metastásico de origen desconocido se define como aquella neoplasia que se presenta en forma de metástasis y en la que, tras un estudio diagnóstico, no es posible identificar el tumor primario. Su tasa de incidencia es del 3 %-9 % y su pronóstico contempla una mediana de supervivencia inferior a 8 meses. Las posibilidades terapéuticas son reducidas; sin embargo, existen subgrupos de pacientes con mejor pronóstico debido a sus características demográficas o a la localización o tipo histológico de la enfermedad que presentan. Entre ellos destacan los pacientes con carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados, la mayoría de los cuales tiene características de tumor carcinoide. Este subgrupo es el objeto del presente texto.

Los tumores neuroendocrinos (TNE) pueden derivar de la cresta neural (ganglioneuroma, neuroblastoma, paraganglioma), de glándulas endocrinas (adenoma de hipófisis, feocromocitoma), de islotes (medular de tiroides, Merkel cutáneo, páncreas) o de células del sistema endocrino difuso (SED). Estos se encuentran dispersos, por orden de frecuencia, en el sistema gastrointestinal, broncopulmonar, timo, sistema urogenital, área otorrinolaríngea y el resto de órganos. Igualmente dan lugar a los tumores carcinoideos (TC) cuando estos están bien diferenciados.

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP) y los del SED gastrointestinales están definidos en la bibliografía como tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP) y son los más frecuentes. El cuadro clínico con el que se presentan puede corresponder a un tumor primario difícil de detectar por técnicas convencionales y, con frecuencia, debutan con metástasis hepáticas de origen desconocido. Sin embargo, cuentan con una serie de características comunes que facilitan el diagnóstico de origen neuroendocrino gastrointestinal o pancreático.⁹⁷ Poseen una anatomía patológica similar y suelen estar bien diferenciados. Pueden secretar determinadas aminas biógenas y péptidos vasoactivos al torrente sanguíneo, además de causar síntomas específicos, en cuyo caso se consideran funcionantes. Más del 80 % de los TEGEP expresan receptores de somatostatina, lo que puede utilizarse con fines diagnósticos, gammagrafía con octreótido (OctreoScan), o terapéuticos, análogos de la somatostatina (ASS). Son tumores muy vascularizados, lo que también tiene implicaciones terapéuticas y en el diagnóstico por la imagen. Pueden aparecer agregados en síndromes familiares, entre los que destaca el síndrome genético de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1), de herencia autosómica dominante y con potencial afectación de múltiples órganos como las glándulas paratiroides, hipófisis, páncreas y, más raramente, las glándulas adrenales.

Su manejo terapéutico es complejo y multidisciplinar y está basado en niveles de evidencia bajos.

Epidemiología

El porcentaje de TNE que debutan como primarios desconocidos se sitúa en torno al 13 %.

Un análisis de la Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database publicado por Tsikitis y col. en 2012, recoge datos epidemiológicos de 19669 nuevos casos de TNE diagnosticados entre 1973 y 2008. Estos datos nos pueden orientar en la búsqueda del tumor primario. Así, es importante tener en cuenta que los TNE de intestino delgado y colon no solo son los que más se diagnostican en estadio avanzado sino también aquellos cuya incidencia más se ha incrementado en los últimos años.

Por otra parte, en pacientes jóvenes son más frecuentes los cánceres localizados en apéndice o recto, mientras que en ancianos el primario suele estar situado en intestino delgado, colon o estómago.

En relación con el sexo, el TNE de apéndice, colon y estómago es más frecuente en mujeres y el resto presenta la misma incidencia en ambos sexos¹.

Anatomía patológica para confirmación histológica de origen neuroendocrino

Los tumores de primario desconocido suelen ser adenocarcinomas hasta en un 85 % de casos y en la actualidad, la mejora de los estudios histopatológicos, ha llevado a diagnosticar como TNE hasta el 1 %, y otro 5 % corresponde a carcinomas epidermoides.

El diagnóstico de tumor neuroendocrino de primario desconocido suele basarse en la confirmación, mediante un estudio inmunohistoquímico, de positividad para marcadores característicos de este tipo de tumores, cromogranina A (CgA) y sinaptofisina, en lesiones metastásicas localizadas fundamentalmente en hígado. Independientemente de que el tumor sea funcionante, es decir, que produzca clínica asociada con la hipersecreción de una hormona o no, las metástasis de TNEP pueden mostrar positividad para serotonina, insulina, glucagón, PP, somatostatina en proporciones variables.

El grado de diferenciación de los tumores neuroendocrinos distingue cuatro grupos en la clasificación de la OMS: tumores bien diferenciados, de comportamiento benigno o incierto y carcinoma endocrino bien diferenciado y carcinoma endocrino mal diferenciado. La mayoría de los TEGEP pertenecen al grupo de tumores bien diferenciados, presentan un índice mitótico y proliferativo bajo, información que tiene repercusión en el pronóstico y tratamiento. Todos ellos expresan marcadores generales neuroendocrinos como la cromogranina A (CgA), sinaptofisina, enolasa neuronal específica, CAM 5.2 o PGP 9.5. La intensidad y la extensión de esta expresión corren paralelas al grado de diferenciación.

Los TNE se han clasificado tradicionalmente según su origen anatómico embrionario.

- Intestino anterior: estómago, duodeno, páncreas, pulmón y timo.
- Intestino medio: yeyuno, íleon, apéndice y colon ascendente.
- Intestino posterior: colon transversal, descendente y recto.

Las características patológicas suelen ser comunes a los de un mismo origen. Así, el contenido en serotonina es alto en los de intestino medio, bajo en los de intestino anterior y nulo en los de intestino posterior, lo que puede ayudar a orientar el diagnóstico.

Los tumores de origen pancreático pueden expresar marcadores generales como glucagón, enteroglucagón y polipéptido pancreático (PP) y otros más específicos, como insulina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), gastrina, etc.

La obtención y procesamiento de la muestra debe realizarse de acuerdo a protocolos estandarizados con el fin de aumentar la precisión del diagnóstico.

Presentación clínica, historia natural y pronóstico

Los TEGEP pueden presentarse con síntomas específicos o con cuadros clínico-radiológicos que resultan abigarrados y de difícil diagnóstico.

La localización anatómica del tumor primario influye en su presentación clínica y también en su potencial invasivo y pronóstico, dado que no todos los TNE tienen la misma capacidad de metastatizar (ver [Tabla 1](#))².

Yao y col., en un análisis multivariante de 35.825 casos de TNE bien y moderadamente diferenciados de Estados Unidos, encontró que la localización del tumor primario era uno de los factores pronósticos, así como también, en relación con el tumor influye el estadio y el grado histológico, y en función del paciente, el sexo, la raza, la edad y el año de diagnóstico. De ellos, el grado histológico resultó el más determinante de la supervivencia³.

Dado que los TC localizados en yeyuno/íleon son los más frecuentes (41,8 %), seguidos por los pulmonares (28 %), y que a su vez estos son los que con mayor frecuencia se presentan con metástasis (70 %), son los primeros a

descartar en caso de TNE de origen desconocido. La dificultad para identificar el tumor primario está en relación con el pequeño tamaño que puede tener en el íleon, lo que hace que no dé síntomas locales ni se detecte por técnicas de imagen convencionales. Se trata de los TC que, con mayor frecuencia, 15 %, pueden producir el síndrome carcinoide típico y este porcentaje llega hasta el 50 % cuando existen metástasis hepáticas. Por ello, ante un cuadro clínico con diarrea, flushing, molestias abdominales, etc., causado por la secreción de serotonina, taquicinas, bradicininas y prostaglandinas debemos buscar el primario en intestino medio, comenzando la búsqueda en el íleon y apéndice.

Estos cánceres, a pesar de presentar metástasis en el momento del diagnóstico, cuentan con índices de supervivencia a 5 años (SV 5a) que alcanzan el 55 % y, por ello, es muy importante hacer el diagnóstico diferencial con otros carcinomas de primario desconocido que, en general, tienen índices de supervivencia a 1 año que no alcanzan el 50 % (ver Tabla 1).

Los TC de recto son los segundos más frecuentes del tracto gastrointestinal, suelen ser pequeños (<1 cm), diagnosticados por colonoscopia, y no acostumbran a presentar secreción endocrina evidente.

Los tumores carcinoides en el resto del colon son infrecuentes, pero presentan un comportamiento mucho más agresivo y no suelen ser funcionantes.

Los tumores carcinoides gástricos y los apendiculares representan el 15 % de los TC97, 98 y no suelen presentarse con metástasis al diagnóstico.

Los TC pancreáticos son anecdóticos y manifiestan un problema de diagnóstico diferencial con los TNEP no funcionantes. Estos últimos presentan habitualmente un comportamiento potencialmente invasivo, con tendencia a desarrollar metástasis a distancia, más frecuentemente ganglionares y hepáticas, aunque con un volumen tumoral primario suficiente como para ser detectado por técnicas de imagen convencionales. Los TNEP no funcionantes corresponden a más del 50 % del total de los TNEP y pueden secretar péptidos hormonales silentes como el polipéptido P (PP) o neurotensina, o bien otros péptidos funcionantes, pero a niveles subclínicos.

Los TNEP funcionantes, a excepción de los insulinomas, que en menos del 10 % de los casos son malignos, exhiben un comportamiento similar a los no funcionantes. Sin embargo, el tumor primario suele tener un menor tamaño y en algunos casos podrían pasar desapercibidos y, por lo tanto, formar parte del síndrome de metástasis hepáticas de origen desconocido. Pueden ser productores de hormonas peptídicas pancreáticas, dando lugar a síndromes funcionantes más o menos específicos, según el predominio de una o varias hormonas, como se comentará en el siguiente apartado.

Otros TNEP extremadamente raros presentan producción hormonal ectópica como corticotropina (ACTH), hormona liberadora de corticotropina (CRH), hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) o proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrp).

Protocolo diagnóstico

A la hora de establecer una secuencia de estudios diagnósticos en el caso de TNE, y más cuando se desconoce el origen primario, es fundamental tener presente la importancia de que los hospitales que manejen a estos pacientes cuenten con un mínimo necesario de estudios específicos:

- Técnicas inmunohistoquímicas, CgA y sinaptofisina.
- Marcadores séricos, CgA y en orina, índoles.
- Estudios de imagen, gammagrafía con octreotide y ecoendoscopia.

La falta de alguno de ellos puede dificultar tanto la aproximación histológica como la localización del primario, la orientación terapéutica y el seguimiento de la respuesta.

Esto es especialmente importante en TNE, en los que el abordaje y pronóstico difieren sustancialmente respecto a otros cánceres. Así, un error diagnóstico puede tener unas consecuencias especialmente negativas para la evolución del paciente.

El siguiente aspecto que es necesario considerar es la importancia de que el hospital cuente con un equipo multidisciplinar establecido en el que se incluyan, al menos, médicos oncólogos, endocrinos, patólogos, cirujanos, radiólogos y especialistas en Medicina Nuclear subespecializados en estos tumores. Asimismo, sería conveniente que hubiese un profesional coordinador que actuase como nexo de unión con los otros especialistas dado que el patólogo, radiólogo y posteriormente el cirujano, con toda la información clínica, de estudios analíticos y del resto de pruebas, podría hacer un diagnóstico más preciso y un tratamiento más adecuado. Más aún, la experiencia en el manejo de estos tumores por parte de los distintos especialistas implicados, junto con el conocimiento del resultado de todas las pruebas, aumenta considerablemente las posibilidades de localizar el primario.

La primera orientación diagnóstica de TNE debe dárnosla la anamnesis y exploración, puesto que incluso en un tumor funcionante es frecuente que se tarde en sospechar el diagnóstico. De la misma manera, en la historia se deben recoger los antecedentes familiares de cáncer e interrogar sobre síntomas característicos como alteración del hábito intestinal, dolor abdominal, rubor facial, taquicardia y diarrea. En la exploración se pueden detectar, en casos de síndrome carcinoide, lesiones cutáneas, flushing, soplo pansistólico en foco tricuspídeo, que aumenta con la inspiración por insuficiencia tricuspídea, alteraciones del ritmo cardiaco. También se pueden palpar implantes peritoneales o hepatomegalia. Sin embargo, son infrecuentes otro tipo de hallazgos.

Ante el cuadro clínico de metástasis de origen desconocido, es de vital importancia el análisis histológico con material de la máxima calidad, siendo preferible la biopsia, dado que el diagnóstico realizado mediante una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) puede conducir a error por el escaso material obtenido. Los marcadores inmunohistoquímicos sinaptofisina, CgA y CD56 (NCAM) pueden llevar a la confirmación de un tumor neuroendocrino. Éste último es el menos específico y se utiliza menos que los otros dos. Para aproximar la localización del primario se dispone de TTF-1, que orienta a pulmón; CDX2, que orienta a intestino o páncreas e IsL1, que orienta a páncreas, pero su sensibilidad es baja⁴.

El estudio e informe anatomopatológico debe proporcionar sistemáticamente información sobre:

- La morfología y el grado.
- Inmunohistoquímica de marcadores neuroendocrinos generales y específicos y, si no se localiza el tumor primario, se debe considerar la realización de un estudio hormonal más amplio.
- Factores pronósticos como la invasividad, necrosis, índice mitótico e índice proliferativo Ki67.

En todo cáncer de primario desconocido, la planificación de las exploraciones complementarias debe ir dirigida a detectar aquellos tumores primarios que, aun en fases avanzadas, se pueden beneficiar de un tratamiento específico. Éste es el caso de los tumores neuroendocrinos.

Durante décadas se han elaborado diferentes protocolos diagnósticos que incluían una gran cantidad de pruebas que, con el tiempo, han demostrado una baja rentabilidad. Así, el consenso para el abordaje diagnóstico de pacientes con neoplasia de origen desconocido es el de realizar un estudio básico que incluya.

- Exploración física con especial atención a la visualización de la piel, palpación de cadenas ganglionares y tacto rectal.
- Analítica estándar con marcadores tumorales: PSA en varones, CA 12.5, CA 15.3, AFP, BHCG.
- Radiografía de tórax.
- Tomografía axial computerizada (TAC) abdominopélvica.
- Mamografía en mujeres.

Éstas son las exploraciones que han demostrado un grado de eficacia diagnóstica suficiente en la identificación del tumor primario susceptible de tratamiento específico.

Otros estudios, por ejemplo los endoscópicos, quedarían reservados para pacientes con síntomas o signos sugestivos, tales como alteración del hábito intestinal, dolor abdominal, anemia ferropénica, melenas o rectorragia.

En el caso de que el estudio patológico nos confirme que estamos ante metástasis de TNE, los estudios básicos serían:

- Exploración física.
- Analítica estándar: glucosa, iones, pruebas de función hepática y renal y hemograma con hemoglobina.

- Analítica específica: marcador tumoral sérico CgA e índoles, ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), en orina de 24 horas.
- Radiografía de tórax, solo cuando existe alguna sospecha de primario de pulmón o colon, o cuando se trate de un carcinoma indiferenciado se aconseja realizar TAC torácico.
- TAC abdomino-pélvico, que aporta información sobre la afectación hepática. Puede localizar el primario fundamentalmente si se sitúa en el páncreas, así como detectar enfermedad a distancia. Para visualizar la extensión tumoral hepática también podría ser válida la RNM.
- OctreoScan, que es el método más sensible para detectar metástasis extrahepáticas.

La gammagrafía ósea se debe realizar solo si el OctreoScan es negativo y existe una sospecha clínica de metástasis óseas que son poco frecuentes sin afectación hepática.

Con estos estudios no solo se indaga sobre el tumor primario sino que también se hace una búsqueda de otras localizaciones metastásicas, algo que es fundamental cuando se plantea la resección con intención curativa de las metástasis presentes al debut diagnóstico que suelen ser hepáticas.

Por otra parte, debemos conocer que los pacientes con TNE, y más concretamente con TC, tienen un riesgo en torno al 20-29 % de desarrollar una segunda neoplasia que hasta en 1/3 se localiza en el tracto gastrointestinal, siendo en la mayoría de casos un adenocarcinoma colorrectal sincrónico o metacrónico, por lo que hay quienes recomiendan la realización de colonoscopia periódica de por vida⁵.

1. Marcadores séricos tumorales

La identificación del tipo y la cuantificación de la secreción hormonal son importantes tanto para el diagnóstico como para el seguimiento. Pueden orientar sobre la localización del tumor primario en los procesos diagnósticos iniciales de las metástasis de origen desconocido, y la monitorización de los que resultan elevados en el estudio inicial permite también evaluar la eficacia de los tratamientos junto con las técnicas de imagen.

Cualquier tumor endocrino pancreático puede sintetizar y secretar varias hormonas, dando lugar a síndromes mixtos con relativa frecuencia. Asimismo, a lo largo de su evolución, pueden presentar niveles elevados de hormonas no secretadas previamente.

El diagnóstico bioquímico de los TEGEP se basa en marcadores generales y específicos. Los marcadores generales para TC son el 5-HIAA, el neuropéptido K, la neurotensina, la sustancia P y para TNEP, la insulina, el glucagón, la somatostatina, el péptido vasoactivo intestinal (VIP) y el péptido C.

La CgA es una proteína secretora presente en los gránulos densos de las células neuroendocrinas y su distribución ubicua en los tejidos neuroendocrinos la convierte en el marcador tumoral más sensible, puesto que se eleva en el 80 % de los TNE y esta cifra llega al 95 % de los metastásicos, independientemente del tipo y localización del tumor (ver Tabla 2). En un estudio multivariante de una larga serie de TC avanzados, los valores iniciales muy altos de CgA tuvieron un valor pronóstico significativo⁶.

Sin embargo, es importante recordar que factores como ciertos alimentos, enfermedades como HTA, insuficiencia renal, cardíaca y hepática, gastritis crónica atrófica, enfermedad de Parkinson, enfermedad inflamatoria intestinal, situaciones fisiológicas como embarazo, no ayuno, menopausia y ciertos fármacos como los corticoides e inhibidores de la bomba de protones, pueden inducir a falsos positivos al elevar sus valores.

Se trata, por tanto, de un marcador muy sensible, pero menos específico y por ello, sin confirmación histológica no deberíamos basar nuestra sospecha de TNE en la elevación de CgA como dato aislado, sobre todo si tenemos en cuenta que otros tumores sólidos como el adenocarcinoma de colon, recto, páncreas, mama, próstata y pulmón pueden presentar cierta diferenciación endocrina y niveles elevados de CgA. Sin embargo, parece que en pacientes con NET, su valor se relaciona estrechamente con el volumen y la extensión tumoral, excepto en el caso de gastrinomas en los que pueden aparecer valores especialmente elevados por secreción por las células enterocromafines en respuesta a la hipergastrinemia⁷.

El polipéptido pancreático (PP), como determinación aislada, tiene una sensibilidad del 54 y 57 % en TNEP funcionantes y no funcionantes, respectivamente. Sin embargo, en combinación con la CgA, alcanza una sensibilidad del 95 % en TNEP no funcionantes, por lo que es útil para orientar el diagnóstico hacia un primario de páncreas⁸.

La determinación de 5-HIAA en orina de 24 horas, valor normal: 2-8 mg/24 horas, es la más utilizada para el diagnóstico del síndrome carcinoide. Esta técnica requiere la recogida en un frasco al que se haya añadido ácido acético 50 % para acidificar la muestra a pH < 3; además, tiene una sensibilidad superior al 70 % y una especificidad cercana al 100 %, pero éstas se pueden ver modificadas por la ingesta de fármacos o alimentos, causando falsos positivos o negativos. Así, la ingesta de alimentos como aguacate, berenjena, café, ciruelas, chocolate, kiwi, piña, plátano, queso curado, té, tomate, vainilla o fármacos como diazepam, efedrina, fluorouracilo, L-Dopa, nicotina, paracetamol o salicilatos puede dar lugar a falsos positivos y, por tanto, observarse niveles elevados en pacientes que no presentan un tumor carcinoide. Al contrario, fármacos como clorpromazina, corticotropina, etanol, fenotiazina, heparina, IMAO, imipramina, isoniazida, metenamina, metildopa, p-clorofenilalanina, prometacina o salicilatos pueden inducir falsos negativos. Por ello, si no se utiliza el método de medida de cromatografía líquida de alta presión con detección electroquímica, en el caso de otras técnica, para maximizar el rendimiento de la determinación de indoles en orina, el paciente debe realizar una dieta que restrinja los alimentos previamente enumerados durante al menos 5 días.

La sensibilidad de los indoles en orina es inferior a la de la CgA y va pareja al contenido en serotonina del tumor (ver Tabla 2). Así, es próxima al 70 % en tumores de intestino medio, donde se correlaciona con el volumen tumoral y el pronóstico de la enfermedad, al 35 % en tumores de intestino anterior y al 0 % en los de intestino posterior. Sin embargo, la especificidad es muy alta, próxima al 98 %.

El TNE de intestino anterior puede presentarse con un síndrome carcinoide atípico por la secreción de histamina, cuyos niveles se elevan en suero y los de sus metabolitos en orina de 24 horas (ver Tabla 2). El TNE posterior puede presentar niveles elevados de péptido YY y glicentina en suero (ver Tabla 2).

2. Técnicas de imagen

La TAC de alta definición, concretamente la TAC helicoidal, es habitualmente la primera prueba de imagen donde se identifica una o varias lesiones sospechosas. La TAC se debe realizar siguiendo un protocolo homogéneo que incluya la inyección de contraste yodado y la evaluación completa de la fase arterial, parenquimatosa y portal hepáticas, puesto que las metástasis en esta localización son muy frecuentes. En un estudio reciente comparativo de evaluación de metástasis hepáticas, la resonancia magnética nuclear (RMN) tuvo una mayor sensibilidad. En RMN, el contraste es captado por los hepatocitos, mientras que el tumor aparece hipointenso en T1⁹. La RMN presenta una sensibilidad del 94 % para detectar la lesión tumoral en páncreas en TNEP, pero con menor sensibilidad para lesiones extrapancreáticas y extrahepáticas¹⁰.

Dado que los TNE suelen mostrar una importante vascularización y un tamaño pequeño, es importante obtener imágenes de TAC helicoidal de corte fino, buena calidad y fase arterial y venosa que pueden permitirnos una primera sospecha diagnóstica y que llegan a localizar el primario hasta en el 95 % de los casos, aunque su sensibilidad depende del tamaño tumoral.

El OctreoScan es la técnica más sensible y específica para el diagnóstico y estudio de extensión de los TEGEP bien diferenciados y diseminados, puesto que el 80 % de ellos, y más del 90 % en el caso de los glucagonomas, expresan receptores de la somatostatina de tipo 2. La excepción son los insulinomas, que expresan estos receptores solo en un 50 %. La captación y visualización del tumor con esta técnica depende de la presencia de dichos receptores, no de que sea funcionante o no, y es inferior en tumores pulmonares que en TEGEP, en tumores indiferenciados y en los de pequeño tamaño¹¹.

La fusión de TAC con OctreoScan ha permitido aunar la información anatómica y funcional, mejorando la resolución espacial del OctreoScan y excluyendo, por ser localizaciones fisiológicas, algunas captaciones de este estudio que también puede dar falsos positivos en otros tumores y en lesiones inflamatorias.

Por su parte, la ecografía endoscópica es útil para detectar tumores que se localizan en páncreas, estómago o recto y si se añade Doppler-color aumenta la sensibilidad para detectar tumores pequeños como los insulinomas. Además, el importante flujo sanguíneo que muestran los TNE en el Doppler contrasta con la escasa vascularización de los adenocarcinomas digestivos.

La tomografía con emisión de protones (PET) con 18F-fluorode-oxiglucosa (FDG-PET) no es útil en los tumores bien diferenciados y solo los tumores con una actividad proliferativa alta o mal diferenciados muestran un incremento en la captación de FDG. Por ello, se han desarrollado nuevos trazadores con precursores de aminas marcados con 11C, de los cuales el más sensible parece ser el 5-hidroxi-L-triptofano (5-HTP). En estudios com-

parativos, la 5-HTP-PET demostró su superioridad frente a la TAC y la gammagrafía con octreótido, 105 aunque su uso está limitado por la corta vida media del trazador y solo está disponible en contados centros, por ejemplo, en la Universidad de Uppsala.

Otro trazador es el marcado con ^{68}Ga , que ha permitido desarrollar el Ga-DOTA-Tyr3-octeótide (Ga-DOTA-TOC) y el Ga-DOTATATE-PET, que presentan la ventaja de una mayor sensibilidad para localizar lesiones no detectadas con otras técnicas y la rapidez con que se completa el estudio que tan solo requiere unas horas, frente a las 24-48 horas del OctreoScan¹².

A su vez, la PET con ^{18}F -DOPA es muy sensible y específica para primarios de páncreas.

La enteroclisia, administración de contraste mediante sonda en el intestino delgado, facilita la identificación de tumores en dicha localización y se puede completar con TAC o RNM. Debe realizarse ante metástasis de tumor carcinoide si no se localiza el primario con TAC helicoidal ni con OctreoScan, dado que tiene una sensibilidad y especificidad del 85 y 97 %, respectivamente.

El tránsito intestinal con cápsula endoscópica es también una prueba con alta sensibilidad para identificar primarios de íleon en casos que debutan con metástasis hepáticas y tumor primario pequeño.

3. Localización del tumor primario según la hormona secretada¹³

3.1 Carcinoide

Aunque todavía se utilice este término muchas veces de forma errónea, los tumores carcinoideos son aquellos con secreción de serotonina independientemente de que sean funcionantes o no. Se deben de buscar en íleon y apéndice, donde se localizan más de la mitad de TC, que son menos frecuentes en recto (20 %), colon (11 %) y no llegan a un 10 % los que se desarrollan en estómago, duodeno y yeyuno.

Los de íleon no solo son los más frecuentes sino también los que más se asocian con síndrome carcinoide, los que pueden pasar inadvertidos por su localización submucosa y, además, es más frecuente que debuten con metástasis hepáticas que los de colon, recto o apéndice. Así, un cáncer de íleon < 1 cm, es decir, difícilmente visible con estudios de imagen habitual como la TAC, ya puede dar metástasis, mientras que en el caso de TNE de recto, apéndice y colon es rara la extensión a distancia si el primario mide menos de 2 cm.

En el caso de un TC, rara vez el tumor primario se encuentra en el páncreas.

3.2 Insulinoma

El insulinoma es el TNEP funcionante más frecuente, pero suele ser benigno. La localización extrapancreática es infrecuente, inferior al 2 %. Debemos sospecharlo ante clínica de hipoglucemia (sudoración, ansiedad, apetito, temblor, náuseas, taquicardia) y de neuroglucopenia (fatiga, cefalea, alteraciones visuales, dificultad en el habla, incapacidad para la concentración y alteración del comportamiento). Sin embargo, es importante conocer que los síntomas no son constantes y que varían entre pacientes, muchas veces porque no son reconocidos ni recordados por los pacientes y porque ante episodios repetidos, el dintel de glucemia con el cual se activan disminuye. Por ello, suele existir una demora diagnóstica y confundirse la clínica con alteraciones neuropsiquiátricas.

El diagnóstico se basa en demostrar hipoglucemia, < 45 mg/dl, e hiperinsulinemia, > 6 mU/mL, con aumento de péptido C, > 0,6 ng/mL.

El tumor primario es igual de probable en cabeza o cola de páncreas, hasta un 30 % son < 1 cm, siendo de mayor tamaño los metastásicos que no alcanzan el 10 %, y otro 10% se presenta como múltiples lesiones, pudiendo ser localizado con TC helicoidal o RMN. La ecografía endoscópica tiene una alta sensibilidad sobre todo en tumores de cabeza, pero baja hasta un 40 % en los localizados en cola de páncreas. Al contrario, la sensibilidad del OctreoScan no llega al 50 % por la baja expresión de receptores de somatostatina tipo 2 por este tumor, pero su valor predictivo positivo (verdadero positivo/positivo) alcanza casi el 100 %. Hasta en un 10 %, las técnicas referidas no localizan el tumor primario, especialmente si se encuentra en la cabeza o en profundidad, y en estos casos la ecografía intraoperatoria por su bajo coste y alta sensibilidad, localiza casi el 100 % de tumores. Además, la ecografía intraoperatoria ayuda a detectar lesiones múltiples y metástasis. Las pruebas funcionales invasivas, como la

estimulación del insulinoma con inyección intraarterial selectiva de calcio, se reservan para cuando fracasan otros estudios o en reintervenciones o recurrencias.

3.3 Gastrinoma

El gastrinoma es el TNE funcionante más frecuente y se asocia con síndrome de Zollinger-Ellison por la secreción de gastrina. Debemos sospecharlo clínicamente ante úlceras sin causas refractarias a tratamiento que se asocian con reflujo gastroesofágico severo y/o diarrea crónica. El diagnóstico de sospecha analítico se basa en la presencia de hipersecreción ácida gástrica y la demostración de hipergastrinemia sin consumo de inhibidores de la bomba de protones (estos pueden elevar las cifras de gastrina sin tumor), siendo muy sugestivo de gastrinoma un valor > 1000 pg/mL. El tumor primario hay que buscarlo en el páncreas o duodeno, concretamente en la zona conocida como el «triángulo del gastrinoma», donde se localizan hasta el 80-90 %. Este área está formada por la unión de la segunda y tercera parte del duodeno inferiormente y la unión de cuello y cuerpo de páncreas medialmente. En el caso de una MEN1, hasta el 70 % se encuentran en duodeno. El otro 10-20 % de gastrinomas se originan en hígado, vía biliar, ovario, riñón, bazo o mesenterio y pueden ser localizados con TAC helicoidal o RMN combinados con OctreoScan, aumentando el SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) la sensibilidad para detectar metástasis que en este tumor aparecen hasta en el 60 % de los casos. La ecografía endoscópica está especialmente indicada cuando se sospechan múltiples lesiones como en el contexto de una MEN1. Las pruebas funcionales invasivas, basadas en la medición de gradientes de gastrina, apenas se emplean en la actualidad por ser costosas, requerir más tiempo y personal más cualificado.

Hasta en un 10-15 % de los casos, especialmente en los localizados en duodeno por su menor tamaño, las técnicas referidas no localizan el tumor primario y en estos casos suele ser necesaria la palpación, transiluminación duodenal y la ecografía intraoperatoria.

3.4 Glucagonoma

El glucagón es un péptido frecuente en TNEP distintos del glucagonoma en los que, a pesar de la elevación del glucagón, existen otros péptidos sintetizados en mayor cantidad por el tumor y responsables del cuadro clínico. Debemos sospecharlo ante la presencia de varios de los siguientes síntomas asociados: dermatosis, eritema necrolítico migratorio, diabetes, diarrea, adelgazamiento, depresión, trombosis venosa, queilitis o glositis. En cuanto a laboratorio, apoya el diagnóstico unas cifras de glucagón > 500 pg/mL asociado con anemia, hipoalbuminemia, hipoaminoacidemia e hipocolesterolemia.

El glucagonoma es, junto con el somatostatina y VIPoma, el TNE en el que menos debemos pensar ante metástasis de primario desconocido, no solo por ser infrecuente sino porque su crecimiento lento y gran tamaño permite localizarlo con TAC helicoidal, teniendo que recurrir al OctreoScan y la ecografía endoscópica en pocos casos. Se suele situar en cola de páncreas hasta en el 60-70 % de casos y hasta un 60 % desarrollan metástasis.

3.5 Somatostatina

Los somatostatinas son tumores de comportamiento maligno que se localizan hasta el 60 % en páncreas, más de la mitad de ellos en la cabeza y el 40 % restante en duodeno y yeyuno, es decir, en intestino proximal.

Dado que los de origen pancreático son de gran tamaño, es fácil localizarlos con técnicas convencionales. Por ello, ante clínica compatible con somatostatina sin hallazgo del primario debemos sospechar que se encuentra en el intestino.

La clínica se asocia con el efecto inhibitor de la somatostatina de múltiples hormonas produciendo diabetes, más frecuente cuando el origen es pancreático que intestinal, diarrea y esteatorrea, colelitiasis, hipoclorhidria y adelgazamiento. En el caso de origen intestinal predominan los síntomas debidos a su localización como dolor abdominal, alteración del hábito intestinal, saciedad precoz y anemia. El diagnóstico lo sugiere un valor plasmático de somatostatina > 160 pg/mL, pudiendo elevarse también en otros tumores como el microcítico de pulmón, feocromocitoma y medular de tiroides, aunque en estos no llega a alcanzar cifras tan altas. A nivel inmunohistoquímico puede presentar positividad para ACTH, calcitonina, insulina, glucagón y otros marcadores neuroendocrinos distintos de la somatostatina.

Al igual que el glucagonoma y VIPoma, el somatostatina no suele debutar como metástasis de primario desconocido, puesto que con técnicas convencionales como TAC helicoidal, RMN y OctreoScan suele localizarse.

3.6 VIPoma

El VIPoma se asocia con síndrome de Verner-Morrison, caracterizado por la triada diarrea secretora intensa, hipopotasemia e hipoclorhidria muchas veces, junto con otros desequilibrios hidroelectrolíticos. En cuanto a laboratorio, los niveles de VIP suelen ser > 900 pg/mL, especialmente si se determinan coincidiendo con un episodio diarreico.

Hasta el 80 % se localizan en el páncreas, la mayoría en la cola y el otro 10 % en la glándula adrenal, retroperitoneo, mediastino, pulmón y yeyuno. Además, tienen mayor riesgo de malignidad y de debutar con metástasis los localizados en páncreas. Por tanto, es donde hay que buscar el tumor con técnicas convencionales como TAC helicoidal, RMN y OctreoScan, ante la sospecha clínica y analítica.

El VIPoma es un TNE que presenta metástasis hasta en el 70 % de los casos de forma precoz, por lo que es un tumor en el que se debe pensar en todo paciente con metástasis hepáticas que presente diarrea, y más si se asocia un desbalance hidroelectrolítico.

Es importante conocer, para no confundir el diagnóstico, que el tumor carcinoide, adrenal, feocromocitoma, hamartoma y cáncer de colon pueden secretar VIP, aunque no en las cantidades del VIPoma.

3.7 Otras hormonas

Los tumores en los que domina una expresión de polipéptido pancreático (PP) o neurotensina suelen corresponder a primarios localizados en páncreas de tipo no funcionantes que, además, presentan habitualmente inmunoreactividad para otras hormonas como somatostatina o VIP y para marcadores de diferenciación endocrina como CD56 y MAP18.

Hay que recordar que la denominación de tumor funcionante se basa en la clínica, no en los hallazgos analíticos o patológicos.

Tratamiento quirúrgico, locorregional y sistémico

Si después de llevar a cabo todos los estudios referidos previamente no hemos localizado el origen del tumor, el abordaje terapéutico deberá basarse en el grado de diferenciación histológico^{14,15}.

Los TEGEP mal diferenciados son poco frecuentes, tienen mal pronóstico y se tratan con quimioterapia paliativa basada en cisplatino y etoposido¹⁶.

En los grupos de TEGEP bien diferenciados, siempre que sea posible una resección completa o un mínimo del 90 %, las metástasis deben operarse sobre todo si se localizan exclusivamente en el hígado, dado que es el único tratamiento potencialmente curativo de los TEGEP.

Aun cuando no se consigue la curación, la cirugía puede prolongar la supervivencia, facilitar el control de síntomas relacionados con la secreción hormonal y prevenir o resolver complicaciones locales del tumor primario o metástasis.

Si se sospecha un tumor primitivo en el intestino delgado, se debe considerar la resección quirúrgica radical del primario incluso ante la presencia de metástasis irresecables para anticiparse a posibles problemas como la isquemia y la oclusión intestinal, causados por la reacción desmoplásica típica en esta localización. Tratamientos ablativos como la radiofrecuencia pueden complementar a una cirugía agresiva al ser aplicados sobre lesiones localizadas en el remanente hepático. También se puede contemplar la radiofrecuencia en casos seleccionados que presentan un número limitado de metástasis bilobares irresecables¹⁷.

En casos no erradicables, la embolización o quimioembolización podría ser una alternativa eficaz para el control sintomático y antiproliferativo. Un estudio ha demostrado una ventaja en la supervivencia libre de progresión y una clara tendencia favorable en la supervivencia global en combinación con un tratamiento sistémico secuencial con interferón (IFN) en TC intestinales¹⁸.

Los ASS pueden retrasar la progresión tumoral y mejorar el control del síndrome funcional, en particular si existe positividad para receptores de somatostatina¹⁹.

La quimioterapia es poco eficaz en el tratamiento de los TC bien diferenciados con un índice proliferativo bajo.

Los TNEP presentan mayor sensibilidad a la quimioterapia basada en combinaciones de estreptozocina, 5-fluorouracilo y doxorubicina²⁰ que los TC. Asimismo, los TNEP cuentan con 2 fármacos antidiaria, Everolimus y Sunitinib, que disponen de un ensayo clínico fase III y publicados ambos en N Engl J Med en febrero de 2012, donde se confirma un beneficio en tiempo a progresión tanto en primera como en sucesivas líneas de tratamiento^{21,22}.

En enfermedad avanzada, la secuencia de tratamiento y la mejor alternativa en 1ª y sucesivas líneas, quimioterapia clásica o nuevos agentes, todavía no se conoce ni tampoco cual utilizar con intención neoadyuvante para facilitar una cirugía hepática más radical.

La embolización es igualmente efectiva que en los TC y se debe considerar conjuntamente con la quimioterapia.

El IFN facilita el control del síndrome funcional refractario y puede tener un efecto citostático en los tumores con baja actividad proliferativa, por lo que su uso está aceptado por algunos grupos como tratamiento sistémico antitumoral de segunda línea o como alternativa a la quimioterapia en casos seleccionados.

Para TC avanzados de localizaciones menos habituales, el manejo se basa en estudios pequeños y pruebas indirectas extraídas de la bibliografía de los TEGEP con localizaciones más frecuentes, es decir, intestino delgado y páncreas.

Se recomiendan tratamientos quirúrgicos y locorregionales, siempre que sean técnicamente posibles²³, así como tratamiento sistémico basado en ASS, quimioterapia o IFN, dependiendo del índice proliferativo y la rapidez de la evolución.

En algunas ocasiones, la enfermedad metastásica puede tener un curso indolente y se puede mantener una actitud expectante, aunque el 90 % de los casos progresan al cabo de un año. Por ello, si no son resecables hay que hacer un seguimiento clínico, bioquímico y radiológico para no retrasar el inicio del tratamiento, puesto que el volumen de la enfermedad diseminada es un factor pronóstico reconocido.

Conclusión: algoritmo de manejo de metástasis de tumor neuroendocrino de primario desconocido

Como conclusión de todo lo expuesto en este capítulo, a continuación se propone un algoritmo de manejo de las metástasis de TNE de primario desconocido con un flujo de actuaciones.

Tabla 1

Presentación con metástasis y supervivencia según localización²

Localización de tumor	Incidencia	Metástasis al diagnóstico	SV a 5 años con metástasis
Carcinoide de intestino	41,8 %	30-91 %	54 %
Carcinoide de colon	< 5 %	32-71 %	20 %
Carcinoide de apéndice	10 %	< 5 %	30 %
Carcinoide gástrico		25 %	30 %
Carcinoide de recto	27,4 %	40 %	30 %
Carcinoide de páncreas	< 1 %	64-77 %	27-34 %

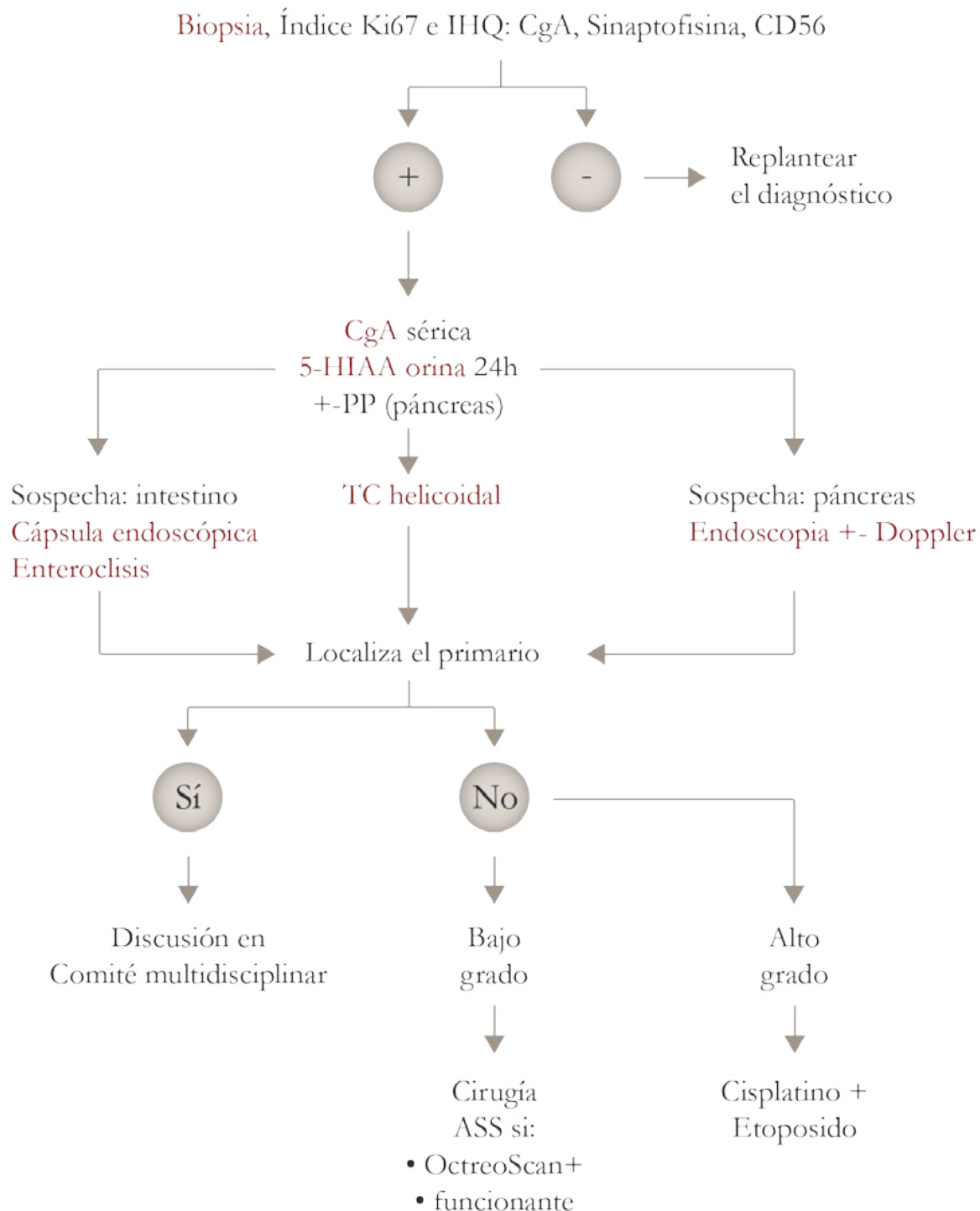
Tabla 2

Secreción hormonal y síndrome carcinoide asociados al origen embrionario del TNE

Origen embrionario	CgA	Otras hormonas	Síndrome carcinoide
Intestino anterior	Elevada	Histamina, 5-hidroxitriptófano	Atípico
Intestino medio	Muy elevada	5-HIAA	Típico
Intestino posterior	Normal	Péptido YY, Glicentina	No

Figura 1

Algoritmo de manejo de metástasis de TNE de primario desconocido



Bibliografia

01. Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis. *J Cancer* 2012; 3:292-302.
02. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, *et al.* Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012; 95(2): 157-76.
03. 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): 3063-72.
04. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, *et al.* The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39(6): 707-12.
05. Gurzu S, Bara T Jr, Bara T, Jung I. Synchronous intestinal tumors: aggressive jejunal carcinoid and sigmoid malignant polyp. *Rom J Morphol Embryol* 2012; 53(1): 193-6.
06. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, *et al.* Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol* 1997; 8(7): 685-90.
07. Molina R, Alvarez E, Aniel-Quiroga A, *et al.* Evaluation of chromogranin A determined by three different procedures in patients with benign diseases, neuroendocrine tumors and other malignancies. *Tumour Biol* 2011; 32(1): 13-22.
08. Walter T, Chardon L, Chopin-laly X, *et al.* Is the combination of chromogranin A and pancreatic polypeptide serum determinations of interest in the diagnosis and follow-up of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours? *Eur J Cancer* 2012; 48(12): 1766-73.
09. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, *et al.* 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(1): 70-8.
10. Bushnell DL, Baum RP. Standard imaging techniques for neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40(1): 153-62, ix.
11. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii124-30.
12. Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, *et al.* The Role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in Suspected Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 2012; 53(11): 1686-92.
13. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, *et al.* ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95(2): 98-119.
14. Pape UF, Jann H, Müller-Nordhorn J, *et al.* Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113(2): 256-65.
15. Polish A, Vergo MT, Agulnik M. Management of neuroendocrine tumors of unknown origin. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9(12): 1397-402.
16. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, 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(2): 227-32.
17. Siperstein AE and Berber E. Cryoablation, percutaneous alcohol injection, and radiofrequency ablation for treatment of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg* 2001; 25(6): 693-6.
18. Jacobsen MB, Hanssen LE, Kolmannskog F, *et al.* Interferon-alpha 2b, with or without prior hepatic artery embolization: clinical response and survival in mid-gut carcinoid patients. The Norwegian carcinoid study. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30(8): 789-96.

19. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, *et al.* Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4656-63.
20. 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(23): 4762-71.
21. Yao JC, Shah MH, Ito T, *et al.* Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6): 514-23.
22. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, *et al.* Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6): 501-13.
23. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, *et al.* Radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³] octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23(12): 2754-62.

3.10

Paraganglioma y feocromocitoma

Dra. Isabel Sevilla García

Introducción

El feocromocitoma y paraganglioma son tumores raros que provienen del tejido enterocromafín de la médula adrenal (feocromocitoma) o del sistema nervioso simpático (la mayoría de paragangliomas abdominopélvicos) o parasimpático (paragangliomas de cabeza y cuello). Los paragangliomas pueden producirse en cualquier localización desde la base del cráneo hasta la pelvis, pero la mayoría se encuentran en cabeza y cuello o en el abdomen en el órgano de Zuckerkandl, cerca del origen de la arteria mesentérica inferior o de los vasos renales. Su incidencia es de 2-8 casos por millón de habitantes/año y se observan en menos del 1 % de los pacientes con hipertensión. Sin embargo, en series de autopsia, la incidencia es del 0,05 %. El pico de incidencia se encuentra durante la cuarta y quinta décadas de la vida, siendo la incidencia igual en hombres y mujeres.

Los feocromocitomas y paragangliomas pueden sintetizar, acumular y secretar catecolaminas, dando lugar a distintos síntomas. Algunos pueden ser no funcionantes, sobre todo los paragangliomas del sistema parasimpático.

Los paragangliomas cervicales derivan del sistema parasimpático, representan el 70 % de paragangliomas y se pueden encontrar en la zona carotídea (también llamados quemodectomas), yugulotimpánica (llamado glomus carotídeo), vagal, laringe, faringe, cavidad nasal y en el ganglio ciliar de la órbita. Son tumores no secretores con frecuencia MIBG negativos y habitualmente benignos. En los casos malignos se produce sobre todo afectación ganglionar (68 % de paragangliomas cervicales malignos tienen exclusivamente afectación ganglionar y 94 % de los de carótida) locorregional, siendo raras las metástasis a distancia. La clínica se debe sobre todo a masas indoloras o a la afectación de pares craneales. Los paragangliomas cervicales son malignos en aproximadamente un 6 % de casos.

Un 3-36 % de los paragangliomas o feocromocitomas son malignos, siendo los tumores asociados a mutaciones de la succinato deshidrogenasa B (SDHB) malignos con más frecuencia. Se define un tumor maligno como aquel que presenta metástasis, ya que no existen datos histológicos que permitan diferenciarlos. Las localizaciones metastásicas más frecuentes son el hígado, pulmón y hueso, sobre todo a nivel de la calota y vértebras. En la mayoría de los casos, las metástasis aparecen en los primeros 5 años tras el diagnóstico, aunque existen casos en los que aparecen después de muchos años.

Clínica

La mayoría de los síntomas y signos del feocromocitoma/paraganglioma están asociados a la secreción de catecolaminas, dando lugar con frecuencia a paroxismos de hipertensión severa, sudoración y taquicardia. Otros síntomas menos frecuentes son náuseas, astenia, intolerancia al calor, ansiedad, dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso o diabetes. Las crisis se pueden desencadenar tras la ingesta de alimentos, diuresis (en paragangliomas de vejiga urinaria), manipulación del tumor, uso de contrastes radiológicos y algunos fármacos (metoclopramida, glucagón, tiramina, antidepresivos tricíclicos). Las crisis suelen durar de varios minutos a una hora. Sin embargo, 20-30 % de los pacientes se encuentran asintomáticos o presentan únicamente hipertensión leve. En los pacientes con tumores secretores de dopamina o adrenalina se puede producir hipotensión¹. Ocasionalmente, los síntomas se pueden derivar de la presencia de masa o metástasis. El diagnóstico es frecuente que se retrase, ya que la secreción de catecolaminas no es continua y los síntomas no son específicos. La mediana de tiempo al diagnóstico es de 3 años.

Estos tumores pueden estar asociados a distintos síndromes de predisposición hereditaria en un 17-35 % de los casos y se caracterizan por su aparición a edades más tempranas, siendo ocasionalmente múltiples o bilaterales.

1. Mutaciones asociadas a feocromocitoma/paraganglioma familiar^{2,3} (ver Tabla 1):

1. Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN 2). Asociado a la mutación germinal del protooncogen RET, que codifica para un receptor tirosinquinasa que se expresa sobre todo en las células que provienen de la cresta neural y células urogenitales, dando lugar a la activación del gen y aparición de feocromocitomas en un 50 % de los portadores. 50 % son bilaterales, suelen ser benignos y suelen observarse antes de los 40 años. Ocasionalmente aparecen paragangliomas. En la mayoría de los casos, el carcinoma medular de tiroides suele preceder el diagnóstico de feocromocitoma. Sin embargo, en un 15 % de los casos puede ser el primer signo de la enfermedad. Existen dos síndromes el MEN 2A (con carcinoma medular de tiroides en la mayoría de los pacientes, feocromocitoma en el 50 % y adenoma paratiroideo o hiperplasia en 15-30 % de los casos), en el que se producen sobre todo mutaciones en el dominio extracelular del receptor, dando lugar a una alteración en la dimerización del receptor y el MEN 2B (con carcinoma medular de tiroides, feocromocitomas, neuromas mucosos, hábito marfanoide y excepcionalmente hiperparatiroidismo) en que las mutaciones se producen sobre todo en la parte interna del receptor. De este modo se produce la activación de distintas vías de señalización. La forma MEN 2b suele ser más agresiva. Los pacientes con MEN 2B presentan feocromocitomas que secretan sobre todo adrenalina. Se trata de un síndrome autosómico dominante.

2. Neurofibromatosis tipo I asociado a feocromocitomas. Enfermedad autosómica dominante. Se produce por la mutación del gen supresor de tumores NF 1 que codifica para la proteína neurofibromina proteína y que actúa como freno de la cascada de señalización intracelular mediada por RAS. Se trata de una mutación inactivante, que da lugar a una reducción de los niveles intracelulares de neurofibromina y, en consecuencia, a una hiperactivación de RAS. En estos pacientes, además de otros tumores, aparecen feocromocitomas en el 5 % de los casos y lo hacen de forma más tardía que en otros síndromes. El diagnóstico se realiza por historia familiar y clínica (> 6 manchas café con leche, > 2 neurofibromas y pecas en axila), no siendo preciso el diagnóstico genético. Los feocromocitomas en estos pacientes producen adrenalina y noradrenalina.

La activación de los receptores tirosina quinasa en casos de MEN y neurofibromatosis dan lugar a la activación de las vías RAS/RAF/MAPK y PI3K/AKT/mTOR

3. Von Hippel Lindau asociado a la mutación del gen supresor VHL. Se trata de una enfermedad autosómica dominante. Se asocia a tumores renales bilaterales, quistes renales, feocromocitomas, hemangioblastomas cerebelosos y espinales, angiomas retinianos, quistes y tumores pancreáticos, cistoadenomas epididimarios y tumores del saco endolinfático. Existen dos tipos: 1, que no se asocia a feocromocitomas y 2, en los que sí se asocian feocromocitomas. La 2C representa pacientes que solo desarrollan feocromocitomas. 10-56 % de los portadores desarrollan feocromocitomas, la mayoría se diagnostican antes de los 40 años y 40 % son bilaterales y suelen ser benignos (malignos menos del 5 % de los casos) y secretar noradrenalina.

4. Mutaciones en SDHB, C o D (síndrome de paraganglioma 4, 3 y 1, respectivamente). La succinato deshidrogenasa interviene tanto en el transporte de electrones como en el ciclo de Krebs. El gen SDHx codifica para cuatro subunidades SDHA, SDHB, SDHC, SDHD. La SDHA y B tienen funciones catalíticas y se unen a la parte interna de la membrana mitocondrial a través de las SDHC y D. Las mutaciones de estas subunidades dan lugar a la falta de actividad enzimática del complejo y a la inducción de genes proangiogénicos. Se han asociado a paragangliomas cervicales y paragangliomas productores de dopamina y noradrenalina o de dopamina solo.

En el espectro asociado a SDHD (síndrome de paraganglioma 1) se desarrollan sobre todo paragangliomas cervicales que suelen ser multifocales y benignos, y ocasionalmente se asocian a feocromocitomas. En este síndrome se observa maternal imprinting (ausencia de enfermedad cuando se hereda de la madre). La mediana de edad al diagnóstico es de 31 años. En los portadores, un 68 % de los pacientes habrán desarrollado un paraganglioma cervical a la edad de 40 años.

En el síndrome de paraganglioma familiar 3 asociado a SDHC se observan paragangliomas cervicales raramente malignos.

En el síndrome de paraganglioma familiar 4 asociado a SDHB no hay maternal imprinting. Se asocia a feocromocitomas, que son malignos en un 10-15 %, paragangliomas ocasionalmente malignos (34-71 %) y se han descrito casos de carcinoma renal. La mediana de edad al diagnóstico es de 47 años. En los portadores, un 15 % habrán presentado un paraganglioma o feocromocitoma a la edad de 40 años, siendo la penetrancia de un 69 % a la edad de 60 años.

SDHA en el que se observan paragangliomas de cualquier localización.

5. SDHAF2 (síndrome de paraganglioma 2) recientemente descrito, presenta paragangliomas cervicales y maternal imprinting.

6. Mutaciones del gen TMEM127. El TMEM127 ha sido descrito recientemente como un nuevo gen supresor tumoral cuya mutación se asocia a una susceptibilidad aumentada de desarrollar feocromocitomas. Los feocromocitomas, en estos pacientes, suelen ser bilaterales habitualmente benignos y no está clara todavía la asociación de esta mutación con otros tumores.

7. Mutaciones del gen MAX (MYC associated protein X). Suelen ser feocromocitomas bilaterales y son malignos en el 25 % de los casos⁴.

8. MEN tipo 1. La presencia de feocromocitoma en MEN 1 es excepcional, ya que tan solo 0,5 % de los portadores lo presentan.

La mutación en el gen de VHL o SDH da lugar a la acumulación y estabilización del factor alfa de hipoxia inducible (HIF alfa). Este factor se dimeriza con el HIF-beta y da lugar a la inducción de varios genes que intervienen en la adaptación de los tejidos a la hipoxia (angiogénesis, metabolismo y supervivencia). El HIF alfa se hidroxila por las protil hidroxilasas, siendo reconocida por la proteína VHL para su degradación en el proteosoma. Cuando se produce una mutación en el gen VHL no se produce la hidroxilación de la proteína, dando lugar a una falta de degradación y, por tanto, acumulación de HIF-alfa. Las enzimas succinato deshidrogenasa convierten el succinato en fumarato y su mutación da lugar a la acumulación de succinato. El succinato actúa como inhibidor competitivo de la protil hidroxilasa, aportando una acumulación de HIF-alfa. Por tanto, las mutaciones de VHL y de SDH dan lugar a la inducción de genes que también se inducirían por la hipoxia y ayudan al desarrollo del tumor mediante distintos mecanismos dentro de una misma vía. Recientemente se ha descrito la mutación de la protil hidroxilasa en un caso con paragangliomas recurrentes.

Diagnóstico

Una vez que se sospecha el diagnóstico por la clínica, se debe hacer un diagnóstico diferencial con otras patologías que pueden dar síntomas similares como hipertensión esencial, ansiedad, hipertiroidismo, taquicardia paroxística, menopausia, migrañas, insuficiencia coronaria, hipertensión renovascular, lesiones intracraneales, hiperreflexia autonómica, crisis hipertensiva asociada a IMAO, hipoglucemia, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma e infecciones agudas.

1. Bioquímico

Se aconseja estudio bioquímico de despistaje de paraganglioma-feocromocitoma en pacientes con clínica que sugiera feocromocitoma, hipertensión resistente, portadores de alteraciones genéticas predisponentes a estas patologías y en pacientes con incidentalomas suprarrenales. Para el diagnóstico de screening se necesita una técnica muy sensible. La determinación de catecolaminas en plasma u orina casi no se utiliza en la actualidad, ya que la secreción de catecolaminas puede ser intermitente. Se realiza mediante la determinación de metanefrinas en sangre y orina, pues estos metabolitos de las catecolaminas se liberan de forma continua por el tumor. Por otra parte, algunos tumores metabolizan las catecolaminas dentro del tumor formando metanefrinas que secretan sin secretar catecolaminas. En un estudio publicado por Lenders en 2002⁵ se muestra que la sensibilidad de las metanefrinas fraccionadas en orina y las metanefrinas en plasma es la misma (92-100 %); sin embargo, la especificidad de las metanefrinas en plasma es mayor 89 vs. 69 % (ver Tabla 2). No obstante, otros estudios muestran también una mayor sensibilidad para la determinación de metanefrinas en plasma, por lo que la mayoría de los centros apoya la determinación de metanefrinas en plasma, siendo además más cómodo, ya que no precisa la recogida de orina de 24 horas. La determinación de metanefrinas en plasma se debe realizar en ayunas, con reposo en decúbito 20 minutos. Los antidepresivos, caféina y el tabaco pueden dar lugar a falsos positivos y se debe evitar el paracetamol durante los 5 días previos, ya que puede interferir con la cromatografía HPLC. La fenoxibenzamina también puede dar falsos positivos, por lo que se aconseja usar bloqueantes alfa selectivos o antagonistas del calcio hasta que se obtiene el diagnóstico.

El aumento de normetanefrina y metanefrinas en plasma cuatro veces por encima de lo normal se considera diagnóstico. En los pacientes que se sospeche secreción de dopamina se pueden realizar niveles de dopamina en orina

o recientemente se sugiere el uso de metoxitiramina en plasma habitualmente asociada a tumores secretores de dopamina, con mutaciones de SDHB y mayor probabilidad de malignidad.

En los casos indeterminados por niveles de metanefrinas por encima del nivel normal, pero menos de 4 veces el nivel normal, se puede realizar el test de clonidina. Se realiza con la administración oral de 0,3 mg/70 kg de clonidina y la determinación de niveles plasmáticos de metanefrinas a las tres horas. Antes de realizar el test de clonidina se debe asegurar que el paciente no está tomando betabloqueantes, tiacidas o antidepresivos tricíclicos, ya que se pueden producir falsos positivos. La disminución de normetanefrinas en plasma a niveles normales o a menos del 40 % de los niveles iniciales tras clonidina descarta feocromocitoma en el 96 % de los casos.

Por otra parte, la cromogranina A elevada en otros tumores neuroendocrinos se puede usar como marcador tumoral en feocromocitomas y paragangliomas y está asociado con el volumen tumoral.

2. Diagnóstico por imagen

El tratamiento apropiado del feocromocitoma/paraganglioma depende de la localización del tumor una vez se ha diagnosticado bioquímicamente. Se suele realizar un TAC que presenta una sensibilidad de un 93-100 % para lesiones adrenales y un 90 % para lesiones extraadrenales. Se debe incluir un protocolo para abdomen y pelvis con cortes cada 2-5 mm sin contraste, con contraste e imágenes tardías. Las lesiones de más de 5 mm son fáciles de detectar.

La Resonancia Nuclear Magnética (RNM) es otro método radiológico usado habitualmente. Tiene la ventaja de no someter al paciente a radiación y su sensibilidad es similar a la del TAC. Es, por otra parte, capaz de distinguir adenomas suprarrenales de lesiones adrenales malignas y permite diferenciar la infiltración vascular tumoral. Habitualmente se realiza RNM cuando existe diagnóstico bioquímico de feocromocitoma y el TAC es normal. La especificidad del TAC y la RNM es baja (50 %), siendo la de la MIBG-1131 o MIBG 123 mayor (95-100 %). La MIBG se suele usar cuando existen lesiones dudosas en TAC o RNM o cuando no se encuentra la lesión por métodos radiológicos. La MIBG 123 ofrece las ventajas de ser más sensible y permitir realizar imágenes en SPECT.

La MIBG no se considera necesaria en pacientes que se van a operar de feocromocitomas, pero se aconseja su uso cuando existen paragangliomas, en feocromocitomas mayores de 5 cm en los que el riesgo de malignidad es mayor o en pacientes en los que se sospechen lesiones multifocales. Antes de la realización de MIBG se deben suspender los fármacos que pueden interferir con la captación de MIBG por parte del tumor, como son los antagonistas del calcio, antidepresivos tricíclicos y labetalol.

Otros trazadores son la F18DOPA PET, que es más sensible. Sin embargo, no suele estar disponible.

El OctreoScan se puede usar en casos MIBG negativos y sobre todo en paragangliomas cervicales⁶.

3. Diagnóstico genético

Se aconseja sobre todo en pacientes menores de 45 años, con tumores multifocales, extraadrenales, con historia familiar, tumores metastásicos o con tumores secretores de dopamina. La presentación clínica, el fenotipo biológico y los análisis inmunohistoquímicos permiten elegir cuál es el test genético a realizar en primer lugar⁷.

4. Diagnóstico histológico⁸

No se aconseja la punción ante las sospecha de feocromocitoma, ya que se puede producir una crisis hipertensiva y diseminación del tumor. Tampoco se sugiere la punción de lesiones cervicales, pues son muy vascularizadas y se puede producir sangrado. Por tanto, el diagnóstico histológico se hace en la muestra de resección. No se pueden distinguir las lesiones benignas y malignas por histología. Los paragangliomas y feocromocitomas se parecen histológicamente y suelen tener un patrón trabecular o alveolar o mixto de nidos celulares característicos. El citoplasma contiene gránulos neurosecretores y el núcleo puede presentar pseudoinclusiones. Las células suelen ser S100 positivas y la pérdida de S100 se ha considerado un factor de mal pronóstico.

Thomson propuso el PASS (Score de feocromocitoma) para distinguir las lesiones benignas de malignas⁹. Este sistema incluye datos histomorfológicos como el patrón de crecimiento, necrosis, celularidad, número de mitosis, mitosis atípicas, invasión, pleomorfismo nuclear e hiper cromasia. Un Score de 4 o más se asocia con un mayor riesgo de malignidad. Sin embargo, estos datos no se han aceptado de forma internacional, ya que no han sido validados por otros investigadores como criterios de malignidad. Tampoco el Ki67 se ha podido establecer como

tal, permaneciendo únicamente la presencia de metástasis como criterio inequívoco de malignidad. Los tumores malignos son con más frecuencia extraadrenales, grandes y con secreción de dopamina.

Tratamiento

Se aconseja un abordaje multidisciplinar con endocrinólogos, cirujanos, anestesiistas y oncólogos¹⁰.

1. Cirugía

El mejor tratamiento y como única opción curativa es la cirugía. Antes de la cirugía en tumores secretores de catecolaminas se debe realizar un bloqueo alfa adrenérgico y normalizar los electrolitos y fluidos. Se utiliza el bloqueo alfa para contrarrestar la vasoconstricción producida por las catecolaminas. Se suele usar la fenoxibenzamina a dosis de 10 mg vía oral cada 12 horas de inicio. La dosis se va aumentando lentamente (aumentos de 10-20 mg cada 2-3 días a lo largo de 1-3 semanas hasta que se produce una hipotensión ortostática. No se debe usar más de 2mg/kg/día.) Se han usado otros bloqueantes alfa adrenérgicos como prazosín y terazosín y doxazosín. Por otra parte, estos pacientes presentan un volumen intravascular disminuido por la vasoconstricción crónica, por lo que se aconseja la ingesta de fluidos y sal. Se recomienda esta preparación preoperatoria durante 10 días a dos semanas. Ocasionalmente, con el alfabloqueo y expansión de volumen se produce taquicardia, que se puede tratar con betabloqueantes (propranolol 40 mg cada 8 horas o atenolol 25-50 mg cada 24 horas). No se debe usar betabloqueo mientras no esté instaurado el alfabloqueo, ya que puede inhibir la vasodilatación producida por epinefrina, dando lugar a hipertensión e insuficiencia cardiaca. Si no se realiza una adecuada preparación para la cirugía, la anestesia o la manipulación del tumor pueden dar lugar a una crisis hipertensiva, infarto cerebral, arritmia o infarto agudo de miocardio. Antes de la existencia de preparación para la cirugía se producía una mortalidad del 24-50 %, pero en la actualidad es menor de un 3 %. En casos resistentes se puede usar la metirosina, inhibidor de la tirosin hidroxilasa con una dosis inicial de 250 mg cada 6-8 horas. Se va aumentando progresivamente la dosis en incrementos de 250-500 mg hasta controlar la tensión o hasta una dosis máxima de 1,5-4 g/día. Cruza la barrera hematoencefálica, dando lugar a sedación, por lo que se usa solo en pacientes en los que no se controla la tensión arterial por otros métodos.

Durante la cirugía, incluso habiendo realizado preparación médica previa, se pueden producir crisis hipertensivas o taquiarritmias con la manipulación del tumor. En caso de crisis hipertensiva se puede utilizar nitroprusiato sódico. Asimismo, en la cirugía del feocromocitoma, cuando se liga la vena adrenal, se produce una disminución brusca de catecolaminas en sangre periférica, lo que puede dar lugar a una hipotensión severa que precisa tratamiento intensivo con fluidos intravenosos, adrenalina o noardrenalina.

Tras cirugía, se debe hacer control en UVI durante 24 horas. Las dos complicaciones más frecuentes son la hipoglucemia e hipotensión, que debe tratarse con fluidos intravenosos y si es preciso adrenalina o vasopresina.

En feocromocitomas esporádicos menores de 6 cm se aconseja la suprarrenalectomía vía laparoscópica (transperitoneal o retroperitoneal) que se ha demostrado segura y cuya recuperación posquirúrgica es más rápida que la vía abierta. Para lesiones de más de 6 cm se recomienda la suprarrenalectomía abierta.

En el caso de pacientes con feocromocitoma familiar en que puede haber lesiones bilaterales, algunos autores recomiendan la suprarrenalectomía con preservación de la corteza suprarrenal de uno de los lados, lo que permitirá evitar una insuficiencia suprarrenal crónica en el 65 % de los casos y, además, la recurrencia del tumor es rara (10 %), con una mediana del tiempo a la recurrencia de 4,5 años.

En paragangliomas cervicales se aconseja el tratamiento quirúrgico. Cuando hay tumores bilaterales se suele recomendar la cirugía de un lado y radioterapia en la lesión contralateral.

En los tumores metastásicos la cirugía de debulking puede mejorar los síntomas y favorecer el uso de otros tratamientos. Sin embargo, no está demostrado que este tipo de cirugía aumente la supervivencia.

2. Quimioterapia

En 1985, Keiser y colaboradores introdujeron el esquema CVD en el tratamiento de estos tumores (ciclofosfamida 750mg/m² día 1, vincristina 1,4 mg/m² día 1 y dacarbacina 600 mg/m² días 1 y 2 cada 21 días). La quimioterapia con esquema CVD es la que se considera estándar en los pacientes con metástasis irresecables y se utiliza sobre todo en tumores de rápido crecimiento con una tasa de respuestas completas del 11 %, respuestas parciales 44 %

y 16 % enfermedad estable. Las respuestas bioquímicas con este esquema se observan en el 72 % de los casos. La mayor parte de las respuestas se observan tras 2-4 ciclos, aunque ocasionalmente se pueden observar respuestas tardías tras 6 ciclos. La mediana de duración de la respuesta es de 20 meses y la de supervivencia es de 3,3 años desde el inicio de la quimioterapia. La toxicidad con este esquema de quimioterapia es sobre todo mielosupresión, neuropatía periférica y toxicidad gastrointestinal^{11,12,13}.

Se debe observar a los pacientes durante los tres primeros ciclos de forma estrecha (sobre todo tras el primer ciclo), ya que se pueden producir episodios severos de hipotensión, sobre todo tras 3-5 días de comenzar la quimioterapia. En otras ocasiones, se pueden producir crisis hipertensivas¹⁴, por lo que se aconseja alfabloqueo antes de la quimioterapia.

En un análisis reciente de un solo centro de pacientes tratados con quimioterapia con diferentes esquemas, 50 pacientes recibieron 11 esquemas distintos de quimioterapia, la mayoría con ciclofosfamida y vincristina con o sin DTIC y adriamicina (47 casos), con una tasa de beneficio clínico de un 40 % en estos pacientes y una mediana de supervivencia de 6,4 años¹⁵. Otros esquemas de quimioterapia que se han usado incluyen el cisplatino -5FU (16), esquema MAID¹⁷, gemcitabina¹⁸, taxol¹⁹, gemcitabina taxotere²⁰, etopósido-carboplatino-vincristina-ciclofosfamida-adriamicina²¹, CVD-antraciclina²² o temozolamida-talidomida²³.

No se conoce cuál debe ser la duración de la quimioterapia. Algunos autores la utilizan hasta progresión y otros proponen un número limitado de ciclos.

Por otra parte, no existen factores predictivos de respuesta a la quimioterapia, aunque algunos estudios sugieren que los tumores con mutaciones de SDHB pueden ser más resistentes.

3. Tratamiento con radionúclidos

Desde la segunda mitad de los años 80 se ha usado con frecuencia el tratamiento con MIBG-I131 para el tratamiento de pacientes con feocromocitomas o paragangliomas malignos²⁴. Para pacientes en que la enfermedad es irreseccable se puede usar esta técnica de tratamiento. Responden mejor las lesiones de partes blandas que las óseas. Para ello es preciso que las lesiones capten MIBG. Esto se produce en un 60 % de los casos. Existen varios esquemas de tratamiento: 5,55 GBq en 60-120 minutos por sesión cada 3-4 meses hasta un máximo de 10 sesiones/7,4-12,95GBq por sesión cada 6-8 meses con un máximo de 6 dosis y otros esquemas que oscilan de 2,6 a 43,8GBq (90 a 1622mCi) por sesión, ya que no está estandarizado el esquema. Habitualmente se realiza tratamiento hasta que se observa una respuesta completa o casi completa por gammagrafía o si existe progresión o toxicidad inaceptable. La mediana de ciclos suele ser tres. Antes de cada dosis se reevalúa con imágenes con MIBG. Se debe realizar un bloqueo tiroideo con yoduro potásico para proteger el tiroides de la radiación. El tratamiento suele ser bien tolerado con vómitos e hipertensión como efectos secundarios precoces y toxicidad hematológica e hipotiroidismo como efectos tardíos. Se han observado casos de toxicidad pulmonar, hipogonadismo y síndrome mielodisplásico (3 %). Se observan respuestas clínicas en el 76 % de los casos, bioquímicas en el 45 % de los casos y respuestas radiológicas en el 30 %, con una mediana de duración de la respuesta de 1,9-3 años, dependiendo de los estudios²⁵⁻²⁸ (ver Tabla 3). Sin embargo, no todos los pacientes presentan suficiente captación en el tumor para permitir un tratamiento con MIBG. En estos pacientes suele usarse tratamiento con quimioterapia.

No existen estudios que comparen tratamiento de primera línea con quimioterapia o MIBG.

Sin embargo, algunos expertos prefieren usar los dos tratamientos, ya que los tumores suelen presentar zonas captantes de MIBG y otras zonas MIBG negativas. El tratamiento previo con quimioterapia ocasionalmente aumenta las zonas MIBG positivas, lo que aumentaría la actividad de este tratamiento. Sisson sugiere un efecto aditivo de los dos tratamientos²⁹. Realiza en primer lugar tratamiento con MIBG y posteriormente quimioterapia. Sin embargo, con esta secuencia disminuye la reserva medular, lo que da lugar a un aumento de toxicidad hematológica con la quimioterapia.

Existen estudios con dosis altas de MIBG²⁸ (37GBq por sesión), con un 13 % de respuestas completas mantenidas y 50 % de respuestas parciales. Sin embargo, la toxicidad es importante en más del 70 % de los pacientes.

En un estudio con DOTATOC (con lutecio o itrio) con 28 pacientes con OctreoScan positivo en un 70 % se consiguió controlar la enfermedad (RP/EE)³⁰.

4. Octreotide

En estudios in vitro se ha observado la presencia de receptores de somatostatina en un 93 % de paragangliomas y un 73 % de feocromocitomas, incluso en lesiones MIBG negativas³¹. Esto ha dado lugar al estudio de análogos de somatostatina en estos pacientes.

En un estudio de 9 pacientes con octreotide no se observaron respuestas³². Sin embargo, existen casos publicados con estabilización y mejoría clínica³³.

5. Sunitinib

Se ha observado que los tumores metastásicos expresan más vascular endothelial growth factor (VEGF). El sunitinib, un inhibidor oral tirosina quinasa con actividad antiangiogénica y antitumoral que actúa a nivel de PDGFR, VEGFR, KIT y FLT3, se ha explorado en pacientes con feocromocitoma o paraganglioma metastásico^{34,35}.

Existen varios casos reportados⁴, observándose respuesta en los 4. Actualmente está en marcha un ensayo clínico con este fármaco en este tipo de tumores. En estos casos es fundamental el control previo de la tensión arterial, ya que se podría exacerbar la hipertensión.

6. Radioterapia

Se usa como tratamiento paliativo sobre todo en metástasis óseas o ganglionares.

7. Radiofrecuencia

Se puede usar en metástasis óseas y hepáticas.

8. Embolización hepática

Existen casos reportados de embolización hepática como tratamiento paliativo en pacientes con metástasis irresecables.

Pronóstico

Hasta un 36 % de este tipo de tumores son malignos, siendo la invasión local o, según la WHO, la presencia de metástasis el único dato fidedigno de su malignidad. Según estudios recientes³⁶, un 25,5 % de los feocromocitomas presentan metástasis a lo largo de su evolución y un 60,6 % de paragangliomas, siendo más frecuentes en paragangliomas mediastínicos (69 %) y en los paraaórticos infradiafragmáticos (66 %). La mediana de supervivencia en pacientes metastásicos es del orden de 5 años. La literatura sugiere que existen dos subgrupos dentro de estos pacientes. Aproximadamente el 50 % tienen un curso relativamente rápido, falleciendo a los 4-5 años del diagnóstico. El otro 50 % presentan un curso indolente y pueden vivir más de 20 años sin tratamiento quimioterápico.

Seguimiento

Se aconseja seguimiento a largo plazo de todos los pacientes con paragangliomas, con síndromes familiares o con tumores de más de 5 cm. No existen recomendaciones estándar de seguimiento; sin embargo, se aconseja realizar métodos bioquímicos y radiológicos (TAC, RNM). En los portadores que no han desarrollado la enfermedad, algunos autores aconsejan historia clínica y exploración con toma de tensión arterial anual con bioquímica y metanefrinas y catecolaminas anuales y TAC o RNM cada 2 años. Algunos estudios recientes realizados en portadores de mutaciones de SDHx aconsejan para el screening inicial la combinación de SRS (OctreoScan), TAC toracoabdominopélvico y angiografía con RNM en cabeza y cuello, aconsejándose únicamente la MIBG para pacientes metastásicos para valoración de tratamiento con MIBG. Sólo en casos de radiólogos muy expertos en este tipo de tumores se podría no realizar SRS, ya que la sensibilidad a nivel torácico y abdomeno pélvico con TAC aumenta mucho con radiólogos expertos.

Se aconseja comenzar el screening 10 años antes del paciente más joven de la familia y a partir de los 5-10 años de edad en los portadores de SDHB.

Tabla 1

Mutaciones asociadas a feocromocitoma/paraganglioma familiar

Gen	Síndrome/riesgo de malignidad	Otras manifestaciones
RET	MEN 2A/raro	Carcinoma medular de tiroides, hiperparatiroidismo primario, liquen cutáneo
RET	MEN 2B/raro	Carcinoma medular de tiroides, neuromas mucosos, ganglioneuromas intestinales, hábito marfanoide
VHL	Enfermedad de Von Hippel-Lindau/< 3 %	Tipo 1 Sin feocromocitoma: quistes renales y carcinoma, hemangioblastomas retinianos y de sistema nervioso central, tumores y quistes pancreáticos, cistoadenomas epididimarios, tumores del saco endolinfático Tipo 2 Con feocromocitoma 2A hemangioblastomas retinianos y de SNC, tumores del saco endolinfático, cistoadenomas epididimarios 2B quistes y carcinomas renales, hemangioblastomas, tumores pancreáticos, tumores del saco endolinfático, cistoadenomas epididimarios 2C solo feocromocitomas
NF1	Neurofibromatosis tipo 1/< 5 %	Neurofibromas, manchas café con leche, nódulos de Lisch, pecas en axilas, gliomas ópticos, anomalías óseas, otros tumores de SNC
SDHD	Paraganglioma/feocromocitoma familiar tipo 1/< 5%	GIST
SDHB	Paraganglioma/feocromocitoma familiar tipo 4/50 %	Carcinoma renal GIST
SDHAF5	Paragangliomas cervicales tipo 2/desconocida	
SDHC	Feocromocitomas y paragangliomas tipo 3/desconocida	GIST
SDHA	Paragangliomas/no descrita	
TMEM127	Feocromocitomas/paragangliomas/desconocida	
MAX	Feocromocitoma/25 %	

Tabla 2

Sensibilidad y especificidad para los test bioquímicos en el diagnóstico de feocromocitoma/paraganglioma

	Sensibilidad	Especificidad
Metanefrinas en plasma	99 %	89 %
Catecolaminas en plasma	84 %	81 %
Catecolaminas en orina	86 %	88 %
Metanefrinas fraccionadas en orina	97 %	69 %
VMA	64 %	95 %

VMA: ácido vanilil mandélico

Tabla 3Resultados de tratamiento con ¹³¹I-MIBG en feocromocitoma y paraganglioma

Estudio	n	Dosis por ciclo	Dosis acumulada (mCi)	Respuesta clínica	Respuesta radiológica	Respuesta bioquímica	PFS	OS
Loh	116	158 mCi	490	76 %	30 %	45 %	NC	20m
Safford	30	388	549	86 %	38 %	60 %	NC	56m
Gedik	19	200	600	89 %	47 %	67 %	24m	42m
Gonias	49	800	1100	NC	27 %	66 %	32m	76m

PFS: tiempo a la progresión

OS: Supervivencia

NC: no consta

Bibliografía

- Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *The Lancet* 2005; 366: 665-675.
- Amar L, Betherat J, Ajzenberg C *et al.* Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8812-8818.
- Benn DE. Genetic basis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Best Practice and Research Clin Endocrinol and metabolism* 2006; 20(3): 435-450.
- Shah U, Giubellino A, Pacak K. Pheochromocytoma: implications in tumorigenesis and the actual management. *Minerva Endocrinol* 2012; 37(2): 141-156.
- Lenders JWM, Pacak K, Walther MM *et al.* Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287: 1427-34.
- Telischki FF, Bustillo A, Whiteman MLH *et al.* Octreotide scintigraphy for the detection of paragangliomas. *Otolaryngol Head neck Surg* 2000; 122:358-62.
- Favier J, Gimenez-Requeplo AP. La génétique des paragangliomes et des phéochromocytomes. *Médecine/sciences* 2012; 28: 625-32.
- Zarnegar R, Kebebew E, Duh Q, Clark OH. Malignant pheochromocytoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 555-571.
- Thomson LD. Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg pathol* 2002; 26: 551-66
- Mittendorf EA, Evans DB, Lee JE, Perrier ND. Pheochromocytoma: Advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 509-523.
- Keiser HR, Goldstein DS, Wade JL *et al.* Treatment of malignant pheochromocytoma with combination therapy. *Hypertension* 1985; 7: 118-124.
- Averbuch SD, Steakley CS, Young RC *et al.* Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Ann Intern Med* 1988; 109: 267-273.
- Huang H, Abraham J, Hung E *et al.* Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. Recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer* 2008; 113: 2020-8.
- Wu LT, Dicipinigaitis P, Bruckner H *et al.* Hypertensive crises induced by treatment of malignant pheochromocytoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22(6): 389-92.
- Ayala Ramirez M, Feng L, Habra MA *et al.* Clinical benefits of systemic chemotherapy for patients with metastatic pheochromocytomas or sympathetic extra-adrenal paragangliomas. *Cancer* 2012; 118: 2804-12

16. Srimuninnimit V, Wampler GL. Case report of metastatic familial pheochromocytoma treated with cisplatin and 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991; 28: 217-219.
17. Fitoussi O, Debled M, Masson B *et al.* Advanced paragangliomas : a role for chemotherapy?. *Med pediatri Oncol* 1999; 33: 129-31.
18. Pipas JM, Krywicki RF. Treatment of progressive metastatic glomus jugulare tumor with gemcitabine. *Neuro Oncol* 2000; 2: 190-191.
19. Kruitjzer CM, Beijnen JH, Swart M *et al.* Successful treatment with paclitaxel of a patient with metastatic extraadrenal pheochromocytoma: A case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45: 428-431.
20. Mora J, Cruz O, Parareda A *et al.* Treatment of disseminated paraganglioma with gemcitabine and docetaxel. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 663-665.
21. Jirari A, Charpentier A, Popescu C *et al.* A malignant primary cardiac pheochromocytoma. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 565-566.
22. Nakane M, Takahashi S, Sekine I, *et al.* Successful treatment of malignant pheochromocytoma with combination chemotherapy containing anthracycline. *Ann Oncol* 2003; 14: 1449-1451.
23. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC *et al.* Phase II study of temozolamide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 401-406.
24. Castellini MR, Seghezzi S, Chiesa C *et al.* 131I-MIBG treatment of pheochromocytoma: low versus intermediate activity regimens of therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54: 100-13.
25. Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK *et al.* The treatment of malignant pheochromocytoma with I131MIBG: A comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 648-658.
26. Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP *et al.* Iodine 131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Surgery* 2003; 134: 956-962.
27. Gedik G, Hoefnagel C, Bais E *et al.* I131-MIBG therapy in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 725-733.
28. Gonias S, Goldsby R, Matthay KK *et al.* Phase II study of high dose 131I metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 4162-8
29. Sisson JC, Shapiro B, Shulkin BL *et al.* Treatment of malignant pheochromocytoma with 131I-metaiodobenzylguanidine and chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 364-70.
30. Forrer F, Riedweg I, Maecke HR *et al.* Radiolabeled DOTATOC in patients with advanced paraganglioma and pheochromocytoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 52(4): 334-40.
31. Reubi JC, Waser B, Khosla S *et al.* In vitro and in vivo detection of somatostatin receptors in pheochromocytoma and paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74(5): 1082-9.
32. Duet M, Guichard JP, Rizzo N *et al.* Are somatostatin analogs therapeutic alternatives in the management of head and neck paragangliomas? *Laryngoscope* 2005; 115: 1381-1384.
33. Tonyukuk V, Emral R, Temizkan S *et al.* Case report: patient with multiple paragangliomas treated with long acting somatostatin analogue. *Endocrine Journal* 2003; 50: 507-513.
34. Fassnacht M, Kreissl MC, Weismann D, Allolio B. New targets and therapeutic approaches for endocrine malignancies. *Pharmacol and Therapeutics* 2009; 123: 117-141.
35. Joshua AM, Ezzat S, Asa LE *et al.* Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of Malignant Paraganglioma/Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 5-9.
36. Ayala Ramírez M, Feng L, Johnson M *et al.* Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 717-725, 2011.

3.11

Adenocarcinoide

Dr. Javier Sastre, Dr. Luis Ortega, Dra. Beatriz García-Paredes

El adenocarcinoide, tumor neuroendocrino productor de mucina, o carcinoma de células caliciformes, también conocido en la literatura anglosajona como Globet cell Carcinoid, es una rara neoplasia descrita por primera vez en 1969¹ que afecta fundamentalmente al apéndice cecal, aunque se han descrito en una gran variedad de otros tejidos. Se piensa que el tumor se origina en células pluripotenciales de la base de la cripta del epitelio intestinal, con capacidad para una diferenciación dual tanto a tejido neuroendocrino como a una diferenciación mucinosa. La descripción de algunos casos en los que el adenocarcinoide se combinaba con cistoadenomas mucinosos ha sugerido una posible secuencia adenoma-carcinoma². Warkel y colaboradores presentaron la primera serie de 39 casos, acuñando el término de adenocarcinoide, en la que documentaron que el pronóstico de los pacientes que padecían esta entidad se situaba en un término medio entre el adenocarcinoma clásico y el carcinoide³. No obstante, a día de hoy, aún no existe un consenso sobre la histogénesis de esta neoplasia, bien una variante de tumor neuroendocrino o bien un subtipo de adenocarcinoma con diferenciación neuroendocrina. En favor de un origen epitelial están los hallazgos inmunohistoquímicos y moleculares que han mostrado expresión de CEA, CDX2, CK7 y CK20, similar a los adenocarcinomas de origen colónico^{4,5,6}. Sin embargo, en contra de estas observaciones está, a diferencia del adenocarcinoma, la ausencia de mutaciones de k-ras y expresión de b-catenina^{7,8}. Además, estos tumores provocan pérdidas alélicas en los cromosomas 11q, 16q y 18q similares a las observadas en carcinoides de origen en íleon. La **tabla 1** refleja las similitudes y características diferenciales entre los adenocarcinoides, carcinoides clásicos y adenocarcinomas de apéndice⁹.

Anatomía patológica

Macroscópicamente, en muy raras ocasiones aparece como un nódulo. Pero dado su carácter infiltrativo, lo más frecuente es que crezcan de forma concéntrica y longitudinalmente. Suelen ser mayores de dos centímetros, aunque el tumor es difícil de medir por su patrón infiltrativo difuso. Microscópicamente, el crecimiento es fundamentalmente submucoso y se caracteriza por dos rasgos morfológicos fundamentales: la presencia de estructuras glandulares con células caliciformes repletas de moco y la existencia de células neoplásicas, dispuestas entre las anteriores, que muestran inmunorreactividad para marcadores neuroendocrinos (cromogranina y sinaptofisina). Además, en algunos casos pueden encontrarse numerosas células de Paneth (**ver Figura 1**). La atipia es mínima aunque, en algunos casos, hay aspecto «carcinomatoso» de alto grado evidenciado por la presencia de glándulas fusionadas o cribiformes, la existencia de nidos sólidos, el crecimiento en fila india, la infiltración difusa de células en anillo de sello, la mucina extracelular con epitelio glandular fusionado o la presencia de más de dos mitosis en diez campos de gran aumento^{10,11}).

Es frecuente encontrar invasión vascular, perineural y de la grasa periapendicular. Tang *et al.*¹² han propuesto una clasificación morfológica de importancia pronóstica. El grupo A o CCC clásico con una supervivencia del 100 % a los 5 años estaría constituido por nidos o grupos lineales de células caliciformes con mínima atipia y desmoplasia; el grupo B o adenocarcinoma ex CCC, tipo de células en anillo de sello, con una supervivencia del 36 % a los 5 años estaría constituido por nidos irregulares de células caliciformes o en anillo de sello, o células infiltrantes con atipia significativa y desmoplasia y destrucción de la pared apendicular y el grupo C o adenocarcinoma ex CCC, tipo adenocarcinoma indiferenciado con supervivencia del 0 % correspondiente a carcinoma poco diferenciado con al menos un foco de morfología de células caliciformes. No obstante, esa clasificación no ha tenido amplia aceptación por la dificultad de su reproducibilidad y, de hecho, no está contemplada en la clasificación de la OMS.

Con inmunohistoquímica, además de los marcadores neuroendocrinos focales, hay expresión de antígeno carcinoembrionario, CDX-2, CAM5.2 y CK20 con coexpresión de CK7 en el 70 % de los casos.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud los incluye dentro de los tumores epiteliales del apéndice como una entidad distinta de ambos, carcinoides y adenocarcinomas del mismo origen. Los carcinoides tubulares,

carcinoides formadores de glándulas con producción focal de mucina, originalmente incluidos en el grupo de los adenocarcinoides se han reclasificado recientemente como un subtipo de carcinoides.

Presentación clínica

Los adenocarcinoides apendiculares son tumores raros que representan un 5 % de las neoplasias originadas primariamente en el apéndice vermiforme. La edad de presentación es muy variable, habiéndose documentado casos entre los 18 y 89 años, si bien en la mayoría de los pacientes el diagnóstico acontece entre la 5ª y 6ª década de la vida. Curiosamente, esta edad de presentación también se halla entre la media de edad de diagnóstico del carcinóide (4ª década) y el adenocarcinoma de apéndice (62 años)¹³.

La sintomatología más común de presentación es similar a la de la apendicitis aguda¹⁴. Algunos autores, como Tang,¹² han publicado hasta un 50 % de pacientes en los que la sintomatología inicial fue dolor abdominal y masa abdominal palpable, ligeramente superior a la presentación como apendicitis aguda. En tumores extendidos, afectando a mujeres, en una mayoría de los casos presentaban diagnóstico inicial de carcinoma primario de ovario.

Otras formas de presentación son la obstrucción abdominal aguda, invaginación, hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal subagudo intermitente y otras formas más infrecuentes adenitis mesentérica o anemia ferropénica crónica secundaria a ulceración cecal. Hasta un 3 % de los casos puede diagnosticarse de forma incidental en el contexto de una laparotomía por otra causa.

El diagnóstico en estadios avanzados III/IV ocurre en un 51-97 % de los casos^{12,13,15}. La variación entre autores probablemente está relacionada con el hecho de que diferentes autores incluyen o excluyen algunas variantes clínico-morfológicas, como por ejemplo, clasificar las variantes más agresivas como adenocarcinomas en lugar de adenocarcinoides o las más indolentes como carcinoides. El principal patrón de diseminación es el transcelómico/peritoneal, por lo que la afectación metastásica involucra sobre todo a la serosa peritoneal y los ovarios. La afectación ganglionar metastásica se detecta en 17-38 % de los pacientes^{12,13} y se correlaciona con tumores localmente avanzados. Se han comunicado metástasis óseas en columna vertebral y costillas, y afectación de órganos pélvicos como la próstata. Estos pacientes no presentan síndrome carcinoide y los niveles urinarios de 5HIAA están habitualmente dentro de los parámetros normales. Los niveles de cromogranina A y la exploración gammagráfica mediante OctreoScan son de escaso valor¹⁶. En pacientes con diseminación peritoneal sometidos a tratamiento quirúrgico mediante peritonectomía se ha observado que hasta un 35 % de los pacientes presentan una pérdida de los rasgos histológicos neuroendocrinos en los nódulos peritoneales en comparación con el tumor primario. Este subgrupo de pacientes, con discordancia histológica entre el primario y las metástasis peritoneales, parece tener un mejor pronóstico cuando son sometidos a cirugía citoreductiva seguida de quimioterapia intraperitoneal¹⁷.

Tratamiento

La cirugía es el pilar fundamental del tratamiento del adenocarcinoide apendicular. Debido a la historia natural y el carácter maligno de la enfermedad, las recomendaciones quirúrgicas están más en línea con el adenocarcinoma que con las del tumor carcinoide. Si bien, dada la rareza de la enfermedad y la escasa robustez de los estudios publicados, no hay un alto nivel de consenso sobre la extensión óptima de la cirugía en los diferentes estadios. En estadio I, la apendicectomía puede ser una técnica óptima, recomendándose la hemicolectomía derecha en etapas más avanzadas. No obstante, algunos autores, en análisis de series retrospectivas monoinstitucionales de centros especializados, y metaanálisis de estudios retrospectivos, sugieren que no existe un beneficio evidente de la hemicolectomía derecha frente a la apendicectomía y abogan por la cirugía conservadora, especialmente en tumores localizados que no afectan al ciego y con bajo grado de diferenciación^{15,18}. Una publicación del SEER refleja que aproximadamente un 42 % de los pacientes con adenocarcinoides son sometidos a hemicolectomía derecha en Norteamérica¹³).

En mujeres posmenopáusicas con tumores localmente avanzados, algunos autores recomiendan la ooforectomía profiláctica, debido a la alta incidencia de afectación ovárica. Se han comunicado casos de larga supervivencia tras cirugías extensas, incluidas linfadenectomías, en recidivas locorregionales de la enfermedad tras resección del tumor primario. En pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen en adenocarcinoide apendicular, en los que sea posible una completa o casi completa resección de los nódulos peritoneales, la citoreducción quirúrgica segui-

da de quimioterapia intraperitoneal ha conseguido supervivencias del 39 % y 25 % a 2 y 5 años respectivamente, siendo una alternativa terapéutica a tener en cuenta en centros especializados en cirugía del peritoneo¹⁹.

No existe indicación para un tratamiento quimioterápico adyuvante tras una cirugía óptima de la neoplasia primaria. La administración de 5-FU y ácido folínico no ha demostrado beneficio sobre la cirugía sola¹⁵.

No existe un tratamiento estándar de quimioterapia para la enfermedad diseminada no resecable quirúrgicamente. Las combinaciones de cisplatino se han mostrado eficaces como terapia paliativa, así como la administración de esquemas útiles en el adenocarcinoma de colon como el FOLFOX^{20,21}. La combinación de streptozotocina con cisplatino y 5-FU también se ha mostrado útil, consiguiendo estabilizaciones de la enfermedad¹⁶.

Adenocarcinoides no apendiculares

Aunque la gran mayoría de los adenocarcinoides son de origen apendicular, se han comunicado casos de tumores de las mismas características, surgidos de otros tramos del tracto gastrointestinal e incluso en localizaciones extra-intestinales. Wakahara y colaboradores han descrito un caso de adenocarcinoide de origen rectal con recurrencias tardías a los 3 y 5 años, en el que el tratamiento quirúrgico agresivo de las recidivas consiguió una larga supervivencia²². Rekhi y colaboradores han publicado un caso de adenocarcinoide gástrico agresivo que debuta como un cuadro de obstrucción aguda. Tras la intervención, presenta recidiva hepática y cutánea sin respuesta a la quimioterapia, falleciendo el paciente en pocos meses²³. Varios casos de adenocarcinoides ampulares o periampulares han sido descritos, presentándose inicialmente como ictericia obstructiva en la mayoría de los casos^{24,25,26,27}. La evolución ha sido variable, desde pacientes curados con la cirugía, hasta pacientes con recaídas fundamentalmente hepáticas, asociadas o no a síndrome carcinoide. También se ha descrito un caso de tumor adenocarcinoide de vía biliar extrahepática²⁸. De localización extraabdominal ha sido descrito un caso de adenocarcinoide primario ovárico desarrollado a partir de un teratoma maduro quístico²⁹.

Tabla 1

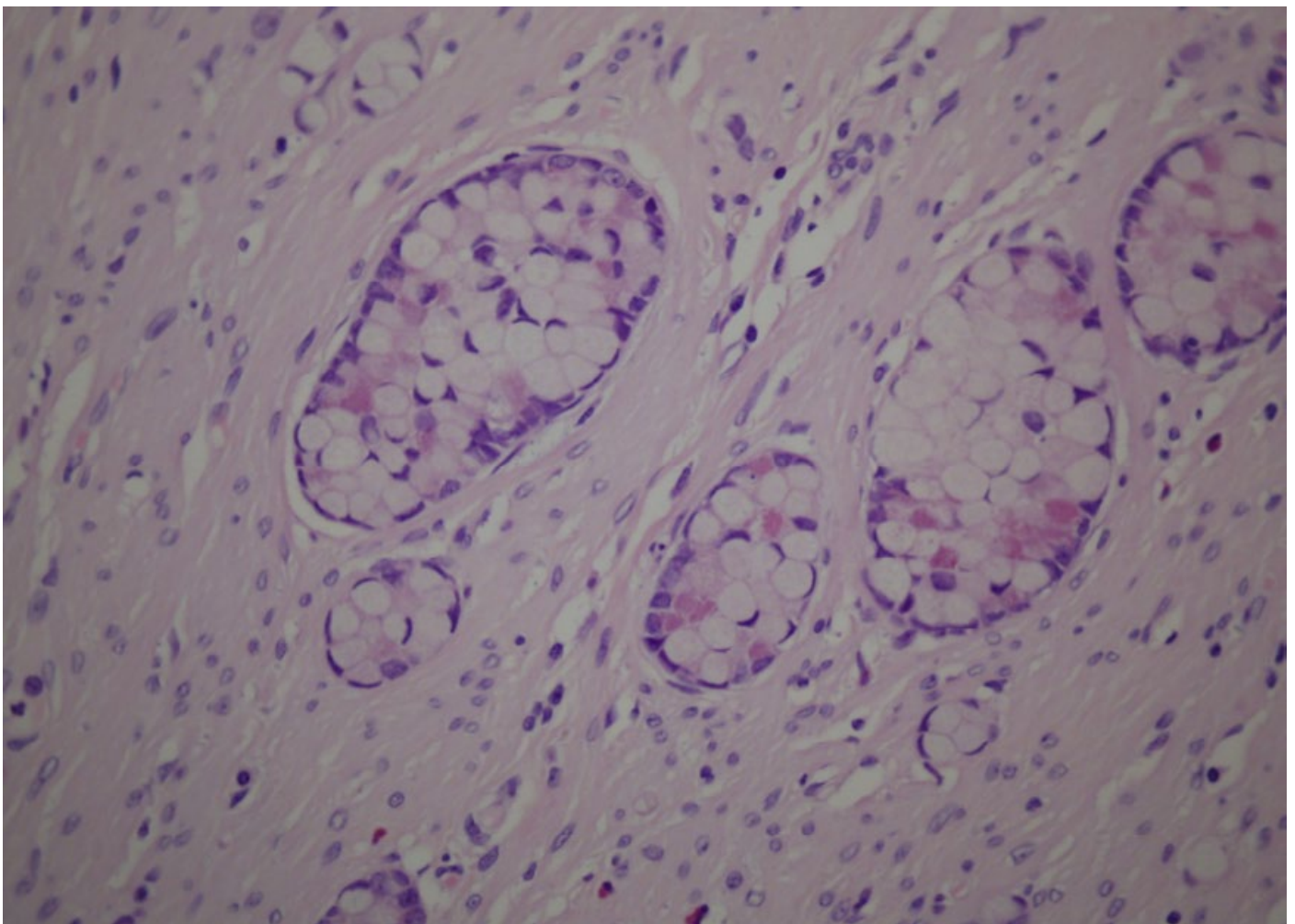
Comparación de las características diferenciales del adenocarcinoide, adenocarcinoma y carcinoide

Características	Adenocarcinoide	Adenocarcinoma	Carcinoide
Clínicas			
Edad	5 ^a -6 ^a década	7 ^a década	4 ^a década
Presentación	Apendicitis aguda	Masa abdominal	Apendicitis aguda
Síndrome carcinoide	No	No	Sí
Macroscópicas	> 2cm, mal definida	> 2cm, bien definida	< 2cm
Microscópicas			
Morfología	Células calciformes o en anillo de sello separadas por fibrosis y lagos de mucina	Formaciones glandulares o crecimiento difuso de células en anillo de sello pobremente diferenciadas	Acúmulos de células pequeñas
Atipia	Mínima	Marcada	Mínima
Mitosis	Raras	Frecuentes	Raras
Invasión vascular	Presente	Presente	Ausente
Infiltración de márgenes	Presente	Presente	Ausente
Tinciones especiales			
Argirofilia	+	-	+
Argentafin	-	-	+
PAS	+	+	-
Inmunohistoquímica			

Características	Adenocarcinoide	Adenocarcinoma	Carcinoide
CEA	+	+	-
CDX2	+	+	-
CAM 5.2	+	+	-
CK20	+/-	+	-
CK7	+/-	-	-
CK19	+	-	-
Marcadores neuroendocrinos	+/-	-	+/-
Alteraciones moleculares (DPC4, KRAS, b-Catenina, p53)	-	+	-

Figura 1

Aspecto microscópico del adenocarcinoide apendicular con hematoxilina-eosina



Bibliografía

01. Gagné F, Fortin P, Dufour V *et al.* Tumors of the appendix associating histologic features of carcinoid and adenocarcinoma. *Ann Anat Path(Paris)* 1969,14: 393-406.
02. Alsaad KO, Serra S, Chetty R. Combined goblet cell carcinoid and mucinous cystadenoma of the vermiform appendix. *World J Gastroenterol* 2009, 15: 3431-3433.

03. Warkel RL, Cooper PH, Helwing EB. Adenocarcinoid, a mucin-producing carcinoid tumor of the appendix: a study of 39 cases. *Cancer* 1978, 42: 2871-2793.
04. Van Eeden S, Offerhaus GJ, Hart AA *et al.* Globet cell carcinoid of the appendix: a specific type of carcinoma. *Hystopathology* 2007, 51: 763-773.
05. Alsaad KO, Serra S, Schmitt A *et al.* Cytokeratins 7 and 20 immunoexpression profile in globet cell and classical carcinoids of appendix. *Endocr Pathol* 2007, 18: 16-22.
06. Kende AI, Carr NJ, Sobbin LH. Expression of cytokeratins 7 and 20 in carcinomas of the gastrointestinal tract. *Histopathology* 2003, 42: 137-140.
07. Ramnani DM, Wistuba II, Beherens C *et al.* K-ras and p53 mutations in the pathogenesis of classical and globet cell carcinoids of the vermiform appendix. *Cancer* 1999, 86: 14-21.
08. Stancu M, Wu TT, Wallace C *et al.* Genetic alterations in globet cell carcinoids of the vermiform appendix and comparison with gastrointestinal carcinoid tumors. *Mod Pathol* 2003, 16: 1189-1198.
09. Roy P, Chetty R. Globet cell carcinoid tumors of the appendix: an overview. *World J Gastrointest Oncol* 2010, 15: 251-258.
10. Riddell RM, Petras RE, Williams GT, Sobón LH. *Tumors of the intestines*. Bethesda. 2003.
11. Burke AP, Sobin LH, Federspiel BH, Shekitka KM, Helwig EB. Goblet cell carcinoids and related tumors of the vermiform appendix. *Am J Clin Pathol*. 1990; 94: 27-35.
12. Tang LH, Shia J, Soslow RA *et al.* Pathologic classification and clinical behavior of the spectrum of globet cell tumors of the appendix. *Am J Surg Pathol* 2008, 32: 1429-1443.
13. McCusker ME, Cote TR, Clegg LX *et al.* Primary malignant neoplasm of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program 1973-1998. *Cancer* 2002, 94: 3307-3312.
14. O'Donnell ME, Carson J, Garstin WI. Surgical treatment of malignant carcinoid tumours of the appendix. *Int J Clin Pract* 2007, 61: 431-437.
15. Pham TH, Wolff B, Abraham SC *et al.* Surgical and chemotherapy treatment outcomes of globet cell carcinoid: a tertiary cancer center experience. *Ann Surg Oncol* 2006, 13: 370-376.
16. Toumpanakis C, Standish RA, Baishnab E *et al.* Globet cell carcinoid tumors (adenocarcinoid) of the appendix. *Dis Colon Rectum* 2007, 50: 315-322.
17. Yan TD, Brun EA, Sugarbaker PH. Discordant histology of primary appendiceal adenocarcinoid neoplasms with peritoneal dissemination. *Ann Surg Oncol*. 2008, 15: 1440-1446.
18. Varisco B, McAlvin B, Dias J, Franga D. Adenocarcinoid of the appendix: is right hemicolectomy necessary? A meta-analysis of retrospective chart reviews. *Amm Surg* 2004, 70: 593-599.
19. Mahteme H, Sugarbaker PH. Treatment of peritoneal carcinomatosis from adenocarcinoid of appendiceal origin. *Br J Surg* 2004, 91: 1168-1173.
20. Mandai M, Konishi I, Tsuruta Y *et al.* Krukenberg tumor from an occult appendiceal adenocarcinoid: a case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001, 97: 90-95.
21. Garin L, Corbinais S, Boucher E *et al.* Adenocarcinoid of the appendix vermiformis: complete and persistent remission after chemotherapy (folfox) of a metastatic case. *Dig Dis Sci* 2002, 47: 2760-2762.
22. Wakahara T, Yamamoto S, Fujita S *et al.* A case of advanced rectal adenocarcinoid tumor with long-term survival. *Jpn J Clin Oncol* 2010, 40: 690-693.
23. Rekhi B, Saxena S, Chintamani. Gastric outlet obstruction and cutaneous metastasis in adenocarcinoid tumor of stomach- unusual presentations with cytologic and ultra structural findings. *Indian J Cancer* 2005, 42: 99-101.
24. Mayol MJ, García S, Perez V. Adenocarcinoide de la ampolla de Vater. *Rev Esp Enferm Dig* 1998, 74: 670-672.
25. Jones MN, Griffith LM, West AB. Adenocarcinoid of the periampullary region: A novel duodenal neoplasm presenting as biliary obstruction. *Hum Pathol* 1989, 20: 198-200.

26. Alex WR, Auerbach HE, Pezzi CM. Adenocarcinoid of the ampulla of Vater. *Am Surg* 1998, 64: 355-359.
27. Manzanares MC, Villarejo P, Lopez A *et al.* Aspectos inmunohistoquímicos y pronósticos del tumor adenocarcinoide de la ampolla de Váter. *Rev Esp Enferm Dig* 2006, 98: 884-892.
28. Constantini M, Montalti R, Rossi G *et al.* Adenocarcinoid tumor of the extrahepatic biliary tract. *Int J Surg Pathol* 2008, 16: 455-457.
29. Gungor T, Altinkaya O, Ozat M *et al.* Primary adenocarcinoid tumor of the ovary arising in mature cystic teratoma. A case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009, 30: 110-112.

3.12

Síndromes de secreción hormonal ectópica

Dra. Rosa Cámara

Los síndromes paraneoplásicos son el conjunto de síntomas y signos que acompañan a los tumores benignos o malignos y que no se relacionan directamente con los efectos de masa o con la invasión. Prácticamente, todos los tumores son capaces de producir síndromes paraneoplásicos endocrinos por secreción ectópica de diversas hormonas, fundamentalmente peptídicas (ver Tabla 1). Los linfomas son una excepción, ya que pueden sintetizar 1,25-dihidroxitamina D a partir de 25-hidroxitamina D circulante.

Los síndromes hormonales paraneoplásicos pueden afectar a más del 8 % de pacientes oncológicos, pero se desconoce su verdadera prevalencia. Se asocian generalmente con tumores en estadios avanzados y, a veces, preceden al diagnóstico del tumor. Para establecer el diagnóstico de secreción hormonal ectópica debe existir un síndrome clínico y bioquímico de exceso hormonal asociado a una neoplasia con, al menos, uno de los siguientes criterios¹.

- Niveles inapropiadamente elevados de hormona en sangre y/o en orina con producción hormonal normal o suprimida por su glándula endocrina habitual.
- Demostración in vitro de la síntesis o secreción de la hormona en el tejido tumoral.
- Desaparición del síndrome de hipersecreción hormonal con la exéresis del tumor y, en cambio, persistencia al extirpar la glándula endocrina habitualmente responsable del mismo.
- Existencia de gradiente arteriovenoso en la concentración hormonal a través del tumor.
- Exclusión de otras posibles causas.

Algunos tumores producen péptidos parecidos (relacionados) a las hormonas endógenas habituales, pero pueden carecer o poseer menor actividad biológica que ellas. También es relativamente frecuente que las células tumorales de órganos no endocrinos no posean alguno de los enzimas necesarios para convertir la prohormona en hormona biológicamente activa. Esto explica que algunos pacientes, a pesar de expresar inmunopositividad para marcadores endocrinos y/o tener niveles elevados de hormonas en el plasma, no presentan manifestaciones clínicas de este exceso. Por otro lado, cuando se producen síndromes clínicos, la intensidad de los mismos no siempre se correlaciona con el estadio o el pronóstico del cáncer². Las hormonas no son buenos marcadores tumorales, a excepción de la gonadotropina coriónica humana (hCG) en algunas formas de cáncer testicular.

El mecanismo por el que las neoplasias producen hormonas es desconocido. Se ha propuesto que diversas mutaciones presentes en las células tumorales pueden ser responsables no solo del inicio de la transformación neoplásica sino también de la activación o de la reexpresión de genes responsables de la producción hormonal. También podrían contribuir al desarrollo de estos síndromes algunos procesos químicos con capacidad para influir sobre la expresión de los genes, como puede ser la metilación³.

Hipercalcemia tumoral

La hipercalcemia es el síndrome endocrino paraneoplásico más frecuente. Aparece en el 20-30 % de todos los cánceres⁴ y representa el 30-40 % de todas las hipercalcemias. Puede diagnosticarse tanto en tumores sólidos como hematológicos (ver Tabla 1). Los cánceres asociados con mayor frecuencia son el de mama, el de pulmón y el mieloma múltiple. Las manifestaciones clínicas incluyen náuseas, vómitos, estreñimiento, disminución del nivel de conciencia, insuficiencia renal y coma. La severidad de los síntomas depende del grado y velocidad de instauración de la hipercalcemia, de la función renal y de la situación neurológica basal de los pacientes. Elevaciones intensas de calcio y/o de rápida instauración causan síntomas neurológicos graves que pueden llevar a la muerte.

Con las excepciones del cáncer de mama y el mieloma múltiple, el pronóstico es grave, con una supervivencia del 50 % al mes de detectarse la hipercalcemia tumoral, y del 25 % a los 3 meses.

1. Etiopatogenia

Hay 2 tipos de hipercalcemia paraneoplásica: humoral (HH), por secreción de PTH, PTHrp (péptido relacionado con la PTH) o 1,25-dihidroxivitamina D, y osteolítica. En todos los casos, la hipercalcemia se debe a un aumento de la resorción ósea. Además, contribuyen a la misma el incremento de reabsorción tubular renal de calcio si se produce PTH ectópica o PTHrp, el aumento de absorción intestinal de calcio por la producción de 1,25-dihidroxivitamina D y la liberación de calcio óseo cuando hay metástasis osteolíticas (ver Tabla 2). La HH es responsable del 80 % de las hipercalcemias tumorales y la secreción de PTHrp es la causa más frecuente de hipercalcemia en pacientes con tumores sólidos no metastásicos y en algunos pacientes con linfomas no-Hodgkin. La semejanza estructural de PTHrp y PTH hace que compartan el mismo receptor. Cuando la PTHrp activa el receptor PTH-1 causa acciones similares a las de la PTH: aumenta la resorción ósea y la reabsorción renal de calcio y disminuye la reabsorción tubular de fosfato y la formación ósea⁵. La PTHrp estimula menos la producción de 1,25-dihidroxivitamina D que la PTH y por eso no incrementa la absorción intestinal de calcio.

La mayoría de tumores no paratiroides secretores de PTH son neuroendocrinos. El diagnóstico debe sospecharse en pacientes con tumores malignos (especialmente microcíticos), hipercalcemia y niveles de PTH elevados. Incluso en estos casos, siempre se debe descartar que el tumor coexista con hiperparatiroidismo primario (HPTP) porque la producción ectópica de PTH es muy poco frecuente.

La hipercalcemia de casi todos los linfomas de Hodgkin y de la tercera parte de los linfomas no-Hodgkin se debe a un aumento de producción extrarrenal de 1,25-dihidroxivitamina D por células mononucleares activadas (especialmente macrófagos), no dependiente de PTH. El síndrome que produce se parece a la hipercalcemia de la sarcoidosis y, como ella, responde con frecuencia al tratamiento con corticoides.

En el 20 % de casos de hipercalcemia tumoral hay metástasis osteolíticas. La hipercalcemia en el mieloma múltiple y en algunos casos de linfoma se debe a activación de factores osteoclásticos por las células tumorales. La resorción ósea puede ser localizada (lesión lítica) o generalizada con pérdida ósea difusa. Aunque casi un tercio de los pacientes con mieloma múltiple presenta hipercalcemia, no se conoce con certeza cuál es su mecanismo de producción. Parece que están implicados varios factores como IL-6, IL-3, osteoprotegerina y ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL).

El tumor sólido que más a menudo causa hipercalcemia por metástasis osteolíticas es el cáncer de mama⁴. La PTHrp producida localmente por este tumor activa directamente a los osteoclastos situados en la vecindad de las metástasis óseas y causa hipercalcemia sin elevación de la concentración sérica de PTHrp. Sin embargo, algunas pacientes con cáncer de mama, metástasis óseas e hipercalcemia pueden tener niveles séricos de PTHrp elevados, sugiriendo que en estos casos hay también efecto sistémico de la PTHrp. Por otro lado, las células del cáncer de mama pueden secretar también interleuquinas (IL-1, IL-6, IL-8), TNF- α , TGF- α , linfoxina y prostaglandinas E2, que contribuyen a los efectos de PTHrp sobre el hueso.

2. Diagnóstico

Cuando se detecta hipercalcemia en un paciente con cáncer siempre se debe descartar que la causa sea farmacológica (diuréticos tiazídicos, vitamina D, litio) o que se deba a HPTP o sarcoidosis. Sea cual sea la etiología de la hipercalcemia, el cuadro clínico que produce es similar, pero hay factores de la evaluación clínica que orientan el diagnóstico. Habitualmente, en HPTP los síntomas son escasos y la exploración física normal, la hipercalcemia es crónica, hay predominio en mujeres posmenopáusicas y, a veces, existe historia familiar de neoplasia endocrina múltiple. La hipercalcemia paraneoplásica suele ser más sintomática porque es más severa (generalmente > 13 mg/dL) y se instaura con mayor rapidez. La elevación de la PTH sugiere HPTP; en cambio, concentraciones plasmáticas de PTH normales con niveles plasmáticos elevados de PTHrp y bajos de fósforo sérico en pacientes sin metástasis óseas apoya el diagnóstico de HH. Una concentración normal de PTHrp y de fósforo en un paciente con metástasis óseas orienta hacia hipercalcemia osteolítica localizada.

Cuando se diagnostica la hipercalcemia tumoral, el paciente suele presentar ya síntomas por el tumor subyacente. Aunque la determinación de PTHrp no es imprescindible para establecer el diagnóstico, puede ser útil como marcador de respuesta al tratamiento del tumor y, además, ayuda a establecer el pronóstico del paciente; cuanto mayor es el nivel de PTHrp, más corta suele ser la supervivencia. También puede predecir la respuesta a los bifosfonatos: concentraciones de PTHrp > 12 pmol/L se asocian con peor respuesta al tratamiento y recurrencia precoz de la hipercalcemia tras el tratamiento.

3. Tratamiento

Considerando el mal pronóstico de los pacientes con hipercalcemia maligna, el tratamiento debe ser individualizado. Si la hipercalcemia es grave y las posibilidades de controlar la neoplasia son elevadas, debe ser agresivo. Por el contrario, si el tumor se encuentra en fase avanzada, se puede optar solo por medidas conservadoras, aprovechando el efecto sedante de la hipercalcemia. Hasta la actualidad, todos los fármacos hipocalcemiante empleados en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral tienen poco efecto en la disminución de la mortalidad de los pacientes.

En el tratamiento de la hipercalcemia aguda es fundamental el aporte de líquido porque los enfermos habitualmente están deshidratados. Aunque no hay estudios clínicos que determinen cuál es la mejor pauta de administración, se suele recomendar salino isotónico a un ritmo de 200-500 mL/hora, dependiendo de la situación basal de hidratación del paciente, la severidad de la hipercalcemia, la sintomatología neurológica y la función cardíaca y renal (4). La hidratación también incrementa el filtrado glomerular e inhibe la reabsorción renal de calcio. La furosemida (20-40 mg iv) disminuye la reabsorción de calcio y puede añadirse cuando la normovolemia ha sido restaurada. No se recomienda de forma rutinaria en todos los pacientes porque puede aumentar la deshidratación y empeorar la función renal. Cuando los pacientes presentan cardiopatía o nefropatía grave, que impide la administración de cantidades grandes de líquidos, se puede recurrir a hemodiálisis.

Los bifosfonatos, como el pamidronato (60-90 mg iv a pasar en 2 horas) y zoledronato (4 mg iv a pasar en 15'), son muy útiles en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral, sobre todo si hay lesiones osteolíticas. Disminuyen la resorción osteoclástica ósea, actuando directamente sobre las células tumorales. Generalmente, el calcio plasmático disminuye en 2-4 días, se consigue un efecto máximo a los 4-7 días de la infusión y la calcemia permanece controlada hasta 30 días. Los pacientes que llegan a presentar normocalcemia con los bifosfonatos tienen mejor pronóstico que los pacientes que no responden al tratamiento⁶. Los principales problemas asociados con el empleo de estos fármacos son la alteración de la función renal, la aparición de febrícula 24-36 horas después de la administración en el 20 % de casos y la osteonecrosis de mandíbula. Esta última es, además, más frecuente en pacientes con tumores, especialmente en mieloma múltiple.

La calcitonina (4-8 UI/kg/12 horas sc o im) inhibe la resorción osteoclástica y promueve la excreción renal de calcio. Su acción es rápida y, aunque es menos potente frente a la hipercalcemia, puede ser una opción terapéutica si no se pueden emplear bifosfonatos. Los glucocorticoides (p. ej. prednisona, 60 mg/día orales durante 10 días) son útiles en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral de linfomas y mieloma múltiple porque son capaces de inhibir la producción de citoquinas, responsables de la resorción ósea en estos tumores. El efecto máximo de la mitramicina (25-30 µg/kg iv) se logra en 48 horas y dura unos 3-10 días. Las dosis elevadas y repetidas se asocian con trombopenia y nefrotoxicidad y, si no se controla la neoplasia subyacente, puede aparecer hipercalcemia de rebote.

En todos los casos, el mejor tratamiento de la hipercalcemia tumoral es el control de la neoplasia subyacente. También, si es posible, se debe discontinuar la administración de medicaciones que agraven las alteraciones del nivel de conciencia o que contribuyan a la hipercalcemia (suplementos de calcio, vitamina D, tiazidas, antiácidos con calcio y litio).

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

El síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) se caracteriza por hipoosmolaridad plasmática e hiponatremia normovolémica. Afecta al 1-2 % de todos los pacientes con cáncer. Hay muchos tumores capaces de producir SIADH (ver Tabla 1), pero el que se relaciona con mayor frecuencia es el cáncer microcítico de pulmón. Hasta un 50 % de pacientes con este tipo de tumor puede tener niveles altos de hormona antidiurética (ADH), pero solo el 11-15 % presenta hiponatremia. El resto, en ocasiones, puede manifestar clínicamente hiponatremia si la ingesta de agua llega a ser excesiva⁷.

Los síntomas de la SIADH dependen de la intensidad de la hiponatremia y de la velocidad con que se instaura. Incluso las hiponatremias leves, aparentemente asintomáticas, causan alteraciones cognitivas e inestabilidad en la marcha, y aumentan el riesgo de caídas y fracturas. Cuando descienden más los niveles de sodio aparecen con frecuencia anorexia, náuseas y vómitos, contribuyendo a empeorar el estado nutricional de los pacientes oncológicos. Con niveles de Na \leq 125 mEq/L, y más si se instauran en menos de 48 horas, predominan claramente los síntomas neurológicos (agitación, confusión, crisis convulsivas y coma).

1. Etiopatogenia

Los tumores, sin mediar estímulos fisiológicos (osmóticos y no osmóticos), secretan ADH y ésta se une a los receptores V2 renales, provocando retención de agua libre. Las consecuencias de esta acción de la ADH ectópica son: hiponatremia, hipoosmolaridad plasmática e hiperosmolaridad urinaria con excreción urinaria elevada de sodio.

En algunos pacientes con niveles normales de ADH, la hiponatremia se atribuye a la producción tumoral de péptido natriurético atrial (PNA). Éste inhibe la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y la liberación de renina y aldosterona.

2. Diagnóstico

El diagnóstico de SIADH se establece al detectarse hiponatremia ($\text{Na} < 135 \text{ mEq/L}$), hipoosmolaridad plasmática ($< 280 \text{ mOsm/kg}$), osmolaridad urinaria elevada ($> 100 \text{ mOsm/kg}$) y excreción alta de Na en orina ($\text{Na} > 40 \text{ mEq/L}$) en ausencia de otras causas que lo justifiquen.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras causas de hiponatremia: tratamiento diurético, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, desnutrición, hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal. La SIADH se caracteriza por euvolemia, presenta disminución de los niveles plasmáticos de ácido úrico y no hay alteraciones en las concentraciones séricas de bicarbonato y potasio.

Los fármacos empleados en el tratamiento del cáncer pueden inducir también SIADH. La vincristina, y en menor medida la vinblastina, causan SIADH porque tienen efecto neurotóxico sobre el eje hipotálamo-hipofisario, alterándose la regulación osmótica de la secreción de ADH a este nivel. La ciclofosfamida potencia la acción de ADH sobre el riñón y posiblemente también estimule la secreción de ADH. El cisplatino puede causar SIADH y, además, dañar los túbulos renales. Los opioides y los antidepresivos, incluyendo los tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de serotonina, son capaces de estimular la secreción de ADH, mientras que los antiinflamatorios no esteroideos potencian los efectos de ADH sobre los túbulos renales.

3. Tratamiento

El mejor tratamiento de la SIADH paraneoplásica es el control del tumor subyacente. En el cáncer microcítico de pulmón, la quimioterapia puede normalizar la natremia hasta en el 88 % de los pacientes⁸. La corrección de la hiponatremia parece que también incide de forma positiva sobre la supervivencia de los pacientes oncológicos⁹.

La velocidad de instauración de la hiponatremia paraneoplásica determina el ritmo adecuado de corrección de la misma. Cuando la hiponatremia sintomática se produce en menos de 24 horas, se debe aumentar de 1 a 2 mEq/L/hora el Na plasmático, sin sobrepasar 10 mEq/L en las primeras 24 horas y 18 mEq/L en las primeras 48 horas¹⁰. En la hiponatremia crónica, las células cerebrales pierden osmolitos y esto las hace más vulnerables a cambios rápidos en la osmolaridad. La corrección no debe superar los 0,5-1 mEq/L/hora para evitar una rápida deshidratación cerebral y el síndrome de desmielinización osmótica, caracterizado por disminución del nivel de conciencia, disartria, cuadraparesia espástica y parálisis pseudobulbar.

La hiponatremia grave o asociada a síntomas neurológicos debe tratarse con suero salino. El fluido administrado debe tener siempre una osmolaridad mayor que la osmolaridad urinaria para evitar la retención de agua libre («desalinización») que puede empeorar aún más la hiponatremia. Si la osmolaridad de orina es $> 500 \text{ mOsm/kg}$ se debe emplear salino hipertónico al 3 % (osmolaridad: 1026 mOsm/kg). Si no se dispone del mismo, se puede elaborar añadiendo 60 mL de ClNa al 20 % a 500 mL de salino 0,9 %. Para corregir 1 mEq/L de Na cada hora se debe administrar el peso como mL/hora de salino al 3 % (p. ej.: para un paciente que pese 70 kg, el ritmo de infusión iv será 70 ml/hora si se quiere corregir 1 mEq/L de Na cada hora y 35 mL/hora si se quiere corregir 0,5 mEq/L de Na cada hora). Para evitar la sobrecarga hídrica se puede añadir furosemida (20-40 mg iv), pero no es eficaz a largo plazo y solo es útil si la osmolaridad urinaria es $> 350 \text{ mOsm/kg}$ o el doble de la osmolaridad plasmática.

Además de asegurar un aporte adecuado de proteínas y de ClNa oral (mínimo: 5 g/día), cuando la hiponatremia no es grave y/o los síntomas son leves, se puede hacer una restricción líquida. Sin embargo, esta medida solo consigue discretas elevaciones en el Na sérico (unos 2 mEq/L/día) y puede ser difícil de seguir por parte de los enfermos, imposible de llevar a cabo con nutrición enteral y poco recomendable cuando se precisa hidratar a los pacientes para administrar citostáticos. Tampoco es eficaz cuando el aclaramiento de agua libre es > 1 (ver Figura 1).

La demeclociclina interfiere con la respuesta renal a ADH y no requiere disminuir la ingesta de líquidos. Tarda en hacer efecto de días a semanas y por eso no es útil en situaciones graves. Como efectos adversos puede producir náuseas, anorexia, diarrea, y toxicidad renal. Si se emplea, hay que considerar que es un agente antibacteriano y su uso prolongado puede causar selección de flora bacteriana.

Los antagonistas de los receptores renales de ADH (gráfica 1) son muy útiles en los enfermos oncológicos con SIADH¹⁰. El mozavaptan es un fármaco oral que actúa a nivel del receptor renal V2 de ADH y se emplea con éxito en Japón en pacientes con cáncer y secreción ectópica de ADH. El conivaptan se administra iv y actúa sobre los receptores V1A y V2. Está aceptado su empleo en EE. UU. para el tratamiento de pacientes ingresados con hiponatremia euvolémica e hipervolémica. El tolvaptán, fármaco oral aprobado por la Agencia Europea del Medicamento, es un potente antagonista oral del receptor V2 de la ADH. Produce una importante acuarexis, siendo difícil predecir el grado de corrección de Na¹¹. Por eso, el inicio del tratamiento debe hacerse en el hospital bajo vigilancia médica, aunque luego se puede continuar su administración de forma ambulatoria. Cuando se emplea, no hay que limitar el aporte de líquidos y tampoco se debe asociar a salino hipertónico. La dosis inicial recomendada es de 15 mg/día, pero se puede llegar a administrar hasta 60 mg/día. Si produce una corrección rápida de Na (> 10 mEq/L en 24 horas) se debe suspender su administración y considerar añadir una solución hipotónica (glucosado) o, en casos excepcionales, desmopresina (1-2 µg). Como efectos adversos, el tolvaptán puede producir sequedad de boca (4,2-23 %), sed (7,7-40,3 %), poliuria (0,6-32 %) y estreñimiento (7 %). Dado el elevado coste de estos fármacos, son necesarios estudios clínicos controlados que demuestren la eficacia de los vaptanes en términos de coste-efectividad y de morbimortalidad.

Síndrome de Cushing ectópico

Es responsable del 8-18 % de los síndromes de Cushing¹². La edad media de los pacientes cuando se realiza el diagnóstico es 48 años y afecta por igual a hombres y mujeres¹³. A diferencia de la hipercalcemia o la SIADH tumoral, los pacientes pueden presentar síntomas de hipercortisolemia meses o años antes de que el tumor sea identificado. Este síndrome «oculto» de ACTH ectópica es frecuente en tumores benignos, especialmente carcinoides, y dificulta mucho el diagnóstico. Sin embargo, éste no es el comportamiento habitual de todos los tumores relacionados con el síndrome de Cushing ectópico. En el carcinoma de pulmón de células pequeñas, el hipercortisolismo se instaura de forma rápida, es muy agresivo y se asocia con un pésimo pronóstico.

Los tumores que producen con mayor frecuencia síndrome de Cushing ectópico se recogen en la **tabla 1**. Los pacientes con secreción ectópica de ACTH pueden presentar cualquier síntoma y/o signo asociado a hipercortisolemia, pero los más característicos son miopatía, pérdida de peso, hiperpigmentación y alteraciones electrolíticas (alcalosis hipopotasémica) y metabólicas (intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus). La ganancia de peso con depósito de grasa centrípeta es más frecuente en síndrome de Cushing no paraneoplásico.

Cuando los niveles de cortisol son muy elevados, aumenta el riesgo de trombosis y se favorece la inmunosupresión, siendo frecuentes las infecciones oportunistas sobreañadidas que aumentan la morbimortalidad de los pacientes.

1. Etiopatogenia

La mayoría de tumores producen proopiomelanocortina (POMC) y otras moléculas precursoras de la ACTH¹⁴, y solo unos pocos secretan cantidades suficientes de ACTH para producir manifestaciones clínicas de hipercortisolemia.

La producción ectópica de CRH es poco frecuente. Se ha descrito en cáncer medular de tiroides (33 %), feocromocitoma (19 %), cáncer de próstata (14 %), carcinoides bronquiales, gangliocitoma intraselar y cáncer microcítico de pulmón. A menudo se acompaña de secreción conjunta de ACTH.

2. Diagnóstico

Para comprobar si existe hipercortisolismo endógeno se determina cortisol salivar y/o cortisol libre en orina de 24 horas, que ofrece una valoración integrada de la concentración de cortisol plasmático en ese período. Si están elevados, se procede a realizar el test de Nugent. En condiciones normales, tras la administración de 1 mg de dexametasona a las 23:00 horas, el cortisol plasmático a las 08:00 horas del día siguiente debe ser < 1,8 µg/dL. Se puede realizar también midiendo el cortisol salivar, pero deben consensuarse los valores de normalidad¹⁵.

La confirmación del síndrome de Cushing se establece cuando los niveles de cortisol y ACTH no se suprimen tras administrar 0,5 mg de dexametasona cada 6 horas durante 2 días. También es útil comprobar si hay alteración del ritmo circadiano de cortisol. En el síndrome de Cushing, el cortisol plasmático y salivar suelen estar elevados todo el día, sobre todo en la tarde-noche.

La determinación de ACTH en plasma es imprescindible para saber si el síndrome de Cushing es ACTH-dependiente o ACTH-independiente. Si se sospecha síndrome de ACTH ectópica, la determinación por radioinmunoanálisis detecta más fácilmente todos los fragmentos moleculares que pueden producir los tumores, no solo la molécula intacta (14). Los valores de ACTH < 10 pg/mL indican independencia de ACTH y los valores > 20 pg/mL orientan hacia hipercortisolismo de origen hipofisario o ectópico, pero no permiten establecer el diagnóstico diferencial entre ambos porque con frecuencia se superponen los valores de ACTH encontrados en enfermedad de Cushing y en los tumores de crecimiento lento. Para intentar llegar al diagnóstico etiológico se puede recurrir a pruebas dinámicas (supresión con dosis altas de dexametasona, estímulo con ACTH, prueba de desmopresina) y/o al cateterismo de senos petrosos.

La administración de dosis altas de dexametasona (8 mg en dosis única o dando 2 mg cada 6 horas durante 2 días) mide la capacidad de supresión relativa de la concentración plasmática y/o urinaria de cortisol. Ésta generalmente se mantiene en la enfermedad de Cushing de origen hipofisario y no lo hace en los tumores ectópicos productores de ACTH. También hay solapamiento en la respuesta a esta prueba entre ambas enfermedades y existen falsos positivos en casos ectópicos y falsos negativos en pacientes con enfermedad de Cushing⁸. Cuando se toma como punto de corte la reducción del cortisol plasmático del 50 %, la sensibilidad de la prueba es del 60-80 % y la especificidad del 60-90 %¹⁵.

Como, teóricamente, no hay receptores para CRH en los tumores productores de ACTH, no se estimula la producción ectópica de ACTH tras administrar CRH, a diferencia de lo que ocurre con los adenomas hipofisarios. Se entiende por respuesta positiva a CRH un incremento de ACTH > 50 % del valor basal y/o del cortisol plasmático > 20 %, aunque estos criterios pueden variar según autores. En general, la respuesta del cortisol discrimina más que la de ACTH¹⁵. Esta prueba tiene falsos positivos y negativos (10-15 %) y no permite diagnosticar los escasos casos producidos por secreción ectópica de CRH. La falta de disponibilidad de CRH también limita su aplicación.

El estímulo con desmopresina tiene poca capacidad de diferenciar entre Cushing hipofisario y ectópico. Para intentar aumentarla se ha asociado desmopresina a CRH, pero no hay consenso sobre la eficacia de esta combinación.

El cateterismo de senos petrosos inferiores con toma de muestras es la prueba que mejor discrimina el origen del síndrome de Cushing ACTH-dependiente, con una elevada sensibilidad y especificidad¹⁶. Sin embargo, no se realiza de forma generalizada por sus potenciales complicaciones y la necesidad de disponer de neuroradiólogos experimentados. En esta prueba se determina simultáneamente, en senos petrosos inferiores y en una vía periférica, ACTH basal y tras estímulo con 100 µg de CRH. Para interpretar los resultados se calcula el gradiente de ACTH entre las concentraciones encontradas. El gradiente basal ACTH petroso/ACTH periférico > 2 y, tras estímulo, > 3 indica origen hipofisario con una especificidad cercana al 100 %. La ausencia de gradiente en el cateterismo refleja secreción ectópica de ACTH en el 85 % de los casos¹⁷. Se aconseja determinar PRL junto a ACTH para asegurar que la muestra se ha recogido de forma adecuada.

Las técnicas de imagen son imprescindibles para localizar el tumor primario y detectar, si las hay, metástasis. La TC cervicotoracoabdominal es la más empleada, pero la sensibilidad de la RM es mayor para el diagnóstico de carcinoides bronquiales y feocromocitomas. En más del 50 % de casos, el tumor se localiza en el tórax, por lo que se debe buscar especialmente en esta región. Si se solicita RM de hipófisis y ésta es normal puede ayudar en el diagnóstico; sin embargo, a veces conduce a errores cuando detecta «incidentalomas» en pacientes con secreción ectópica de ACTH por un tumor no localizado. La ecografía también puede ser útil para la localización de algunos tumores tiroideos o pancreáticos (ecoendoscopia). De todas formas, las técnicas convencionales de imagen no localizan el 50-70 % de tumores productores de ACTH ectópica.

La gammagrafía con octreótida marcada (OctreoScan) tiene falsos positivos y falsos negativos, pero puede localizar el tumor primario hasta en el 60 % de casos¹⁸ y las metástasis. Además, si el rastreo es positivo, indica que hay receptores de somatostatina en el tejido tumoral y esto ayuda a predecir la respuesta al tratamiento con análogos de somatostatina o con isótopos unidos a análogos de somatostatina. El empleo de tomografía por emisión de positrones (PET) no está establecido para el diagnóstico y manejo de los síndromes de Cushing ectópicos. Sin embargo, se emplea con frecuencia en el estudio de los tumores de pulmón y puede diagnosticar tumores carcinoides

bronquiales pequeños con sensibilidad del 75 %¹⁹. Si la PET se asocia con la TC aumenta aún más esta capacidad de localización.

Aún después de emplear todas las técnicas de imagen, no se localiza el tumor primario en el 15-20 % de pacientes, pero el porcentaje de tumores ocultos va reduciéndose a medida que pasan los años de seguimiento²⁰.

3. Tratamiento

El pronóstico de pacientes con síndrome de Cushing ectópico suele ser bueno excepto en casos asociados con cáncer microcítico de pulmón, cáncer medular de tiroides y gastrinoma²¹.

Si se puede, siempre se debe tratar el tumor causante de la secreción ectópica. La hipercortisolemia puede controlarse, como en el síndrome de Cushing de cualquier otra etiología, inhibiendo la producción esteroidea con ketoconazol, metirapona o aminoglutetimida. El ketoconazol suele ser el que mejor se tolera, a pesar de asociarse con náuseas y hepatotoxicidad. Otras opciones terapéuticas incluyen octreotida (bloquea la liberación de ACTH), etomidato (inhibe la síntesis de esteroides) y mifepristona (bloquea el receptor de glucocorticoides). La utilidad de la cabergolina aún no está confirmada, aunque se han descrito receptores de dopamina en tumores con secreción ectópica de ACTH²². En ocasiones, hay que recurrir a la suprarrenalectomía bilateral, quirúrgica o farmacológica (mitotane) para poder controlar el cuadro, sobre todo si no se ha localizado el tumor primario.

Como tratamiento coadyuvante no se debe olvidar controlar la tensión arterial, monitorizando el nivel de potasio si se emplean diuréticos, y considerar el riesgo de trombosis.

Aunque no hay estudios prospectivos que lo demuestre, es probable que en estos enfermos el tratamiento de la hipercortisolemia reduzca la mortalidad y la morbilidad, relacionada sobre todo con infecciones oportunistas.

Hipoglucemia por tumores no insulares

La hipoglucemia de los tumores extrapancreáticos (HTEP) es poco frecuente. Los tumores asociados con mayor frecuencia pueden ser de origen mesotelial, epitelial o vascular (ver [Tabla 1](#)). Son generalmente tumores grandes, benignos o malignos, de crecimiento lento, localizados en tórax y, sobre todo, en peritoneo. Causan hipoglucemias de ayunas, importantes, mantenidas o recurrentes. Los síntomas que aparecen son los típicos de la hipoglucemia (hiperhidrosis, temblor, nerviosismo, hambre, ansiedad, alteraciones visuales y del nivel de conciencia, cambios del comportamiento) y ceden con el aporte de glucosa.

El pronóstico de los pacientes es habitualmente malo. Cuando se diagnostican hipoglucemias paraneoplásicas, el estadio tumoral suele ser muy avanzado.

1. Etiopatogenia

No se conoce ningún mecanismo que explique por sí solo la HTEP. Parece que en la mayoría de pacientes puede deberse a un aumento de «big IGF-II». Esta proteína anómala originada por alteración en la síntesis de IGF-II²³ inhibe la glucogenólisis y la gluconeogénesis a nivel hepático y suprime la lipólisis en el tejido adiposo, disminuyendo los niveles de ácidos grasos libres. Como consecuencia de esto, aumenta el consumo periférico de glucosa, fundamentalmente en músculo esquelético. La IGF-II también puede actuar como factor de crecimiento paracrino para el tumor y, además, en algunos casos hay aumento de biodisponibilidad de IGF-II por cambios en la distribución de sus proteínas transportadoras²⁴.

Los tumores no insulares pueden secretar también insulina, aunque es poco frecuente²⁵. Otras causas posibles de hipoglucemia son la producción tumoral de anticuerpos contra insulina o contra el receptor de insulina y la insuficiencia hepática y/o adrenal causada por invasión tumoral masiva.

2. Diagnóstico

Además de la disminución de glucemia durante los episodios agudos, la HTEP se caracteriza por niveles bajos de insulina, péptido C, proinsulina y GH. La concentración de β -hidroxibutirato está disminuida, reflejando actividad similar a la de la insulina. Los niveles de IGF-II, a expensas de «big IGF-II», suelen estar elevados y el cociente IGF-II/IGF-I está aumentado. Por el contrario, los insulinomas presentan niveles elevados de insulina y péptido C, y el cociente IGF-II/IGF-I generalmente está dentro del rango normal. Aunque habitualmente no se puede

determinar IGF-II, no suele ser difícil establecer el diagnóstico de HTEP cuando se detecta hipoglucemia en un paciente con un tumor conocido.

Si el tumor infiltra y destruye suprarrenales puede ser necesario realizar un test de estímulo con ACTH si se sospecha hipofunción adrenal y los niveles basales de cortisol no son diagnósticos.

La determinación de anticuerpos contra insulina establece el diagnóstico de hipoglucemia autoinmune. Ésta puede aparecer en ayunas, postprandial, o en ambas situaciones.

3. Tratamiento

El tratamiento se basa en la extirpación quirúrgica del tumor causante del síndrome paraneoplásico, con o sin radioterapia y/o quimioterapia posterior. Cuando no se puede hacer exéresis tumoral, el objetivo del tratamiento será mantener dentro de rango normal la concentración plasmática de glucemia y, al paciente, asintomático.

El tratamiento agudo de la hipoglucemia es similar al que se realiza con las hipoglucemias detectadas durante el tratamiento de la diabetes. Los pacientes ingresados, a menudo, requieren infusión continua de glucosa para controlar los síntomas. Si el paciente está inconsciente o no es capaz de ingerir carbohidratos por vía oral, y no hay posibilidad de canalizar una vía, se puede administrar glucagón sc o im (0,5-1 mg). Sin embargo, su uso está contraindicado en casos de feocromocitoma o glucagonoma y tiene poca utilidad en situaciones donde hay disminución de la reserva hepática de glucosa (desnutrición severa, infiltración tumoral masiva).

Para episodios recurrentes y crónicos de hipoglucemia se han utilizado corticoides (40-60 mg/día de prednisona), diazóxido y glucagón²⁶. Aunque los análogos de somatostatina son poco efectivos, si se decide emplear una preparación de octreotida de vida media larga se debe realizar previamente un test con un compuesto de vida media corta porque se ha descrito empeoramiento de la hipoglucemia en algunos pacientes tras su empleo.

En casos de hipoglucemias leves se pueden aportar 10-15 g de hidratos de carbono de absorción rápida (vaso de agua con 1 cucharada o 1 sobre o 2 terrones de azúcar diluidos, o 150 ml de zumo de frutas, o 100 ml de refresco azucarado) con 10-15 g de hidratos de carbono de absorción intermedia (4 galletas tipo «María», o 1 pieza de fruta pelada, o 2 tostadas pequeñas de pan).

Acromegalia ectópica

La acromegalia ectópica representa < 1 % de todos los casos de acromegalia. Los tumores que causan acromegalia ectópica pueden hacerlo a través de la secreción de GH o, sobre todo, de GHRH. El cuadro clínico que produce no difiere del que aparece en acromegalia causada por un adenoma somatotropo. Son frecuentes la amenorrea, la galactorrea y la diabetes mellitus. Puede asociarse a otros síndromes de hipersecreción hormonal (HPTP, Cushing, síndrome de Zollinger-Ellison),

En casi el 50 % de casos, el tumor extrahipofisario es asintomático cuando se diagnostica la acromegalia. Los tumores primarios más frecuentes son los neuroendocrinos pancreáticos, bronquiales y digestivos²⁷.

1. Etiopatogenia

Aquellos tumores que cursan con hipersecreción de GH causan acromegalia por los mismos mecanismos que la acromegalia de origen hipofisario. Los cánceres que secretan GHRH ocasionan secundariamente hipersecreción de GH hipofisaria.

Aunque la acromegalia ectópica es muy rara, el 8-44 % de tumores carcinoides pancreáticos y el 11-18 % de tumores digestivos intestinales expresan GHRH. Esta discrepancia podría deberse a la secreción de GHRH con escasa actividad biológica en estos casos²⁸.

2. Diagnóstico

Habitualmente, en la acromegalia ectópica hay valores séricos elevados de GHRH, GH e IGF-I y se pierde el ritmo circadiano normal de GH. Aunque es imprescindible para llegar al diagnóstico etiológico exacto la determinación de GHRH, muchas veces no se puede hacer por la imposibilidad de encontrar laboratorios donde se realice. Los niveles de prolactina están elevados hasta en el 80 % de pacientes.

En los casos en los que la acromegalia se manifiesta antes que el tumor primario, el diagnóstico es complicado porque, incluso contando con radiólogos experimentados, es difícil distinguir en la RM entre lesión hipofisaria hiperplásica y adenomatosa.

La TC localiza la lesión primaria en la mayoría de casos. Es importante explorar fundamentalmente el tórax porque allí se localizan el 90 % de tumores carcinoides que causan acromegalia. El OctreoScan puede determinar la naturaleza endocrina del tumor y ayuda a localizar las metástasis.

La anatomía patológica hipofisaria en pacientes con secreción ectópica de GHRH muestra generalmente hiperplasia hipofisaria.

3. Tratamiento

El control del tumor primario es el mejor tratamiento, pero no siempre es posible y en el 30 % de casos ya hay metástasis cuando se diagnostica la acromegalia por secreción ectópica de GHRH²⁸.

Los análogos de somatostatina (octreotida, lanreótida, pasireótida) son una opción terapéutica útil en estos pacientes. Posiblemente, su acción principal sea la disminución de la secreción de GH al actuar sobre las células hipofisarias somatotropas, más que el efecto directo sobre la secreción tumoral de GHRH²⁹. Sin embargo, también producen reducciones importantes en la producción hormonal ectópica²⁷ y, en algunos pacientes, disminución del tamaño tumoral.

En los casos en los que sea posible, la monitorización de los niveles de GHRH puede ayudar a detectar recurrencias durante el seguimiento²⁷.

Aunque existan metástasis, la supervivencia de pacientes con acromegalia ectópica es de 85 % a los 5 años²⁷, similar a la encontrada en otros tumores neuroendocrinos bien diferenciados.

Secreción ectópica de gonadotropina coriónica

La hCG se puede expresar en casi todos los tejidos normales, pero no se detectan niveles séricos apreciables, excepto durante la gestación. La secreción ectópica de hCG puede aparecer en el 18 % de pacientes con neoplasias no trofoblásticas (ver **Tabla 1**). Los tumores trofoblásticos (mola hidatiforme, coriocarcinomas, disgerminomas) pueden producir cantidades importantes de hCG y su determinación ayuda a realizar el seguimiento de estas neoplasias; sin embargo, esta secreción tumoral no se puede considerar como ectópica.

Generalmente, la secreción ectópica de hCG produce poca sintomatología. En caso de existir manifestaciones clínicas, éstas son diferentes en hombres y mujeres y dependen de la edad. En mujeres produce alteraciones menstruales y en hombres impotencia y ginecomastia. Los hepatoblastomas secretores de hCG causan pubertad precoz incompleta en niños. Solo en raras ocasiones, la hCG estimula el tiroides, dando lugar a cuadros de hipertiroidismo.

1. Etiopatogenia

Es más frecuente la producción de la subunidad β de la hCG (β -HCG) que la síntesis de la molécula intacta biológicamente activa. Por eso la secreción ectópica de hCG casi siempre es asintomática.

2. Diagnóstico

La determinación de β -HCG permite establecer el diagnóstico y, además, es un marcador útil para valorar la evolución tumoral subyacente. Sin embargo, habitualmente los niveles de hCG solo están ligeramente elevados en los síndromes paraneoplásicos y hay que considerar que hasta el 2,4 % de personas aparentemente sanas (donantes de sangre) y el 3,6 % de pacientes con varias enfermedades benignas tiene también niveles detectables de β -hCG en suero. Esto disminuye el valor predictivo positivo de la determinación de esta hormona⁸.

Otras secreciones ectópicas

1. Estrógenos

Los estrógenos pueden ser secretados directamente por el tumor (tumores de células de Leydig y de Sertoli, teratomas, carcinoma epidermoide de pulmón) o proceder de la conversión de andrógenos en el tejido tumoral, donde se produce un aumento de la concentración de la aromatasas (coriocarcinoma testicular, melanoma, cáncer de mama). La secreción ectópica de estrógenos en hombres causa ginecomastia.

2. LH

Hay pocos casos documentados de secreción ectópica de LH por tumores adrenales y pancreáticos. Produce anovulación, infertilidad o pubertad precoz.

3. PRL

Se ha descrito secreción ectópica de PRL en carcinoma indiferenciado de pulmón, carcinoma microcítico de pulmón e hipernefoma. No suele producir galactorrea.

4. Calcitonina

La calcitonina es una hormona producida por las células C de tiroides, pero también está presente en las células neuroendocrinas del epitelio bronquial normal. Se ha descrito secreción ectópica por carcinomas de pulmón (sobre todo el de células pequeñas), carcinomas de mama, carcinoma medular de tiroides, leucemias, tumores carcinoides y algunos carcinomas gastrointestinales. Estos tumores pueden expresar el gen de la calcitonina o el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Habitualmente secretan moléculas grandes de calcitonina, menos activas que la calcitonina nativa. Por eso generalmente no hay síndrome clínico asociado. Si produce hipocalcemia, ésta suele ser leve y poco sintomática, aunque puede alterar las pruebas de estimulación neuromuscular.

Cuando hay secreción ectópica tumoral de calcitonina, los niveles plasmáticos de esta hormona, por lo general, son más bajos que los encontrados en pacientes con carcinoma medular de tiroides. Además, si la calcitonina no procede del tiroides, suele responder menos a los test de estimulación.

5. Somatostatina

Se puede detectar en extractos de tumor pulmonar y se segrega in vitro por células procedentes de tumor microcítico pulmonar, aunque es difícil encontrar concentraciones plasmáticas altas de somatostatina en pacientes con cáncer de pulmón.

6. VIP

La secreción inapropiada de VIP produce el síndrome de Verner-Morrison (cólera pancreático): diarrea acuosa, hipokalemia y aclorhidria. Puede deberse a tumores neuroendocrinos de células de islotes pancreáticos, de pulmón, de riñón, ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma, neuroblastoma, feocromocitoma y carcinoma medular de tiroides.

Tabla 1

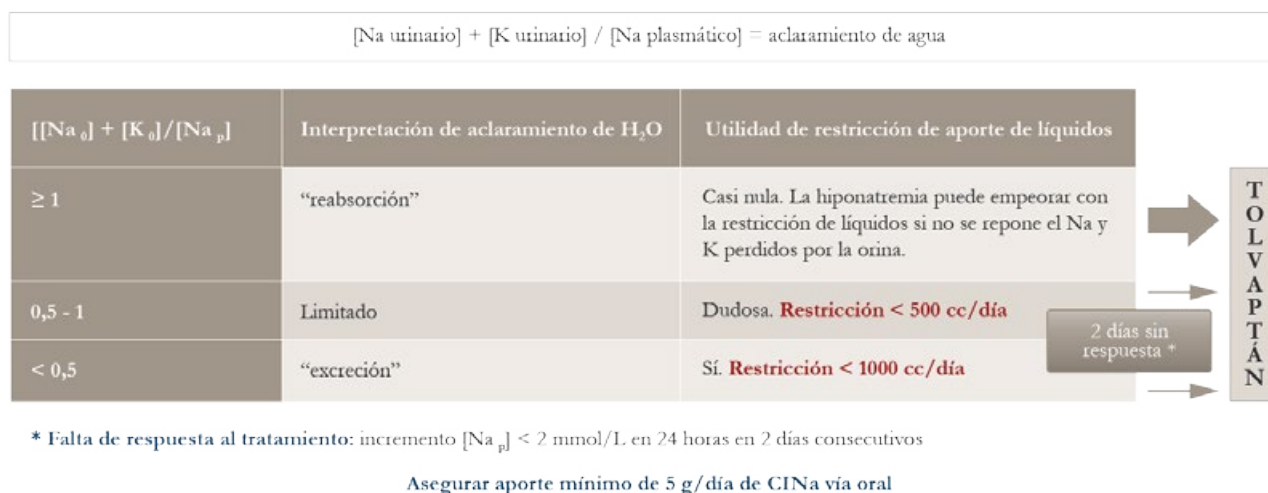
Síndromes hormonales paraneoplásicos

Cuadro clínico	Mediador hormonal	Presentación clínica	Tumores asociados
Hipercalcemia	PTHrp PTH 1,25(OH) ₂ -D	Alteración nivel de conciencia. Pérdida de fuerza. Poliuria. Ataxia. Náuseas. Vómitos. Hipertonía. HTA. Bradicardia. Deshidratación. Insuficiencia renal. Convulsiones. Coma.	Carcinoma de células espumosas. Carcinoma de mama, riñón, vejiga, ovario, pulmón, páncreas, papilar de tiroides. Mieloma múltiple. Linfoma no-Hodgkin. Linfoma Hodgkin. Leucemia mieloide crónica. Leucemia. Tumor neuroectodérmico. Rabdomiocarcinoma. Disgerminoma de ovario.
Secreción inadecuada de ADH	ADH Péptido natriurético	Mareo. Inestabilidad. Pérdida de fuerza. Caídas. Fracturas óseas. Letargia. Anorexia. Vómitos. Cefalea. Confusión. Convulsiones. Depresión respiratoria. Coma	Cáncer microcítico de pulmón, orofaríngeo, no microcítico de pulmón, endometrial, de vejiga, de mama. Tumores cerebrales. Mesotelioma. Timoma. Linfoma. Sarcoma de Ewing. Tumor adrenal. Tumores gastrointestinales.
Síndrome de Cushing	ACTH CRH	Pérdida de fuerza. Edemas. HTA. Hipopotasemia.	Carcinoide bronquial. De timo, de otras localizaciones. Carcinoma microcítico de pulmón. Tumores neuroendocrinos. Feocromocitoma. Cáncer medular de tiroides, de páncreas, de timo, hepático, de próstata, de mama. Melanoma. Adenoma bronquial. Adenocarcinomas.
Hipoglucemia	IGF-II	Sudoración. Ansiedad. Temblores. Palpitaciones. Hambre. Mareo. Confusión. Convulsiones. Coma.	Carcinoides. Carcinoma de cervix, medular de tiroides, de colon, de corteza adrenal, de esófago, de estómago, de laringe, de mama, de ovario, de páncreas, de pulmón, de próstata, de recto, de sigma. Feocromocitoma. Fibrosarcoma. Hemangiopericitoma. Hepatoma. Neurofibroma. Hipernefroma. Histiocitoma. Liposarcoma. Meningioma. Mesotelioma. Mieloma múltiple. Paraganglioma.
Acromegalia	GHRH GH	Aumento de partes acras. Galactorrea. Alteraciones menstruales. Diabetes mellitus.	Carcinoide bronquial. Carcinoide de timo. Carcinoma microcítico de pulmón. Tumor de islotes pancreáticos. Tumores neuroendocrinos digestivos.
Variable según edad y sexo	hCG	Alteraciones menstruales. Impotencia. Pubertad precoz.	Pinealoma. Hepatoblastoma. Cáncer de ovario, testículo (seminoma), vejiga, mama, pulmón (no microcítico), adrenocortical, gastrointestinal, renal. Melanoma.

Tabla 2
Hipercalcemia tumoral

Hipercalcemia	Mecanismo de producción	Tumores
Humoral (80 %)		
• PTHip	Aumento resorción ósea Aumento reabsorción renal de Ca	Carcinoma de células escamosas. Carcinoma renal, de vejiga, de mama, de ovario. Linfoma no-Hodgkin. Leucemia mieloide crónica. Leucemia. Linfoma.
• PTH ectópica	Aumento resorción ósea Aumento reabsorción renal de Ca	Cáncer de ovario, de pulmón, de páncreas. Tumor neuroectodérmico. Carcinoma papilar de tiroides. Rabdomiosarcoma.
• 1,25-dihidroxit.D	Aumento resorción ósea Aumento absorción intestinal de Ca	Linfoma. Disgerminoma de ovario.
Osteolítica (20 %)	Aumento resorción ósea Liberación de Ca óseo	Cáncer de mama. Mieloma múltiple. Linfoma. Leucemia.

Figura 1
Tratamiento de SIADH con síntomas moderados/leves



Bibliografía

01. Bollanti L, Riondino G, Strollo F. Endocrine paraneoplastic syndromes with special reference to the elderly. *Endocrine* 2001; 14: 151-157.
02. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (9): 838-854.
03. DeLellis RA, Xia L. Paraneoplastic endocrine syndromes: a review. *Endocr Pathol.* 2003; 14(4): 303-317.
04. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 373-379.
05. Syed MA, Horwith MJ, Tedesco MB, Garcia-Ocaña A, Wisniewski SR, Stewart AF. Parathyroid hormone-related protein-(1-36) stimulates renal tubular calcium reabsorption in normal human volunteers: implications for the pathogenesis of humoral hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4): 1525-1531.

06. Ling PJ, A'Hern RP, Hardy JR. Analysis of survival following treatment of tumour-induced hypercalcaemia with intravenous pamidronato (APD). *Br J Cancer* 1995; 72: 206-211.
07. Moses AM, Scheinman SJ. Ectopic secretion of neurohypophyseal peptides in patients with malignancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 489-506.
08. Forga L, Anda E, Matínez de Esteban. Síndromes hormonales paraneoplásicos. *An Sist Sanit Navar* 2005; 28: 213-226.
09. Doshi S, Shah P, Lei X, Lahoti A, Salahudeen AK. Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59(2): 222-228
10. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and Management of Hyponatremia in Cancer Patients. *The Oncologist* 2012;17:000–000 www.TheOncologist.com.
11. Villabona C. Antagonistas del receptor de vasopresina: los vaptanes. *Endocrinol Nutr* 2010; 57(Suppl 2): 41-52.
12. Wajchenberg BL, Mendonca B, Liberman B, Adelaide M, Pereira A, Kirschner MA. Ectopic ACTH syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995; 53 (1-6): 139-151.
13. Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL, Hu MH, Waguespack SG, Jimenez C *et al.* Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion: The university of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2011; 117(19): 4381-4389.
14. Oliver RL, Davis JRE, White A. Characterisation of ACTH related peptides in ectopic Cushing's syndrome. *Pituitary* 2003; 6: 119-126.
15. Santos S, Santos E, Gaztambide S, Salvador J. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr* 2009; 56(2): 71-84.
16. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA *et al.* Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325(13): 897-905.
17. Lamas C, Alfaro JJ, Pinés P, Aznar S, Hernández A. Metodología diagnóstica en la identificación del Cushing ectópico. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54(8):432-437.
18. EjazS, vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL, Hu MH, Waguespack SG, Jiménez C *et al.* Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion: The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2011; 117(19): 4381-4389.
19. Daniels CE, Lowe VJ, Aubry MC, Allen MS, Jett JR. The utility of flurodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of carcinoid tumors presenting as pulmonary nodules. *Chest* 2007; 131(1): 255-260.
20. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznik RH, *et al.* The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 371-377.
21. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotrophin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4955-4962.
22. Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, Faggiano A, Bodei L, de Krijger RR *et al.* Dopamine receptor expression and function in corticotroph ectopic tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1): 65-69.
23. Shapiro ET, Bell GI, Polonsky KS *et al.* Tumor hypoglycemia: relationship to high molecular weight insulin-like growth factor-II. *J Clin Invest* 1990; 85: 1672-1677.
24. Zapf J. IGFs: function and clinical importance. Role of insulin-like growth factor (IGF) II and IGF binding proteins in extrapancreatic tumour hypoglycaemia. *J Intern Med* 1993; 234: 543-552.
25. Redmon B, Pyzdrowsky KL, Elson MK, Kay NE, Dalmasso AP, Nuttall FQ. Hypoglycemia due to an insulin-binding monoclonal antibody in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1992; 326: 994-998.
26. Marks V, Teale JD. Tumours producing hypoglycaemia. *Diabetes Metab Rev* 1991; 7(2): 79-91.

27. Garby L, Caron P, Claustrat F, Chanson P, Tabarin A, Rohmer V *et al.* Clinical Characteristics and outcome of acromegaly induced by ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH): a French nationwide series of 21 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2093-2104.
28. Sano T, Asa SL, Kovacs K. Growth hormone-releasing hormone-producing tumors: clinical, biochemical and morphological manifestations. *Endocr Rev* 1988; 9: 357-373.
29. Van Hoek M, Hofland LJ, de Rijke B, van Nederveen FH, de Krijger RR, van Koetsveld PM *et al.* Effects of somatostatin analogs on a growth hormone-releasing hormone secreting bronchial carcinoid, in vivo and in Vitro Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 428-433.

Abreviaturas empleadas

ACTH: hormona corticotropa

ADH: hormona antidiurética

CRH: hormona estimuladora de corticotropas

Ca: cáncer, carcinoma

GH: hormona de crecimiento

GHRH: hormona estimuladora de GH

hCG: gonadotropina coriónica

HH: hipercalcemia humoral

HTEP: hipoglucemia de los tumores extrapancreáticos

IGF: factor de crecimiento insulín-like

PET: tomografía por emisión de positrones

PNA: péptido natriurético atrial

POMC: proopiomelanocortina

PRL: prolactina

PTH: parathormona

PTHrp: péptido relacionado con la PTH

RM: resonancia magnética

SIADH: secreción inadecuada de ADH

TC: tomografía computarizada

3.13

Tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados

Dr. Enrique Grande

Introducción

Aunque agrupados bajo el mismo nombre, los tumores neuroendocrinos comprenden una heterogénea familia de neoplasias con un amplio abanico de comportamiento clínico y biológico, así como de respuestas a distintas terapias. La mayoría de los tumores derivados de las células enterocromafines son indolentes o, al menos, no tan agresivos como los tumores de estirpe epitelial. Sin embargo, existe un pequeño porcentaje de estos tumores que cuentan con una pobre diferenciación histológica y que se traduce en una agresividad clínica comparable a la de los carcinomas microcíticos o de célula pequeña del pulmón y que suele acabar con la vida del paciente en menos de 6 meses. A este subgrupo de tumores los denominamos Tumores Neuroendocrinos Pobremente Diferenciados y constituyen un reto en su abordaje en la práctica clínica habitual¹.

Epidemiología de los tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados

En el análisis de más de 35.000 casos de pacientes con tumores neuroendocrinos de la base SEER americana (Surveillance, Epidemiology, and End Results), se observó que el 11,3 % (4.054) de los pacientes tenían un Grado 3 correspondiente a una pobre diferenciación en su análisis patológico². En los datos del Registro Español de Tumores Neuroendocrinos del grupo GETNE se observó que el 6,3 % de los pacientes en los que se disponía el dato del índice de proliferación (Ki67) presentaban una pobre diferenciación histológica³.

Los tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados suelen darse con mayor frecuencia en hombres que en mujeres y la edad media al diagnóstico suele oscilar alrededor de los 50 años. No obstante, existen varios casos reportados en pacientes menores de 30 años. Estos tumores de bajo grado de proliferación rara vez son tumores funcionantes con hiperproducción hormonal, aunque también es cierto que se han descrito casos de secreción de ACTH (adrenocorticotropina), serotonina o hipercalcemia en tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados del páncreas⁴.

Presentación clínica e historia natural de los tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados

Los tumores neuroendocrinos de alta tasa de proliferación y bajo grado de diferenciación suelen poseer un comportamiento clínico agresivo y se asocian a una mediana de supervivencia que apenas sobrepasa los 6 meses en la mayoría de las series. El 67 % de los pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados que se analizaron en el registro del GETNE presentaron metástasis al diagnóstico de la enfermedad por solo el 38 % en los pacientes de grado 1 o bien diferenciados³. Este hecho impacta de manera directa en la supervivencia, ya que dependiendo de la diseminación de la enfermedad, el pronóstico de estos tumores cambia de manera radical. Este hecho lo demuestran los datos de la base SEER donde la mediana de la supervivencia en los pacientes con tumores pobremente diferenciados con enfermedad localizada fue de 34 meses (IC95 %, de 27 a 41 meses), frente a los 14 meses (IC95 %, de 13 a 15 meses) de mediana en los pacientes con enfermedad localmente avanzada y 5 meses (IC95 %, de 4,5 a 5,5 meses) en los pacientes con enfermedad diseminada, respectivamente².

Los tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados pueden asentar y proliferar en distintos órganos, de modo que se ha descrito su existencia en lugares tan distantes como la vejiga, la próstata, el cérvix, el esófago, la laringe, o el riñón entre otros, además del tubo digestivo o el páncreas⁵. A pesar de ello, hay que tener en cuenta que su presencia en órganos distintos al tracto gastrointestinal es extremadamente rara, ya que solo suponen el 0,3 % -1 % del total de la neoplasias de vejiga, el 1 % de las neoplasias del cérvix o el 2 % de las neoplasias prostáticas².

Al ser tumores de escasa diferenciación y con una tasa de proliferación muy elevada, los principales síntomas clínicos que suelen mostrar son los derivados del cuadro constitucional con astenia, hiporexia y pérdida significativa de peso en un escaso tiempo. Dependiendo de la región donde asiente el tumor primario y las metástasis, el dolor puede ser un síntoma que condiciona la calidad de vida del paciente.

Patología de los tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados

Las neoplasias neuroendocrinas pobremente diferenciadas constituyen un grupo separado del resto de tumores neuroendocrinos debido a su alto grado de malignidad y agresividad. Estas neoplasias se caracterizan por su tinción difusa con sinaptofisina y solo de manera poco frecuente y espaciada con cromogranina A⁶. Recientemente, la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS) ha creado una nueva clasificación histológica que clasifica a los tumores con base en el número de mitosis por campo encontradas y al índice de proliferación Ki67⁷. De acuerdo con esta clasificación, se consideran a aquellas neoplasias que cuentan con un índice de proliferación Ki67 superior al 20 % como tumores pobremente diferenciados o de grado 3. A finales del año 2010, la Organización Mundial de la Salud actualizó su sistema de clasificación de los tumores neuroendocrinos e introdujo distintos cambios, entre los que se encontraba el hecho de que el término «neuroendocrino» se podía adoptar para aquellos tumores que expresasen marcadores de estirpes de expresión neural como la sinaptofisina, y que los tumores se podían clasificar como bien diferenciados, que agruparían a los de grado 1 y 2 (índice Ki67 <20 %) de la ENETS, y pobremente diferenciados (índice Ki67 > 20 %) que se corresponderían con los de grado 3 de la ENETS. Asimismo, la clasificación de la OMS define los carcinomas neuroendocrinos como tumores de grado 3 que, a su vez, se pudieran dividir en tumores de células pequeñas y de células grandes⁸.

Se cree que los tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados derivan de células madre tumorales que estarían próximas a las células madre del epitelio intestinal, al contrario que se piensa de las células madre que derivaría en tumores neuroendocrinos de grado bajo o intermedio que resultarían de células de estirpe endocrina⁶.

Diagnóstico inicial y estadificación de los tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados (ver Tabla 1)

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) es la técnica de imagen más comúnmente empleada para el diagnóstico y estadificación de esta patología. Obviamente, se requiere la confirmación histológica idealmente mediante biopsia del tumor primario o alguna de las metástasis con la determinación del índice de proliferación y el grado de diferenciación histológico. Se prefiere la toma de biopsias o, al menos, una aspiración con aguja gruesa o toma de punch si se pudiese, en lugar de la punción y aspiración con aguja fina (PAAF), con el objetivo de caracterizar de la mejor manera posible la naturaleza de la neoplasia.

La gammagrafía con el receptor de la somatostatina (OctreoScan) es poco frecuente que aporte información debido a la escasa expresión en la membrana de las células tumorales de los receptores de somatostatina. Se recomienda el uso del SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotones) con TAC en aquellos casos que se plantee la posibilidad de intervención quirúrgica con intención curativa, presencia de evidencia bioquímica o por imagen de tumor neuroendocrino con OctreoScan negativo o para el estudio del tumor primario en aquellos casos de metástasis de tumor neuroendocrino de primario desconocido.

Por el contrario, la utilización de la tomografía de emisión de positrones marcada con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) se está extendiendo cada vez más y sería la técnica ideal para el diagnóstico, estadificación y seguimiento de la enfermedad, así como para la mejor evaluación de la eficacia de los fármacos antineoplásicos por su alta especificidad y sensibilidad⁹. Igualmente, en pacientes con tumores neuroendocrinos de grado bajo o intermedio de proliferación, pero con un comportamiento clínico agresivo, se recomienda la realización de FGD-PET para su estadiaje y evaluación de la eficacia de la medicación por la probabilidad de que, en realidad, nos encontremos ante un tumor con áreas de alto grado de diferenciación y proliferación. Las actuales recomendaciones del FDG-PET serían en aquellos tumores neuroendocrinos con un índice de proliferación de al menos el 5 %, aquellos tumores con evidencia clínica o radiológica de rápida progresión tumoral y en aquellos casos donde encontremos en el TAC lesiones nuevas y voluminosas con baja o nula captación en el OctreoScan⁹.

Manejo de los pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados con enfermedad locorregional (enfermedad limitada)

Los carcinomas neuroendocrinos con un pobre grado de diferenciación se caracterizan por una elevada tendencia a la diseminación metastásica, incluso en aquellos casos en donde se diagnostica la enfermedad en sus etapas iniciales. De hecho, la cirugía por sí sola es rara vez curativa en los casos en los que se logra la extirpación completa del tumor primario con la nula evidencia de enfermedad a distancia en el momento de la intervención¹⁰. Basado en los principios del tratamiento de la enfermedad limitada de los pacientes con tumores microcíticos de pulmón, las guías clínicas de la Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos (NANETS) recomienda el tratamiento adyuvante tras la extirpación completa de un tumor neuroendocrino pobremente diferenciado con 4 a 6 ciclos de quimioterapia basada en platino y etopósido. Asimismo, se deberá valorar la administración posterior de radioterapia de consolidación en aquellos casos donde se sospeche la persistencia de enfermedad tumoral tras la extirpación quirúrgica, cuando dicha extirpación haya resultado complicada técnicamente o en aquellos casos donde el riesgo de recaída local se piense que puede ser superior a la media, como ocurre en los carcinomas neuroendocrinos de cérvix o de recto¹¹.

Los ensayos clínicos llevados a cabo en tumores de pulmón de célula pequeña sugieren también que la opción de quimiorradioterapia concomitante es más eficaz que el tratamiento secuencial de quimioterapia y posteriormente radioterapia, pero a costa de una mayor toxicidad¹². La mejor secuencia de tratamiento de quimioterapia y radioterapia en los pacientes con tumores neuroendocrinos de alto grado de diferenciación con enfermedad limitada se desconoce en el momento actual. De la misma forma, la utilidad de la cirugía tras la administración de quimio y radioterapia neoadyuvante en los pacientes con enfermedad localmente avanzada no se encuentra establecida.

La incidencia de micrometástasis cerebrales en el seno de los tumores de pulmón de célula pequeña es elevada, requiriendo irradiación holocraneal profiláctica en los pacientes que finalizan el tratamiento adyuvante de la enfermedad locorregional¹³. Los escasos datos disponibles en la literatura al respecto de metástasis cerebrales en tumores pobremente diferenciados extrapulmonares hablan de una incidencia menor¹⁴. De manera consecuente, no se debe recomendar la irradiación holocraneal profiláctica a todos los pacientes con tumor neuroendocrino pobremente diferenciado de origen extrapulmonar, pero debe ser tomada en cuenta y discutida con el paciente en aquellos casos de tumores primarios de origen desconocido o en aquellos con origen en cabeza y cuello¹¹.

Manejo de los pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados con enfermedad metastásica (enfermedad diseminada) (ver Tabla 2)

La extremada poca frecuencia de los pacientes con tumores neuroendocrinos de alto grado hace muy complicado el desarrollo de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados, evaluando distintos regímenes de quimioterapia o empleando nuevos agentes. Es por ello que la mayoría de la evidencia científica disponible hasta la fecha se basa en estudios prospectivos de pocos pacientes o en estudios retrospectivos de pacientes tratados de manera más o menos homogénea.

Debido al papel fundamental que juega en el tratamiento de los tumores microcíticos de pulmón, el régimen de combinación de cisplatino y etopósido se ha establecido como el tratamiento estándar de los pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados extrapulmonares con presencia de metástasis a distancia o con enfermedad localmente avanzada¹¹. No obstante, a pesar de una elevada tasa de respuestas radiológicas, éstas no suelen prolongarse en el tiempo y la mayoría de los pacientes acaban indefectiblemente progresando de su enfermedad. Además, existen dudas razonables de cuánto debe extenderse el tratamiento quimioterápico y no conocemos a día de hoy si 6 ciclos de platino y etopósido son iguales de eficaces que 4 en términos de supervivencia global alcanzada. Incluso existen autores que consideran que si el paciente no ha mostrado respuesta radiológica tras el tercer ciclo de tratamiento, no se debería continuar con la medicación sistémica⁴.

Regímenes alternativos que sustituyen a cisplatino por carboplatino o irinotecan por etopósido han sido validados en los carcinomas microcíticos de pulmón, pero aún no en los pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados, aunque se consideran opciones de tratamiento aceptables en el manejo de estos pacientes¹¹.

1. Evidencia de la combinación de cisplatino y etopósido en los tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados

El etopósido es un agente quimioterápico con conocida eficacia en los carcinomas microcíticos de pulmón⁴. Ya en modelos in vivo de líneas celulares y en modelos de ratones se observó actividad sinérgica del etopósido con los agentes derivados de las sales de platino¹⁵. En la actualidad, la combinación de cisplatino y etopósido se considera el tratamiento estándar para los pacientes con tumores microcíticos de pulmón. Debido a las similitudes a nivel histológico, molecular y de comportamiento clínico entre el carcinoma de pulmón de células pequeñas y los tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados, la combinación de cisplatino y etopósido es una de las más frecuentemente empleadas en ambos tumores.

En 1987, se reportó en modo de abstract por primera vez la actividad de esta combinación en una pequeña serie retrospectiva de pacientes con tumores carcinoides. Fue en 1989 cuando se comunicó el caso clínico de un paciente polimetastásico que alcanzó una remisión completa que se prolongó durante 26 meses tras un tratamiento basado en etopósido (150 mg/m²/día los días 1 a 3) y cisplatino (50 mg/m² el día 2)¹⁶. El grupo de Moertel y colaboradores inicialmente reportaron una tasa de respuestas del 67 % (17 % de respuestas completas y 50 % de pacientes con respuestas parciales) con la combinación de cisplatino y etopósido en 18 pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos pobremente diferenciados¹⁷. En ese mismo estudio se pudo observar cómo la tasa de respuesta en los 27 pacientes que no presentaban características de pobre diferenciación apenas alcanzó el 7 %, dando énfasis a la distinta naturaleza y sensibilidad a la quimioterapia de estos pacientes. El grupo francés del Instituto Gustave Roussy de París liderado por el Dr. Mitry realizó un análisis retrospectivo de los pacientes tratados con la combinación de cisplatino (100 mg/m² el día 1) y etopósido (100 mg/m²/día los días 1 a 3). Un total de 41 pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados recibieron el tratamiento, obteniendo una respuesta radiológica en 17 pacientes (41,5 %), con una mediana de duración de la respuesta de 9,2 meses, una mediana de supervivencia libre de progresión de 8,9 meses y una mediana de supervivencia global de 15 meses. Al igual que en el estudio americano previo, estos datos comparaban de manera favorable con la eficacia del mismo régimen de tratamiento en 12 pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados que se trataron en el mismo estudio, en los cuales solo se objetivó (9,4 %) una respuesta radiológica que se prolongó por 8 meses y medio¹⁸. El grupo de Uppsala realizó un estudio con cisplatino y etopósido en una población heterogénea, en la que incluyeron pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados, así como pacientes con tumores neuroendocrinos de bajo grado, pero con enfermedad rápidamente progresiva¹⁹. Un total de 10 (56 %) de los 18 pacientes tratados con tumores neuroendocrinos de intestino alto (foregut) alcanzaron la respuesta parcial como mejor respuesta radiológica y ésta se prolongó por una mediana de 9 meses. De la misma forma, 7 (50 %) de los 14 pacientes tratados con tumor neuroendocrino de páncreas alcanzaron la respuesta radiológica que igualmente se prolongó durante 9 meses. Más recientemente, un grupo japonés ha publicado los resultados del análisis retrospectivo de 21 pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados que recibieron para su enfermedad avanzada tratamiento sistémico con cisplatino y etopósido²⁰. Los resultados no alcanzaron las expectativas deseadas, ya que solo 3 (14 %) de los pacientes presentaron una tasa de respuesta radiológica objetiva, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 1,8 meses y una supervivencia global de 5,8 meses.

Todos estos datos recogidos con la combinación de cisplatino y etopósido requieren ser analizados en contexto con la toxicidad asociada al tratamiento. El cisplatino suele ocasionar una importante nefrotoxicidad que puede causar alteraciones hidroelectrolíticas severas, principalmente hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotasemia. La mielosupresión, la ototoxicidad, las náuseas y vómitos, así como la neuropatía periférica generalmente sensorial son otros efectos adversos que, aunque en menor medida, sí que pueden condicionar de manera importante la calidad de vida de los pacientes. Por su parte, el etopósido, cuenta con la mielosupresión, las náuseas y los vómitos como las principales toxicidades que hacen limitar la dosis del fármaco. Por tanto, de manera previa al comienzo de este régimen, habrá que informar de forma realista al paciente de los pros y contras de su administración.

2. Evidencia de la actividad de otros agentes y combinaciones en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados

El grupo del Dr. Hainsworth llevó a cabo un estudio de fase II en el que 78 pacientes con carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados recibieron tratamiento sistémico de primera línea para su enfermedad avanzada con la triple combinación de paclitaxel (200 mg/m² el día 1), carboplatino (área bajo la curva 6 el día 1) y etopósido (100 mg vía oral del día 1 al 10)²¹. Los pacientes recibieron el tratamiento sistémico con evaluación radiológica cada dos ciclos hasta alcanzar el sexto ciclo. Aquellos pacientes que lograban finalizar el tratamiento sin progresar de su enfermedad recibían tratamiento de mantenimiento con paclitaxel semanal hasta la progresión. Un total de 41 (53 %) pacientes presentaron una respuesta radiológica objetiva confirmada. Las tasas de respuesta fueron similares independientemente del lugar del tumor primario o de la histología de los pacientes. La mediana de su-

pervivencia libre de progresión fue de 7,5 meses y la mediana de supervivencia fue de 14,5 meses. Sin embargo, la tasa de pacientes vivos a dos años fue de apenas el 24 %, dato apenas superior al encontrado en series clásicas con platino y etopósido por sí solos. La toxicidad asociada a la triple terapia fue muy elevada, de manera que los efectos adversos de grados 3 y 4 fueron la neutropenia (82 %), trombopenia (31 %), fiebre neutropénica (19 %), astenia (18 %) y vómitos (10 %). Los autores concluyen en que el régimen de la triple combinación no aporta un valor significativo respecto a la utilización del régimen estándar de cisplatino y etopósido.

Recientemente, se han reportado los datos de un estudio japonés retrospectivo en el que 44 pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados recibieron la combinación de cisplatino e irinotecán. Tras una mediana de seguimiento de apenas 11,4 meses, se observaron respuestas radiológicas en el 50 % de los pacientes, que aumentaban su porcentaje al 64 % de los pacientes que recibieron el tratamiento como primera línea. A pesar de esta elevada tasa de respuestas, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4,8 meses. La mediana de supervivencia global no se había alcanzado a la hora de la publicación, pero el 67 % de los pacientes permanecía vivo tras un año desde el inicio del tratamiento²². Otro grupo japonés mostró datos también de manera retrospectiva, pero en una serie mucho mayor. En este caso se analizaron de manera retrospectiva los datos de 258 pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados que recibieron distintos regímenes de tratamiento entre los que se encontraban principalmente irinotecán y cisplatino (N = 160) y etopósido y cisplatino (N = 46) como primera línea de tratamiento para su enfermedad avanzada. Los datos de tasas de respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global fueron de 50 % / 27 %, 5,2 meses / 4,0 meses y 13,0 meses / 7,3 meses favorable para los pacientes tratados con irinotecán y cisplatino, frente a los tratados con etopósido y cisplatino, respectivamente. (23) Estos datos prometedores de irinotecán en población asiática no parecen corresponderse con los encontrados en la población caucásica. En un pequeño estudio llevado a cabo en 18 pacientes, la combinación de cisplatino e irinotecán semanal únicamente pudo lograr una respuesta radiológica entre los 4 pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados que entraron en el estudio²⁴.

Siguiendo la idea de aumentar el número de fármacos buscando una sinergia en la actividad antitumoral, un grupo danés trató a 31 pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados que fueron atendidos en su centro de manera consecutiva con la triple combinación de carboplatino, etopósido y vincristina. Los datos que se obtuvieron resultaron ser muy prometedores, con una tasa de respuestas radiológicas objetivas del 52 %, una tasa de beneficio clínico del 77 % y una mediana de supervivencia libre de progresión y supervivencia global de 6,6 y 15,3 meses, respectivamente²⁵.

Manejo de la enfermedad diseminada refractaria a una primera línea de tratamiento sistémico basada en platino

La mayoría de los pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados recaerán y progresarán de su enfermedad en los primeros 3 meses tras la finalización del tratamiento sistémico inicial.

No existen estudios clínicos con el rigor metodológico suficiente en la literatura que demuestren la eficacia de ningún régimen de quimioterapia en pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados de origen fuera del pulmón.

Los principales agentes y combinaciones de quimioterápicos empleados en los tumores microcíticos de pulmón refractarios a una primera línea de tratamiento sistémico ofrecen unas decepcionantes tasas de respuestas que oscilan entre el 0 % y el 20 % y la mediana de supervivencia rara vez excede los 6 meses. Un estudio llevado a cabo en 141 pacientes con tumores microcíticos de pulmón diseminados que habían fracasado a un tratamiento previo basado en platino demostró que topotecán aumentaba en 3 meses la mediana de supervivencia frente al mejor tratamiento de soporte (25,9 semanas vs. 13,9 semanas; $p=0.01$)²⁶. En ese mismo estudio, el porcentaje de pacientes vivos a los 6 meses fue del 49 % en el brazo de pacientes tratados con topotecán y del 26 % en el brazo de pacientes tratados con el tratamiento de soporte. A pesar de estos datos en supervivencia, topotecán únicamente indujo respuesta parcial radiológica por criterios RECIST en el 7 % de los pacientes y la mediana de tiempo hasta la progresión fue de apenas 16,3 semanas. El coste en cuanto a toxicidad habría que valorarlo en detalle con los pacientes, ya que la tasa de eventos adversos de grado 3 o 4 en los pacientes tratados con topotecán fue del 61 % de pacientes con neutropenia, 38 % con trombopenia, 25 % con anemia, 6 % con diarrea, 4 % con astenia y el 3 % de los pacientes que mostraron fiebre neutropénica. Un total de 4 (6 %) pacientes que recibieron topotecán fallecieron por la medicación. En 3 de estos pacientes, la causa de la muerte fue por déficits hematológicos.

Basado en estos datos, topotecán puede ser una opción de tratamiento a valorar en los pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados de origen extrapulmonar. Tanto el topotecán oral como el intravenoso, parecen disponer de la misma eficacia, aunque con un perfil de seguridad y comodidad de administración para el paciente distinto. Como opción alternativa, se pueden considerar el retratamiento con combinaciones de platino y etopósido en el caso de recaídas de pacientes más allá de los 3 o 6 meses del final de la quimioterapia inicial¹¹.

Otros agentes que se han empleado en situaciones similares en carcinoma microcítico de pulmón y cuyos datos difícilmente se pueden extrapolar a los tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados serían el paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, pemetrexed, irinotecán, ifosfamida, etopósido oral (en caso de no haber empleado este fármaco en la primera línea) y la gemcitabina. No se dispone de ninguna evidencia que demuestre que, en la segunda línea de tratamiento, los regímenes de combinación sean superiores a los regímenes que emplean un agente único¹¹.

De manera general, debemos tener en cuenta que un estado general del paciente deteriorado (Performance Status igual o superior a 2), una recaída temprana de la enfermedad durante o tras la finalización del tratamiento de primera línea basada en platino (en menos de 6 semanas), y el no haber mostrado respuesta radiológica en el primer tratamiento sistémico son considerados factores de mal pronóstico para respuesta y supervivencia a un tratamiento en segunda línea²⁷.

Entre los agentes que quizás tengan un futuro prometedor en este campo, sin duda, se encuentran la temozolamida tanto como monoterapia o en combinación con otros fármacos, tales como el bavacizumab y/o la capecitabina. Recientemente, se ha comunicado un caso clínico de un paciente con un tumor neuroendocrino pobremente diferenciado que presentó una respuesta radiológica importante y duradera en el tiempo tras la progresión a una línea de quimioterapia previa basada en platino²⁸.

Conclusión

El grado de diferenciación histológica que poseen los tumores neuroendocrinos es el principal factor pronóstico conocido hasta la fecha. Aquellos tumores que muestran un grado bajo de diferenciación con una elevada tasa mitótica reflejada en un índice de proliferación Ki67 superior al 20 % son los tumores que, a día de hoy, presentan un peor pronóstico, con mediana de supervivencia que rara vez superan el año. Los tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados se caracterizan por un rápido crecimiento tumoral y elevada quimiosensibilidad a un régimen inicial basado en la combinación de platino con otros agentes. El esquema de cisplatino con etopósido se considera el tratamiento estándar en los pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados. Con este régimen se alcanzan respuestas objetivas radiológicas en torno al 50 % de los pacientes. Sin embargo, estas respuestas no suelen ser duraderas y el porcentaje de pacientes que se encuentran vivos a 2 años es menor del 20 %.

En el último congreso de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO 2012) se presentó el mayor estudio llevado a cabo hasta la fecha en pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados, el estudio NORDIC NEC. En este estudio retrospectivo se analizaron las características clínicas, histológicas y las respuestas a los tratamientos de 305 pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos con alto grado de proliferación, que fueron asistidos en 12 centros universitarios de países nórdicos entre 2000 y 2009. De manera global, se observó que la tasa de respuesta a los regímenes de tratamiento empleados en primera línea fue del 31 % y el 33 % de los pacientes presentaron estabilización de su enfermedad. La mediana de supervivencia global alcanzada fue de 11 meses. La tasa de respuesta en los 84 pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea fue del 18 %. Un dato que resaltó entre los demás fue el de que los pacientes con un índice de proliferación Ki67 < 55 % presentaban menor tasa de respuestas a las quimioterapias basadas en platino que aquellos pacientes con índice de proliferación superior (14 % vs. 44 %; $p < 0.001$). Por el contrario, aquellos pacientes con Ki67 < 55 % presentaban mayor supervivencia global (15 meses vs. 10 meses; $p < 0.001$). Junto al índice de proliferación tumoral Ki67, se encontraron que el estado general del paciente, la localización del tumor primario a nivel del colon y niveles basales elevados de plaquetas y lactatodeshidrogenasa (LDH) en sangre era los principales factores asociados con un peor pronóstico²⁹.

Por tanto, existe una necesidad de desarrollar nuevos y más activos tratamientos para esta indicación. Es necesario disponer del suficiente conocimiento de la biología molecular que gobierna este tipo de tumores, al igual que hacemos en los tumores con un mejor grado de diferenciación. Probablemente, la mejor caracterización de las rutas moleculares más implicadas en cáncer, tales como la vía del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la vía de la

angiogénesis y de su factor de crecimiento más relevante (VEGF), así como las rutas de la apoptosis (bcl-2) y de la señalización intracelular (PI3K/AKT/mTOR y RAS/RAF/MAPK), en estos tumores nos permitirá el desarrollo y la aplicación de los nuevos fármacos para esta indicación. Más aún, su probable relevancia nos pudiera permitir identificar qué pacientes son los que mejor se beneficiarían de cada una de las aproximaciones terapéuticas.

A modo de conclusión podemos decir que los tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados suponen un reto tanto en su abordaje terapéutico en la clínica diaria como en el campo de la investigación, donde se requiere un esfuerzo traslacional extraimportante.

Tabla 1

Resumen de las características clínicas, patológicas, de diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados en comparación con las características de los tumores de bajo grado

Clasificación OMS	Tumores bien diferenciados		Tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados
Grado por ENETS	Bajo (G1)	Intermedio (G2)	Alto (G3)
Índice Ki 67	< 2 %	3 - 20 %	> 20 %
Pronóstico	Indolente		Agresivo
Imagen funcional	OctreoScan y SPECT		FDG PET
Tratamiento de la enfermedad diseminada	Análogos de la somatostatina, radionúclidos, interferón, quimioterapia, embolización hepática, microesferas, ablación por radiofrecuencia, quimioembolización, inhibidores de mTOR y agentes multidiaria		Quimioterapia

Tabla 2

Datos clínicos de los principales estudios clínicos llevados a cabo con agentes citotóxicos en pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados

Autor	Régimen de tratamiento	Diseño	N	Tasa de respuestas (%)	Supervivencia libre de progresión (m)	Supervivencia global (m)
Moertel ¹⁷	Cisplatino (45 mg/m ² días 2 y 3) + Etopósido (130 mg/m ² días 1 a 3)	Prospectivo	18	67	8	19
Mitry ¹⁸	Cisplatino (100 mg/m ² día 1) + Etopósido (100 mg/m ² días 1 a 3)	Retrospectivo	41	41.5	8.9	15
Fjällskog ¹⁹	Cisplatino (45 mg/m ² días 1 y 2) + Etopósido (mg/m ² días 1 a 3)	Prospectivo	36	56	9	-
Iwasa ²⁰	Cisplatino (80 mg/m ² día 1) + Etopósido (100 mg/m ² días 1 a 3)	Retrospectivo	21	14	1.8	5.8

Autor	Régimen de tratamiento	Diseño	N	Tasa de respuestas (%)	Supervivencia libre de progresión (m)	Supervivencia global (m)
Hainsworth ²¹	Paclitaxel (200 mg/m ² día 1) + Carboplatino (AUC 6) + Etopósido (100 mg/día oral desde el 1 al 10)	Prospectivo	78	53	7.5	14.5
Nakano ²²	Cisplatino (60 mg/m ² día 1) + Irinotecan (60 mg/m ² días 1, 8 y 15)	Retrospectivo	44	50	4.8	-
Yamaguchi ²³	Cisplatino (60 mg/m ² día 1) + Irinotecan (60 mg/m ² días 1, 8 y 15)	Retrospectivo	160	50	5.2	13.0
Yamaguchi ²³	Cisplatino (80 mg/m ² día 1) + Etopósido (100 mg/m ² días 1 a 3)	Retrospectivo	46	27	4	7.3
Kulke ²⁴	Cisplatino (30 mg/m ² días 1 y 8) + Irinotecan (65 mg/m ² días 1 y 8)	Prospectivo	4	25	-	11.5
Olsen ²⁵	Carboplatino + Etopósido + Vincristina	Prospectivo	31	52	6.6	15.3

Bibliografía

- Ahlman H, Nilsson O, McNicol AM, *et al.* Poorly-differentiated endocrine carcinomas of midgut and hindgut origin. *Neuroendocrinology* 2008; 87(1): 40-6.
- 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): 3063-72.
- 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): 1794-803.
- Mitry E, Rougier P. The treatment of undifferentiated neuroendocrine tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 37(1): 47-51.
- Brenner B, Tang LH, Shia J, *et al.* Small cell carcinomas of the gastrointestinal tract: clinicopathological features and treatment approach. *Semin Oncol* 2007; 34(1): 43-50.
- Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18 Suppl 1: S1-16.
- Klöppel G, Couvelard A, Perren A, *et al.* 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.
- Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Klöppel G, Komminoth P & Solcia E 2010 Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In WHO Classification of Tumours of the Digestive System, pp 13–14. Eds Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH & Theise N. Lyon: IARC Press.
- Hofman MS, Hicks RJ. Changing paradigms with molecular imaging of neuroendocrine tumors. *Discov Med* 2012; 14(74): 71-81.
- Brenner B, Shah MA, Gonen M, *et al.* Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective study of 64 cases. *Br J Cancer* 2004; 90(9): 1720–1726.
- Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, *et al.* The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas* 2010; 39(6): 799-800.

12. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, *et al.* Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 20(14): 3054–3060.
13. Schild SE, Foster NR, Meyers JP, *et al.* Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: Findings from a North Central Cancer Treatment Group Pooled Analysis. *Ann Oncol* 2012 Jul 16. [Article in press].
14. Cicin I, Karagol H, Uzunoglu S, *et al.* Extrapulmonary small-cell carcinoma compared with smallcell lung carcinoma: a retrospective single-center study. *Cancer* 2007; 110(5): 1068–1076.
15. Kondo H, Kanzawa F, Nishio K, *et al.* In vitro and in vivo effects of cisplatin and etoposide in combination on small cell lung cancer cell lines. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85(10): 1050-6.
16. Morant R, Bruckner HW. Complete remission of refractory small cell carcinoma of the pancreas with cisplatin and etoposide. *Cancer* 1989; 64(10): 2007-9.
17. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, 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(2): 227-32.
18. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, *et al.* Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999; 81(8): 1351-5.
19. Fjällskog ML, Granberg DP, Welin SL, *et al.* Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001; 92(5): 1101-7.
20. Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, *et al.* Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40(4): 313-8.
21. Hainsworth JD, Spigel DR, Litchy S, Greco FA. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network Study. *J Clin Oncol* 2006; 24(22): 3548-54.
22. Nakano K, Takahashi S, Yuasa T, *et al.* Feasibility and efficacy of combined cisplatin and irinotecan chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42(8): 697-703.
23. Yamaguchi T, Machida N, Kasuga A, *et al.* Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy in poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4; abstr 274).
24. Kulke MH, Wu B, Ryan DP, *et al.* A phase II trial of irinotecan and cisplatin in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Dig Dis Sci* 2006; 51(6): 1033-8.
25. Olsen IH, Langer SW, Jepsen I, *et al.* First-line treatment of patients with disseminated poorly differentiated neuroendocrine carcinomas with carboplatin, etoposide, and vincristine: a single institution experience. *Acta Oncol* 2012; 51(1): 97-100.
26. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, *et al.* Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5441-7.
27. Stahel R, Thatcher N, Früh M, *et al.* 1st ESMO Consensus Conference in lung cancer; Lugano 2010: small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011; 22(9): 1973-80.
28. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, *et al.* Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011; 117(20): 4617-22.
29. Sorbye H, Welin S, Langer SW, *et al.* Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: The NORDIC NEC study. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 4015).

3.14

Cardiopatía carcinoide

Dr. José Manuel García Pinilla, Dra. María Victoria Ortega Jiménez, Dr. Eloy Rueda Calle

Introducción

La asociación entre la enfermedad cardíaca y los tumores carcinoideos fue descrita en la década de los 50¹ y a pesar de que los tumores neuroendocrinos son relativamente raros y que su cuadro clínico predominante se asocia al síndrome carcinoide (episodios de *flushing*, diarrea secretora, broncoespasmo e hipotensión), la afectación cardíaca es relativamente frecuente, objetivándose en un 50-66 % de las series clásicas de pacientes con síndrome carcinoide y asociándose a un peor curso clínico². Recientemente parece que su incidencia ha disminuido, probablemente en relación con el tratamiento con análogos de la somatostatina y otros antitumorales, que permiten disminuir la carga tumoral y la producción de sustancias vasoactivas³.

Si bien los tumores neuroendocrinos pueden producir afectación cardiológica debido a la producción de sustancias con actividad vasoactiva y/o cardiotoxica, en casos excepcionales pueden provocar síntomas y signos cardiológicos en asociación a fenómenos metastásicos o en relación con compresión mecánica, siendo excepcionales los casos de enfermedad neoplásica primaria del corazón.

A pesar de que estos tumores no suelen crecer desmesuradamente en algunos casos, bien por origen primario en el miocardio o por localización adyacente al saco pericárdico (pulmón, mediastino), pueden provocar fenómenos compresivos sobre las cámaras cardíacas y/o derrame pericárdico. Aunque la afectación en caso de síndrome carcinoide es predominantemente endocárdica, en caso de metastatización a distancia, ésta se puede localizar a nivel miocárdico o pericárdico, provocando trastornos hemodinámicos por infiltración miocárdica, ocupación de cavidades cardíacas o taponamiento cardíaco en casos de derrame pericárdico severo progresivo o moderado de aparición brusca.

La cardiopatía carcinoide se caracteriza por la aparición de placas fibrosas endocárdicas de predominio a nivel de las estructuras valvulares del lado derecho del corazón, dando lugar a fenómenos de estenosis y regurgitación que condicionan disfunción de las válvulas. La afectación del corazón izquierdo tiene lugar en menos del 10 % de los casos. La aparición y progresión de la enfermedad cardíaca se asocia a un peor pronóstico, siendo preciso el tratamiento quirúrgico de los pacientes con una afectación cardíaca severa y una enfermedad sistémica controlada.

Fisiopatología

La cardiopatía carcinoide se caracteriza por la aparición de depósitos endocárdicos de tejido fibroso a modo de placas, de predominio en la cara ventricular de las valvas tricuspídeas (sobre todo de las valvas septal y posterior) y en la cara arterial de las valvas pulmonares, así como en la aurícula derecha y el ventrículo derecho. Desde el punto de vista histológico, las lesiones endocárdicas son placas compuestas de miofibroblastos, células musculares lisas, depósitos de matriz extracelular y una base de células endocárdicas. Estas placas fibrosas se distinguen por la ausencia de fibras elásticas⁴. Aunque el aspecto macroscópico de las valvas es morfológicamente normal, adquieren un aspecto blanquecino. Como consecuencia de la formación de las placas, se produce un engrosamiento endocárdico, que da lugar a una retracción y fijación de las valvas, que conduce a la disfunción valvular. La fibrosis del anillo valvular conduce a retracción de este, provocando estenosis de la válvula. La localización y extensión del depósito son muy variables, con patrones focales o difusos. En cualquier caso, las consecuencias funcionales del depósito son diferentes en la cavidad auricular y en la cavidad ventricular. La afectación tricuspídea suele provocar con mayor frecuencia insuficiencia que estenosis, mientras que en la válvula pulmonar suelen predominar los fenómenos estenosantes. En general, todos los pacientes con estenosis valvular presentan cierto grado de insuficiencia. Además, se ha de tener en cuenta que la asociación de estenosis pulmonar condicionará un mayor grado de regurgitación tricúspide debido a la incompetencia de ésta última, que se verá hemodinámicamente exacerbada por el aumento de presión en el ventrículo derecho.

En la mayor parte de las ocasiones, la cardiopatía carcinoide se asocia a la presencia de metástasis hepáticas. El crecimiento tumoral intrahepático da lugar a la producción de grandes cantidades de sustancias vasoactivas que alcanzan el lado derecho del corazón, al no ser metabolizadas en el primer paso hepático⁵. De forma excepcional, los pacientes con un primario ovárico dan lugar a afectación cardiaca en ausencia de metástasis hepáticas, debido a que el drenaje venoso de los ovarios se produce directamente en la vena cava inferior, cortocircuitando la circulación portal, lo que no ocurre en los primarios intestinales. En 1-2 % de los pacientes, el drenaje linfático a través del conducto torácico permite a las sustancias vasoactivas alcanzar el corazón, evitando la degradación hepática. En la mayoría de los pacientes, la enfermedad se limita a la afectación del lado derecho del corazón, debido a que las sustancias vasoactivas son inactivadas en la circulación pulmonar antes de alcanzar la aurícula izquierda. Por ello, las lesiones del lado izquierdo del corazón suelen ser menores y sin apenas significación funcional. De hecho, la afectación izquierda se puede objetivar en menos del 10 % de los pacientes. Sin embargo, cuando el primario se localiza en el árbol bronquial, se puede producir afectación izquierda sin afectación derecha. La presencia de un cortocircuito intracardiaco puede dar lugar a la aparición de afectación simultánea de las cavidades derechas e izquierdas. Esto último también se puede objetivar en casos de un pésimo control de la producción de sustancias vasoactivas, que al llegar masivamente al pulmón, colapsarían los mecanismos autólogos de inactivación⁶.

El origen del daño tisular valvular no está completamente dilucidado. Se postula que las concentraciones elevadas de serotonina circulante son un contribuyente mayor para el desarrollo de la afectación cardiaca en el síndrome carcinoide. De hecho, en estudios experimentales con animales, la administración a largo plazo de altas concentraciones de serotonina o el déficit del gen transcriptor del transportador del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) se asocian a la formación de placas carcinoideas en las válvulas cardíacas^{7,8}. Sin embargo, la evidencia en humanos es pobre y se basa solo en estudios indirectos. Así, se ha observado un incremento en la excreción urinaria de serotonina y 5-HIAA en pacientes con síndrome carcinoide y afectación cardiaca frente a aquellos que no presentan cardiopatía. También se han asociado los niveles elevados de 5-HIAA en orina con la progresión de la enfermedad cardiaca^{9,10}. Además, algunos fármacos con acción serotoninérgica, como los anorexígenos del tipo de la fenfluramina o la fentermina, dan lugar al desarrollo de lesiones valvulares similares a las encontradas en la cardiopatía carcinoide, por lo que han sido retirados del mercado. De igual modo, los agonistas dopaminérgicos pergolida y cabergolina, utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, también se han asociado a la aparición de enfermedad valvular cardíaca similar a la de la cardiopatía carcinoide. Estas sustancias son agonistas del receptor 5-HT_{2B}, lo que sugiere que su activación estaría implicada en el proceso patológico que da lugar a la formación de las placas, ya que en ocasiones, la afectación cardiaca se origina y progresa a pesar de reducir la producción de serotonina tras intervenciones terapéuticas. Otros cofactores, como la predisposición genética, podrían jugar un papel importante en el desarrollo de la cardiopatía carcinoide. Además de la serotonina, los tumores carcinoideos pueden producir otras muchas sustancias humorales (sustancia P, neurokinina A, neuropéptido K, histamina, prostaglandinas, bradikinina, activina A, factores de crecimiento y factores transformadores), que podrían ser factores etiológicos alternativos o moduladores sinérgicos con la serotonina para la producción de las lesiones típicas del corazón.

Cuadro clínico

El cuadro clínico suele iniciarse entre los 55-60 años y es más frecuente en varones (en torno al 60 %). Al diagnóstico, hasta el 20 % de los pacientes con síndrome carcinoide, presentan cardiopatía asociada, aunque los síntomas y signos relacionados con ésta no suelen manifestarse hasta fases avanzadas, debido a la buena tolerancia inicial a pesar de presentar una valvulopatía derecha severa. De manera que entre el diagnóstico de la enfermedad y la aparición de los síntomas pueden pasar entre uno y dos años. La enfermedad valvular derecha se manifiesta inicialmente con síntomas inespecíficos, como fatiga y disnea de esfuerzo. Conforme la enfermedad progresa, se ponen de manifiesto otros signos como edemas periféricos, ascitis y hepatomegalia pulsátil. En casos más raros pueden aparecer pericarditis, derrame pericárdico y diferentes grados de bloqueo aurículoventricular. Incluso se han descrito casos de infarto de miocardio asociado a espasmo coronario y restricción miocárdica asociada a infiltración masiva. Hasta en un 10 % de los casos se asocia una Neoplasia Endocrina Múltiple tipo I. También es típica la aparición de hiperpigmentación en áreas fotoexpuestas asociada a déficit de niacina, debido a que hasta el 60 % del triptófano se utiliza para la síntesis de serotonina por el tumor.

Historia natural y pronóstico

Muchos tumores carcinoides presentan un curso larvado y un crecimiento lento, con una supervivencia importante a largo plazo. Sin embargo, la afectación cardíaca se asocia a un peor pronóstico clínico, por lo que un diagnóstico y tratamiento precoces permitirían cambiar la historia natural de la enfermedad. Las tasas de supervivencia reportadas en caso de afectación cardíaca son variables (desde menos de un año hasta más de 4 años). En cualquier caso, dicha supervivencia parece haber mejorado, tal y como demuestra un estudio retrospectivo que incluyó 200 pacientes tratados en un centro de referencia como es la Clínica Mayo, incrementándose desde 1,5 años en la década de los 80 a 4,4 años en la década de los 90¹¹. Este cambio en la supervivencia podría relacionarse con la cirugía valvular precoz y la mejora del tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Además, en este estudio se identificó como variables relacionadas independientemente con el pronóstico a la edad, la clase funcional, la dilatación significativa del ventrículo derecho y los niveles elevados en orina de 5-HIAA. Estos últimos también se han relacionado clásicamente con la progresión de la afectación cardíaca en el síndrome carcinoide.

Diagnóstico

1. Exploración física

Se precisa una alta sospecha clínica para diagnosticar la enfermedad cardíaca carcinoide. El examen cuidadoso del pulso venoso yugular permite evidenciar la presencia de una onda V prominente en caso de insuficiencia tricúspide severa. También es posible palpar una hepatomegalia pulsátil y el desplazamiento apical del corazón debido al crecimiento de las cavidades derechas. En más de un 90 % de los pacientes es posible auscultar un soplo, si bien en muchas ocasiones son sutiles debido a la baja presión presente en las cavidades derechas. La regurgitación tricúspide generalmente provoca un soplo pansistólico a lo largo del borde esternal izquierdo, que aumenta su intensidad con la inspiración. En caso de afectación pulmonar, es posible auscultar un soplo protodiastólico debido a regurgitación pulmonar y/o un soplo sistólico asociado a la presencia de estenosis, generalmente a nivel del segundo o tercer espacios intercostales izquierdos.

2. Electrocardiografía y radiografía de tórax

Ambas técnicas tienen un valor limitado, ya que hasta el 30-50 % de los pacientes presentan un ECG normal en reposo. En caso de presentar alteraciones ECG, éstas son inespecíficas: bajo voltaje en estadíos avanzados, alteraciones inespecíficas de la repolarización, taquicardia sinusal, crecimiento auricular derecho, bloqueo de rama derecha y signos de sobrecarga derecha. La radiografía de tórax puede ser normal hasta en el 50 % de los pacientes y, en el caso de aparecer alteraciones, son igualmente inespecíficas: aumento del índice cardiotorácico, borramiento de los ángulos costofrénicos, engrosamiento hilar, etc.

3. Analítica

Las células tumorales captan el aminoácido tryptófano y lo transforman en serotonina biológicamente activa. Ésta es secretada a la circulación y se metaboliza en el hígado a 5-HIAA, eliminándose por orina hasta el 95 % de este. El test diagnóstico inicial suele ser la medición en orina de 24 horas del 5-HIAA. Si bien, los niveles normales oscilan entre 0 y 8 mg/24 horas, en el síndrome carcinoide los niveles se elevan desde dos veces el rango de normalidad hasta 800-1000 mg/día, con una sensibilidad del 75 % y una especificidad cercana al 100 %. Sin embargo, el uso del 5-HIAA como un marcador tumoral es complicado debido a una serie de factores: los alimentos ricos en tryptófano (plátanos, tomates, piñas, nueces y kiwis) pueden producir falsos positivos al incrementar la excreción urinaria de 5-HIAA. Asimismo algunos fármacos pueden dar lugar a falsos negativos: levodopa, aspirina y fenotiazinas. En caso de que la determinación de 5-HIAA en orina no sea concluyente, se puede realizar una determinación de la concentración sanguínea de serotonina. Además, el pico de secreción de 5-HIAA tiene connotaciones pronósticas, siendo un predictor de la afectación cardíaca, de la progresión tumoral y de la supervivencia a largo plazo.

La Cromogranina A (CgA) es una glicoproteína que se almacena en los gránulos secretores de las células neuroendocrinas, elevándose su concentración plasmática en más del 80 % de los pacientes con tumores carcinoides. Además de su valor diagnóstico, su concentración se correlaciona bien con la extensión tumoral y la actividad de la enfermedad. Esta prueba puede tener interés para determinar la estabilidad del tumor antes de la cirugía valvular y constituye el principal marcador de recurrencia tumoral tras la resección¹². Otros marcadores tumorales neuroendocrinos son la sinaptofisina, la secretogranina II y la enolasa neuronal específica. También se pueden asociar a elevación plasmática de la concentración de otras hormonas como la gastrina, el neuropéptido K, el glucagón,

la insulina, la hormona adrenocorticotrópica, la parathormona, el polipéptido intestinal vasoactivo, el polipéptido pancreático y la calcitonina.

La elevación de los péptidos natriuréticos puede ser útil para diagnosticar la afectación cardíaca. Estas sustancias son ligeradas por las aurículas y los ventrículos en respuesta al aumento del estrés parietal asociado a lesiones valvulares o disfunción ventricular.

4. Ecocardiografía

Es la prueba diagnóstica clásica para objetivar la afectación cardíaca del síndrome carcinoide y valorar su severidad. La evaluación óptima requiere de un examen minucioso de todas las estructuras valvulares. Los hallazgos característicos incluyen engrosamiento de las valvas y el aparato subvalvular en caso de la válvula tricúspide, que conducen en casos más severos a retracciones e inmovilización de las estructuras valvulares, provocando una combinación de estenosis y regurgitación en grado variable. (6) Se pueden identificar distintos patrones ecocardiográficos en función de la extensión y severidad de la afectación, así como del compromiso o no del aparato subvalvular. Las valvas septal y anterior de la válvula tricúspide se suelen afectar antes, mientras que la posterior puede incluso no afectarse o hacerlo ligeramente, preservándose su movilidad. La afectación valvular puede variar desde una esclerosis y pérdida de la concavidad normal a un engrosamiento difuso, fijación y retracción de las valvas y las cúspides, que pierden su coaptación habitual, dando lugar a regurgitación severa. También se puede asociar engrosamiento de los músculos papilares. Las cuerdas tendinosas se funden y acortan, dando lugar a diferentes grados de retracción. (13) La vena cava inferior puede estar dilatada, perdiendo el colapso inspiratorio, hallazgos asociados a elevación de la presión intraauricular. También es posible observar un flujo reverso en inspiración a nivel de las venas hepáticas en caso de insuficiencia tricúspide masiva. Un aumento del pico de velocidad sistólico por encima de 4 m/s (gradiente pico superior a 64 mm Hg) en el examen mediante Doppler continuo, permite diagnosticar una estenosis pulmonar severa. Sin embargo, en presencia de insuficiencia pulmonar severa y bajo gasto cardíaco, esta técnica puede infraestimar la severidad de la misma.

También debe evaluarse la función ventricular derecha, aunque ésta puede mantenerse preservada hasta fases muy evolucionadas de la enfermedad, mediante diferentes métodos ecocardiográficos (cambio del área fraccional mediante 2D, excursión sistólica del plano valvular tricuspídeo (TAPSE), la tasa del incremento de presión en los ventrículos (dp/dt) o el índice de deformidad miocárdico. El incremento de presión en el ventrículo derecho y el incremento de volumen de la aurícula derecha pueden provocar una apertura del foramen oval. La relación entre la velocidad precoz del flujo transmitral y la velocidad protodiastólica del anillo mitral ($E/e' > 8$) se ha identificado como un predictor independiente de mortalidad en pacientes con enfermedad carcinoide cardíaca¹³. Si la evaluación mediante ecocardiografía bidimensional y Doppler no es adecuada, se puede intentar realizar un estudio mediante ecocardiografía-3D. En este caso, la posibilidad de analizar simultáneamente las tres valvas tricuspídeas permite compararlas, además de realizar un análisis pormenorizado de las estructuras subvalvulares^{14,15,16}. La calcificación valvular es rara y constituye un hallazgo ecocardiográfico asociado a mal pronóstico. Se puede objetivar derrame pericárdico leve hasta en el 10 % de los pacientes. En un estudio que describía las características clínicas y ecocardiográficas de 74 pacientes con cardiopatía carcinoide, la afectación tricúspide estuvo presente en el 97 % de los casos; en los 69 pacientes a los que se realizó estudio mediante Doppler se identificó regurgitación tricúspide, siendo moderada-severa en el 90 %. Se objetivó afectación pulmonar en el 49 %, de ellos, el 81% presentó insuficiencia y 53 % estenosis. Se observó afectación de las válvulas izquierdas solo en 5 pacientes, y de ellos, 4 tenían afectación pulmonar o foramen oval permeable⁶. En otro estudio de 252 pacientes con síndrome carcinoide a los que se estudió mediante ecocardiografía 2D, 3D, ecocardiografía transesofágica y CardioRMN, 52 pacientes presentaron cardiopatía carcinoide. De ellos, se observó afectación tricúspide, pulmonar, mitral y aórtica en el 90 %, 69 %, 29 % y 27 %, respectivamente. Se observaron metástasis miocárdicas en 3,8 %. De los 15 pacientes con afectación izquierda, el 87 % tenían foramen oval permeable¹⁴.

5. Cardiorresonancia magnética

Esta técnica podría tener un importante papel en la toma de decisiones de manejo de la enfermedad carcinoide cardíaca¹⁷. Aunque la ecocardiografía es la principal técnica de diagnóstico, la mayor parte de las medidas ecocardiográficas se basan en asunciones geométricas aplicables al ventrículo izquierdo, pero no tanto al derecho. La CardioRMN permite una valoración reproducible y más segura del volumen y la función del ventrículo derecho. La mortalidad perioperatoria puede reducirse significativamente programando la intervención en una fase inicial de la enfermedad, antes de que se produzca una dilatación significativa de las cámaras cardíacas. La CardioRMN, además, permite mejorar la precisión diagnóstica en casos con un estudio ultrasonográfico subóptimo. Además, supera a la ecocardiografía al permitir caracterizar la presencia de metástasis cardíacas y ofrece información sobre la extensión hacia estructuras extracardiacas.

6. Tomografía computadorizada

En casos de mala ventana ultrasónica, el TAC multidetector permite objetivar la fijación y retracción de las valvas tricuspídeas junto a retención de contraste a nivel del anillo tricuspídeo. La expresión por parte del tumor de diferentes péptidos neuroendocrinos permite utilizar también técnicas isotópicas mediante somatostatina marcada o metayodobenzilguanidina. Asimismo, la tomografía por emisión de positrones utilizando octreótido marcado con ⁶⁸Galio puede ser de utilidad para identificar metástasis neuroendocrinas.

Tratamiento

Debido a que la enfermedad carcinoide cardíaca es una entidad rara, su tratamiento debería realizarse en centros con experiencia. Se requiere una aproximación multidisciplinaria en la que participen oncólogos, gastroenterólogos, cirujanos, cardiólogos y endocrinólogos.

1. Tratamiento antitumoral

En fases precoces, la resección quirúrgica del tumor primario puede ser curativa si se realiza antes de la metastatización. En los pacientes con manifestaciones de síndrome carcinoide, el tratamiento es meramente paliativo, si bien la introducción de los análogos de la somatostatina en 1986 revolucionó el manejo del síndrome carcinoide. Estas sustancias se unen a los receptores de la somatostatina, inhibiendo la secreción del producto y mejorando los síntomas en la mayor parte de los pacientes, habiendo demostrado un aumento del tiempo hasta la progresión tumoral, si bien no suelen producir regresión tumoral¹⁸. En pacientes refractarios a terapia convencional o con signos de pronóstico infausto se pueden utilizar quimioterápicos.

También se puede conseguir mejoría sintomática mediante técnicas citorreductoras curativas o paliativas, basadas en la resección de las metástasis hepáticas (asociada a estabilización de la cardiopatía y mejoría del pronóstico) o embolización selectiva de la arteria hepática (basada en el hecho de que las metástasis reciben la sangre procedente de este vaso, mientras que los hepatocitos son capaces de recibir sangre también de la circulación portal)¹⁹. Sin embargo, la embolización se suele reservar para pacientes no candidatos a resección quirúrgica²⁰.

2. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca derecha

Es necesario hacer hincapié sobre las medidas higiénico-dietéticas generales, como la restricción de la ingesta de sal y la restricción hídrica, junto al control estricto del peso y la tensión arterial. Se pueden utilizar diuréticos de asa y, en casos de tolerancia o resistencia a ellos, combinar tiazidas o antagonistas del receptor mineralcorticoide como la espirolactona o la eplerenona. Estos últimos, debido a su acción retenedora de potasio, se pueden utilizar para compensar la hipopotasemia asociada al uso de diuréticos de asa a altas dosis.

La digoxina, por sus efectos inotropos, puede tener interés por su hipotética acción favorecedora de la contratilidad ventricular derecha, pero existen pocos estudios al respecto. En casos muy avanzados, la depleción de volumen intravascular puede dar lugar a una reducción mayor del gasto cardíaco, que conduce a un empeoramiento clínico. En fases avanzadas, la única manera de romper el círculo vicioso es la cirugía.

3. Tratamiento quirúrgico

La primera intervención valvular en el contexto del síndrome carcinoide se realizó en 1963. Desde la década de los 80 hasta finales de los 90, se ha objetivado una tendencia a una disminución progresiva de la mortalidad perioperatoria (del 25 % al 9%)¹¹. La cirugía cardíaca permite un tratamiento definitivo de los síntomas y mejora la supervivencia en pacientes seleccionados.

La cirugía debe ser tenida en cuenta incluso ante la presencia de enfermedad metastásica, a menos que el pronóstico del paciente a corto plazo sea ominoso.

No se ha determinado cuándo es el momento óptimo para la cirugía. De todos modos, dado que la clase funcional avanzada, la dilatación moderada-severa del ventrículo derecho y la presencia de insuficiencia cardíaca derecha se han asociado independientemente con mal pronóstico, el reemplazo válvula en estas situaciones parece razonable en estos pacientes¹¹. Aquellos que se han sometido a resección hepática o citorreducción paliativa presentan un incremento de complicaciones hemorrágicas secundarias a la elevación de la presión venosa central, por lo que el reemplazo valvular en estos casos puede disminuir la mortalidad perioperatoria.

Debido a la importante afectación de la válvula tricúspide, la reparación valvular generalmente no es posible, y se prefiere el reemplazo valvular en estos casos. Es fundamental descartar la presencia de estenosis pulmonar para minimizar el riesgo de insuficiencia cardiaca derecha fatal en el postoperatorio, considerándose un gradiente pulmonar transvalvular sistólico medio de más de 10 mm Hg como lo suficientemente significativo para asociar tratamiento quirúrgico sobre la válvula pulmonar²¹. Debido a la rareza de la afectación de las válvulas izquierdas, existen pocos datos al respecto de su tratamiento quirúrgico.

La elección de la prótesis valvular debe basarse en la esperanza de vida, las preferencias del paciente, hipotéticos procedimientos invasivos en el futuro (embolización hepática) y riesgo hemorrágico asociado a la disfunción hepática. En cualquier caso, no existen series amplias que hayan comparado prótesis mecánicas o biológicas. Así, los primeros consensos recomendaban prótesis mecánicas debido a la degeneración de las válvulas biológicas asociada al depósito de placas carcinoides. Sin embargo, debido a la hipotética disminución del riesgo de degeneración de las bioprótesis con el uso de análogos de la somatostatina y el elevado riesgo de trombosis de las prótesis mecánicas tricuspídeas, se recomiendan válvulas biológicas en el momento actual; y además, al no requerir anticoagulación a largo plazo, disminuyen el riesgo hemorrágico de manera significativa^{22,23}. Sin embargo, un reciente estudio establece un excelente pronóstico en pacientes intervenidos, a pesar de que la cohorte incluía fundamentalmente pacientes a los que se implantaron prótesis mecánicas²⁴.

4. Tratamiento perioperatorio

Tanto la anestesia como cualquier procedimiento intervencionista pueden dar lugar a una liberación masiva de aminas vasoactivas a la circulación sistémica, causando una «crisis carcinoide». El cuadro clínico incluye hipotensión, taquicardia (que predispone al desarrollo de taquiarritmias), sudoración profusa, flushing y alteraciones del sistema nervioso central, que pueden llegar a ser fatales.

El manejo perioperatorio de cualquier paciente con síndrome carcinoide debe centrarse inicialmente en la optimización terapéutica mediante un adecuado bloqueo de los receptores de histamina y serotonina, así como evitar fármacos que puedan precipitar una crisis carcinoide (relajantes neuromusculares como el atracurio y derivados, opiáceos, epinefrina, norepinefrina y dopamina). Se debe utilizar octreótido como terapia de mantenimiento y, además, en caso de crisis hipotensoras o broncoespasmo intraoperatorio, se pueden utilizar bolos adicionales, asociados a antihistamínicos intravenosos y corticoides²⁵.

Figura 1

Esquema de afectación cardíaca en el síndrome. Las células enterocromafines de las metástasis hepáticas liberan serotonina y otras sustancias vasoactivas que llegan a las cavidades cardíacas derechas. Las sustancias alcanzan los pulmones donde la monoaminooxidasa degrada la serotonina a ácido 5-hidroxiindolacético. Cuando la sangre alcanza las cavidades cardíacas izquierdas se ha reducido considerablemente la concentración de serotonina

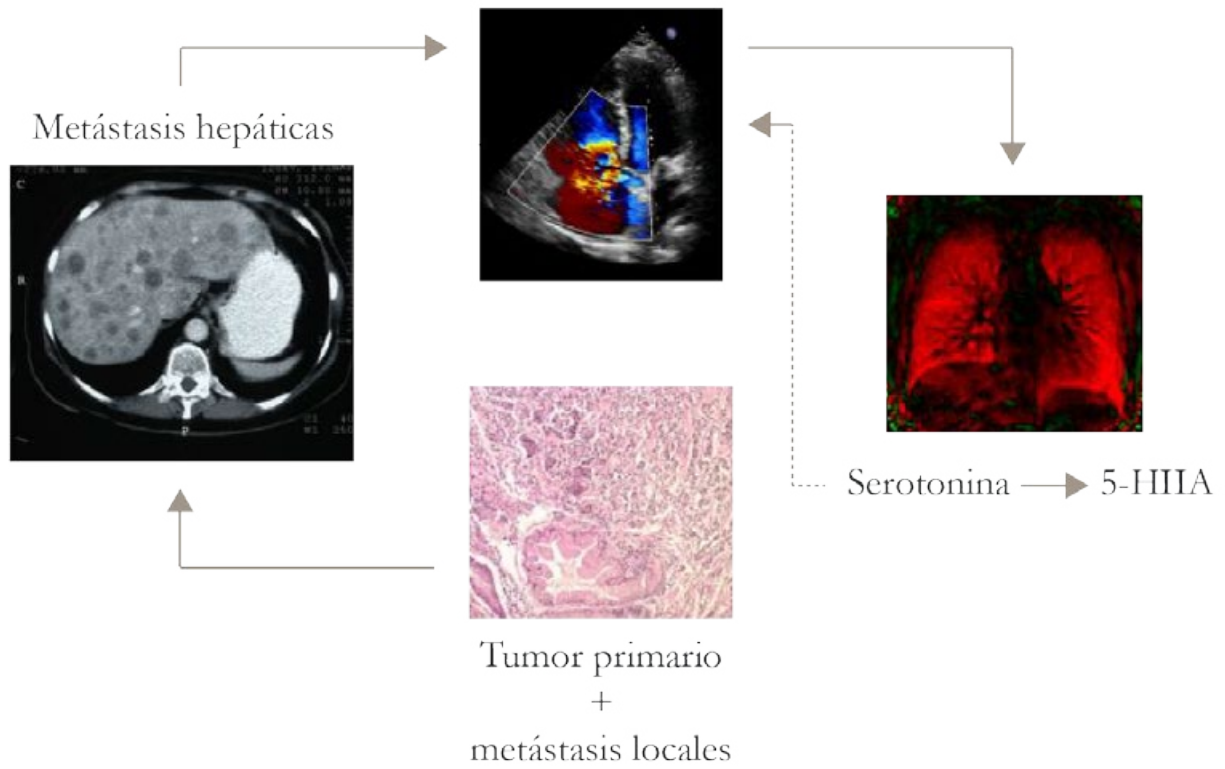


Figura 2

Imágenes microscópicas de una válvula tricúspide procedente de un recambio valvular que muestra cambios degenerativos asociados a cardiopatía carcinoide. Arriba: Técnica convencional Hematoxilina-Eosina; se evidencia intensa fibrosis subendocárdica (flechas). Abajo: Técnica histoquímica Tricrómico de Mason, en la que se pone de manifiesto los cambios degenerativos fibrosos del subendocardio valvular

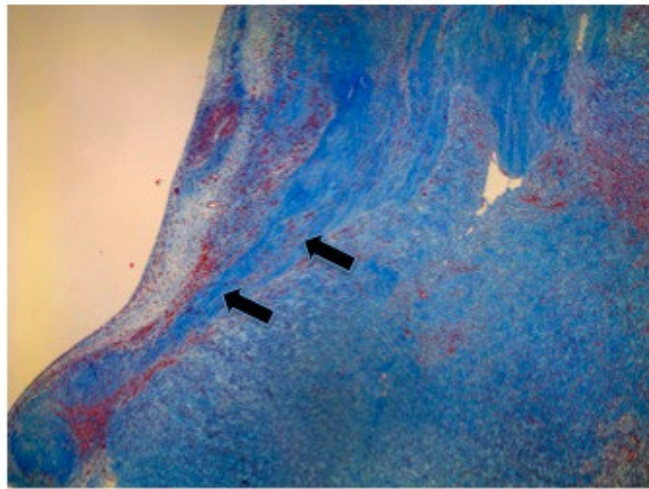
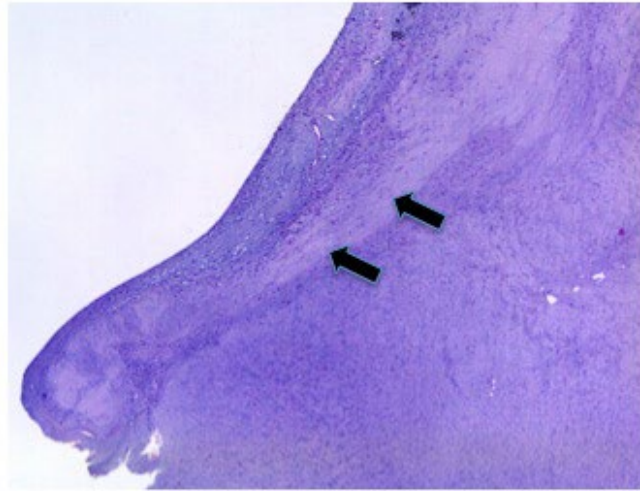
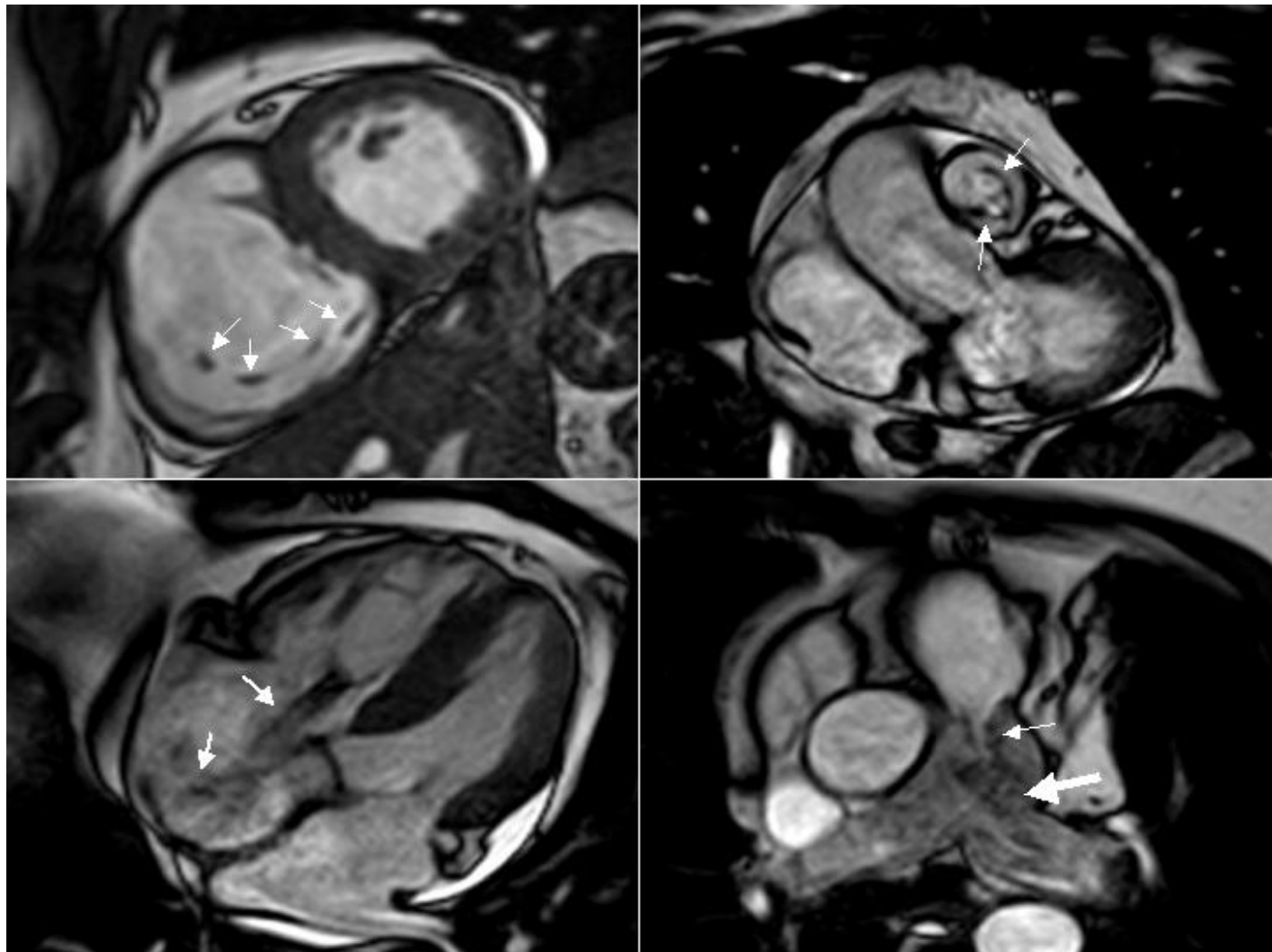


Figura 3

Arriba izquierda. Imagen de cine-gradiente en secuencia eje corto, en la que se aprecia engrosamiento del borde libre de la válvula tricúspide secundario a la presencia de nódulos carcinoides (flechas blancas). Abajo izquierda. Imagen de cine-gradiente en cuatro cámaras, en la que se aprecia insuficiencia tricuspídea severa, con chorro regurgitante ancho que alcanza el techo de la aurícula derecha. Arriba derecha. Imagen de cine-gradiente en secuencia orientada para visualización de válvula pulmonar, en la que se aprecia engrosamiento del borde libre de sigmoideas pulmonares secundario a la presencia de nódulos carcinoides. Abajo derecha. Imagen de cine-gradiente del tracto de salida del ventrículo derecho, en la que se aprecia la apertura limitada de la válvula pulmonar (flecha delgada) y el flujo turbulento (flecha gruesa) secundario al chorro de regurgitación pulmonar severa



Bibliografía

01. Isler P, Hedinger C. Metastatic carcinoid of the small intestine with severe valvular defects especially in the right part of the heart and with pulmonary stenosis; a peculiar symptom complex. *Schweiz Med Wochenschr.* 1953; 83: 4–7.
02. Anderson AS, Krauss D, Lang R. Cardiovascular complications of malignant carcinoid disease. *Am Heart J.* 1997; 134: 693–702.
03. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, *et al.* Analysis of 150 patients with carcinoid syndrome seen in a single year at one institution in the first decade of the twenty-first century. *Am J Cardiol.* 2008; 101: 378–381.
04. Bernheim AM, Connolly HM, Hobday TJ, *et al.* Carcinoid heart disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007; 49: 439–451.
05. Gustafsson BI, Hauso O, Drozdov I, *et al.* Carcinoid heart disease. *Int J Cardiol.* 2008; 129: 318–324
06. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, *et al.* Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation.* 1993; 87: 1188–1196.

07. Gustafsson BI, Tømmerås K, Nordrum I, *et al.* Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats. *Circulation*. 2005; 111: 1517–1522.
08. Mekontso-Dessap A, Brouiri F, Pascal O, *et al.* Deficiency of the 5-hydroxy-tryptamine transporter gene leads to cardiac fibrosis and valvulopathy in mice. *Circulation*. 2006; 113: 81–89.
09. Møller JE, Connolly HM, Rubin J, *et al.* Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1005–1015.
10. Smith SA, Waggoner AD, de las Fuentes L, *et al.* Role of serotonergic pathways in drug-induced valvular heart disease and diagnostic features by echo-cardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22: 883–889.
11. Møller JE, Pellikka PA, Bernheim AM, *et al.* Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation*. 2005; 112: 3320–3327
12. Welin S, Stridsberg M, Cunningham J, *et al.* Elevated plasma chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors. *Neuroendocrinology*. 2009; 89: 302–307.
13. Mansencal N, McKenna WJ, Mitry E, *et al.* Comparison of prognostic value of tissue Doppler imaging in carcinoid heart disease versus the value in patients with the carcinoid syndrome but without carcinoid heart disease. *Am J Cardiol*. 2010; 105: 527-531
14. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Burke M, *et al.* Features of carcinoid heart disease identified by 2- and 3-dimensional echocardiography and cardiac MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010; 3: 103–111.
15. Bhattacharyya S, Burke M, Caplin ME, *et al.* Utility of 3D transoesophageal echocardiography for the assessment of tricuspid and pulmonary valves in carcinoid heart disease. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12: E4.
16. Dumaswala B, Bicer EI, Dumaswala K, *et al.* Live/Real time three-dimensional transthoracic echocardiographic assessment of the involvement of cardiac valves and chambers in carcinoid disease. *Echocardiography*. 2012; 29: E72-E77
17. Sandmann H, Pakkal M, Steeds R. Cardiovascular magnetic resonance imaging in the assessment of carcinoid heart disease. *Clin Radiol*. 2009; 64: 761–766
18. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, *et al.* Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med*. 1986; 315: 663–666.
19. 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: 29–37.
20. Osborne DA, Zervos EE, Strosberg J, *et al.* Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13: 572–581.
21. Connolly HM, Schaff HV, Mullany CJ, *et al.* Carcinoid heart disease: impact of pulmonary valve replacement in right ventricular function and remodeling. *Circulation* 2002; 106 (12 Suppl 1): I51–I56.
22. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, *et al.* Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28: 230–268.
23. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, *et al.* American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: e1–e142.
24. Mokhel P, van Herwerden LA, de Jong PL. Carcinoid heart disease: outcomes after surgical valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012; 41: 1278-1283
25. Castillo JG, Filsoofi F, Adams DH, *et al.* Management of patients undergoing multivalvular surgery for carcinoid heart disease: the role of the anaesthetist. *Br J Anaesth*. 2008; 101: 618–626

3.15

Problemas metabólicos en pacientes con tumores neuroendocrinos

Dr. José Manuel García Almeida, Dra. Mónica Tomé García, Dr. Jorge García Alemán

Introducción

Las manifestaciones metabólicas en los tumores neuroendocrinos (TNE) normalmente son consecuencia de la producción de hormonas y péptidos biológicamente muy activos que producen cambios metabólicos, los cuales hacen difícil relacionar el síntoma o signo con la presencia del tumor¹. Estos pueden ser consecuencia de la tumoración primaria o sus metástasis a distancia. Se han establecido entidades clínicas claramente definidas como los tumores carcinoides, insulinoma, gastrinoma, etc., pero también existen una amplia variedad de TNE poco diferenciados en los que estos cuadros aparece de forma más larvada y con múltiple producción de péptidos y sustancias biológicamente activas.

El diagnóstico es difícil y frecuentemente tardío, ya que son tumores poco frecuentes, con una importante variabilidad clínica con síntomas inespecíficos y con test diagnósticos de laboratorio (marcadores tumorales) muy específicos que no se incluyen en las baterías clásicas de diagnóstico de lesiones tumorales de forma habitual. El diagnóstico precoz requiere un elevado índice de sospecha, colaboración de múltiples especialistas y realización de pruebas diagnósticas muy especializadas².

La sospecha clínica ante cambios metabólicos, como la aparición de hipoglucemia, suele estar inicialmente bien dirigida a descartar la presencia de hiperinsulinismo endógeno (insulinoma). Sin embargo, otros trastornos más inespecíficos, como hiperglucemia, que frecuentemente se confunde con diabetes tipo 2, déficit de cinc o magnesio en contexto de un cuadro diarreico prolongado, déficit de vitaminas (niacina), o simplemente una pérdida de peso no voluntaria, difícilmente hacen pensar al clínico en la presencia del un TNE.

Por otro lado, en pacientes con TNE previamente diagnosticados, es igualmente importante realizar una adecuada valoración nutricional y metabólica para descartar la presencia de trastornos metabólicos subclínicos u oligosintomáticos.

La presencia de un síndrome de hiperproducción hormonal claro no descarta la existencia de secreción ectópica de otras sustancias con efectos metabólicos diferentes (GH o ACTH) o que asocie a neoplasia endocrina múltiple (NEM) con otros tipos de lesiones no neuroendocrinas. En muchas ocasiones, estos productos tumorales, con mayor o menor grado de actividad biológica, se utilizan como marcadores tumorales para el diagnóstico o seguimiento³.

La valoración metabólica y nutricional debería plantearse de forma sistemática en paciente con TNE conocidos para descartar cualquier cambio metabólico que pudiera producirse durante su evolución o tratamiento.

Dada la supervivencia a largo plazo que tienen algunos de estos tumores y la posibilidad de nuevos tratamientos futuros, los conceptos de calidad de vida para estos pacientes cada vez tienen más sentido y aquí los problemas metabólicos pueden tener un papel relevante.

Fisiopatología de los cambios metabólicos en TNE

El sistema gastrointestinal desempeña un papel integral en la asimilación de los nutrientes de la dieta. Los macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas y grasas) se someten a la digestión en la luz intestinal por las enzimas pancreáticas e intestinales. A ello le sigue la absorción y transporte de los nutrientes a la circulación. Todo este

proceso está regulado por el sistema neuroendocrino, incluyendo el sistema nervioso autónomo, numerosas hormonas gastrointestinales y péptidos reguladores que actúan como vía paracrina, autocrina y neurocrin.

El proceso de digestión tiene varias fases (cefálica, gástrica e intestinal), con diferentes procesos interrelacionados de secreción ácida gástrica, intestinal, biliar, etc. La fase intestinal es crucial porque regula la mayor parte de la secreción pancreática exocrina y endocrina, mediada principalmente por la activación de los reflejos colinérgicos y la liberación de hormonas gastrointestinales, tales como colecistoquinina (CCK), secretina, polipéptido inhibidor gástrico, y péptido similar al glucagón-1 (GLP1). Estas hormonas regulan, a su vez, las secreciones pancreáticas endocrinas de insulina, glucagón, somatostatina (SS), polipéptido pancreático y la secreción de enzimas digestivas del páncreas exocrino. En muchos TNE se ha descrito secreción aumentada de estos mediadores y reguladores metabólicos, que podría tener una transducción clínica secundaria.

Las diversas regiones del intestino delgado realizan distintas funciones de absorción. El duodeno y el yeyuno son los principales sitios de digestión y absorción de hidratos de carbono, proteínas y grasas, y de la absorción de la mayoría de las vitaminas y minerales. El íleon es el sitio principal para la absorción de agua, electrolitos y ácidos biliares. El colon participa en la absorción de electrolitos y agua. Así, según la localización anatómica del TNE, sus metástasis o las consecuencias de las medidas terapéuticas, como las resecciones intestinales en los tratamientos quirúrgicos o los cuadros de toxicidad en quimioterapia y radioterapia, pueden resultar afectadas por la absorción de determinados nutrientes.

El papel de los nutrientes en la regulación neurohormonal de la ingesta y el metabolismo es un área de gran interés en la actualidad. Los nutrientes, además de sus funciones energécticoestructurales, desarrollan un papel muy importante en la regulación de este sistema. Existen señales metabólicas, como la leptina, que controla los depósitos adiposos que interactúan con todo este sistema para regular los efectos metabólicos de los diversos nutrientes. También debemos tener en consideración que existe un nivel de integración superior neurohormonal entre el cerebro, el intestino y el tejido adiposo, que se encarga de integrar y sensor todas estas señales de los nutrientes (glucosa, ácidos grasos libres y aminoácidos) para establecer un adecuado equilibrio metabólico.

Los problemas metabólicos y nutricionales⁴ que se producen en los TNE del área gastroenteropancreática se deben a la producción de hormonas gastrointestinales, péptidos y aminor, que producen maldigestión, diarrea, esteatorrea y alteraciones de la motilidad gastrointestinal que se desarrollan en varios síndromes clínicos específicos (gastrinoma, insulinoma, carcinoide, etc.). En ocasiones, los problemas surgen a causa del consumo excesivo por el tumor de determinados recursos metabólicos, como aminoácidos (triptófano), que originan deficiencia funcional de los mismos y alteraciones en sus metabolitos finales.

La localización primaria del tumor (intestino anterior: «Foregut», medio: «Midgut» y posterior: «Hindgut»), su extensión ganglionar o en vecindad y las metástasis a distancia también pueden comprometer el funcionamiento del aparato digestivo. Estos síntomas y signos suelen ser de aparición tardía y se asocian a tumores más agresivos y desdiferenciados con una menor producción hormonal.

Los procedimientos terapéuticos, fundamentalmente quirúrgicos, asocian modificaciones anatómicas y funcionales muy importantes en el aparato digestivo, gastrectomías, resecciones intestinales y pancreáticas. Las complicaciones de los tratamientos médicos (análogos de SS o terapia biológica) o la radioterapia sobre el área digestiva también producen cambios metabólicos secundarios.

Los principales mecanismos etiopatogénicos de los cambios metabólicos en los TNE se resumen en la [tabla 1](#).

Debido a la complejidad del conjunto de necesidades nutricionales específicas relacionadas con los TNE, es difícil encontrar profesionales especializados en el manejo de estos aspectos nutricionales dentro de un equipo multidisciplinar.

Las herramientas habituales de valoración nutricional como cambios de peso, índice de masa corporal, registro de la ingesta dietética son necesarias para una adecuada evaluación del paciente. La desnutrición calórico-proteica implica un déficit energético crónico y en los aportes proteicos. Las determinaciones de albumina, prealbúmina, transferrina y otros marcadores nutricionales son muy útiles para el diagnóstico nutricional, seguimiento y pronóstico. También debe evaluarse la existencia de déficit de minerales, vitaminas y oligoelementos. Los datos analíticos de apoyo al diagnóstico nutricional incluyen hemograma y bioquímica completa con electrolitos, calcio, fósforo y magnesio. Las alteraciones metabólicas en los TNE pueden dar lugar a cambios en el metabolismo energético,

macronutrientes, agua, electrolitos y micronutrientes. En cada apartado revisaremos los principales factores etiopatogénicos, clínica, diagnóstico y tratamiento.

En la **tabla 2** se resumen los principales problemas metabólicos que pueden aparecer en pacientes con TNE.

Alteraciones regulación de energía: caquexia y obesidad

La regulación de balance energético, debido a su importancia crucial en el soporte de las funciones vitales, es probablemente el centro fundamental de regulación neuroendocrina. Los cambios, tanto por déficit energético (desnutrición y caquexia) como por exceso (sobrepeso y obesidad), pueden estar relacionados con los trastornos metabólicos inducidos por la secreción hormonal derivada de los TNE.

1. Desnutrición calórica y caquexia

La prevalencia de desnutrición en el paciente oncológico es un problema común. Se estima que la incidencia de malnutrición oscila entre 15 y 40 % al momento del diagnóstico del tumor, y podría aumentar hasta el 80 % en casos de enfermedad avanzada. Las consecuencias de la desnutrición implicarán la aparición de mayor número de complicaciones en el período posquirúrgico, estancias hospitalarias prolongadas, mayor coste económico y una mortalidad más elevada⁵.

En la fisiopatología del síndrome anorexia-caquexia se produce un aumento del gasto energético basal por incremento de citoquinas proinflamatorias, como la interleukina 6 (IL-6) o el factor de necrosis tumoral (TNF), y un intenso catabolismo proteico en el músculo, inducido por el factor inductor de proteólisis (PIF) y el sistema proteolítico ubiquitina-proteosoma⁶. También existe una elevación de hormona liberadora de ACTH (CRH), cortisol plasmático y glucagón, que produce un incremento de la resistencia a la insulina. El mayor consumo de proteínas sintetizadas en el hígado (albúmina, prealbúmina, transferrina) induce una depleción de las mismas y el aumento de lipólisis induce una pérdida de depósitos de grasa corporal. Por lo tanto, la pérdida de peso se produce por disminución de la masa grasa, y lo que es más importante, por pérdida de la masa magra.

La pérdida de peso producida por la diarrea crónica asociada a cuadros de tumores gastroenteropancreáticos productores de péptido intestinal vasoactivo (VIP), SS o gastrina se fundamenta en las dificultades de absorción de nutrientes por el tránsito acelerado, la maldigestión por déficit de enzimas que induce esteatorrea o la aclorhidria, característica de VIPomas y somatostatatomas. Clínicamente, se produce una alteración en la motilidad gástrica y una maldigestión por la inhibición de la secreción de hormonas pancreáticas.

También puede originarse una pérdida de peso secundaria a la toxicidad asociada al tratamiento quimioterápico (náuseas, vómitos) o por efectos secundarios asociados a determinados tratamientos como el interferón-2-alfa (prevalencia hasta 59 %).

El dato clínico y diagnóstico de mayor relevancia es la pérdida de peso. Este es un síntoma muy frecuente en los listados sindrómicos asociados a los TNE, ya sean debido a la diarrea y malabsorción inducida por los péptidos producidos o por el compromiso directo del tumor de la vía digestiva. En cuadros avanzados con grandes masas tumorales locales o metastásicas pueden producirse cuadros de caquexia tumoral similares a otras neoplasias extendidas.

Si queremos utilizar un sistema suficientemente validado de valoración nutricional para enfermos oncológicos, debemos considerar la valoración global subjetiva (VGS). Es un método simple de valoración del estado nutricional que se basa en la historia clínica del paciente y en el examen físico. La historia clínica incluye cambios recientes en el peso y en los hábitos dietéticos, alteraciones en la ingesta, alergias e intolerancias a comidas, fármacos que pueden afectar al apetito, síntomas gastrointestinales persistentes durante dos semanas, función gastrointestinal y cambios en la capacidad funcional. El examen físico tiene como objetivo principal detectar signos y síntomas de déficit o toxicidades de nutrientes.

Los criterios fundamentales de desnutrición serían una pérdida de peso mayor al 5-10 %, según el período de tiempo de pérdida, limitación en ingesta (ingesta menor del 50 % durante más de 7 días) y descenso de albumina (albumina sérica <3 g/dL).

En el tratamiento, una revisión de la American Cancer Society⁷ establece de forma relevante la necesidad de individualizar el manejo nutricional y la actividad física de los pacientes con neoplasias en las diferentes etapas de la enfermedad, dedicando una extensa información al cuidado de los pacientes libres de enfermedad⁸. Las principales recomendaciones dietético-nutricionales se revisan en la [tabla 3](#).

El tratamiento del tumor o su producción hormonal mejora la situación nutricional. Pueden ser de utilidad tanto las modificaciones dietéticas de enriquecimientos en la dieta, la nutrición enteral oral o por sondas y en determinadas ocasiones seleccionadas la nutrición parenteral. Según las guías internacionales, no se recomienda el uso sistemático de soporte nutricional en pacientes oncológicos. En este sentido, tras una valoración nutricional adecuada puede considerarse el uso de análogos de SS y nutrición parenteral en los VIPomas para el control de los síntomas y recuperación nutricional.

2. Obesidad y riesgo cardiovascular

La ganancia de peso secundaria a hiperproducción hormonal está claramente documentada en los cuadros de Cushing por producción de ACTH ectópica. Este síndrome es un reto diagnóstico porque, a menudo, es indistinguible de la enfermedad de Cushing. En una serie de 16 casos publicados en 2010, las manifestaciones clínicas incluyeron características típicas Cushingoides (88 %), hipopotasemia severa (88 %), hipertensión (75 %), diabetes o tolerancia alterada a la glucosa (75 %) e hiperlipidemia (69 %). Estos cambios metabólicos del síndrome de Cushing se asocian con aumento de morbilidad y mortalidad cardiovascular⁹. Este riesgo incluso puede persistir después de remisión a largo plazo del síndrome. El aumento de la obesidad central, una característica típica del Cushing, está asociado con la producción de adipoquinas, lo que contribuye a la patogénesis de varias complicaciones metabólicas y cardiovasculares observadas en esta condición.

El perfil fenotípico de obesidad y riesgo cardiovascular secundario al trastorno de estos sistemas reguladores puede tener relación clara con los efectos metabólicos del producto tumoral. Somatostatina (SS) y grelina son sistemas de neuropéptidos que están íntimamente relacionados con un amplio espectro de acciones biológicas relacionadas con efectos cardiovasculares e inmunológicos¹⁰. Tienen un importante papel regulador sobre la secreción de hormona del crecimiento (GH) e insulina y, por tanto, en el metabolismo de la homeostasis de la glucosa y resistencia a la insulina. En consecuencia, la alteración de estos sistemas por TNE puede condicionar problemas metabólicos como obesidad, hiperglucemia, etc.

Grelina incrementa el apetito y aumenta la ingesta de alimentos. Existen pocos datos clínicos reales en los TNE, pero en un caso publicado de un tumor maligno avanzado productor de grelina con un tumor primario de gran tamaño y metástasis hepáticas, sorprende que la paciente tenía un IMC de 32 kg/m² y, aunque no hubo respuesta al tratamiento quimioterápico, se mantuvo el apetito y el peso¹¹.

Así, de la misma forma, en el insulinoma, los efectos anabólicos de la insulina condicionan una ganancia de peso por aumento de ingesta. Este modelo de hiperinsulinismo endógeno sin insulinoresistencia resulta muy interesante, ya que los pacientes no presentan otros trastornos asociados al síndrome metabólico.

La clínica de obesidad en los TNE solo puede sugerirse por la ausencia de antecedentes previos a la aparición del tumor y la presencia de síntomas y signos como acantosis nigricans, hirsutismo, estrías «rojo burdeos» abdominales o axilares, o hiperpigmentación cutánea que sugieran hiperproducción hormonal.

El tratamiento es especialmente importante por la posibilidad de un tratamiento etiológico de la causa secundaria de la obesidad y, por tanto, de la resolución del cuadro. El tratamiento sintomático con fármacos que reduzcan la liberación hormonal del TNE, como por ejemplo, metirapona o ketoconazol para el control del hipercortisolismo, pueden ser de gran utilidad. En casos de sobrepeso, un ajuste dietético para una dieta más saludable y ejercicio han demostrado mejorar la calidad de vida en pacientes con antecedentes de TNE con control adecuado de la enfermedad⁵.

Alteraciones en macronutrientes: glucosa, aminoácidos y ácidos grasos

Los cambios en estos nutrientes pueden dar lugar a diferentes cuadros metabólicos:

1. Alteraciones del metabolismo de los carbohidratos: hiperglucemia e hipoglucemia

La mayoría de los TNE ocurren en el tracto gastrointestinal, afectando a los procesos de digestión y asimilación de los macronutrientes. Del mismo modo, la producción hormonal de estos tumores está relacionada estrechamente con la regulación del metabolismo hidrogenocarbonado. Así, los TNE pueden cursar con hipoglucemia o bien con distintos grados de intolerancia hidrogenocarbonada o diabetes.

1.1 Hipoglucemia (insulinoma)

Ésta es una manifestación muy infrecuente, pero altamente específica en TNE. La fisiopatología está relacionada con la producción por el tumor de insulina, proinsulina o factor de crecimiento insulínico (IGF). La hipoglucemia es típica de los insulinomas, aunque también se describe en tumores no insulares como los sarcomas o los hepatomas.

La clínica de hipoglucemia se define clásicamente por la triada de Whipple, que asocia niveles bajos de glucemia plasmática con síntomas de neuroglucopenia, y la desaparición de los síntomas tras la corrección de la glucemia. Clínicamente, el hiperinsulinismo puede provocar un aumento de peso significativo. Sin embargo, en pacientes con insulinoma, que muestran una situación de hiperinsulinemia crónica sin resistencia a la insulina, no aparecen otros factores del síndrome metabólico asociados a la insulinorresistencia como hipertrigliceridemia (aumento de VLDL)¹² o hipertensión arterial.

En el proceso diagnóstico de la hipoglucemia es fundamental la historia clínica, sobre todo centrada en la detección de síntomas de neuroglucopenia. Desde el punto de vista clínico, el insulinoma se caracteriza por la aparición de síntomas de neuroglucopenia normalmente con una lesión de pequeño tamaño. Sólo un 10 % de los insulinomas son malignos, múltiples o forman parte de un síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 (MEN1). Junto con la historia clínica, la pieza clave del diagnóstico es obtener una muestra de plasma durante la hipoglucemia, con el fin de determinar glucosa (< 45 mg/dL), insulina (> 3 mcU/mL), péptido C (> 2 nmol/L), proinsulina (> 5 pmol/L), beta-hidroxibutirato ($< 2,7$ nmol/L) y antidiabéticos orales (negativos). Esto puede suceder de forma espontánea o mediante la realización de un test de ayuno de 72 horas programado. El objetivo es diferenciar la hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno de otras causas de hipoglucemia¹³.

En muchas ocasiones, la cirugía es el tratamiento curativo para el insulinoma¹⁴. En el tratamiento médico para insulinomas malignos o inoperables se han empleado el diazóxido, a una dosis de 200-300 mg al día, que ofrece un control razonable de la hipoglucemia en aproximadamente el 50 % de los pacientes. También se ha utilizado verapamilo, glucocorticoides, análogos de somatostatina, rapamicina y otros quimioterápicos (estreptozocina y 5-fluorouracilo o doxorubicina), incluso el tratamiento con radionúcleos marcados con análogos de SS para la hipoglucemia refractaria¹⁵.

Otra causa descrita de hipoglucemia es un caso publicado de un TNE productor de GLP-1 y somatostatina con clínica de hipoglucemia reactiva e hiperglucemia posterior que desapareció tras la cirugía¹⁶.

También, en relación con la presencia de TNE, puede producirse la hipoglucemia postbypass gástrico¹⁷. El tratamiento de esta entidad es complejo y se ha probado desde comidas frecuentes, inhibidores de la alfa-glucosidasa, diazóxido u octreótido; incluso pancreatectomías parciales y nutrición enteral continua.

1.2 Hiperglucemia

La hiperglucemia puede aparecer en distintos TNE como resultado de la producción de hormonas contrarreguladoras de la insulina como glucagón, cortisol o GH, y también SS o grelina, disminuyendo la producción de insulina y/o aumentando la resistencia a ésta. La hiperglucemia está bien documentada en el cuadro clásico del glucagonoma o el somatostatinooma.

En el cuadro de hipercortisolismo por ACTH ectópica, el dato de la presencia de hiperglucemia aparece en el 75 % de los casos y, además, se asocia a dislipemia (69 %) e hipertensión (75 %), completando el espectro de afectación cardiometabólica. La acromegalia resultante de la secreción ectópica de hormona liberadora de la hormona

del crecimiento (GHRH) es muy infrecuente. Se ha publicado algún caso de tumor carcinoide bronquial, en un paciente previamente con diabetes conocida, que presentó un empeoramiento del control glucémico en relación con el tumor¹⁸. También se conocen diversas acciones de grelina en el páncreas endocrino, que implican la estimulación de la liberación de glucagón e inhibición del polipéptido pancreático (PP) y SS, con resultado final de hiperglucemia.

Dentro de las causas secundarias al tratamiento podríamos referir aquellos casos en los que se ha precisado la realización de una resección pancreática amplia por TNE del área pancreática y, por tanto, se ha inducido una diabetes insulínopénica secundaria a la misma. De la misma forma, también se produce hiperglucemia secundaria a tratamientos con análogos SS que tienen un efecto de empeoramiento metabólico. Por esta razón, debe hacerse un control estrecho de los niveles de glucemias y un adecuado tratamiento de la misma¹⁹.

Clínicamente, todos estos cambios metabólicos se manifiestan como una intolerancia hidrocarbonada o una diabetes tipo 2, con buen control con antidiabéticos orales o dosis bajas de insulina.

No existen guías de tratamiento específico para la hiperglucemia en este contexto clínico de los TNE pero la orientación terapéutica podría hacerse basándose en los componentes de déficit relativo de insulina o resistencia a la misma, según el componente etiológico predominante. Así, los objetivos terapéuticos deben fijarse de forma individualizada en cada paciente, según la situación clínica y expectativa de vida.

2. Alteraciones del metabolismo proteico: proteínas y aminoácidos esenciales (AAE)

Algunas de las vías metabólicas activadas por las sustancias producidas por los TNE producen un importante efecto catabólico con consumo de proteínas y aminoácidos para producción de glucosa en neoglucogenesis o por factores proteolíticos como el PIF. El glucagón estimula la neoglucogenesis, que aumenta la producción de glucosa a partir de aminoácidos (AA) y ácidos grasos (AG), lo que podría ocasionar un déficit de ambos.

En tumores de gran tamaño o con metástasis a distancia, los requerimientos proteicos pueden llegar a ser muy elevados, justo en unos pacientes con síntomas generales limitantes como anorexia, náuseas y vómitos por los tratamientos quimioterápicos o cuadros de malabsorción por diarrea. Así, en este tipo de pacientes, frecuentemente concurren factores múltiples como el aumento de requerimientos proteicos, disminución en los aportes de la dieta y pérdidas por fístulas digestivas o cuadros malabsortivos.

El déficit específico de aminoácidos esenciales (AAE) también se relaciona con la activación de determinadas rutas metabólicas, como en el caso del tumor carcinoide, en el que se destina gran cantidad de triptófano para la síntesis de serotonina por el tumor, lo cual origina un déficit relativo de dicho AAE.

Otro problema relacionado con el déficit de AAE, y también de otros déficit como cinc o ácidos grasos esenciales, es el eritema necrolítico migratorio (ENM) asociado a glucagonoma²⁰. Este cuadro dermatológico es muy similar a los que aparecen en situaciones de déficit proteico (carencias específicas de histidina y triptófano) en cuadros de malnutrición severa. Además, se ha comprobado que el tratamiento con AAE vía parenteral resuelve el cuadro de ENM en muchos casos. Estos déficit nutricionales múltiples de macro y micronutrientes son frecuentes en los cuadros malabsortivos.

La clínica asociada al déficit proteico produce síntomas generales como astenia, debilidad muscular, problemas respiratorios y cardíacos. La presencia de edemas está estrechamente relacionada con la pérdida del poder osmótico producido por la hipoalbuminemia marcada (déficit severo < 2.2 g/dl). Este problema, junto al déficit energético crónico, lleva a un cuadro de desnutrición calórico-proteica con depleción de masa magra y masa grasa. El diagnóstico suele realizarse con la determinación de los niveles de albumina sérica (vida media 20 días) o prealbúmina (3-5 días), que presentan una fuerte correlación con las complicaciones y la supervivencia. También es posible la determinación de la masa magra (impedanciometría bioeléctrica) y la funcionalidad muscular (dinamometría).

El tratamiento del déficit proteico consiste en aportar los requerimientos de este nutriente ajustado a las necesidades de cada paciente a través de una dieta rica en proteínas, suplementos o nutrición enteral o en determinados casos graves y donde la vía enteral no sea posibles a través de nutrición parenteral²¹. Los requerimientos generales se sitúan en torno a 1,3-1,5 gramos de proteínas por kilo de peso ajustado. Estos aportes deben individualizarse en caso de nefropatía, fístulas, etc.

3. Alteraciones del metabolismo lipídico: triglicéridos y ácidos grasos esenciales (AGE)

Los cuadros de malabsorción de grasas con aparición de esteatorrea originan un déficit energético crónico, déficit de vitaminas liposolubles y AGE (ácido linoleico y araquidónico).

Los síntomas incluyen lesiones descamativas en la piel, mala cicatrización de heridas, trombocitopenia y susceptibilidad a infecciones. El déficit de ácido araquidónico origina alteraciones en el equilibrio de eicosanoides pro y antiinflamatorias.

El tratamiento consiste en mejorar la esteatorrea con cambios dietéticos que adapten el contenido en grasa de la dieta (20-30 %) según la tolerancia. Administración de enzimas digestivas con las comidas principales (lipasa 25.000 unidades) y suplementos de vitaminas liposolubles (A-D-E-K) y AGE si son necesarios. Los requerimientos de AGE pueden ser cubiertos simplemente con una cuchara sopera al día de aceite de semilla (soja, girasol), que aporta AG poliinsaturados.

No debemos olvidar que los tratamientos con análogos de SS inducen esteatorrea y, por tanto, puede ser necesario valorar los déficits nutricionales ocasionados.

Dentro de las causas secundarias de trastorno de metabolismo lipídico se incluye la presencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia como efecto secundario de tratamiento con fármacos inmunosupresores como everolimus²². También interferon-2-alfa, ketoconazol (triglicéridos) o mitotano (colesterol) pueden asociar alteraciones lipídicas.

Alteraciones en la regulación del agua y los electrolitos

Prácticamente, todos los TNE pueden producir alteraciones electrolíticas²³.

1. Deshidratación, hipernatremia e insuficiencia renal

La deshidratación por pérdidas hídricas secundarias a la diarrea aparece como un síntoma frecuente en múltiples TNE; carcinoides, VIPoma, gastrinoma, somatotinoma, carcinoma medular de tiroides, mastocitoma, etc. Ésta puede estar producida por diversos mecanismos. La cuestión clave a la hora de la sospecha clínica, ya que los procesos diarreicos son altamente prevalentes y muy inespecíficos, es la tendencia a la cronicidad, no mejoría con el ayuno y aparición nocturna, todas ellas características de diarrea secretora. Un cuadro de diarrea que desaparece con el uso de un inhibidor de la bomba de protones es muy sospechoso de gastrinoma. El uso de análogos de la somatostatina puede cambiar el carácter de la diarrea secretora por la inducción de malabsorción. Estos análogos de SS inhiben la secreción enzimática pancreática y la absorción intestinal de fluidos y nutrientes, lo que induce esteatorrea.

Los TNE pueden producir diarrea por mecanismos diferentes en función de sus productos de secreción. La gastrina aumenta la secreción de ácido por el estómago, que a su vez inactiva la lipasa, amilasa y tripsina. Esto disminuye la digestión en el intestino delgado pudiendo inducir esteatorrea y malabsorción. Otras sustancias como VIP, el polipéptido pancreático (PP), o calcitonina actúan sobre el intestino delgado produciendo el aumento de la secreción de líquidos e iones, superando la capacidad de absorción del colon, y provocando una importante pérdida de electrolitos. En el tumor carcinoide también se produce diarrea y esta se ha visto claramente relacionada con los niveles de taquicininas plasmáticas y de la gravedad de la diarrea²⁴.

La diarrea puede deberse a muchas causas secundarias, como la quimioterapia, la radioterapia en el abdomen, algunos medicamentos, infecciones, intolerancia a lactosa, resecciones intestinales (intestino corto), dumping postgastrectomía, etc. Todas ellas pueden inducir un cuadro de deshidratación crónico y malnutrición.

El nivel de sodio en estos cuadros puede estar elevado, si se pierde más agua que Na⁺, o disminuido en el caso contrario. El contenido en electrolitos y el volumen de heces condicionan el resultado final del mismo.

La presentación clínica, salvo cuadros muy llamativos como los descritos en el síndrome de Verner-Morrison con diarrea acuosa (cólera pancreático), hipopotasemia e insuficiencia renal, es muy inespecífica. Los datos específicos de diarrea secretora o los componentes de esteatorrea y malabsorción deben ser valorados atentamente en el estudio de estos pacientes.

El tratamiento debe asociar una adecuada reposición hidroelectrolítica, disminuir la estimulación de la motilidad intestinal y mejorar la absorción de nutrientes (ver Tabla 3). Pueden ser útiles los análogos de SS y ocasionalmente antiperistálticos (loperamida). Desde el punto de vista nutricional, debe asesorarse al paciente sobre la dieta mejor tolerada o la utilidad de suplementos de nutrición enteral, fibra soluble, glutamina o probióticos (*Lactobacillus* o *S. boulardi*). En los cuadros con malabsorción, las enzimas pancreáticas mejoran la absorción de nutrientes. Otras medidas útiles pueden ser eliminar las fuentes de lactosa de la dieta, comidas frecuentes y pequeñas o evitar los alimentos desencadenantes de los episodios como en los tumores carcinoides.

Por otro lado, la detección de hipernatremia con hipopotasemia, pero en una situación clínica contraria de hipertensión arterial y expansión del volumen circulante debe hacernos pensar en un paciente con un TNE conocido en la acción aldosterónica. Esto puede ocurrir en TNE pancreáticos y en feocromocitomas o paragangliomas que secreten renina, prorenina o aldosterona.

2. Hiponatremia: síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH), péptido natriurético atrial

La hiponatremia es un trastorno electrolítico común y, a menudo, con repercusión clínica de relevancia en los pacientes tumorales. El diagnóstico fisiopatológico correcto en cada paciente es importante para centrar el enfoque de tratamiento.

La hiponatremia puede aparecer en TNE bronquiales, en TNE pancreáticos (TNEP) y en el feocromocitoma. El mecanismo de producción suele ser primario por la secreción del tumor de hormona antidiurética (ADH) o de péptido natriurético atrial (PNA), pero también secundario tras la cirugía si el tumor presenta expresión de ACTH que cursa con insuficiencia suprarrenal secundaria. En este último caso, la hiponatremia va característicamente asociada a hipotensión. Otro mecanismo secundario puede ser el tratamiento con quimioterapia, la cual produce lisis tumoral, que puede llevar a una presentación aguda de SIADH.

La clínica asociada cursa fundamentalmente con síntomas neurológicos, debilidad, letargia y apatía. Los criterios de SIADH incluyen un descenso en la osmolaridad del plasma en un paciente euvolémico, con una osmolaridad urinaria inapropiadamente elevada (por encima de 100 mOsm/kg) y una concentración de sodio en la orina mayor de 30 mmol/L, con función adrenal y tiroidea normal²⁵. Los síntomas del SIADH dependerán del grado y rapidez de inicio de la hiponatremia. Los síntomas leves incluyen cefalea, debilidad y problemas de memoria. Los niveles séricos de sodio inferior a 125 mEq/L, en un plazo de instauración corto de 48 horas, pueden producir un cuadro más severo con convulsiones y coma.

En el tratamiento en los casos de hiponatremia aguda sintomática se recomienda un objetivo de corrección de 0,5 a 1,0 mmol/L de sodio por hora. La corrección rápida puede producir un cuadro de mielinólisis pontina central, con letargo, disartria, tetraparesia espástica y parálisis pseudobulbar, todo lo cual puede ser irreversible. Según la severidad del cuadro, pueden utilizarse soluciones salinas isotónicas (0,9 %) o hipertónica (3 %) por vía intravenosa. La ingesta adecuada de proteínas de la dieta y de sodio (sal, si es necesario) es también un factor favorable en la corrección de hiponatremia.

En los casos crónicos y/o asintomáticos se recomienda como medida fundamental la restricción hídrica (generalmente < 1000 ml/día). Sin embargo, en algunos pacientes, la restricción hídrica empeora el cuadro de hiponatremia por la distinta respuesta del eje renina-aldosterona en el caso de una producción ectópica de PNA y, por tanto, pueden precisar una forma distinta de tratamiento que el SIADH²⁶. Los principales tratamientos farmacológicos de SIADH son la demeclociclina (100-300 mg/3 veces al día) y los antagonistas del receptor de vasopresina (tolvaptan 15-60 mg/día). Recientemente se ha elaborado un algoritmo de tratamiento de la hiponatremia avalado por las sociedades científicas²⁷.

3. Hipopotasemia

La hipopotasemia es un hallazgo frecuente en TNE que cursan con síndromes diarreicos, como ha sido descrito en apartados previos. Al tratarse de diarreas secretoras, las pérdidas de potasio son constantes a pesar del ayuno⁴.

La hipopotasemia de las formas de Cushing ectópico se debe a un exceso de los efectos mineralcorticoides de la secreción de cortisol y por lo general, el diagnóstico se sospecha fácilmente debido a la rápida instauración de los síntomas, con asociación frecuente a hiperglucemia o diabetes. En esta caso, las pérdidas de potasio son por vía renal, así un nivel del mismo, elevado en orina, orienta hacia el cuadro. La secreción de renina ectópica, que se ha encontrado en algunos TNE (tumor microcítico de pulmón, paraganglioma y carcinóide) es extremadamente rara y clínicamente se manifiesta como hipertensión e hipopotasemia.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes se relacionan con el sistema músculo-esquelético (cansancio, debilidad muscular, mialgias, etc.), aunque las más peligrosas son las cardiológicas por el riesgo de arritmias potencialmente letales. Al tratarse del principal catión intracelular, afecta prácticamente a todos los órganos y sistemas, así a nivel digestivo puede originar un cuadro de íleo paralítico en el postoperatorio de los TNE.

La situación de metabolismo ácido-base puede orientarnos la diagnóstico, ya que los cuadros por pérdidas digestivas relacionados con los procesos diarreicos cursan con acidosis metabólica, mientras que las causas renales relacionadas con exceso de actividad mineralcorticoide lo hacen con alcalosis metabólica.

El tratamiento se basa en el éxito del control de la neoplasia subyacente. La suplementación de potasio depende del nivel plasmático, aunque este no refleja fielmente los depósitos celulares. En hipopotasemias leves se puede administrar a través de la alimentación o por vía oral (cloruro o gluconato potásico de 40-100 mEq/d). En casos sintomáticos o con niveles inferiores a 2,5 mEq/L, se administra por vía intravenosa hasta recuperar aportes orales. En los cuadros asociados a pérdidas renales, se pueden añadir diuréticos con efectos antialdosterónicos como la espironolactona (25-200 mg/d) o amiloride (5-10 mg/d). En cuadros de hipercortisolismo puede usarse medicación adrenolítica (ketoconazol, metirapona, mitotano).

4. Equilibrio ácido-base: alcalosis y acidosis metabólica

La alcalosis metabólica asociada a estos cuadros frecuentemente se debe a la pérdida de hidrogeniones. Ésta puede producirse por múltiples causas, como vómitos e hipersecreción gástrica en el gastrinoma, aspiración nasogástrica poscirugía o en cuadros obstructivos a nivel digestivo (TNE de intestino delgado y páncreas). El aumento del efecto mineralcorticoide, en el síndrome de Cushing por ACTH ectópica o por efecto directo de renina, también produce cuadros de alcalosis metabólica, pero en estos casos con expansión del volumen extracelular e hipertensión. Se produce una retención de sodio con pérdidas exageradas de hidrogeniones y potasio, que impiden la eliminación de bicarbonato por el riñón. Otros trastornos frecuentes en los TNE, como la hipopotasemia o hipocloremia, inducen de forma compensatoria una alcalosis metabólica.

La clínica es muy inespecífica, con síntomas de afectación neurológica como cefalea o tendencia al sueño, arritmias, hipoventilación, tetania, etc. Generalmente la alcalosis leve es bien tolerada. En casos más severos ($\text{pH} > 7,60$) o sintomáticos requiere tratamiento urgente. El diagnóstico es fundamentalmente gasométrico y de electrolitos, a lo cual hay que añadir la valoración sobre el grado de expansión o retracción del espacio extracelular.

El tratamiento debe ser etiológico, corrigiendo la causa desencadenante. En los cuadros asociados a disminución de volumen es imprescindible la expansión del espacio extracelular con soluciones salinas (cloruro sódico 0,9 %) para restablecer el equilibrio metabólico. Siempre es necesario corregir la hipopotasemia o el hiperaldosteronismo para normalizar el pH. El uso de espironolactona produce una corrección del cuadro metabólico en estos casos.

En el otro lado de equilibrio ácido-base, los cuadros de acidosis metabólica hiperclorémica (anión gap normal) de causa extrarrenal resultan de la excesiva pérdida de bicarbonato, como puede suceder con la diarrea intensa del síndrome de Verner-Morrison asociado al VIPoma²³. Generalmente, la acidosis se asocia a hipopotasemia, deshidratación y pérdida de peso importante. Otras causas de pérdidas digestivas de bicarbonato son las fístulas y drenajes intestinales producidos como complicación de cirugía de TNE, principalmente en localizaciones altas como duodeno o yeyuno proximal.

La expresividad clínica de los trastornos ácido-base es escasa y está minimizada por la enfermedad subyacente. En la acidosis metabólica, la hiperventilación compensadora acompañante puede ser el único dato que oriente hacia un estado acidótico. Si la acidosis es grave ($\text{pH} < 7,15$ -7,10), pueden disminuir la contractilidad cardíaca y las resistencias periféricas, con hipotensión y tendencia a arritmias ventriculares fatales. Dado que la acidosis disminuye la respuesta inotrópica a las catecolaminas, puede ser difícil corregir la hipotensión si no se corrige el pH.

En el tratamiento lo fundamental es reconocer y tratar la enfermedad causal. Si la causa es aguda, en la acidosis metabólica grave el objetivo es mantener el pH por encima de 7,20 para evitar sus efectos cardiovasculares. En estos casos se utiliza bicarbonato intravenoso, controlando los riesgos potenciales y hasta salir de la situación aguda. En los cuadros crónicos, el objetivo es alcanzar un nivel sérico de bicarbonato de 16-18 mEq/L. Generalmente se empieza con 2-4 g de bicarbonato sódico diarios por vía oral.

Alteraciones en micronutrientes: vitaminas, oligoelementos y minerales

Los déficit de micronutrientes pueden aparecer en pacientes con TNE asociados a varios de los trastornos metabólicos referidos en los apartados previos. Así, por ejemplo, el déficit de vitaminas liposolubles (ADEK) puede aparecer en sujetos con esteatorrea crónica por el tumor o por el tratamiento con análogos de SS. El déficit de vitamina B12 debe sospecharse en resecciones gástricas o ileales amplias. Ante la detección de un déficit, deben investigarse otras carencias asociadas, otros cuadros más específicos como se detallan a continuación.

1. Déficit de niacina (Vitamina B3 o ácido nicotínico)

Participa en las principales reacciones anabólicas y catabólicas de carbohidratos, proteínas y grasas. La pelagra es su cuadro carencial más característico. Los síntomas más frecuentes son las lesiones cutáneas descamativas, afectación de mucosas, confusión mental, diarrea y en casos graves, incluso la muerte (síndrome de las 4^ª D^ª). En los pacientes con tumores carcinoides se produce una gran cantidad de serotonina. La escasez de triptófano, debido a una excesiva conversión a serotonina por el tumor, puede causar deficiencias de niacina.

Las principales consideraciones de tratamiento dietético nutricional en pacientes con tumores carcinoides se encuentran recogidas en la [tabla 3](#). Los objetivos nutricionales en el paciente con un cuadro carcinoide son evaluar su consumo actual de alimentos, modificar la ingesta de alimentos para optimizar el estado nutricional si es necesario e identificar los alimentos o sustancias que pueden provocar el síndrome carcinoide²⁸.

En pacientes asintomáticos se recomienda una dieta tradicional saludable, que incluya frutas y verduras frescas, proteínas y grasas saludables. Para los pacientes que tienen síntomas carcinoides se recomienda modificaciones dietéticas basadas en los síntomas. Debe incrementarse la ingesta proteica de la dieta, para mejora el aporte de triptófano en forma de carnes magras y proteínas. Deben evitar los alimentos que contienen tiramina, que pueden desencadenar flush, tales como los quesos curados, embutidos, y algunos frutos secos (nueces y avellanas). También debe evitarse el alcohol, chocolate, café y ejercicio físico intenso. El uso excesivo de suplementos «dieterápicos» de forma indiscriminada puede causar efectos adversos y toxicidad. Solo en caso necesario se tomara un polivitamínico y mineral en pacientes con pérdida de peso o resecciones intestinales. La prevención y tratamiento de la pelagra consiste en la suplementación con niacina (25 a 50 mg/día). También puede utilizarse nicotinamida a dosis más altas para evitar el flush.

2. Déficit de cinc y cobre

Se produce en cuadros diarreicos asociados al somatostatina, VIPoma, gastrinoma y síndrome carcinoide. La deficiencia de cinc es otra posible causa relacionada con el eritema necrolítico migratorio de glucagonoma²⁹, ya que en la deficiencia hereditaria de cinc aparece un cuadro dermatológico de características similares y que, además, muchos pacientes con ENM tienen niveles séricos de cinc bajos, que tras la suplementación con cinc oral (200 mg/3 veces al día x 3-6 semanas) ayudan a controlar el cuadro cutáneo. Otras manifestaciones clínicas de déficit de cinc implican aumento del riesgo de infecciones por trastornos inmunológicos, cambios sensoriales y neurológicos. Siempre debe valorarse en el contexto de otros déficits de oligoelementos asociados.

También puede aparecer déficit de cobre, que se asocia a procesos diarreicos y malabsortivos crónicos, fístulas digestivas y que puede empeorar por una suplementación excesiva de cinc. Los síntomas más frecuentes son anemia, neutropenia y alteraciones óseas similares al escorbuto.

El tratamiento de estos problemas siempre debe realizarse desde el punto de vista de corregir la causa desencadenante y de suplementación conjunta con otros oligoelementos que corrijan los múltiples déficit asociados.

3. Déficit de magnesio

Las causas más importantes de hipomagnesemia son la falta de aporte, el déficit de absorción y las pérdidas renales. En pacientes con TNE que causan diarrea (gastrinoma, VIPoma, SSoma), dado que el tracto digestivo distal secreta altos niveles de magnesio, una diarrea secretoria puede causar hipomagnesemia. Otros factores potencialmente implicados en paciente con TNE podrían ser la disminución de la ingesta, desnutrición, síndrome de realimentación y pérdidas gastrointestinales secundarias a complicaciones de la cirugía de resección intestinal (diarrea por ileostomía, vómitos, aspiración por sonda nasogástrica o fístulas).

A partir de 2006 comienzan a publicarse casos aislados de hipomagnesemia asociados al tratamiento con omeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP). En su mayoría, los casos estaban asociados a tratamientos a largo plazo y con altas dosis, como suelen ser en pacientes con gastrinoma³⁰. Cuando se observa un descenso de

las concentraciones de magnesio es frecuente que se acompañe de alteraciones en otros iones, bien por compartir mecanismo patogénico o bien por ser consecuencia del propio déficit de magnesio. La diarrea es causa de hipomagnesemia y ambas podrían contribuir a la pérdida de potasio (hipopotasemia) o también hipocalcemia, inducida por un hipoparatiroidismo secundario a la hipomagnesemia.

La mayoría de pacientes con hipomagnesemia no tiene síntomas. Los síntomas de hipomagnesemia no aparecen hasta que la concentración de magnesio plasmática cae por debajo de 1,2 mg/dL. Las manifestaciones clínicas de hipomagnesemia pueden ser de tipo neuromuscular (paresia, convulsiones o tetania), cardiovasculares (alteraciones electrocardiográficas y aparición de arritmias) y metabólicas (hipopotasemia e hipocalcemia).

En el tratamiento, si el paciente es asintomático o la hipomagnesemia no es severa ($\text{mg} > 1 \text{ mg/dL}$), la vía oral es la ruta de elección, preferiblemente con preparaciones de liberación prolongada, como el cloruro de magnesio o el lactato de magnesio. En casos sintomáticos o cuando la concentración de magnesio es $< 1 \text{ mg/dL}$, se administra sulfato de magnesio por vía intravenosa con control y monitorización estrecha.

4. Hipercalcemia

La hipercalcemia es uno de los síndromes paraneoplásicos más comunes (5 %). Sin embargo, su prevalencia no se conoce con precisión en pacientes con TNE (pancreáticos y feocromocitoma). El mecanismo fisiopatológico de la hipercalcemia en estos tumores se relaciona con la producción de hormonas y péptidos como la PTH, la PTHrp, el TGF β (factor de crecimiento transformador β). La mayoría de estos tumores son carcinomas bien diferenciados, feocromocitomas benignos y más raro algún caso de carcinoma medular de tiroides (MTC).

La manifestación clínica de la hipercalcemia puede ser aguda, con disminución del nivel de conciencia, cefalea, hipertensión y fallo renal.

El tratamiento de la hipercalcemia, además de los bifosfonatos intravenosos, puede realizarse con análogos de SS, que disminuyen la calcemia y los niveles de PTHrp. En casos graves, el cinacalcet (calcimimético) ha demostrado ser eficaz cuando se trata de un carcinoma de paratiroides²³.

También la hipercalcemia puede aparecer en relación con un cuadro de hiperparatiroidismo primario asociado a MEN tipo 1 y 2. En el MEN tipo 1, el hiperparatiroidismo se produce en aproximadamente el 90 % de los pacientes, los tumores endocrinos pancreáticos en el 60 %, por lo general son pequeños y no funcionales, y los adenomas hipofisarios en el 40 % de los pacientes. En presencia de un TNE pancreático para descartar asociación a MEN 1 se recomienda realizar cribado de calcio, PTH y prolactina. El MEN tipo 2A presenta asociación de hipercalcemia por hiperparatiroidismo primario con carcinoma medular de tiroides y feocromocitomas bilaterales.

Conclusiones

Los cambios metabólicos en los TNE son frecuentes, de índole muy diversa, con un espectro clínico muy variable y con ejes de tratamiento específicos para cada trastorno.

Los mecanismos fisiopatológicos son diversos y afectan al aparato digestivo, sistema neuroendocrino y con efectos metabólicos y nutricionales complejos.

Los cambios en el peso deben ser valorados atentamente porque reproducen las alteraciones en el balance energético.

Las alteraciones electrolíticas y del agua corporal pueden ocasionar cuadros metabólicos graves que precisen de intervención urgente y medidas de soporte intensivas.

La hipoglucemia requiere un esfuerzo diagnóstico considerable, con el fin de descartar la presencia de hiperinsulinismo endógeno (insulinoma).

Los niveles de glucemia, lípidos y proteínas séricas pueden informarnos sobre alteraciones en la regulación y metabolismo de éstos.

Las recomendaciones dietéticas y nutricionales son de gran importancia en el manejo de estos problemas metabólicos (dieta carcinoide).

Los déficits de oligoelementos y vitaminas deben valorarse en conjunto para poder hacer una suplementación correcta.

Los pacientes con TNE que presenten cuadros metabólicos deben ser evaluados en conjunto por un equipo multidisciplinar el cual incluya expertos en nutrición que conozcan todas las particularidades que presentan estos pacientes en su manejo.

Tabla 1

Mecanismos etiopatogénicos de los cambios metabólicos en los TNE

Mecanismos	Tipo de TNE	Cambio metabólico
Primarios		
Secreción de hormonas y sustancias biológicamente activas	Insulinoma	Hipoglucemia
	Somatotinoma	Hiperoglucemia
	VIPoma	Deshidratación
Consumo de recursos metabólicos	T. Carcinoide metastásicos	Pelagra por déficit de niacina. Hipoproteinemia y desnutrición
Localización e invasión tumoral	TNE gástricos, duodenales o pancreáticos	Alcalosis metabólica e hipopotasemia por vómitos
Asociación a otros cuadros	NEM tipo 1 y 2	Hipercalcemia
Secundarios		
Tratamiento quirúrgico	TNE gástricos con anastomosis en «Y de Roux»	Deshidratación por diarrea secundaria a dumping o hipoglucemia reactiva
Tratamiento radioterápico	TNE intestino medio con enteritis radica	Diarrea con deshidratación. Desnutrición. Déficit proteicos
Tratamiento quimioterápico	TNE intestino por mucositis	Desnutrición calórico-proteica
Terapia biológica	Múltiples TNE (Everolimus, interferón)	Diarrea y dislipemia
Análogos de SS	Múltiples TNE con receptores de SS	Déficit de vitaminas liposolubles, ácidos grasos esenciales por esteatorrea. Hiperoglucemia
Terapia específica		

Tabla 2

Cambios metabólicos en los TNE

Cambio metabólico	Tipo de TNE	Producción tumoral	Secundarios
Alteraciones regulación energía: caquexia y obesidad			
Caquexia y desnutrición	TNE GEP	VIP, Gastrina; SS. IL-6, TNF, PIF	Cirugía, RT o QT
Obesidad	TNE GEP, Carcinoide.	ACTH, insulina, grelina	Corticoides
Alteraciones en macronutrientes: glucosa, aminoácidos, ácidos grasos			
Hipoglucemia	Insulinoma	Insulina, proinsulina, péptido C, GLP-1	2º Dumping postgastrectomía
Hiperoglucemia	Glucagonoma Somatostatina Ghrelinoma, carcinoide	Ghrelina, Glucagón, somatostatina, ACTH, GH-RH	2º tto con análogos SS

Cambio metabólico	Tipo de TNE	Producción tumoral	Secundarios
Déficit proteico y AAE	Glucagonoma Carcinoide. TNE metastásicos	Glucagón Serotonina PIF, IL-6	Resección intestinal importante
Alteraciones lípidos y AGE	TNE GEP	SS	Hipertrigliceridemia 2ª everolimus o interferón
Alteraciones en regulación del agua y electrolitos			
Deshidratación (diarrea)	Carcinoides, VIPoma, gastrinoma, somatostatina, carcinoma medular de tiroides	Serotonina, VIP, Gastrina, SS, calcitonina	Resección intestinal, dumping, mucositis QT o RT, análogos SS
Hipernatremia	TNEP, paraganglioma, feocromocitoma	Aldosterona, renina, prorenina	2º a cirugía o Qt
Hiponatremia	TNE bronquiales, TNE GEP, feocromocitoma	ADH, ANP, ACTH	2º a cirugía o Qt
Hipopotasemia	Gastrinoma, VIPoma, carcinoide, tumor microcítico de pulmón, paraganglioma	Gastrina, VIP, PP, SS, calcitonina, taquikinas. ACTH, aldosterona, renina	2º a tto SSA
Alcalosis metabólica	TNE GE. Carcinoides	Gastrin. ACTH, renina	Aspiración SNG
Acidosis metabólica	VIPoma	VIP	Resección duodenal
Alteraciones en micronutrientes: vitaminas, oligoelementos y minerales			
Déficit niacina	Carcinoide	Serotonina	
Déficit de vitaminas liposolubles (ADEK)	Somatostatina	SS	Tratamientos con análogos SS
Déficit cinc	Glucagonoma VIPoma, gastrinoma, somatostatina	Glucagón VIP, Gastrin; SS	Resecciones intestinales, diarrea por QT, enteritis radica.
Hipomagnesemia	TNE GE. Carcinoides	VIP, gastrina, SS, serotonina	Inhibidores de bomba de protones (omeprazol)
Hipercalcemia	TNE pulmonar, TNE GEP, MEN-1 y 2. Feocromocitoma	PTH, PTHrp, TGFβ	2º a Qt

Tabla 3

Recomendaciones dietético-nutricionales más frecuentes en pacientes con TNE

Desnutrición calórico-proteica³¹

Recomendaciones generales:

- Mantener un peso saludable a lo largo de la vida.
- Adoptar un estilo de vida activo (30 minutos/día de una actividad física de moderada a intensa, además de las actividades habituales de la vida diaria).
- Realizar una dieta saludable con alimentos principalmente de origen animal

Características de dieta:

- 50 % del valor calórico total (VCT) de hidratos de carbono, como cereales integrales.
- Dos raciones diarias de verdura y al menos tres piezas de fruta variada: cítricos, coles, soja, tomate, cebolla y ajo.
- Evitar azúcares simples (azúcar y bebidas carbonatadas).
- Consumir productos lácteos desnatados de forma regular.
- Reducir el consumo de grasa a < 30 % del VCT, con predominio de grasas mono y poliinsaturadas.
- Tomar más pescado o aves que carnes rojas.
- Reducir el consumo habitual de sal de mesa a < 6 g/día.
- Consumir los alimentos perecederos en el día y limitar consumo de alimentos precocinados.
- No cocinar a temperaturas muy altas, preparar los alimentos cocidos o asados en horno.

Diarrea³²

Recomendaciones nutricionales a considerar:

- Hidratación adecuada, 2-3 litros de líquidos al día: agua, infusiones, caldo de arroz y zanahorias. Evitar té por la cafeína.
- Tomar pequeñas cantidades de alimentos a temperatura ambiente o templados.
- Consumir alimentos bajos en fibra como el arroz blanco, pasta, pan blanco y puré de patatas.
- Las verduras blandas cocidas o en puré.
- Frutas enlatadas o cocidas sin piel, como plátanos y puré de manzana.
- Consumir pavo o pollo, carnes magras, pescado y huevos cocidos.

Factores agravantes:

- Limitar el aporte de fibra insoluble y grasas.
- Evitar las temperaturas extremas en los alimentos.
- Evitar los estimulantes del peristaltismo, como café, té, chocolate y picantes.
- Suprimir los alimentos para los que existe mala absorción temporal, como la leche, debido a la deficiencia de lactasa.
- Suprimir la leche, los quesos grasos, las verduras, las leguminosas, los alimentos integrales, las carnes rojas, las bebidas alcohólicas, las bebidas con gas, etc.
- Alimentos y bebidas que producen gases como alubias, cebollas, bebidas con gas y chicles.
- Alimentos ricos en fibra como brócoli, maíz, alubias, guisantes, col y coliflor, verduras y frutas crudas, frutos secos.
- Bebidas alcohólicas o con cafeína, sin azúcar, caramelos con sorbitol.

Síndrome carcinoide³²

Recomendaciones dietéticas generales:

- Dieta mediterránea con «grasa saludable» (aceite de oliva virgen extra, nueces y pescado), ejercicio diario y control de peso.
- Carbohidratos (frutas, verduras y cereales integrales) 5 o más raciones/día.
- Proteínas 1-1,5 g/kg/día de peso ajustado.
- Grasas 20-30 %

Pacientes sintomáticos (diarrea, flush, pelagra, pérdida de peso):

- Dieta hiperproteica 1,5 g/kg/día con limitación en la grasa individualizada.
- Aumentar el consumo de niacina de las fuentes alimentarias: carne, aves y pescado (40 %), cereales (38 %), verduras (11 %), legumbres, frutos secos y productos de soja (4 %), frutas (2 %).
- Suplementación con niacina 25 a 50 miligramos dos veces al día (por lo general en combinación con otras vitaminas como tiamina y riboflavina en multivitamínico mineral 2/día).

Evitar alimentos:

- Bebidas con cafeína, alcohol, especias, comidas altas en grasas, grandes porciones, estrés emocional.
- Evitar alimentos con alto contenido en aminas vasoactivas (reacción grave 10-25 mg tiramina por comida). Alimentos proteicos fermentados como quesos curados (cheddar, camembert), pescado ahumado o en salazón (arenques) o carne (embutidos). Extractos (levadura de cerveza, proteínas hidrolizadas, salsa de soja, tofu).
- Limitar la cantidad de alimentos con menor contenido en café, chocolate, algunos frutos secos (cacahuets, cocos, nueces de Brasil), frambuesas, plátano, aguacate. Contenido muy variable.

No limitar alimentos ricos en serotonina, salvo en la realización de analítica de orina de 24 horas para determinación de 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).

- Evitar frutos secos, plátano, piña, kiwi, ciruelas y tomates.
- Limitar las cantidades consumidas de aguacate, dátiles, uvas, melón, aceitunas o berenjenas.

31. Doyle C, Kushy LH, Byers T y cols. Nutrition and Physical Activity During and After Cancer Treatment: an American Cancer Society Guide for Informed Choices. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 323-53.

32. <http://www.carcinoid.org/patient/living-with-carcinoid/nutrition> Updated 2009. Accessed January 15, 2013.

Bibliografía

01. Kaltsas G, Andoulakis II, de Herder WW, Grossman, AB. Paraneoplastic syndromes secondary to neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer*. 2010 Jul 28; 17 (3): R173-R193.
02. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, Scoazec JY, Salazar R, Sauvanet A, Kianmanesh R; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012; 95 (2): 98-119.
03. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, *et al.* Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008 Jan; 9 (1): 61-72.
04. Go VL, Srihari P, Kamerman Burns LA. Nutrition and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Dec; 39 (4): 827-37.
05. R. Colomer Bosch (SEOM), A. García de Lorenzo y Mateos (SENPE) and A. Mañas Rueda (SEOR). Spain. The need of a multidisciplinary consensus to nutrition management of cancer patients: objectives. *Nutr Hosp Suplementos*. 2008; 1 (1): 51-52. *Nutrición* ISSN 1888-7961.
06. Todorov PT, Field WN, Tisdale MJ. Role of a proteolysis-inducing factor (PIF) in cachexia induced by a human melanoma (G361). *Br J Cancer*. 1999 Aug; 80 (11): 1734-7.
07. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, van Bokhorst-de van der Schueren MA, von Meyenfeldt M; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Zürcher G, Fietkau R, Aulbert E, Frick B, Holm M, Kneba M, Mestrom HJ, Zander A; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2006 Apr; 25 (2): 245-59.
08. Doyle C, Kushy LH, Byers T y cols. Nutrition and Physical Activity During and After Cancer Treatment: an American Cancer Society Guide for Informed Choices. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 323-53.
09. Valassi E, Biller BM, Klibanski A, Misra M. Adipokines and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2012; 95 (3): 187-206.
10. Chanclón B, Martínez-Fuentes AJ, Gracia-Navarro F. Role of SST, CORT and ghrelin and its receptors at the endocrine pancreas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012; 3: 114.

11. Tsolakis AV, Portela-Gomes GM, Stridsberg M, Grimelius L, Sundin A, Eriksson BK, Oberg KE, Janson ET. Malignant gastric ghrelinoma with hyperghrelinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug; 89 (8): 3739-44.
12. Duvillard L, Florentin E, Pont F, Petit JM, Baillot-Rudoni S, Penfornis A, Vergès B. Endogenous chronic hyperinsulinemia does not increase the production rate of VLDL apolipoprotein B: proof from a kinetic study in patients with insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul; 96 (7): 2163-70.
13. Alfaro Martínez, JJ.; Mora Escudero, I.; Huguet Moreno, I.; Gonzalvo Díaz, C. Hypoglycaemia. *Medicine* 2012; 11: 1089-95 - vol.11 núm. 18.
14. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar; 94 (3): 709-28.
15. Van Schaik E, Van Vliet E, Feelders RA, *et al.* Improved control of severe hypoglycemia in patients with malignant insulinomas by peptide receptor radionuclide therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 3381-3389.
16. Todd JF, Stanley SA, Roufosse CA, *et al.* A tumour that secretes glucagon-like peptide-1 and somatostatin in a patient with reactive hypoglycaemia and diabetes. *Lancet* 2003; 361: 228-230.
17. Geoffrey J. Service, M.D., Geoffrey B. Thompson, M.D., F. John Service, M.D., Ph.D., James C. Andrews, M.D., Maria L. Collazo-Clavell, M.D., and Ricardo V. Lloyd, M.D., Ph.D. Hyperinsulinemic Hypoglycemia with Nesidioblastosis after Gastric-Bypass Surgery *N Engl J Med* 2005; 353: 249-254
18. Butler PW, Cochran CS, Merino MJ, Nguyen DM, Schrupp DS, Gorden P. Ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by a bronchial carcinoid tumor: clinical experience following tumor resection and long-acting octreotide therapy. *Pituitary.* 2012 Jun; 15 (2): 260-5.
19. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BM; Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 2012 Mar 8; 366 (10): 914-24
20. Emily P. Tierney, MD and Joanna Badger, MD. Etiology and Pathogenesis of Necrolytic Migratory Erythema: Review of the Literature *MedGenMed.* 2004; 6 (3): 4.
21. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, van Bokhorst-de van der Schueren MA, von Meyenfeldt M; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Zürcher G, Fietkau R, Aulbert E, Frick B, Holm M, Kneba M, Mestrom HJ, Zander A; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr.* 2006 Apr; 25 (2): 245-59.
22. Paul E. Oberstein, M. Wasif Saif . Safety and Efficacy of Everolimus in Adult Patients with Neuroendocrine Tumors. *Clin Med Insights Oncol.* 2012; 6: 41–51.
23. Vinik AI, Gonzales MR. New and emerging syndromes due to neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011 Mar; 40 (1): 19-63.
24. Cunningham JL, Janson ET, Agarwal S, *et al.* Tachykinins in endocrine tumors and the carcinoid syndrome. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 275–82.
25. Lorraine C. Pelosof, MD, PhD and David E. Gerber, MD. Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2010 September; 85 (9): 838–854.
26. Chute JP, Taylor E, Williams J, Kaye F, Venzon D, Johnson BE. A metabolic study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Clin Cancer Res* 2006; 12 :888-896.
27. <http://www.seen.es/pdf/guias/otras/algorithmo-hiponatremia-2012.pdf>. Accessed January 21, 2013.
28. <http://www.carcinoid.org/patient/living-with-carcinoid/nutrition> Updated 2009. Accessed January 15, 2013.
29. Sinclair SA, Reynolds NJ. NME and zinc deficiency. *Br J Dermatol.* 1997; 136: 783-785.
30. Tamura T, Sakaeda T, Kadoyama K, Okuno Y. Omeprazole- and esomeprazole-associated hypomagnesaemia: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci.* 2012; 9(5): 322-6

4. Tratamiento quirúrgico

4.1. Tratamiento quirúrgico del tumor no primario gastroenteropancreático (pulmón, timo, feocromocitoma, paraganglioma, tiroides)

Dr. José Luis García Fernández, Dr. Íñigo García Sanz y Dr. Joaquín Gómez Ramírez

4.2. Tratamiento quirúrgico del tumor primario gastroenteropancreático

Dr. Adolfo Beguiristain Gómez

4.3. Papel de la cirugía en el tratamiento de las metástasis hepáticas: resección y trasplante hepático

Dra. Elena Martín Pérez y Dra. Inés Rubio Pérez

4.1.

Tratamiento quirúrgico del tumor primario no gastroenteropancreático (pulmón, timo, feocromocitoma, paraganglioma, tiroides)

Dr. Íñigo García Sanz, Dr. José Luis García Fernández, Dr. Joaquín Gómez Ramírez

Pulmón

Los mejores predictores para determinar el comportamiento o agresividad del tumor carcinoide de pulmón se establecen principalmente mediante su estudio histológico. Sin embargo, el tamaño del tumor, la presencia de metástasis, la infiltración vascular y el contenido de ADN en las células tumorales también parecen condicionar el pronóstico de los pacientes¹.

El tumor carcinoide típico es el que presenta un comportamiento menos agresivo. La resección completa sin afectación hilar o mediastínica presenta una supervivencia superior al 90 % a los 5 años. Es muy poco frecuente la afectación ganglionar, por lo que se podría considerar como un tumor de baja malignidad.

El tumor carcinoide atípico engloba una serie de tumores con patrón histológico neuroendocrino y diferenciación histológica que lo convierten en un grupo heterogéneo desde el punto de vista del abordaje terapéutico y pronóstico. Lo anteriormente expuesto condiciona que la estrategia terapéutica deba ser específica para cada estirpe histológica.

1. Tratamiento quirúrgico: indicaciones/estadificación

1.1 Carcinoide típico

Según el grupo español EMETNE-SEPAR, de los 796 tumores carcinoides recogidos, al 51 % se les trató mediante resección lobar, al 7,3 % se le realizó una neumonectomía, al 8,1 % una resección broncoplástica y una resección sublobar al resto. Se llevó a cabo linfadenectomía de manera muy heterogénea según los grupos quirúrgicos y se evidenció afectación ganglionar, hilar o mediastínica en 62 pacientes. 23 de ellos (2,8 %) presentaron metástasis, 9 (1,1 %) recidiva locorregional y 29 (3,6 %) recurrencia de la enfermedad². Según este grupo, en carcinoides típicos, la presencia de metástasis se ve influenciada por el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y el estadio patológico. No se encuentran diferencias significativas según el tipo de resección pulmonar¹.

Stamatis *et al.*³, en su análisis sobre 227 pacientes con carcinoides típicos y atípicos, proponen que los tumores carcinoides periféricos se pueden resecar mediante una resección sublobar amplia. Los carcinoides típicos centrales pueden ser tratados mediante una resección broncoplástica si el borde bronquial y los ganglios peribronquiales están libres de infiltración, con el fin de evitar una neumonectomía^{3,4}.

Como conclusión a lo expuesto por los diferentes grupos, el tipo de resección quirúrgica en los tumores carcinoides de pulmón está determinado por las circunstancias clínicas de cada caso, siempre siguiendo normas oncológicas. Se recomienda resección lobar, si es posible desde el punto de vista funcional, junto con una linfadenectomía hilar y mediastínica sistemática.

Para tumores centrales se acepta la resección broncoplástica con confirmación intraoperatoria anatomopatológica de resección bronquial libre de afectación tumoral, dado que si el borde de resección está afecto la recidiva es la norma¹⁻⁴.

1.2 Carcinoide atípico

Carcinoma neuroendocrino de células grandes (CNCG)

Existen cada vez un mayor número de autores que han publicado acerca de este tipo de tumor con un tamaño muestral en sus estudios inferior a 60 pacientes. Una de las publicaciones con un mayor número de casos recogidos la ha realizado el grupo español EMETNE-SEPAR, con 127 pacientes (incluidos los carcinomas neuroendocrinos de célula pequeña)¹.

En las series publicada se recoge una recurrencia de enfermedad tras tratamiento quirúrgico significativamente mayor en los carcinoides atípicos respecto a los carcinoides típicos^{1,5}.

Veronesse *et al.*⁶ analizan 114 pacientes tratados con resección quirúrgica y concluyen que parece existir una tendencia a mayor supervivencia en pacientes en estadio I tratados con quimioterapia neoadyuvante o tras la cirugía.

Otros autores, como Asamura *et al.*⁷, observan una supervivencia a 5 años superior al 60 % en pacientes con CNCG en estadio I tratados con resección pulmonar mayor (la mayoría de los mismos) y linfadenectomía hilar y mediastínica sistemática.

Los 127 pacientes analizados por el grupo español EMETNE-SEPAR se dividió en un grupo retrospectivo de 22 casos y otro grupo prospectivo de 35. Los pacientes en estadio I presentaron una supervivencia global a los 5 años del 23 % en el grupo retrospectivo y del 33 % en el prospectivo^{1,2}. En el grupo prospectivo, la supervivencia global a 5 años en el estadio I fue del 50 %, para el estadio Ib del 45 % y en el IIb el 22 %. De los pacientes en estadio III y IV, la supervivencia fue inferior a 2 años en todos los casos. Durante el seguimiento, 27 de los 127 pacientes presentan metástasis (21, 2%) y en 9 se detecta recidiva local o regional de la enfermedad (7,1 %).

Estos datos presentan diferencias significativas respecto al análisis que lleva a cabo el mismo grupo EMETNE-SEPAR en el grupo de pacientes con carcinoides típicos en los que se detectaron metástasis en 23 de los 796 casos (2,8 %) y recidiva locoregional en 9 (1,1 %)^{1,2}.

Según las cifras del grupo español y lo publicado por Detterbeck en 2010 (4), los CNCG deben ser tratados con una resección radical y una linfadenectomía sistemática siguiendo los criterios oncológicos que se contemplan en el carcinoma broncogénico. Para el tratamiento quirúrgico de este tipo de tumores no se contemplan resecciones sublobares o broncoplasticas, a no ser que las mismas estuvieran justificadas por una precaria función cardiopulmonar de los pacientes^{1,2,4}.

En cuanto al pronóstico, los mismos autores indican que la presencia de metástasis a distancia en el CNCG se relaciona con el estadio patológico que presente el paciente al diagnóstico, mientras que la recidiva local y regional se encuentra relacionada con la afectación ganglionar^{1,2,4}.

Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas (CNCP)

Actualmente, y de acuerdo con la mayoría de los autores, el CNCP solo presenta indicación de resección quirúrgica en casos seleccionados.

Según el grupo EMETNE-SEPAR, la supervivencia a 5 años de los pacientes intervenidos fue del 17 % e inferior al 15 % a los 3 años si los pacientes presentaban afectación ganglionar hilar o mediastínica^{1,2}.

En los datos analizados por el grupo español, los CNCG y los CNCP no presentan diferencias significativas de supervivencia a los 5 años en los estadios I y II, por lo que parece que tienen un comportamiento similar^{1,2}. La mayoría de los casos, en estadio I (enfermedad localizada) se diagnosticaron de manera intraoperatoria porque se desconocía el diagnóstico histológico de certeza preoperatorio al tratarse de nódulos periféricos de pequeño tamaño.

Por todo lo expuesto, la indicación quirúrgica en este tipo de tumores se debe reservar para aquellos casos con enfermedad limitada sin afectación ganglionar y asociados a quimioterapia y radioterapia adyuvante. Dentro de este grupo con indicación quirúrgica, se deben incluir aquellos tumores carcinoides atípicos con celularidad mixta de célula grande y pequeña o diagnóstico histológico dudoso preoperatorio y aquellos CNCP en los que el tratamiento oncológico fracase y cumplan los criterios clínicos y oncológicos de operabilidad y reseccabilidad^{1,2}.

Otros autores también incluyen en la indicación quirúrgica los tumores residuales tras quimio y/o radioterapia. En todo caso, siempre y cuando se haya demostrado mediante un estudio de extensión que no existe afectación ganglionar ni a distancia^{4,7}.

2. Técnica quirúrgica

El principio que se debe cumplir en todos los casos es el de realizar una resección pulmonar mayor con disección vascular y bronquial, junto con una linfadenectomía hiliar y mediastínica sistemática.

Clásicamente se ha llevado a cabo esta cirugía mediante toracotomía y cada vez más grupos están desarrollando técnicas de cirugía menos invasiva.

El papel de la cirugía mínimamente invasiva o mediante videotoracosopia (CVT) en las resecciones pulmonares oncológicas ha sido ampliamente discutido desde principios de la década de los 90. Actualmente, se acepta como un procedimiento seguro y eficaz para el tratamiento del carcinoma broncogénico y carcinoma neuroendocrino en etapas I y II⁸.

A medida que los grupos han ido incrementando su experiencia y han desarrollado la técnica quirúrgica, las indicaciones de la lobectomía pulmonar por CVT se han ido ampliando. De esta manera, se han descrito en la literatura segmentectomías anatómicas, bilobectomías, broncoplastias o neumonectomías mediante cirugía mínimamente invasiva.

Las ventajas de la técnica quirúrgica se describen a continuación. Existen numerosos ejemplos en la literatura que demuestran una menor demanda de analgésicos a corto y medio plazo en los pacientes sometidos a una lobectomía por CVT en comparación con aquellos a los que se realiza una toracotomía^{8,9}.

La corta estancia hospitalaria y la reducción de la morbilidad respecto a la cirugía más invasiva condicionan una recuperación precoz y una incorporación a la actividad habitual del paciente de manera más temprana⁹.

En probable relación con el aumento del confort en el postoperatorio inmediato, los pacientes alcanzan una mejoría de la función pulmonar más precoz que en los casos en los que se realiza una toracotomía. Pasado un año, la función pulmonar en ambos abordajes es equivalente^{8,9}.

Existen varios autores que han asociado la lobectomía por CVT con una menor respuesta inflamatoria sistémica medida mediante la determinación de citoquinas séricas. Se desconoce la implicación del nivel de respuesta inflamatoria postoperatoria en la recuperación del paciente, el pronóstico o la implicación en tratamientos oncológicos posteriores. Yim *et al.*¹⁰ en el año 2000, comparan 2 grupos de 36 pacientes a los que se somete a resección pulmonar por toracotomía y por CVT. Realiza una determinación seriada de citoquinas séricas y concluyen que en el grupo de los casos resecados mediante CVT existe un menor nivel de interleuquina-6 (IL-6) e interleuquina-8 (IL-8) durante los primeros días tras la cirugía. Pasada una semana, esos niveles se igualan.

Por otro lado, la cirugía mínimamente invasiva y la CVT presentan una menor morbilidad en el postoperatorio inmediato. Esto se traduce en una menor duración del drenaje endotorácico y una disminución de los tiempos de estancia hospitalaria. McKenna *et al.*⁹ describen una mediana de estancia hospitalaria postoperatoria de 3 días.

Para aquellos pacientes que necesitan tratamiento adyuvante tras la cirugía, Petersen *et al.*¹¹ analizan en 2007 a 100 pacientes a los que se sometió a tratamiento oncológico con quimioterapia sistémica tras la resección pulmonar. Todos ellos se encontraban en un estadio patológico II o III y se dividieron en 2 grupos. Un grupo de 57 pacientes a los que se realizó una lobectomía y linfadenectomía mediastínica por CVT y otro al que se practicó el mismo procedimiento mediante toracotomía. El grupo de pacientes sometidos a CVT presentan un mayor índice de cumplimiento del tratamiento (el 61 % completa al menos el 75 % del régimen programado, frente al 40 % del grupo a los que se realizó toracotomía) y un menor índice de suspensión o reducción del ciclo de quimioterapia por efectos adversos de los citostáticos.

3. Tratamiento quirúrgico de la enfermedad N2

3.1 Carcinoides típicos

Existen muy pocos datos en la literatura sobre pacientes con afectación ganglionar y carcinoides típicos. El estudio EMETNE-SEPAR recoge menos de 10 pacientes con afectación N2 del total de 796 pacientes con carcinoides

típicos y no encuentra diferencias estadísticamente significativas en cuanto a recurrencia o diseminación a distancia comparado con los 53 pacientes que presentan afectación ganglionar hiliar (N1). Si bien, el escaso volumen de pacientes no permite extraer conclusiones definitivas¹.

Analizando las conclusiones de otros autores como Asamura *et al.*⁷, o más recientemente Detterbeck⁴, que incluyen a los pacientes con afectación ganglionar hiliar o mediastínica ipsilateral en el mismo grupo pronóstico, podemos observar que existe una mayor frecuencia de recidiva local y regional en los pacientes con afectación ganglionar N1 y/o N2.

Sin embargo, todas las publicaciones concluyen que, si bien existe una mayor frecuencia de recidiva si se demuestra afectación ganglionar N1 o N2, ésta no debe contraindicar la cirugía de resección pulmonar que deberá ir acompañada, como ya se ha comentado, de una linfadenectomía hiliar y mediastínica sistemática. Incluso si en la evaluación preoperatoria de los pacientes con un carcinóide típico se demuestra afectación ipsilateral ganglionar hiliar y mediastínica, no existen datos concluyentes en la literatura que impidan la cirugía.

3.2 Carcinoides atípicos

El papel del cirujano torácico en la evaluación y el tratamiento del estadio III del CNCG siguen siendo controvertidos. La mayoría de los pacientes en estadio III (N2) serán tratados con una modalidad de tratamiento combinado. Actualmente, los ensayos en curso están evaluando la contribución relativa de la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía.

Los datos recogidos en todas las series quirúrgicas analizadas sobre esta estirpe tumoral indican que la resección quirúrgica debe reservarse para pacientes en estadios I y II. En ninguna de las series publicadas se recogen datos de supervivencia significativa para pacientes con afectación ganglionar mediastínica ipsi o contralateral más allá de 2 años en pacientes con CNCP o CNCG^{1,2,4,7}.

Existen tres posibilidades de enfermedad ganglionar que se pueden dar en pacientes con CNCG:

En primer lugar, si la afectación ganglionar mediastínica se descubre durante la cirugía, debe realizarse la resección. Además, estaría indicada la radioterapia postoperatoria, ya que disminuye la tasa de recidiva local y la quimioterapia adyuvante, que aumenta la supervivencia.

En segundo lugar, la enfermedad N2 potencialmente reseccable detectada durante el preoperatorio mediante el estudio de extensión pronóstico, debe tratarse mediante terapia de inducción seguida de cirugía o radioterapia. La resección quirúrgica se puede recomendar en aquellos pacientes con disminución del estadio mediastínico o muy buena respuesta, preferentemente con lobectomía y disección ganglionar hiliar y mediastínica sistemática.

Por último, la enfermedad no reseccable o N2 voluminoso es principalmente tratada con quimioradioterapia combinada.

Los pacientes con afectación ganglionar mediastínica y CNCP no se benefician de la cirugía de resección pulmonar según los datos publicados hasta la fecha. El papel de la cirugía en estos pacientes se reserva para su estadificación pronóstica mediante mediastinoscopia, mediastinotomía o CVT^{1,2,4,7}.

4. Tratamiento quirúrgico de la enfermedad metastásica

Los tumores carcinoides son cánceres de pulmón y su seguimiento debe ser similar al de los tumores broncogénicos.

Cuando aparecen lesiones a distancia se debe realizar una evaluación sobre la extensión de las mismas, las condiciones del paciente y su localización. Las posibilidades de tratamiento de la enfermedad metastásica son variadas. Éstas incluyen la cirugía, la quimioterapia, la bioterapia o la radioterapia.

Para el tratamiento quirúrgico de las metástasis se deben cumplir unos principios básicos como el control del tumor primario, una reserva cardiorrespiratoria funcional adecuada, ausencia de contraindicaciones médicas y la posibilidad de realizar una resección completa de todas las lesiones.

Según los datos del grupo EMETNE-SEPAR, la supervivencia media tras la cirugía de resección de metástasis es de 48 meses. Se describe la resección de 4 casos de metástasis hepáticas con una supervivencia de 25, 41, 53 y 65 meses, una metástasis cerebral (85 meses), ósea (5 meses), pulmonar (103 meses) y otra pancreática (11 meses)^{1,2}.

Timo

El tumor carcinoide de timo es un tumor poco frecuente. Representa el 2-4 % de los tumores de mediastino con un predominio claro en el género masculino (9:1)¹².

Los tumores de origen neuroendocrino presentan un comportamiento invasivo, pudiendo metastatizar en un 20-30 % de los casos, según las series. Con frecuencia presentan recidiva local y el pronóstico tras la cirugía de resección y el tratamiento adyuvante con radioterapia es pobre, por lo que la resección quirúrgica debe ser agresiva y con los márgenes de resección libres de infiltración tumoral.

1. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento de elección cuando la enfermedad se encuentra localizada en el mediastino es la resección quirúrgica. La vía de abordaje más frecuentemente aceptada es la esternotomía media para la realización de una timentomía radical extendida que incluya el tumor, la glándula tímica y el tejido graso mediastínico, situado en el mediastino anterior y superior en el espacio comprendido entre ambos nervios frénicos¹².

Se han descrito otras vías de abordaje para la resección de los tumores de mediastino anterior como la cervicotomía y disección retroesternal, la CVT uni o bilateral y el empleo de la cirugía robótica. La vía de abordaje debe permitir una correcta exéresis radical del tumor y del tejido linfograso mediastínico que lo rodea.

Feocromocitoma y paraganglioma

El tratamiento de elección del feocromocitoma y del paraganglioma es la resección quirúrgica.

1. Preparación preoperatoria

Ante la posibilidad de crisis hipertensivas, arritmias y eventos isquémicos intraoperatorios secundarios a la descarga de catecolaminas, es fundamental realizar una preparación preoperatoria con el doble objetivo de controlar la tensión arterial y aumentar el volumen circulante, ya que existe un menor volumen intravascular asociado a una vasoconstricción crónica secundaria a la secreción de catecolaminas. Se recomienda realizar la preparación preoperatoria farmacológica, incluso en ausencia de HTA, al igual que una correcta hidratación.

No existen estudios randomizados sobre cuál es la mejor preparación farmacológica (α y β -bloqueantes, calcioantagonistas y/o metirosina). En nuestro medio, el tratamiento más empleado son los α -bloqueantes. Los calcioantagonistas se indican en casos con HTA paroxística, cardiopatía isquémica o intolerancia a los α -bloqueantes.

La preparación preoperatoria, la monitorización peroperatoria, así como el manejo anestésico y quirúrgico han permitido disminuir la mortalidad a un 0-2,5 %.

Lentschener *et al.*¹³ cuestionan la indicación sistemática de la preparación preoperatoria y defienden que está justificada solo en caso de HTA por encima de 180/115, complicaciones relacionadas con la HTA (insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares, etc.) y en embarazadas.

2. Vías y tipos de abordaje

La resección se puede realizar por abordaje laparoscópico, de elección para la patología de la glándula suprarrenal o por cirugía abierta. Según el tamaño de la lesión, malignidad, bilateralidad, existencia de otras patologías abdominales y hábito quirúrgico del cirujano, se elegirá un tipo de abordaje y vía.

Vías de abordaje laparoscópico:

- Lateral transabdominal: es la vía más ampliamente difundida entre cirujanos. Se coloca al paciente en decúbito lateral contrario a la localización del feocromocitoma. Ofrece un amplio campo de trabajo, pero es necesaria la movilización intraoperatoria del paciente en casos de bilateralidad.
- Transabdominal: el paciente es intervenido en decúbito supino. Presenta la ventaja de poder intervenir ambas glándulas sin tener que movilizar al paciente durante la intervención. No se recomienda en pacientes obesos.
- Posterior o retroperitoneoscopia: se coloca al paciente en decúbito prono o lateral. Es una excelente vía para la cirugía de las glándulas suprarrenales, pero menos difundida al no ser el retroperitoneo el campo quirúrgico habitual para el cirujano. Ofrece un campo de trabajo pequeño y es más difícil solucionar complicaciones hemorrágicas. El tamaño mayor a 6-7 cm y el paciente obeso mórbido son contraindicaciones para este abordaje. Al no entrar en la cavidad abdominal, es la vía de elección para aquellos pacientes con múltiples intervenciones abdominales previas. Permite intervenir simultáneamente ambas glándulas suprarrenales¹⁴.

Vías de abordaje abierto.

- Anterior: laparotomía media o incisión subcostal uni o bilateral.
- Posterior: es la vía más directa a la glándula suprarrenal, pero ofrece un campo quirúrgico reducido. Presenta las mismas desventajas que la vía posterior laparoscópica.
- Toracofrenolaparotomía: indicada en tumores de gran tamaño que infiltran estructuras adyacentes.

Las ventajas de la cirugía laparoscópica sobre la cirugía abierta son menor sangrado, tiempo quirúrgico, dolor, morbilidad postoperatoria, estancia hospitalaria y tiempo de recuperación.

La cirugía abierta mantiene su indicación en lesiones de gran tamaño, infiltración local, malignidad y cirugías previas que imposibiliten el abordaje laparoscópico (hepática, renal, pancreática, esplénica, etc.).

El sangrado es la causa más frecuente de conversión a cirugía abierta. Se recomienda no traccionar la glándula directamente, dada la fragilidad y facilidad de sangrado de la misma. Otras causas de conversión son dificultad en la disección, adherencias, infiltración local, tamaño o inadecuada ventilación del paciente.

Las alteraciones hemodinámicas intraoperatorias son similares en la cirugía abierta y en la laparoscópica. Independientemente del tipo de abordaje laparoscópico, el neumoperitoneo y la manipulación glandular, se han asociado a la descarga de catecolaminas, con el consiguiente riesgo de crisis hipertensivas. Igualmente, el empleo de presiones intraabdominales bajas produce menor liberación de catecolaminas. Por lo tanto, es importante crear el neumoperitoneo de forma progresiva, intentar manipular lo mínimo posible la glándula, seccionar precozmente la vena suprarrenal y trabajar con la presión intraabdominal mínima para crear la cavidad suficiente que permita la resección laparoscópica.

3. Tipo de cirugía

El tratamiento de elección del feocromocitoma menor de 8 cm (esporádico o familiar, unilateral o bilateral) es la adrenalectomía por vía laparoscópica.

En los paragangliomas, la resección laparoscópica es factible, segura y recomendable. Se trata de una cirugía más compleja por la relación anatómica con estructuras vasculares mayores y por la dificultad en la localización y exposición del paraganglioma. La correcta localización preoperatoria es fundamental, sobre todo en el abordaje laparoscópico. La ecografía intraoperatoria facilita la localización de la lesión durante la cirugía. Goers *et al.*¹⁵ recomiendan la resección laparoscópica, ya que realizada por cirujanos expertos es una técnica segura, con baja morbilidad y resultados parecidos a la suprarrenalectomía laparoscópica, manteniendo la indicación de abordaje abierto en lesiones mayores de 5-6 cm, necesidad de resección de órganos adyacentes o localizaciones desfavorables (p. ej. interaortocava) (ver Figura 1).

En los pacientes con afectación unilateral diagnosticados de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2) o de enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), se ha abandonado la indicación de suprarrenalectomía bilateral realizada en la década de los 80 y mediados de los 90. Actualmente, se indica la suprarrenalectomía unilateral y vigilancia de la glándula no resecada con el fin de evitar el tratamiento corticoideo sustitutivo. La mitad de los pacientes MEN2 precisarán resección de la glándula contralateral en los próximos 10 años. En casos de afectación bilateral, en la mayoría de los centros se resecan ambas glándulas.

La suprarrenalectomía bilateral implica la necesidad de un tratamiento corticoideo sustitutivo no exento de riesgos, tanto por infradosificación en situaciones de estrés (crisis addisonianas descritas hasta en un tercio de los pacientes con suprarrenalectomía bilateral con una mortalidad de hasta un 3 %) como por sobredosificación (osteoporosis, obesidad, intolerancia a la glucosa, hipoandrogenismo, etc.). En este sentido, algunos autores^{14,16} defienden la suprarrenalectomía parcial cuando existe afectación bilateral con bajo riesgo de malignidad (ej. MEN2 y VHL). Esta estrategia quirúrgica prioriza preservar la función cortical adrenal frente a la posible recidiva. Alesina *et al.*¹⁴ refieren que de 66 pacientes intervenidos de feocromocitoma bilateral, el 91 % no precisaron tratamiento sustitutivo. No se deben realizar resecciones parciales en pacientes con factores de riesgo de malignidad o antecedentes familiares de enfermedad maligna.

Scholten *et al.*¹⁷ defienden la suprarrenalectomía parcial como primera opción quirúrgica en pacientes MEN2 con afectación glandular unilateral, al no poder asegurar la preservación glandular contralateral en una futura cirugía.

En cuanto a la adrenalectomía parcial, el tipo de resección depende del tamaño y localización de la lesión. La indicación ideal sería la lesión pequeña y periférica alejada de la vena suprarrenal. Es útil valorar la TC o RM preoperatoria para identificar los casos susceptibles de resección parcial. Gracias a la magnificación de la laparoscopia, las lesiones mayores de 1,5 cm se suelen diferenciar fácilmente del tejido adrenal adyacente sin alteraciones. La ecografía intraoperatoria nos permite localizar lesiones pequeñas, descartar otras lesiones sincrónicas ipsilaterales, valorar el margen de resección y la relación con la vena, así como la posible infiltración local. Hay que preservar un tercio de la glándula y es recomendable respetar la vena suprarrenal principal¹⁸. El cirujano debe ser consciente de un mayor riesgo teórico de descarga de catecolaminas durante el procedimiento, al precisar una mayor manipulación de la glándula y al no realizar una ligadura sistemática de la vena suprarrenal¹⁶.

En los síndromes hereditarios se asume el riesgo de recidiva en el remanente tras la adrenalectomía parcial. Este riesgo en casos de MEN2A y VHL es difícil de calcular dada la escasa experiencia, aunque la literatura sugiere que ocurren rara vez, de forma subclínica o con síntomas leves y a partir de los 10 años¹⁴. En caso de recidiva ipsilateral es factible realizar una nueva resección parcial o total laparoscópica.

Una vez reseado el tumor, se recomienda monitorizar al paciente las primeras 24 horas postoperatorias dado la posibilidad de:

- Hipotensión arterial secundaria a hipovolemia tras inhibición de la vasoconstricción inducida por la secreción de catecolaminas. Se debe tratar con reposición de volumen, principalmente en los casos en que la preparación farmacológica se ha realizado con fenoxibenzamina.
- Hipoglucemia por el hiperinsulinismo de rebote al cesar el efecto inhibitorio de las catecolaminas sobre la secreción de insulina.

4. Seguimiento

Se debe realizar estudio bioquímico a las 2-6 semanas tras la cirugía para comprobar la ausencia de secreción de catecolaminas. Todos los pacientes intervenidos deben realizar un seguimiento a largo plazo^{19,20}: los feocromocitomas esporádicos se revisarán al menos durante 10 años, mientras que los asociados a síndromes hereditarios y los paragangliomas precisan seguimiento de por vida.

A pesar de no existir protocolos de seguimiento definidos, la mayoría de grupos defienden un seguimiento clínico y bioquímico (metanefrinas plasmáticas o en orina de 24 horas) de forma anual. Las pruebas de imagen o estudios funcionales se realizarán en caso de estudio bioquímico positivo o clínica muy sugestiva, a pesar de despistaje bioquímico negativo. El paciente debe de ser informado y consultará ante la presencia de síntomas compatibles con recidiva.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que el 10 % de estos tumores son no secretores y el 50 % de los feocromocitomas/paragangliomas malignos se diagnostican una vez operado el primario. Algunos autores sugieren solicitar pruebas funcionales o estudio de imagen anuales, así como seguir más estrechamente a los pacientes con la mutación en SDHB o con factores de riesgo^{20,21}.

En el caso de los paragangliomas, a pesar de una resección completa de lesiones aparentemente benignas, existe la posibilidad de recurrencia o metástasis años después de la cirugía. Ante una recidiva, la resección quirúrgica con linfadenectomía locorreional es la única terapia con opción curativa, ya que con frecuencia se asocia a metástasis ganglionares^{15,22}.

5. Feocromocitoma y paraganglioma malignos

En la actualidad, no disponemos de ningún método para diferenciar entre lesiones benignas y malignas (ni siquiera el estudio histológico de la pieza quirúrgica). La malignidad de los feocromocitomas y paragangliomas se define por la presencia de metástasis en lugares donde no existe tejido cromafín (hígado, pulmón, hueso, riñón o ganglios linfáticos). La infiltración local no es suficiente para el diagnóstico de malignidad. Los feocromocitomas de gran tamaño (ver Figuras 2 y 3), los pacientes con la mutación en SDHB y los paragangliomas presentan mayor probabilidad de ser malignos.

Los feocromocitomas o paragangliomas se pueden clasificar en²³:

- A. Malignos: el 10 % de los feocromocitomas y hasta el 30 % de los paragangliomas son malignos. La cirugía no tiene opción curativa en estos pacientes. Se recomienda realizar una cirugía paliativa (reducción de masa tumoral) con la intención de disminuir la secreción de catecolaminas y los síntomas compresivos sobre estructuras adyacentes. La reducción de masa tumoral (debulking) puede facilitar la disminución de dosis de alfa y beta bloqueo y el tratamiento adyuvante posterior. No obstante, no se ha demostrado el aumento de supervivencia asociado al debulking¹⁹. En pacientes con escasa secreción de catecolaminas y que no captan MIBG no está claro si el debulking se debe realizar.
- B. Sospechosos de malignidad: son aquellos con infiltración locorregional sin evidencia de metástasis. La única opción curativa es la resección completa que incluya los órganos adyacentes afectados (páncreas, bazo, hígado, riñón, cava, etc.). A veces, esta invasión es difícil de identificar preoperatoriamente y si se diagnostica en el curso de una resección laparoscópica se debe convertir a cirugía abierta con el fin de realizar una resección oncológica de la glándula, minimizando el riesgo de apertura intraoperatoria de la misma.
- C. Potencialmente malignos: aquellos que no son malignos ni sospechosos de malignidad. Se tratan quirúrgicamente, según lo referido en el apartado de tipo de cirugía.

Únicamente el 50 % de los feocromocitomas o paragangliomas malignos se diagnostican de forma preoperatoria. El resto en el seguimiento una vez operados. La recidiva o metástasis suele ocurrir 2-5 años tras la cirugía, aunque hay casos descritos 20 años tras la resección del tumor primario. Se debe considerar la reintervención si las metástasis son resecables, sobre todo si el paciente presenta síntomas en relación con la secreción de catecolaminas, aunque no está claro que aumente la supervivencia.

La supervivencia a los cinco años de los feocromocitomas o paragangliomas malignos varía entre el 20 y el 50 % y suele ser menor en los pacientes con metástasis hepáticas o pulmonares que en los pacientes que solo presentan metástasis óseas. Los pacientes sospechosos de malignidad tienen una evolución más favorable que los metastáticos. El control de la tensión arterial, en caso de resecciones incompletas, se realiza con alfa bloqueantes o metirosina.

Al tratarse de una enfermedad infrecuente, difícil de diferenciar entre benignidad y malignidad, localización retroperitoneal variable y posibilidad de recidiva a largo plazo, cualquier paciente diagnosticado de feocromocitoma o paraganglioma ha de ser tratado en un hospital especializado por un equipo multidisciplinar constituido por endocrinólogos, radiólogos, médicos nucleares, anestesiólogos, cirujanos, patólogos y oncólogos.

Tiroides

1. Tratamiento quirúrgico del tumor primario tiroideo

La cirugía es el único tratamiento curativo para el carcinoma medular de tiroides (CMT). El riesgo de recurrencia del tumor y la necesidad de reintervenciones aumenta cuando la primera cirugía no es completa. Dado que muchos de estos tumores se diagnostican debido a una susceptibilidad genética, el momento y la extensión de la cirugía variará en función de si se trata de una cirugía profiláctica o se realiza bajo un diagnóstico establecido de carcinoma medular tiroideo.

2. Cirugía profiláctica

Se basa en extirpar la glándula tiroidea antes de que exista evidencia de enfermedad tumoral. El momento de realizar esta cirugía es controvertido y depende del síndrome genético del paciente.

En el caso de pacientes con MEN, se aceptan unas recomendaciones sobre el momento de realizar la intervención en función del tipo de mutación del oncogén RET asociada. En general, se acepta que existe un grupo de pacientes de alto riesgo que deben ser intervenidos entre los 5 y 10 años (mutaciones en los codones 609, 630, 768, 790, 791, 804 y 891), otro grupo de pacientes con un riesgo superior a este grupo de desarrollar un CMT agresivo y que se deben operar antes de los 5 años (codones 611, 618, 620 y 634). En un tercer grupo de pacientes de riesgo máximo se recomienda la cirugía en el momento del diagnóstico, incluso en el primer mes de vida (codones 883, 918 y 922). En general, el pronóstico y la recidiva de estos pacientes mejora cuanto más temprana es la intervención quirúrgica^{19,24}.

La extensión de la primera cirugía en estos casos profilácticos es también objeto de debate, no tanto en lo que a la tiroidectomía total se refiere, que está ampliamente aceptada, sino a la linfadenectomía del compartimento central. Aunque no hay clara evidencia, dado que las metástasis ganglionares en menores de 7 años no son frecuentes, existen muchos cirujanos que en estos casos y con un estudio preoperatorio ecográfico y analítico con calcitonina y antígeno carcinoembrionario (CEA) negativo, realizan únicamente una tiroidectomía total sin linfadenectomía para evitar el riesgo de hipoparatiroidismo de por vida. Otros autores, por el contrario, prefieren realizar una cirugía agresiva para asegurarse de la completa curación en caso de metástasis ganglionares. Si bien, debido a los potenciales riesgos de esta cirugía, se debe realizar en unidades especializadas.

En todo caso, si la tiroidectomía total se realiza en los primeros años de vida del paciente, el riesgo de recurrencia a largo plazo es bajo y el pronóstico de estos pacientes es bueno, aunque deben continuar una vigilancia estrecha.

3. Cirugía terapéutica

Los pacientes con evidencia clínica de enfermedad deben ser tratados al menos mediante tiroidectomía total y linfadenectomía bilateral del compartimento central, que abarca el tejido linfograso desde el hueso hioides como límite superior, los vasos innominados inferiormente y ambas arterias carótidas lateralmente. La complicación más frecuente de esta cirugía es la posibilidad de extirpar o desvascularizar las glándulas paratiroides, ocasionando al paciente un hipoparatiroidismo posquirúrgico permanente. La incidencia de metástasis ganglionares del compartimento central, en especial en aquellos casos con tumores palpables, puede ser superior al 80 %, por lo que la linfadenectomía de este compartimento es necesaria para mejorar los índices de curación y disminuir las recurrencias²⁵.

La linfadenectomía del compartimento lateral cervical está más discutida, aunque los cirujanos que defienden realizarla de rutina se apoyan en el hecho de que no es un tumor sensible a la terapia con radioyodo. En los casos de CMT esporádico, existen autores que la recomiendan de forma ipsilateral al tumor en los casos de tumores mayores de 1 cm o adenopatías confirmadas en el compartimento central, y de forma sistemática cuando existe confirmación clínica o radiológica de adenopatías previa a la cirugía.

En pacientes con CMT familiar, especialmente en aquellos casos con nódulo tiroideo palpable y elevada calcitonina basal, se acepta que la cirugía debe incluir la tiroidectomía total y linfadenectomía bilateral del compartimento central y lateral²⁶⁻²⁹.

4. Seguimiento, pronóstico, recidiva y reintervenciones

El seguimiento del CMT tras la cirugía se realiza mediante la determinación de calcitonina plasmática y CEA. La normalización de la determinación de calcitonina puede tardar hasta 2 meses después de la cirugía y está en relación con la existencia de afectación ganglionar.

La estadificación al diagnóstico es el factor pronóstico más importante en estos pacientes, con supervivencias superiores al 60-70 % en aquellos casos sin enfermedad metastásica y con resecciones completas. Entre los factores que influyen en un peor pronóstico se encuentran la edad mayor de 50 años y el síndrome de MEN2B.

Se considera persistencia de la enfermedad cuando no ha existido descenso de la calcitonina o este ha sido mínimo tras la intervención quirúrgica, y recidiva cuando el aumento de la calcitonina se produce al menos 6 meses tras la cirugía.

Antes de plantearse una reintervención por persistencia o recidiva es esencial planificar de forma adecuada la cirugía en base a la intervención anterior y mediante el estudio del paciente con las diferentes técnicas de imagen y tener claras las posibles complicaciones del paciente, fundamentalmente en lo que a la lesión del nervio laríngeo recurrente o de la función paratiroidea se refiere.

Debido a los potenciales riesgos de estas reintervenciones, la adecuada selección de pacientes en los que realizar esta cirugía es imprescindible, obteniéndose los mejores resultados en aquellos pacientes con elevación de calcitonina plasmática y localización del sitio de recurrencia mediante métodos de imagen, entre los que la tomografía por emisión de positrones (PET) es uno de los más sensibles. En cuanto a la efectividad de esta cirugía en la curación del paciente, existen estudios que afirman que los mejores resultados se obtienen en los casos de pacientes con calcitonina plasmática debajo de 1.000 pg/ml o en los que en la cirugía anterior se obtuvieron menos de 5 ganglios metastáticos³⁰.

Figura 1

RM de paraganglioma interaortocava. Flecha azul: vena cava. Flecha blanca: paraganglioma. Flecha roja: aorta. Flecha amarilla: arteria hepática

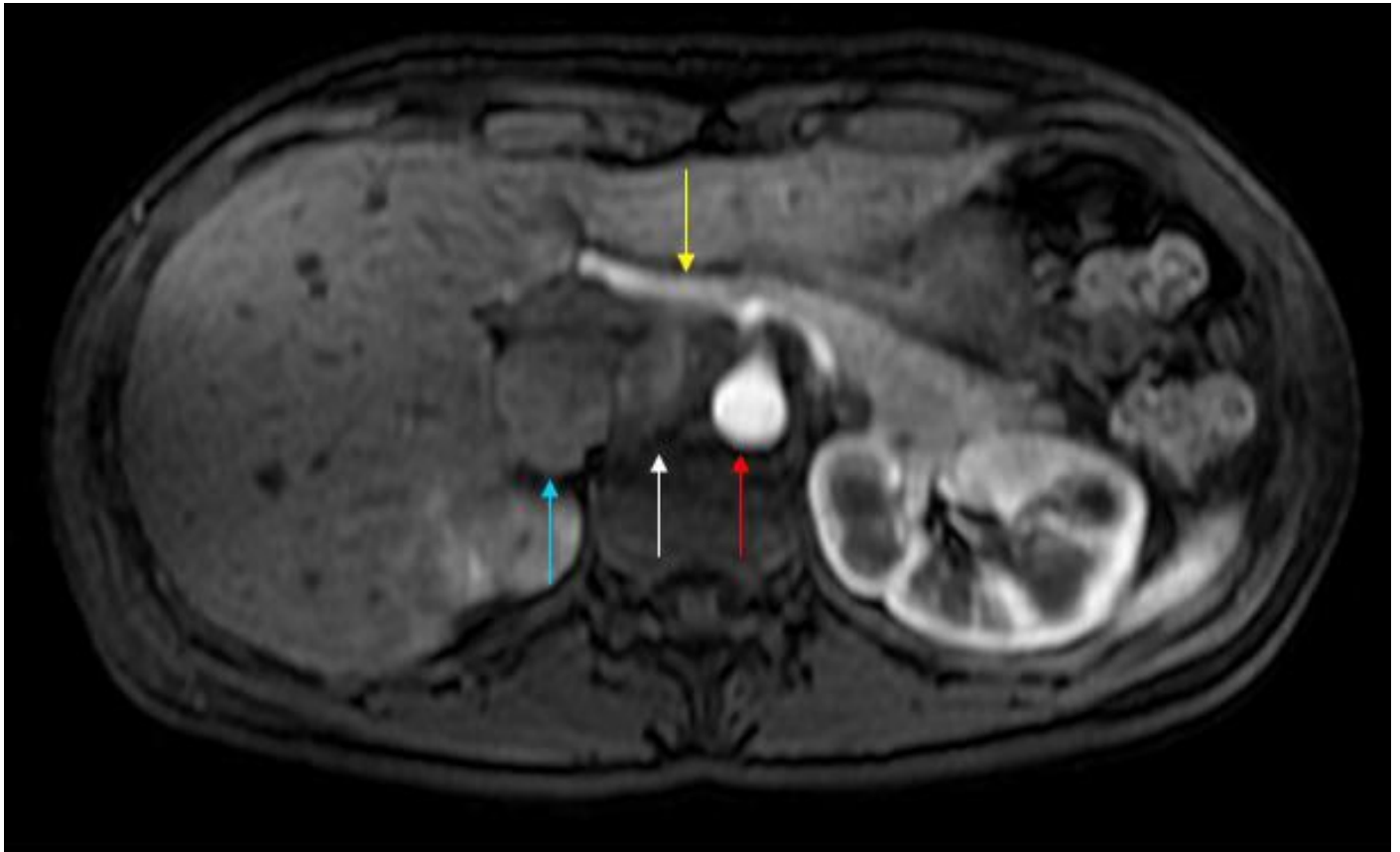


Figura 2

RM de feocromocitoma esporádico suprarrenal derecho de 13 cm no infiltrante

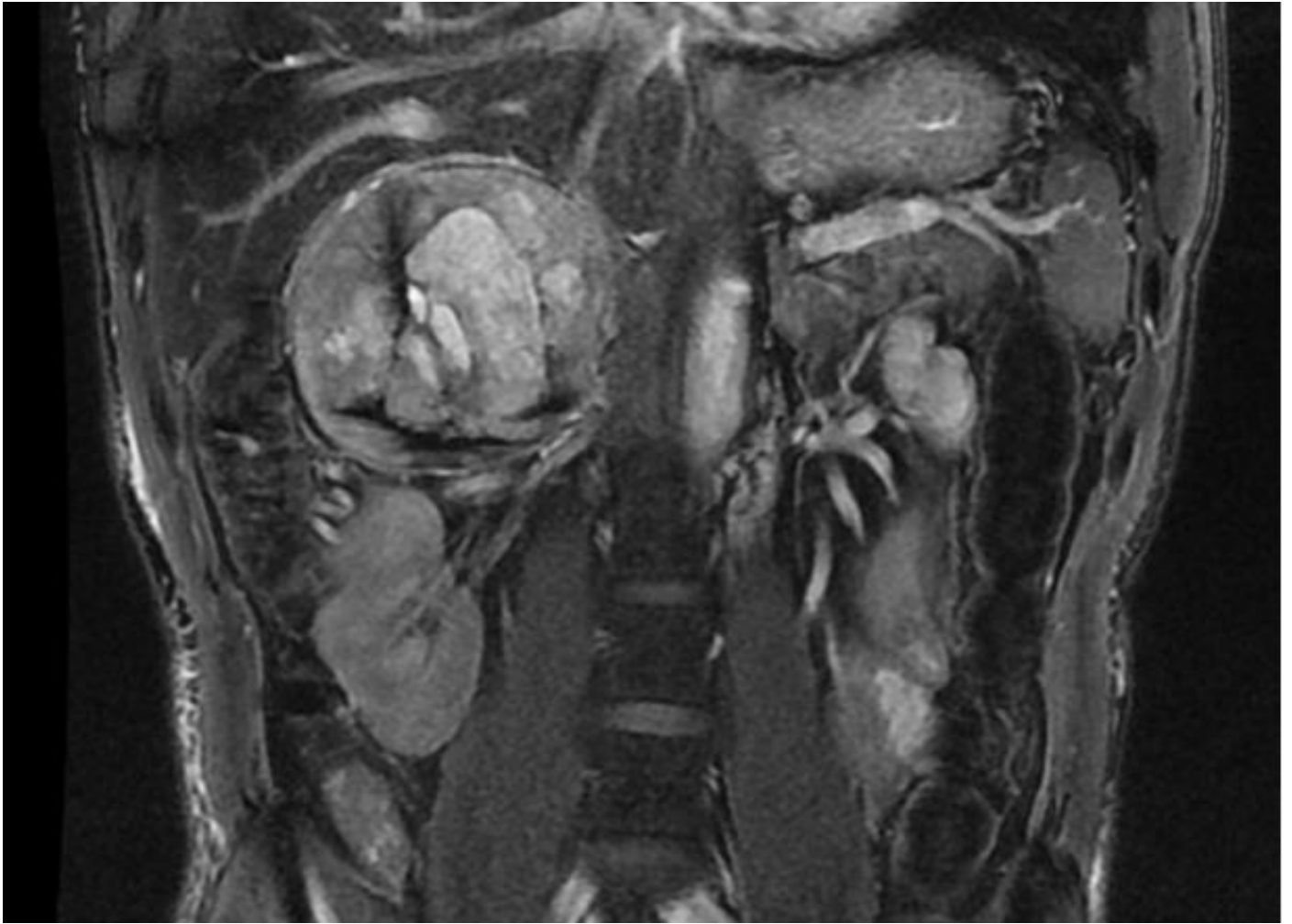
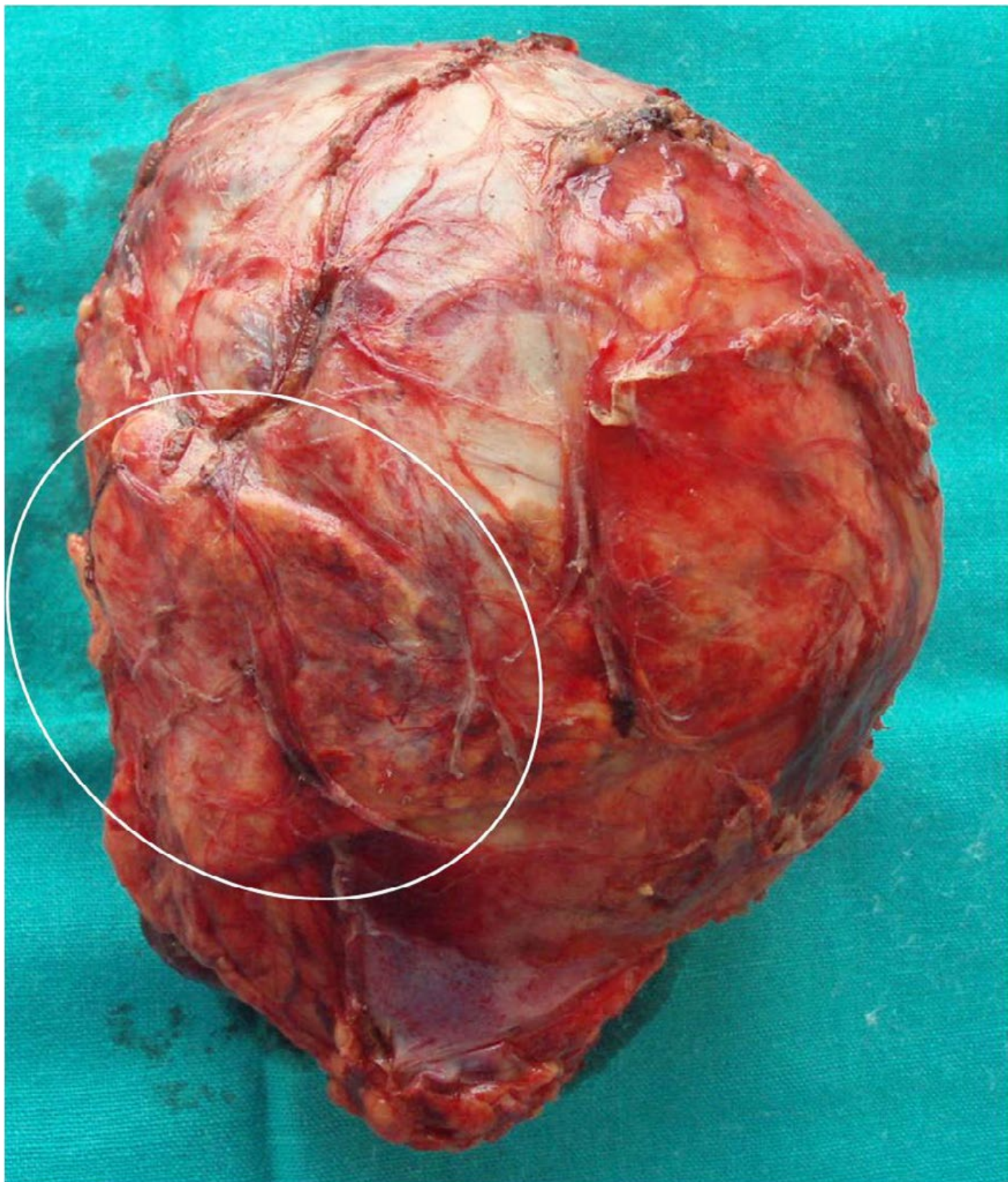


Figura 3

Pieza de suprarrenalectomía con feocromocitoma de 13 cm de diámetro. Glándula suprarrenal rechazada



Bibliografía

01. Garcia Yuste M, Matiya JM, Cueto A, *et al.* Typical and atypical carcinoid: analysis of the experience of the Spanish multicenter study of neuroendocrine tumors of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 192-7.
02. Garcia Yuste M, Matiya JM, Cueto A, *et al.* Trends of prognostic factors in neuroendocrine lung tumors. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 549-56.

03. Stamatis G, Freitag L, Greschuchna D, *et al.* Limited and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumor. Report on 227 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4: 527-32.
04. Detterbeck FC. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 998-1005.
05. Filosso PL, Ruffini E, Oliaro A, *et al.* Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighteen cases and the efficacy of adjuvant treatment with octeotride. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 819-24.
06. Veronesi G, Morandi U, Alloisio M, *et al.* Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a retrospective analysis of 144 surgical cases. *Lung Cancer* 2006; 53: 111-5.
07. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, *et al.* Neuroendocrine neoplasm of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol* 2006; 24: 70-6.
08. Lewis RJ, Caccavale RJ, Sisler GE, *et al.* Video-assisted thoracic surgical resection of malignant lung tumours. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1679-87.
09. Mc Kenna RJ Jr, Houck W, Fuller CB. Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy: experience with 1100 cases. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 421-6.
10. Yim AP, Wan S, Lee TW, *et al.* VATS lobectomy reduces cytokine responses compared with conventional surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 243-47.
11. Petersen RP, Pham D, Burfeind WR, *et al.* Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1245-9.
12. Moran C, Suster S. Primary Neuroendocrine carcinoma (Thymic carcinoid) of the Thymus with prominent oncocytic features: a clinicopathological study of 22 cases. *Modern Pathology* 2000; 1: 489-94.
13. Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A, *et al.* Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal-time for a reappraisal? *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 365-73.
14. Alesina PF, Hinrichs J, Meier B, *et al.* Minimally invasive cortical-sparing surgery for bilateral pheochromocytomas. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 233-8.
15. Goers TA, Abdo M, Moley JF, *et al.* Outcomes of resection of extra-adrenal pheochromocytomas/paragangliomas in the laparoscopic era: a comparison with adrenal pheochromocytoma. *Surg Endosc* 2012 Aug 31. [Epub ahead of print].
16. Disick GI, Munver R. Adrenal-preserving Minimally Invasive Surgery. Update on the Current Status of Laparoscopic Partial Adrenalectomy. *Curr Urol Rep* 2008; 9: 67-72.
17. Scholten A, Valk GD, Ulfman D, *et al.* Unilateral subtotal adrenalectomy for pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 patients: a feasible surgical strategy. *Ann Surg* 2011; 254: 1022-7.
18. Walz MK, Peitgen K, Diesing D, *et al.* Partial versus total adrenalectomy by the posterior retroperitoneoscopic approach: early and long-term results of 325 consecutive procedures in primary adrenal neoplasias. *World J Surg* 2004; 28: 1323-9.
19. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, *et al.* The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* 2010; 39: 775-83.
20. Amar L, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, *et al.* Long-term postoperative follow-up in patients with apparently benign pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Metab Res* 2012; 44: 385-9.
21. Harari A, Inabnet WB 3rd. Malignant pheochromocytoma: a review. *Am J Surg* 2011; 201: 700-8.
22. Van Slycke S, Caiazzo R, Pigny P, *et al.* Local-regional recurrence of sporadic or syndromic abdominal extra-adrenal paraganglioma: incidence, characteristics, and outcome. *Surgery* 2009; 146: 986-92.
23. Gimm O, DeMicco C, Perren A, *et al.* Malignant pheochromocytomas and paragangliomas: a diagnostic challenge. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 155-77.

24. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, *et al.* Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658-71.
25. Greenblatt DY, Elson D, Mack E, *et al.* Initial lymph node dissection increases cure rates in patients with medullary thyroid cancer. *Asian J Surg* 2007; 30: 108-12.
26. Dackiw AP. The surgical management of medullary thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 365-74.
27. Evans DB, Fleming JB, Lee JE, *et al.* The surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1999; 16: 50-63.
28. Ponce JL. Cáncer de tiroides. En: Parrilla P, Landa JI. *Manual de la Asociación Española de Cirujanos*. 2ª ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid 2010. Pp. 829-45.
29. de Groot JW, Links TP, Sluiter WJ, *et al.* Locoregional control in patients with palpable medullary thyroid cancer: results of standardized compartment-oriented surgery. *Head Neck* 2007; 29: 857-63.
30. Machens A, Dralle H. Benefit-Risk Balance of Reoperation for Persistent Medullary Thyroid Cancer. *Ann Surg* 2012 Sep 27. [Epub ahead of print].

4.2

Tratamiento quirúrgico del tumor primario gastroenteropancreático

Dr. Adolfo Beguiristain Gómez

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) del tracto digestivo son poco frecuentes y debemos distinguir dos grupos principales: los TNE gastrointestinales y los duodenopancreáticos. Los primeros son más frecuentes y habitualmente tumores carcinoides.

En primera instancia, y en ausencia de metástasis y de comorbilidades prohibitivas, la resección completa del tumor primario es el tratamiento ideal. Puede variar desde técnicas poco invasivas, como puede ser una enucleación, hasta resecciones de alta complejidad, dependiendo del paciente y de la extensión de la enfermedad.

En este capítulo nos ocuparemos de las indicaciones de la cirugía en estos casos, es decir, del tratamiento del tumor primario en ausencia de metástasis.

Gastrointestinales

1. Gástricos

A nivel gástrico, la gran mayoría de los TNE son carcinoides y se subdividen en tres tipos, con pronóstico y comportamiento diferentes.

TIPO I: representan el 70-80 % de los carcinoides gástricos y se asocian a gastritis crónica atrófica tipo A. Se desarrollan como consecuencia de la hipergastrinemia secundaria a la aclorhidria. Son de muy lento crecimiento. Esta aceptado el tratamiento en función del tamaño. De esta manera, si miden menos de 1 cm se puede realizar seguimiento endoscópico anual. Cuando son mayores de este tamaño o si son más de seis que no afectan a la muscularis mucosae, se aconseja realizar una mucosectomía endoscópica. Esta es una técnica segura y eficaz en pacientes seleccionados, con tumores menores de 2 cm, con muscularis mucosae íntegra y sin afectación de otros órganos¹. En el resto de los casos, la antrectomía es el tratamiento de elección, sobre todo si el test de supresión con octreótide es positivo, ya que sugiere que el tumor no es autónomo y depende del estímulo de la gastrina. La gastrectomía total se reserva para los casos de tumores invasivos con afectación ganglionar².

TIPO II: representan el 5 % de los carcinoides gástricos y se asocian con el estímulo de la gastrina en el síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) dentro del cuadro de MEN1. Suelen ser clínicamente indolentes. El tratamiento sigue los mismos principios que en los del tipo I.

TIPO III: son los carcinoides gástricos no asociados a la hipergastrinemia o también denominados carcinoides gástricos esporádicos. Representan en torno al 2 % y son los más agresivos. Algunos se localizan en la región antral, pero la mayoría asientan en cuerpo y fundus. Hasta en el 65 % de los casos presentan metástasis ganglionares o hepáticas en el momento de la resección. Deben de ser tratados con los mismos principios oncológicos que el adenocarcinoma gástrico, esto es, una gastrectomía total o subtotal, en función de la localización más una linfadenectomía regional³.

La cirugía gástrica en la actualidad se puede realizar de forma segura mediante abordaje laparoscópico⁴.

2. Intestino delgado

Representan el 45 % de los TNE digestivos. Los tumores carcinoides del intestino delgado deben ser tratados mediante una resección completa del segmento afecto con su mesenterio correspondiente, para asegurar una linfadenectomía apropiada.

La existencia hasta en un 26 % de carcinoides múltiples en esta localización obliga a inspeccionar el resto del intestino delgado de forma minuciosa⁵. La resección del tumor primario está indicada en casos de enfermedad metastásica para evitar complicaciones locales como la obstrucción intestinal, que puede ser secundaria tanto al propio tumor como a la retracción mesentérica, tan típica de estos tumores. Otras complicaciones locales que se evitan con la resección, aún en presencia de diseminación, son el sangrado digestivo y el dolor abdominal.

El pronóstico depende del estadio de la enfermedad, pero incluso en pacientes con metástasis a distancia, la tasa de supervivencia a cinco años alcanza en algunas series hasta el 85 %, motivo que avala más la indicación de cirugía del tumor primario⁶.

3. Apéndice cecal

Representan el 17 % de los TNE digestivos. Generalmente son descubiertos de forma fortuita, tras una apendicectomía. El tamaño tumoral será el que justifique la actitud terapéutica a seguir. En tumores menores de 1 cm, la apendicectomía será suficiente, ya que con este tamaño no existe prácticamente riesgo de metástasis. En tumores mayores de 2 cm, se debe de realizar una hemicolectomía derecha con linfadenectomía regional. En la actualidad, no existe un consenso en cuanto al tratamiento de los carcinoides apendiculares que miden entre 1 y 2 cm. La hemicolectomía derecha también está indicada cuando en la pieza quirúrgica de la apendicectomía se aprecia invasión del mesoapéndice o existan bordes positivos⁷. Algunos autores también aconsejan la hemicolectomía derecha en caso de que existan émbolos venosos o linfáticos y en los raros casos de adenocarcinoides apendiculares⁸.

4. Colon

Representan entre el 5-10 % de los TNE digestivos. En dos tercios de los casos se localizan en colon derecho. Son generalmente silentes, por lo que en el momento del diagnóstico presentan metástasis ganglionares o hepáticas en dos tercios de los casos. Se presentan en la mayoría de las ocasiones con tamaño mayor de 2 cm e infiltrantes. Se deben tratar como si de un adenocarcinoma de colon se tratara, es decir, la colectomía del lado afecto (colectomía derecha, derecha ampliada a la izquierda de los vasos cólicos medios, colectomía transversa, colectomía izquierda, resección anterior de sigma, etc.), más su linfadenectomía regional correspondiente. La supervivencia global a 5 años está entre el 42 y el 70 %. Las formas metastásicas tienen una supervivencia global a 5 años entre el 5 y el 30 %^{9,10}.

5. Recto

Representan entre el 15-30 % de los TNE digestivos. El diagnóstico en la mitad de las ocasiones se realiza sobre una pieza de resección endoscópica. La actitud terapéutica es similar a la de los TNE del apéndice cecal. La ecoendoscopia transanal es de gran utilidad a la hora de conocer el tamaño del tumor, la profundidad de la invasión y la afectación ganglionar¹¹.

Los tumores menores de 1 cm y confinados a la mucosa o submucosa son subsidiarios de resección endoscópica. Presentan un riesgo de recurrencia excepcional¹². Cuando se trata de tumores mayores de 1 cm y menores de 2 cm no hay, actualmente, un consenso establecido sobre cuál es el mejor tratamiento. En los casos de tumores limitados a la submucosa, se puede realizar una resección transanal. Este mismo tratamiento puede ser adecuado cuando hay infiltración de la muscular propia, pero sin afectación ganglionar. En los demás casos, es decir, en tumores mayores de 2 cm, cuando exista invasión más allá de la muscular propia o con afectación ganglionar regional, se debe de realizar una resección anterior baja con escisión mesorrectal o una amputación abdominoperineal, en función de la distancia al margen anal¹³.

La supervivencia a los 5 años está en torno al 95 % cuando se trata de tumores bien diferenciados, de menos de 1 cm y confinados a la submucosa; es del 47 % cuando existen metástasis ganglionares y tan solo del 20 % en presencia de metástasis hepáticas¹⁴.

Duodenopancreáticos

Los TNE duodenopancreáticos son poco frecuentes y representan tan solo el 5 % de los tumores de páncreas. En la mayor parte de las ocasiones se presentan como tumores sólidos. Las formas quísticas o de contenido heterogéneo o necrótico constituyen menos del 25 % de los casos¹⁵.

Para llevar a cabo la cirugía duodenopancreática de los TNE de esta localización es necesario disponer de un quirófano con un entorno tecnológico adecuado. Se debe disponer de ecografía intraoperatoria con transductores de 7,5 MHz, con el fin de poder explorar correctamente la glándula pancreática y descubrir otros tumores que hayan pasado desapercibidos en el resto de exploraciones preoperatorias. La ecografía es imprescindible para conocer la relación entre el tumor y el ducto pancreático principal, que nos llevará a realizar técnicas quirúrgicas diferentes. La transiluminación duodenal intraoperatoria, junto con la ecografía, es de gran ayuda sobre todo en el tratamiento quirúrgico de los gastrinomas¹⁶. Para una correcta evaluación intraoperatoria de los TNE duodenopancreáticos es necesaria una movilización completa del páncreas, la exploración y palpación bimanual del páncreas y del duodeno, junto con la realización de una ecografía intraoperatoria y cuando sea necesaria una transiluminación intraoperatoria duodenal¹⁷.

Desde un punto de vista meramente técnico, disponer de un disector ultrasónico puede ser de gran ayuda a la hora de enuclear una tumoración pancreática.

1. Insulinoma

La estrategia quirúrgica está en función de la localización del tumor en la glándula pancreática, de la sospecha de malignidad o de multifocalidad y de si se trata de un insulinoma esporádico o si aparece en el contexto de un síndrome MEN1¹⁸.

1.1 Esporádicos

En el 90 % de los casos de insulinomas esporádicos se trata de lesiones únicas y de pequeño tamaño¹⁹. La enucleación es la intervención de elección, al ser la que más tejido pancreático preserva (ver Figura 1). Después de realizar una enucleación es necesario explorar minuciosamente la cavidad residual para identificar, si existen, lesiones del conducto de Wirsung o una fístula de líquido pancreático. Se puede utilizar una inyección de secretina, que facilitará esta exploración al provocar una intensa secreción exocrina.

En aquellos casos en los que la tumoración se localiza en la cola pancreática, bien en la profundidad de la glándula o en las cercanías del conducto de Wirsung, realizar una pancreatectomía distal con preservación esplénica ofrece mayores garantías que la enucleación.

Cuando la tumoración está localizada en el istmo o en el cuerpo del páncreas y en contacto o en las proximidades del conducto de Wirsung, es posible realizar una pancreatectomía central. Esta técnica quirúrgica, después de la enucleación, es la que más tejido pancreático preserva. Tras realizar la resección pancreática central quedan dos muñones pancreáticos. El proximal, es decir, aquel que se continúa con la cabeza del páncreas, se sutura, y el distal se anastomosa, bien a un asa en Y de Roux o al estómago. Las anastomosis que tienen mejores resultados postoperatorios son las ductomucosas²⁰.

Estas intervenciones (enucleaciones, pancreatectomías centrales y distales, con o sin preservación esplénica) se pueden realizar mediante un abordaje puramente laparoscópico. Este proporciona menos dolor postoperatorio, estancias postoperatorias más cortas, incisiones más pequeñas y una recuperación postoperatoria más rápida. La preocupación principal es el aumento de fístulas pancreáticas postoperatorias. Hasta la fecha no ha habido ningún ensayo aleatorizado que compare la incidencia de fístulas pancreáticas entre la cirugía abierta y la laparoscópica.

Los tumores localizados en la cabeza pancreática, aun siendo profundos, son subsidiarios de enucleación, teniendo en cuenta que se debe comprobar siempre la no lesión del ducto pancreático principal.

La duodenopancreatectomía cefálica por insulinoma esporádico es excepcional y se debe reservar para aquellos casos de tumores muy voluminosos o en los que se sospeche malignidad. En estos casos, la duodenopancreatectomía cefálica (DPC) tiene que acompañarse de una linfadenectomía regional.

En aquellas ocasiones que, tras la exploración minuciosa del páncreas mediante visualización, palpación y ecografía intraoperatoria, no conseguimos localizar la lesión, no están indicadas las pancreatectomías ciegas. Se debe recordar siempre que pueden existir insulinomas esporádicos en tejidos pancreáticos ectópicos²¹.

1.2 Dentro del contexto de un MEN1

Representan menos del 10 % de todos los insulinomas¹⁹. La estrategia quirúrgica es más compleja que en el caso de los esporádicos, ya que se trata en muchas ocasiones de lesiones múltiples y de pequeño tamaño. La simple enucleación de las lesiones localizadas pre e intraoperatoriamente se asocia a un índice de recidiva superior al 40 %. La técnica que mejores resultados obtiene es la pancreatectomía corporocaudal (istmo, cuerpo y cola) más enucleación de las lesiones de la cabeza. Con esta técnica, la incidencia de recidiva a los 5 años es inferior al 10 %²³.

2. Gastrinomas

Al igual que los insulinomas, la estrategia quirúrgica será diferente si se trata de casos esporádicos o asociados a MEN1.

2.1 Esporádicos

Las maniobras quirúrgicas que deben emplearse para localizar un gastrinoma esporádico incluyen la palpación y la transiluminación duodenal, además de la ecografía intraoperatoria²⁴.

El riesgo de malignidad es elevado (hasta del 40 %) y el hecho de obtener un buen control sintomático mediante inhibidores de la bomba de protones (IBP) hace que en muchos casos el diagnóstico de estos tumores se realice en estadios avanzados. La exploración, más que en el páncreas, se debe centrar en el llamado triángulo del gastrinoma, donde se sitúan el 80 % de los mismos²⁵. Este triángulo comprende la cabeza del páncreas, el duodeno, la región retroduodenopancreática, así como el pedículo hepático desde el borde superior de la primera porción duodenal hasta el hilio hepático. Existen descripciones de gastrinomas primarios ganglionares en este triángulo. A nivel duodenal, su frecuencia disminuye de la primera a la cuarta porción duodenal.

Si se localizan en la mucosa duodenal se puede realizar una enucleación o una resección en cuña. También es aconsejable enucleo los localizados en la cabeza, si miden menos de 5 cm. Si superan este tamaño se debe realizar una DPC. Los localizados en cuerpo y cola de páncreas pueden tratarse mediante enucleación o pancreatectomía distal, con los mismos criterios que los empleados en el caso de los insulinomas¹⁸.

Un punto importante y fundamental es que sistemáticamente se tiene que realizar un vaciamiento ganglionar del triángulo del gastrinoma.

2.2 Dentro del contexto de un MEN1

En estos casos, con frecuencia se asocian a otros TNE gastroenteropancreáticos y, por lo tanto, no hay consenso sobre la mejor opción terapéutica. La NCCN recomienda realizar una pancreatectomía distal, enucleación de los tumores localizados en la cabeza, duodenotomía y enucleación o resección cuneiforme de los localizados en duodeno, más un vaciamiento ganglionar del triángulo del gastrinoma. Algunos autores aconsejan un tratamiento conservador, controlando los efectos de la hipergastrinemia con IBP.

3. Glucagonomas

Representan menos de un 5 % de los TNE pancreáticos. El tumor generalmente se localiza en páncreas y tan solo un 5 % se localiza fuera del mismo (duodeno, tejido pancreático accesorio, riñón, etc.). Debido a la alta probabilidad de malignidad, no deben realizarse enucleaciones. Su localización más frecuente es la cola del páncreas y, en estos casos, debe realizarse una pancreatectomía distal con esplenectomía para asegurar una linfadenectomía regional correcta.

4. Otros tumores secretores

Los VIPomas, somatostatinoomas, tumores de polipéptido pancreático, tumores de factor liberador de la hormona del crecimiento y otros no plantean problemas quirúrgicos especiales. Generalmente, se trata de tumores de lento crecimiento, malignos y mayormente localizados en la cola del páncreas. Los principios del tratamiento quirúrgico de estos tumores son los mismos que los de los TNE pancreáticos no funcionantes.

5. TNE pancreáticos no funcionantes

Son los TNE pancreáticos más frecuentes, representando en algunas series hasta el 60 %. Suele tratarse de tumores voluminosos y con frecuencia malignos (60-90 %) ²⁸.

La enucleación no está indicada por tratarse en muchas ocasiones de tumores malignos. Los localizados en cuerpo y cola de páncreas se tratan mediante pancreatectomías distales o corporocaudales con esplenectomía y linfadenectomía regional. Los localizados en la cabeza del páncreas deben ser resecaados mediante DPC. En definitiva, su tratamiento quirúrgico no difiere del tratamiento del adenocarcinoma ductal del páncreas, excepto en lo que se refiere a la infiltración vascular del eje esplenomesoportal.

En el adenocarcinoma de páncreas la resección venosa del eje esplenoportal está indicada siempre y cuando la afectación no sea transmural o si existe crecimiento tumoral endovenoso. En los demás casos, siempre que sea posible una resección R0 estará indicada. De forma global, la resección venosa no empeora el pronóstico a largo plazo, si esta puede ser R0. En los TNE de la cabeza del páncreas, la resección venosa está indicada aún en presencia de infiltración transmural.

Desde el punto de vista técnico, es importante realizar la resección venosa en la misma pieza de la DPC para no provocar diseminación tumoral. Si hay que realizar un pinzamiento portal completo, el tiempo de clampaje portal debe ser menor de 30 minutos. Pasado este tiempo, se produce sufrimiento intestinal, coagulopatía, así como alteraciones hemodinámicas en la reperfusión. Cuando se prevé que se puede superar este tiempo de clampaje, hay que pensar en realizar un pinzamiento de la arteria mesentérica superior simultáneo o construir una derivación venovenosa temporal, como por ejemplo, un shunt mesentérico cava latero-lateral, interponiendo un injerto protésico.

Cuando la resección venosa es inferior a 5 cm, generalmente se puede reconstruir mediante una anastomosis termino-terminal directa entre los dos cabos venosos. Superado este tamaño, es preciso recurrir a un injerto. Se prefieren injertos autólogos de vena yugular superficial, femoral interna o renal izquierda (ver Figura 2).

En ocasiones suele ser suficiente con resecar una porción lateral de la vena solo con clampaje lateral. Esto se realiza sobre todo si hay una afectación corta, reparando el defecto mediante una sutura longitudinal o colocación de un parche venoso, confeccionado a partir de la vena gonadal o de la vena mesentérica inferior.

Globalmente, la supervivencia media de los TNE pancreáticos sin metástasis, a los 5 años, es del 77 %. En los casos de resección venosa R0, la supervivencia es la misma ^{29,30}.

Figura 1

Enucleación de un insulinooma en la cabeza pancreática

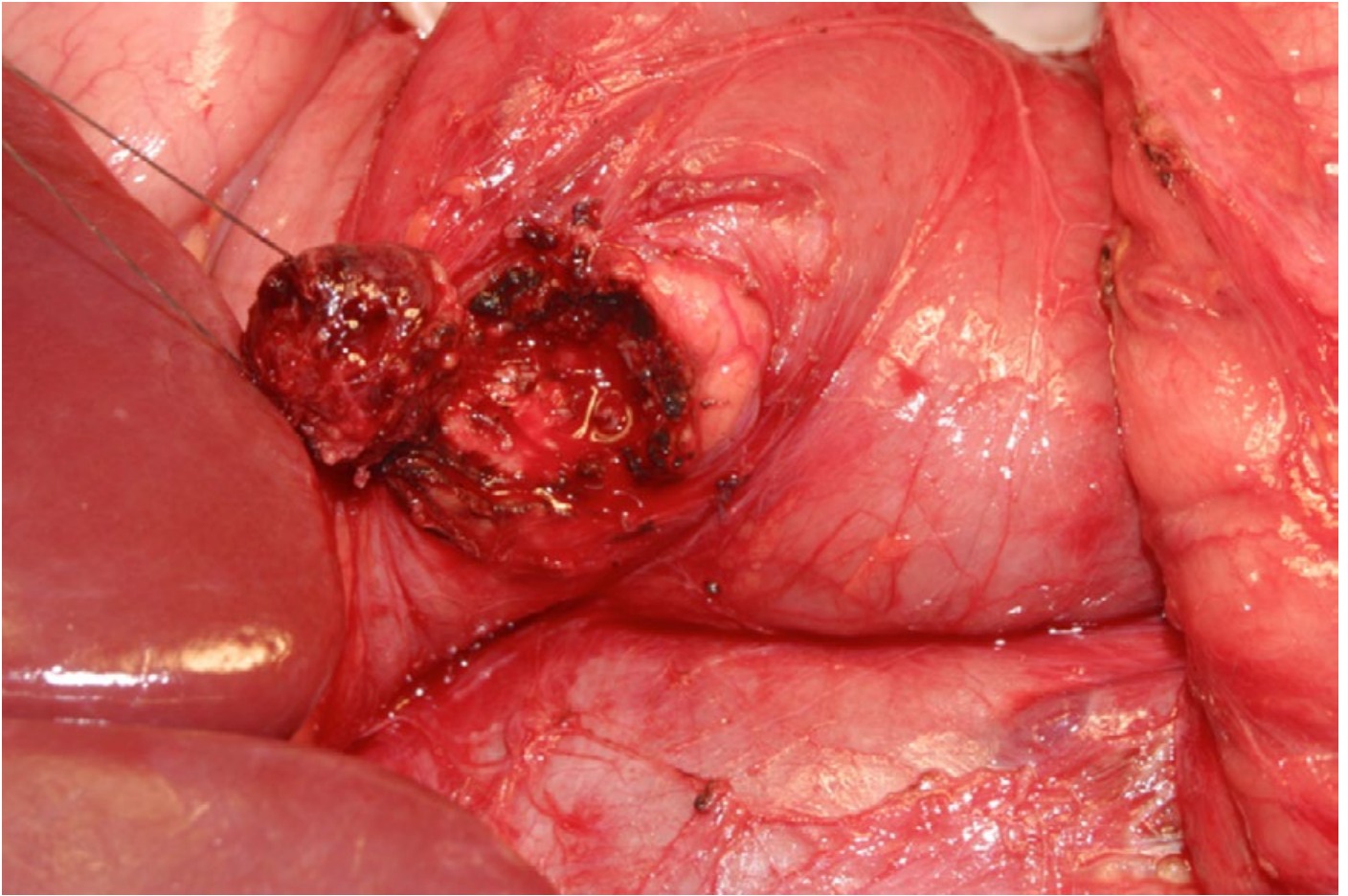


Figura 2

TNE de cabeza de páncreas con infiltración y trombosis de vena mesentérica superior

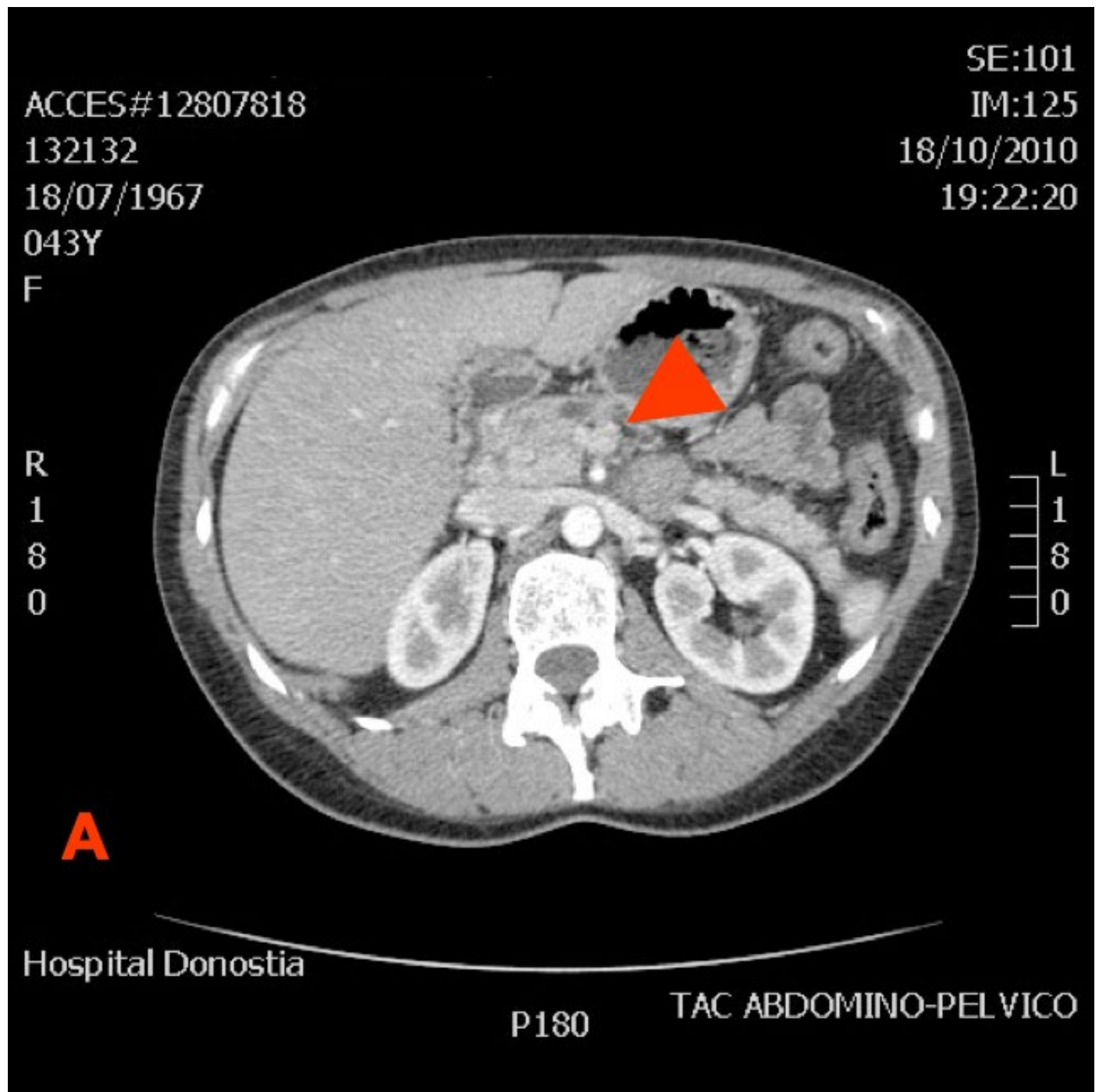
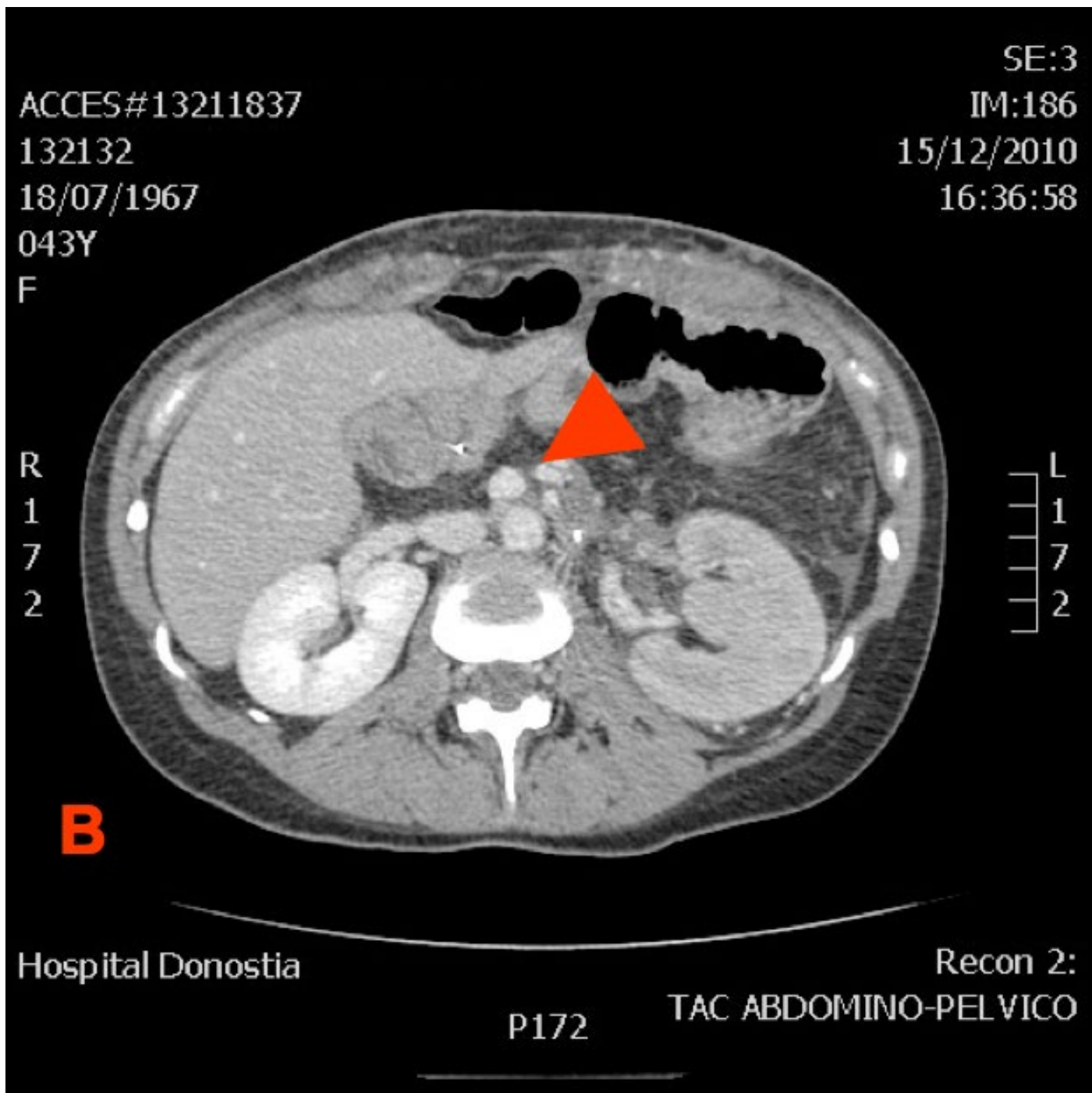


Figura 3

Imagen posquirúrgica tras duodenopancreatectomía cefálica y resección venosa. Nótese la ausencia de vena renal izquierda, utilizada para la reconstrucción vascular



Bibliografía

01. Varas MJ, Gornals JB, Pons C, *et al.* Usefulness of endoscopic ultrasonography for selecting carcinoid tumors as candidates to endoscopic resection. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 577-82.
02. Rusniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, *et al.* Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 158-64.
03. Spampatti MP, Massironi S, Rossi RE, *et al.* Unusually aggressive type 1 gastric carcinoid: a case report with a review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 589-93.
04. Ozao-Choy J, Burch K, Strauchen JH, *et al.* Laparoscopic antrectomy for the treatment of type 1 gastric carcinoid tumors. *J Surg Res* 2010; 162: 22-5.

05. Yantiss RK, Odze RD, Farraye FA, *et al.* Solitary versus multiple carcinoid tumors of the ileum: a clinical and pathologic review of 68 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 811-7.
06. Landerholm K, Zar N, Andersson RE, *et al.* Survival and prognostic factors in patients with small bowel carcinoid tumour. *Br J Surg* 2011; 98: 1617-24.
07. Pape UF, Perren A, Niederle B, *et al.* ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 135-56.
08. Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg* 2003; 90: 1317-22.
09. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, *et al.* Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 163-9.
10. Rosenberg JM, Welch JP. Carcinoid tumors of the colon. A study of 72 patients. *Am J Surg* 1985; 149: 775-9.
11. Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S, *et al.* Indications of endoscopic polypectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 285-91.
12. Kwaan MR, Goldberg JE, Bleday R. Rectal carcinoid tumors: review of results after endoscopic and surgical therapy. *Arch Surg* 2008; 143: 471-5.
13. Park CH, Cheon JH, Kim JO, *et al.* Criteria for decision making after endoscopic resection of well-differentiated rectal carcinoids with regard to potential lymphatic spread. *Endoscopy* 2011; 43: 790-5.
14. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004; 240: 117-22.
15. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97:934-59.
16. Norton JA, Jense RT. Current surgical management of Zollinger Ellison syndrome in patients without multiple endocrine neoplasia-type1. *Surg Oncol* 2003; 12: 145-51.
17. Milan SA, Yeo CS. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 46-55.
18. Clark OH, Benson AB 3rd, Berlin JD, *et al.* NCCN Neuroendocrine Tumors Panel Members. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 712-47.
19. Ruszniewski P, Terris B. Natural history and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: S20-S25.
20. Christein JD, Smoot RL, Farnell MB. Central Pancreatectomy. A Technique for the Resection of Pancreatic Neck Lesions. *Arch Surg* 2006; 141: 293-9.
21. Anlauf M, Wieben D, Perren A, *et al.* Persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia in 15 adults with diffuse neuroendocrine cell hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 524-33.
22. Hirshberg B, Libutti SK, Alexander HR, *et al.* Blind distal pancreatectomy for occult insulinoma, an inadvisable procedure. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 761-4.
23. Kianmanesh R, O'Toole D, Sauvanet A, *et al.* Traitement chirurgical des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques. *J Chir* 2005; 142: 132-49.
24. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, *et al.* Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases, or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? *Ann Surg* 2004; 239: 617-25.
25. Ellison EC, Sparks J. Zollinger-Ellison syndrome in the era of effective acid suppression: are we unknowingly growing tumors? *Am J Surg* 2003; 186: 245-8.
26. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, *et al.* Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394-424.
27. Fendrich V, Langer P, Waldmann J, *et al.* The management of sporadic and MEN-1-gastrinomas. *Br J Surg* 2007; 94: 1331-41.

28. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135: 1469-92.
29. Solorzano CC, Lee JE, Pisters PW, *et al.* Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas: survival results in a contemporary series of 163 patients. *Surgery* 2001; 130: 1078-85.
30. Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldelgirmen G, *et al.* En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg* 2008; 247: 300-9.

4.3

Papel de la cirugía en el tratamiento de las metástasis hepáticas: resección y trasplante hepático

Dra. Elena Martín Pérez y Dra. Inés Rubio Pérez

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizadas por un comportamiento biológico indolente, de lento crecimiento y una propensión a secretar diversos polipéptidos y neuroaminas que pueden producir diversos síndromes clínicos. Alrededor del 75 % de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, siendo el hígado el lugar más frecuente de metástasis¹⁻⁷. Debido a su baja frecuencia y a la naturaleza de la enfermedad, así como a la ausencia de estudios controlados y aleatorizados que permitan valorar la respuesta a los diferentes tratamientos, los algoritmos terapéuticos de las metástasis hepáticas (MHs) de los TNEs se basan en series retrospectivas con un número limitado de pacientes y en las guías y documentos de consenso publicadas⁸⁻¹⁰.

Actualmente, la resección quirúrgica constituye el tratamiento de elección de las MH de los TNE y se asocia con tasas de supervivencia a 5 años del 40-94 % en pacientes que han podido ser resecados^{1-6,11-24}. Desafortunadamente, más del 80 % de las MH son múltiples y difusas y la resección quirúrgica curativa es posible en solo 10-20 % de los casos^{5,6}. En estos casos y cuando las metástasis están limitadas al hígado, se pueden emplear otras terapias, solas o en combinación con cirugía, como la ablación por radiofrecuencia o por crioterapia, la quimioembolización y el trasplante hepático^{8,6,19}.

En los últimos años, el mejor conocimiento de los factores pronósticos en pacientes con metástasis ha permitido mejorar la selección del paciente, determinar las opciones de tratamiento más adecuadas e identificar aquellos con mayor probabilidad de fracaso. La estrategia terapéutica debe individualizarse en función de diversos factores como son la edad, la presencia de enfermedades asociadas, la histología del tumor primario, la presencia o no de síntomas, la cirugía previa del tumor primario y la extensión hepática y extrahepática de la enfermedad. Para lograr los mejores resultados se requiere de la colaboración estrecha de un equipo multidisciplinario de especialistas que permita combinar todas las terapias disponibles en centros de experiencia, con el fin de aumentar la supervivencia a largo plazo y lograr una buena paliación.

Metástasis hepáticas como factor pronóstico

En pacientes con TNE, la presencia de MH constituye el factor pronóstico más importante independientemente de la localización del tumor primario^{2-8,11}. En este grupo de pacientes, la diferenciación histológica y la actividad proliferativa del tumor primario, las características de las metástasis y la presencia de enfermedad extrahepática son los predictores más importantes de supervivencia^{1,3,7,16}.

- Diferenciación histológica: los TNE bien diferenciados G1 tienen un comportamiento más indolente y son buenos candidatos a cirugía de las MH, mientras que los carcinomas neuroendocrinos (CNE) pobremente diferenciados G3 poseen un comportamiento biológico agresivo con una mediana de supervivencia de 6-18 meses. Estos tumores no son candidatos a resección quirúrgica y deben recibir tratamiento sistémico con quimioterapia. Los esquemas basados en platino y etopósido son los más habitualmente empleados en este contexto.
- Características de las metástasis: el número, localización y extensión hepática de las metástasis y la posibilidad de resección quirúrgica son factores determinantes en el pronóstico⁸. Se ha sugerido que los pacientes con menos de diez MH presentan tasas de supervivencia a 5 años del 75 %, comparado con 36 % en pacientes con mayor número de metástasis. En pacientes con lesiones limitadas al hígado, Musunuru *et al.*³ mostraron una mejor supervivencia en los pacientes sometidos a resección quirúrgica (supervivencia a 3 años del 83 %)

comparado con los pacientes tratados con terapia médica o embolización (supervivencia a 3 años del 31 %) ($p=0,01$). Solo el tamaño de la MH más grande fue un factor significativo para predecir la supervivencia global.

- Presencia de enfermedad extrahepática: en una serie de 119 pacientes con MH de TNE, las tasas de supervivencia a 5 y 10 años fueron 100 % en pacientes con metástasis únicas, 84 % y 75 % con metástasis múltiples y 51 % y 29 % con extensión metastásica diseminada¹⁶.

Diagnóstico y estadificación

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con MH de TNE dependen del grado de actividad funcional del tumor primario y los efectos locales producidos por la masa tumoral. Los pacientes con tumores no funcionantes pueden permanecer asintomáticos o con síntomas inespecíficos durante largos períodos de tiempo, mientras que aquellos con TNE funcionantes suelen desarrollar síntomas incapacitantes derivados de la hipersecreción hormonal. Ocasionalmente, los pacientes con gran hepatomegalia metastásica pueden desarrollar insuficiencia hepática. El estudio diagnóstico comprende las siguientes investigaciones:

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO: el mínimo estudio bioquímico en MH de TNE incluye la determinación sérica de cromogranina A (CgA) útil en el diagnóstico, pronóstico y monitorización de la respuesta al tratamiento y del principal metabolito en orina de la serotonina, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) como marcador específico para valorar la funcionalidad, en casos de síndrome carcinoide. Otros marcadores no específicos como sinaptofisina, enolasa neuron-específica, polipéptido pancreático o calcitonina tienen menor relevancia clínica. En tumores funcionantes, y según el síndrome específico que produzcan, deben determinarse los valores de insulina, péptido C, gastrina, péptido intestinal vasoactivo o glucagón⁸. Puesto que en los CNE pobremente diferenciados no suelen existir síndromes hormonales, la determinación de CgA o 5-HIAA es de dudosa utilidad.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN POR IMAGEN: la tomografía computarizada (TC) helicoidal multifásica es la prueba inicial más común para la evaluación de las MH. En general, las metástasis están bien vascularizadas y se detectan mejor durante la fase arterial hepática de la administración de contraste. La sensibilidad y especificidad media y la tasa de detección de las MH de TNE es de 82 % (rango 78-100 %), 92 % (rango 83-100 %) y 81 % (rango 79-100 %), respectivamente. No obstante, las lesiones menores de 1 cm, que con frecuencia se manifiestan en forma de siembra peritoneal o serosa sobre la superficie hepática o en la pared intestinal, son difíciles de detectar.

Como alternativa a la TC, o si esta no es concluyente para MH, debe realizarse Resonancia Magnética (RM) con gadolinio o con nuevos contrastes específicos al hígado como gadoxetato dimeglumina (Gd-EOB-DTPA, Eovist), específico para los hepatocitos y SHU-555 (Resovist), específico del sistema reticuloendotelial. Las lesiones suelen mostrar intensidades de señal muy altas en imágenes ponderadas en T2 y realce heterogéneo intenso durante la fase arterial hepática tras gadolinio. La tasa de detección de MH oscila entre 80 y 95 %⁸.

La gammagrafía de receptores de somatostatina (OctreoScan®) con ¹¹¹In-DTPA-D-Phe-octreótido, además de permitir la localización del tumor primario y las metástasis, ofrece la posibilidad de seleccionar a los pacientes candidatos a terapia con análogos de somatostatina y radionúclidos²⁵. La imagen funcional con OctreoScan® se basa en la presencia de receptores de somatostatina, específicamente del receptor subtipo 2, que se expresa en el 80-90 % de los TNE²⁵. Nuevos radiofármacos como DOTA-Tyr3-Octreotide (DOTATOC) y DOTA-1-Nal3-octreotide (DOTANOC), con alta afinidad para los receptores de somatostatina subtipos 2 (DOTATOC) y 2, 3 y 5 (DOTANOC), han permitido aumentar la sensibilidad y especificidad de la técnica.

La realización de tomografía por emisión de positrones (PET) con ⁶⁸Ga-DOTATOC, DOTATATE (⁶⁸Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide) o ⁶⁸Ga-DOTANOC y la fusión de ⁶⁸Ga-DOTATOC PET con una prueba morfológica de imagen como la TC (⁶⁸Ga-DOTATOC PET/TC), proporcionan información adicional y mejoran la sensibilidad diagnóstica hasta en un 30 % de los casos. En pacientes con TNE negativos para ⁶⁸Ga-DOTATOC, o DOTANOC PET/TC o con niveles elevados de serotonina en plasma, se pueden emplear otros precursores de serotonina o catecolaminas como 6-18F-fluoro-L-dihidroxifenilalanina (¹⁸F-DOPA) y carbono-11(¹¹C) triptófano (¹¹C-5-triptófano), respectivamente, como radiotrazadores. Aunque estudios recientes indican un factor pronóstico de PET con 18F-FDG (18F-fluorodesoxi-D-glucosa) en TNE bien diferenciados (G2) (26), no se recomienda como método de imagen de rutina, aunque en situaciones especiales, como cuando se considera trasplante hepático, puede considerarse un FDG-PET/TC en TNE G2.

En los CNE pobremente diferenciados se recomiendan la TC o RM. La 18F-FDGPET es también una prueba útil dada la elevada actividad metabólica de estos tumores. Sin embargo, OctreoScan® no es de utilidad ya que, con frecuencia, estos tumores no muestran captación en dicha prueba.

DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO: según las guías ENETS⁸, antes de tomar decisiones terapéuticas se requiere siempre el examen histológico de las metástasis a menos que exista un diagnóstico histológico del tumor primario. Se debe realizar histología convencional e inmunohistoquímica para los marcadores neuroendocrinos generales (CgA y sinaptofisina) y determinación de la actividad proliferativa mediante el índice proliferativo Ki67 (MIB-1) y/o el índice mitótico⁸. La enolasa neuronal específica y otros marcadores como CgB, CD56 (NCAM), CD57, PGP9.5 y queratinas son inespecíficos y no se recomiendan de forma rutinaria. En TNE metastásicos sin primario conocido, el análisis de diversos marcadores como el factor-1 de transcripción tiroidea (TTF1) que sugiere carcinoma pulmonar o medular de tiroides, CDX2 intestinal, and PDX1 (duodeno o páncreas) y la expresión de ciertas hormonas como serotonina (íleon) o gastrina/somatostatina (duodeno o páncreas) son útiles para determinar el lugar primario del tumor⁸. El índice Ki-67 sirve para separar tumores bien diferenciados G1 ($\leq 2\%$) y G2 (3-20%) de CNE pobremente diferenciados G3 ($> 20\%$). Estos últimos presentan baja expresión a los clásicos marcadores neuroendocrinos granulares, como la CgA, aunque muestran una elevada expresión para marcadores vesiculares como la sinaptofisina, considerada como el marcador más fiable para identificar este tipo de tumores.

Cirugía en las MH de TNE

Como ya se ha comentado, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección de las MH de TNE, alcanzando una tasa de supervivencia de 40-94 % a los 5 años con baja mortalidad (menos del 5 %) y aceptable morbilidad (cerca del 30 %) ^{1-6,11-24} (ver Tabla 1). Los principales objetivos de la cirugía son lograr la mejoría o desaparición de los síntomas hormonales, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia ^{2,3,6,8,11,12}. Diversos autores han propuesto un tratamiento quirúrgico agresivo de las MH de TNE no solo en sintomáticos, sino también en pacientes asintomáticos con MH resecables ^{2,4,6,8,11,13}.

1. Resección hepática con intención curativa

1.1 Definición

La resección curativa se define como la resección completa del tumor primario y de las metástasis con márgenes negativos y ausencia de enfermedad residual microscópica en el examen patológico (resección R0). En pacientes con enfermedad hepática aislada, un creciente número de trabajos demuestran una mejor supervivencia en pacientes sometidos a resección completa ^{2,11-18}.

1.2 Indicaciones para la cirugía

El primer requisito para realizar cirugía en pacientes con MH de TNE es la presencia de lesiones bien diferenciadas (TNE G1/G2). Los requerimientos mínimos para realizar resección con «intención curativa» son ^{8-10,13,16}.

- D. Tumor primario completamente resecado (o resecable) con bajo riesgo.
- E. Posibilidad de resección completa (R0) de todas las MH sin comprometer la función hepática y con morbilidad aceptable y menos del 5 % de mortalidad.
- F. Enfermedad metastásica limitada al hígado: ausencia de metástasis extrahepáticas y de carcinomatosis peritoneal difusa.
- G. Ausencia de comorbilidades que contraindiquen la cirugía (paciente operable).
- H. Ausencia de insuficiencia cardíaca congestiva derecha o posibilidad de control prequirúrgico de la cardiopatía carcinoide previa a la intervención.

En general, no se recomienda la resección de metástasis en CNE G3, aunque puede considerarse en casos individuales con metástasis aisladas resecables⁸.

1.3 Resecabilidad de las MH de TNE

Puesto que las MH de TNE con frecuencia son múltiples y de gran tamaño, es importante definir el concepto de resecabilidad quirúrgica. En la actualidad, la resecabilidad ya no está determinada por el número, tamaño o la

localización de las lesiones hepáticas, sino que debe basarse en la estimación del volumen y la función del hígado remanente en el postoperatorio.

El principio fundamental del concepto de reseccabilidad radica en la capacidad técnica para realizar una resección hepática asegurando una función adecuada del remanente hepático postoperatorio (dos segmentos adyacentes) con un adecuado flujo vascular (arteria hepática y vena porta) y drenaje suprahepático y biliar, que impida el desarrollo de insuficiencia hepática postoperatoria. El factor más importante es la preservación de al menos un 20 % de la función hepática.

Las contraindicaciones absolutas a la resección son la afectación extensa del hígado de más de 6 segmentos y menos del 30 % de volumen hepático residual, tumores que invaden la confluencia biliar, invaden las tres venas suprahepáticas o la bifurcación portal y la insuficiencia hepática (cirrosis grado B-C de Child). Contraindicaciones relativas a la hepatectomía incluyen la presencia de comorbilidades médicas importantes, enfermedad hepática rápidamente progresiva y enfermedad extrahepática extensa o progresiva.

Afortunadamente, el patrón de crecimiento de las MH de TNE permite un abordaje quirúrgico agresivo, ya que las lesiones no producen invasión sino desplazamiento de los vasos intrahepáticos principales o conductos biliares. En caso de patrón miliar de metástasis con tumores dominantes y debido al lento crecimiento de los tumores, puede considerarse la resección de los tumores dominantes con propósito de alivio de síntomas².

1.4 Patrón de distribución de las metástasis hepáticas

El patrón de distribución de las MH es un importante determinante del pronóstico^{12,14}. Se han identificado tres patrones diferentes basados en la localización y extensión metastásica que pueden dirigir la elección de la terapia¹⁶:

Tipo I: enfermedad metastásica limitada, en la que las metástasis están confinadas a un lóbulo hepático o limitadas a dos segmentos adyacentes. Este patrón se ve en el 20-25 % de los casos y las metástasis son reseccables mediante una resección anatómica estándar.

Tipo II: lesión dominante con metástasis bilobares, donde existe una lesión dominante y satélites menores contralateralmente. Aparece en el 10-15 % de los casos y las metástasis pueden ser potencialmente reseccables mediante cirugía combinada con terapia ablativa en el lóbulo contralateral.

Tipo III: MHs difusas, multifocales, con ausencia de parénquima hepático normal. Son las más frecuentes (60-70 %) y claramente irreseccables, por lo que no está indicada la cirugía y una opción de tratamiento sería el trasplante hepático^{8,16}.

1.5 Técnica quirúrgica

El tipo de resección quirúrgica debe individualizarse para cada paciente según el número y localización de las metástasis, la complejidad de la resección hepática y la estimación del volumen del futuro remanente hepático (FRH)⁸. El éxito de la cirugía depende tanto de la técnica quirúrgica empleada como de la experiencia del cirujano hepatobiliar. El abordaje quirúrgico dependerá del patrón de distribución de las metástasis comentado previamente¹⁶:

Patrón simple tipo I: metástasis limitadas a un lóbulo hepático o a dos segmentos adyacentes. La técnica de resección hepática requiere un perfecto conocimiento de la anatomía quirúrgica del hígado y del empleo de la ecografía intraoperatoria para valorar la extensión de la enfermedad y detectar pequeñas lesiones no descubiertas en el estudio preoperatorio. Los procedimientos quirúrgicos pueden incluir resecciones anatómicas (segmentectomía, multisegmentectomía, lobectomía, hepatectomías) y no anatómicas o atípicas (definidas como la resección de la MH sin seguir los planos anatómicos y donde se incluye la lesión junto con una porción de tejido hepático circundante microscópicamente normal).

Patrón complejo tipo II: MHs bilobares. En pacientes con MH múltiples y bilobares, la necesidad de realizar hepatectomías extendidas con la eliminación de más de cuatro segmentos adyacentes puede provocar insuficiencia hepática postoperatoria al dejar un remanente hepático funcional insuficiente. Para decidir si la cirugía es factible es necesaria la estimación precisa de la reserva funcional hepática del FRH mediante técnicas como la tasa de retención de plasma del verde de indocianina a 15 min (ICG15) y la estimación del volumen del FRH mediante TC volumétrica²⁷. En pacientes con hígado normal, se puede extirpar el 65-70 % del volumen hepático total. En casos

de reserva hepática insuficiente, cuando se estima que el volumen del FRH va a ser menor del 20 %, la embolización de la vena porta (EVP) permite mejorar la función del FRH antes de la resección hepática mayor²⁸. Diversos estudios han mostrado un aumento de alrededor del 10 % al 15 % en el tamaño del hígado remanente después de la EVP.

En este grupo de pacientes se han propuesto dos abordajes: a) hepatectomía en dos etapas, y b) terapias de ablación combinadas con la resección.

Hepatectomía en dos etapas con o sin EVP. En presencia de metástasis múltiples bilobares, la hepatectomía en dos etapas persigue conseguir una resección R0, dejando una FRH adecuado después de la cirugía. Su empleo ha permitido que un mayor número de pacientes sea considerado para resección potencialmente curativa, logrando supervivencias a largo plazo similares a las observadas en pacientes con MH inicialmente reseccables^{4,8}.

En la primera fase se realizan resecciones no anatómicas limitadas para eliminar metástasis en el hígado izquierdo (segmentos 1-4), preservando la mayor cantidad de parénquima posible del FRH. En el mismo acto operatorio se realiza la ligadura de la vena porta derecha, o bien se puede realizar la EVP percutánea de forma postoperatoria con el fin de inducir el crecimiento del lóbulo hepático derecho¹⁰. La morbilidad de la primera fase de la intervención es baja, ya que la extensión de la resección hepática es menor. Después de unas 4-8 semanas, cuando se ha producido suficiente hipertrofia parenquimatosa del hígado izquierdo para reducir el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria^{4,8}, la segunda etapa consiste en una hepatectomía derecha o extendida en ausencia de progresión tumoral significativa. Con este abordaje, Kianmanesh *et al.*⁴, en pacientes seleccionados con MH sincrónicas bilobares de TNE digestivos consiguen la resección completa sin mortalidad, baja morbilidad y tasas de supervivencia global y libre de enfermedad a 5 y 8 años del 94 % y 79 %, y 50 % y 26 %, respectivamente.

Resección combinada con técnicas de ablación local. La resección quirúrgica de la MH dominante, combinada con terapia ablativa simultánea de las metástasis irresecables o de difícil acceso en el FRH, es un método alternativo más sencillo que la hepatectomía en dos etapas para los pacientes con MH bilobares, en las que la resección completa no puede realizarse con cirugía solo⁸. El objetivo principal es preservar un adecuado remanente hepático mediante el empleo de ablación local en lugar de resección en el remanente y generalmente puede realizarse en una sola etapa a pesar de la presencia de lesiones múltiples bilaterales.

Aunque existen diferentes técnicas de ablación local, como la crioterapia, la termoterapia inducida por láser o microondas, la ablación con radiofrecuencia (RF), es la terapia ablativa local más empleada en la mayoría de los centros^{12,29}. Elias *et al.*²⁹ han observado una tasa de supervivencia a 3 años del 84 %, realizando un abordaje en una etapa combinando hepatectomía en las metástasis grandes y múltiples ablaciones con RF para las metástasis restantes menores de 2,5 cm. Se resecaron una media de 15 ± 9 MHs de TNE por paciente y se aplicó RF a una media de 12 ± 8 lesiones por paciente. Aunque es un procedimiento de bajo riesgo, los resultados han sido menos favorables comparados con la resección en dos etapas y la tasa de recurrencia limita su efectividad como terapia única, ya que se ha demostrado enfermedad progresiva hepática en el 80 % de los pacientes con MH de TNE tratados con RF^{12,29}.

Cirugía hepática citorreductora o de debulking

La cirugía hepática citorreductora, también denominada de *debulking*, se define como la resección de al menos el 90 % de la masa tumoral, y se refiere a la resección incompleta de las metástasis (R2), con el fin de conseguir la mayor reducción posible de la masa tumoral en el contexto de la persistencia de metástasis^{8,30}. Los objetivos de la cirugía de *debulking* son controlar los síntomas de la hipersecreción tumoral, retrasar la progresión tumoral, prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida a largo plazo. Está indicada especialmente en tumores funcionantes para reducir los síntomas hormonales graves o los síntomas producidos a nivel local por el tumor, reduciendo así el área «target» para otras terapias no quirúrgicas³. Aunque sus indicaciones son limitadas, Frilling *et al.*¹⁶ consideran la citorreducción cuando no existe evidencia de enfermedad extrahepática irresecable y menos del 70 % del hígado está afectado por el tumor.

Ya que no existen estudios clínicos prospectivos que comparen la cirugía citorreductora con otros tratamientos paliativos³⁰, los beneficios e indicaciones de la misma se restringen a series de casos, por lo que la interpretación de los resultados puede estar claramente afectada por factores de selección de los pacientes. Tampoco está claro el porcentaje de masa tumoral que debe reseccarse para conseguir un beneficio en cuanto al control del síndrome

hormonal y en la mejora de los resultados. En términos generales, se cree que un *debulking* menor del 90 % raramente consigue el alivio sintomático y los beneficios de supervivencia logrados por resecciones más agresivas. No obstante, podría considerarse un menor porcentaje de resección en TNE funcionantes refractarios junto al empleo de técnicas locorreregionales que permitan controlar mejor el síndrome funcional⁸.

1. Resultados de la cirugía en las MH de TNE

1.1 Supervivencia

No existen estudios randomizados que comparen la resección hepática frente a otros tratamientos en pacientes con MH reseccables³¹ y la mayoría de los estudios existentes comprenden una población heterogénea de pacientes con TNE con diferentes criterios de selección para cirugía hepática^{1-6,11-24}. No obstante, en las series publicadas, la resección completa de las MH de TNE consigue tasas de supervivencia a 5 y 10 años del 61-94 % y 35-51 % tras resección, respectivamente^{1-6,8,11-24}, significativamente mejor que los pacientes con enfermedad hepática irreseccable (ver Tabla 1). Por el contrario, la tasa de supervivencia en controles históricos en los que no se resecaron las MH es solo del 20-40 %^{2,5,6}. También se ha observado beneficio en la supervivencia de la cirugía citorreductora tanto en TNE funcionantes como no funcionantes comparado con los controles no resecados^{5,6,30}.

Sarmiento *et al.*² publicaron una tasa de supervivencia a 5 años del 61 % en 170 pacientes con MH tras resección curativa en 44 %, y *debulking* mayor del 90 % de la masa tumoral en 56 %. Chen *et al.*¹¹ consiguieron un claro beneficio de la cirugía hepática en 15 pacientes con MH de TNE sometidos a resección hepática (supervivencia a 5 años del 73 %), comparado con 23 pacientes no resecados (supervivencia a 5 años del 29 %). En el estudio de Touzios *et al.*⁵, la supervivencia mediana y a 5 años fueron 96 meses y 72 % en pacientes sometidos a resección hepática y/o RF comparado con solo 20 meses y 25 % para los tratados de forma no quirúrgica. Osborne *et al.*¹⁴ compararon la cirugía hepática (resección curativa 60 %, citorreducción paliativa 40 %) frente a embolización transarterial (ETA) en 120 pacientes, con una supervivencia media global de 43±26 meses frente a 24±16 meses; Chamberlain *et al.*⁶ observaron tasas de supervivencia a 5 años del 76 % en pacientes tratados con cirugía, frente a 50 % en pacientes tratados con quimioembolización transarterial (QETA) y, finalmente, Musunuru *et al.*³ encontraron que la supervivencia global a 3 años fue 83 % en 13 pacientes sometidos a cirugía, frente a 31 % en 35 pacientes tratados médicamente o por embolización.

1.2 Control de síntomas

La reducción de la masa tumoral mediante *debulking* quirúrgico agresivo consigue mejora sintomática (reducción en la frecuencia o intensidad de los síntomas carcinoides con disminución en los niveles de 5-HIAA en orina) en el 64 %-100 % de los pacientes con TNE funcionantes con una duración mediana entre 16 a 45 meses^{2,6,11,12,14}, por lo que la cirugía estaría justificada solo para la paliación de síntomas. Sarmiento *et al.*² confirmaron una resolución parcial o completa de los síntomas en el 96 % de sus pacientes tras resección hepática, que además permitió una reducción de la terapia farmacológica. Chambers *et al.*²¹ observaron una mejora subjetiva de los síntomas en el 86 % de los pacientes sometidos a cirugía citorreductora por MH, comparados con el 64 % de los pacientes tratados con terapia médica solamente.

1.3 Recurrencia

Uno de los aspectos más importantes de la cirugía de las MH de TNE es la alta tasa de recurrencia observada aún después de resecciones completas (R0). Los resultados de los estudios disponibles muestran una tasa de recurrencia a los 5 años entre el 6 % al 94 %^{2,3,12,13,17,18} después de cirugía potencialmente curativa. Algunos autores han observado que tras un intento de cirugía agresiva de las MH, la resección fue curativa (R0) en solo el 53 % de pacientes altamente seleccionados y la tasa de recurrencia hepática del 75 % a 10 años¹³. Esta discrepancia entre un intento de cirugía hepática agresiva y los resultados histopatológicos indican que en la mayoría de los casos el tratamiento no es curativo debido, probablemente, a que existe enfermedad residual microscópica hepática y/o extrahepática oculta no detectada por las pruebas de imagen preoperatorias. Por ello, la recurrencia de la enfermedad no sería el término más adecuado cuando se detecta enfermedad tras la resección hepática, sino que sería mejor referirse a progresión de la enfermedad, incluso en el marco de una resección completa previa.

Estrategias para convertir metástasis inicialmente no resecables en resecables: downstaging

En pacientes seleccionados con enfermedad hepática bilobar extensa no resecable se han propuesto diferentes tratamientos que, empleados de forma preoperatoria, pueden permitir convertir MH irresecables en enfermedad quirúrgicamente resecable, aumentando así el número de pacientes candidatos a cirugía. Ya que la respuesta de las MH a estas terapias puede ser significativa, los pacientes deberían ser reevaluados para un posible tratamiento quirúrgico³²⁻³⁶.

1. Downstaging con quimioterapia

En pacientes con TNE localmente avanzados o metastásicos, la combinación de diversos agentes quimioterápicos (como estreptozocina, 5-fluorouracilo y adriamicina) empleados de forma paliativa se ha asociado con tasas de respuesta del 39-69 %². Debido a esta alta tasa de respuesta, se ha sugerido un papel potencial de la terapia neoadyuvante sistémica para reducir el tamaño de las MH con el fin de convertir pacientes previamente irresecables en candidatos quirúrgicos. Strosberg *et al.*³² observaron una tasa de respuesta del 71 % en TNE pancreáticos metastásicos con una combinación de capecitabina y temozolomida. Los pacientes con respuesta significativa a la quimioterapia fueron considerados para cirugía, pudiendo realizar resección quirúrgica completa de su enfermedad.

Aunque se considera que la cirugía agresiva debe realizarse en TNE bien diferenciados, autores como Sørbye *et al.*³³ han publicado recientemente el caso de un paciente con CNE pobremente diferenciado que respondió a etoposido y cisplatino neoadyuvante y fue sometido a resección quirúrgica completa del tumor primario y de las MH, con supervivencia a los 5 años de la intervención. Estos autores sugieren que los TNE avanzados pobremente diferenciados que responden a la quimioterapia también deberían ser valorados para tratamiento quirúrgico.

2. Embolización transarterial (ETA) y quimioembolización transarterial (QETA)

En tumores irresecables, la embolización transarterial (ETA) y la quimioembolización transarterial (QETA) han mostrado una tasa de respuesta objetiva del 20-80 % con regresión radiológica del tumor, mejoría sintomática en el 55-100 % de los pacientes y una duración media de la respuesta de entre 6 a 42 meses⁸. Aunque los datos son escasos, se ha sugerido la posibilidad de resección hepática tras citorreducción del tumor con estas técnicas^{6,34}. Estaría indicada en MH múltiples bilobares irresecables, siempre que su enfermedad se limite principalmente al hígado, la vena portal esté permeable y no hayan sido sometidos a duodenopancreatectomía cefálica⁸.

3. Radioterapia interna selectiva (RIS)

La radioembolización con radioesferas marcadas con ⁹⁰Ytrio (RIS) en MH no resecables de TNE presenta tasas de respuesta del 50-60 %, por lo que varios estudios recientes han informado que la RIS puede reducir el tamaño de las lesiones y permitir la resección quirúrgica. Whitney *et al.*³⁵ evaluaron 44 pacientes con neoplasias hepáticas no resecables de distintos tumores (9 carcinoides). 4 pacientes tratados con RIS fueron sometidos a resección quirúrgica y ninguno de ellos mostró evidencia de recurrencia, con una mediana de supervivencia de 2 años. La presencia de tumor bien diferenciado, bajo volumen tumoral hepático, género femenino y ausencia de enfermedad extrahepática fueron variables pronósticas que influyeron en la respuesta al tratamiento con radioembolización con RIS y puede predecir aquellos pacientes susceptibles de resección quirúrgica que más se benefician del tratamiento.

4. Terapia con radionúclidos

En el momento actual, solo se han publicado casos aislados o pequeñas series que describen el tratamiento neoadyuvante con radionúclidos para la reducción de MH bilobares irresecables de TNE antes de cirugía hepática. Un estudio reciente describe el empleo neoadyuvante de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE en 29 pacientes con TNE pancreáticos no funcionantes localmente avanzados y con menos de 3 MHs. La cirugía fue posible en el 31 % de los casos con una supervivencia mediana libre de progresión de 69 meses. La cirugía tras ¹⁷⁷Lu-DOTATATE se asoció con un menor riesgo de progresión en el análisis univariable ($p=0,02$), por lo que los autores concluyen que el tratamiento neoadyuvante con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE es una opción válida en pacientes con TNE pancreáticos inicialmente irresecables³⁶.

Trasplante hepático (TH)

Debido al lento crecimiento y su tendencia a producir metástasis solo en el hígado, los TNE constituyen una de las pocas indicaciones de TH en enfermedad metastásica^{19,23,37-50}. Aunque la indicación principal de TH en pacientes con TNE son los síntomas hormonales que comprometen la vida refractarios a tratamiento médico o quirúrgico, los pacientes con tumores no funcionantes y MH difusas irresecables pueden ser ocasionalmente candidatos a

trasplante⁸. La tasa de supervivencia a 5 años y supervivencia libre de enfermedad tras TH para TNE oscila en las diferentes series entre 14-90 % y 77 %, respectivamente^{19,23,37-50} (ver Tabla 2). Estas cifras tan discrepantes reflejan la heterogeneidad de las series, la información limitada a menos de 200 casos en todo el mundo y la baja calidad estadística de los estudios publicados^{37,48}.

Para considerar el TH, deben tenerse en cuenta los siguientes criterios.

- A. TNE bien diferenciado (G1, G2). Aunque los pacientes con TNE G1 parecen ser los mejores candidatos a trasplante⁴³, no existe un claro valor de corte de Ki67 para recomendar TH. Basado en los resultados del estudio francés multicéntrico y en opinión de expertos, probablemente no debería excederse un valor de corte de Ki67 del 10 %^{8,19,48}.
- B. Tumor primario extirpado previo al trasplante.
- C. Ausencia de enfermedad extrahepática.
- D. Edad menor de 50 años.

Además, se requieren al menos 6 meses de observación para descartar una conducta agresiva del tumor primario o enfermedad extrahepática microscópica antes del trasplante⁸.

Varios estudios han intentado establecer factores pronósticos que influyan en la toma de decisiones. Rosenau *et al.*⁴⁰ investigaron la expresión de Ki-67 y E-cadherina en los hígados explantados, observando que la presencia de Ki67 mayor o igual de 5 % o la expresión aberrante de E-cadherina se correlacionaron con una disminución significativa de la supervivencia a 7 años (0 % vs. 100 %, respectivamente)⁴⁰, aunque estos resultados no se han podido reproducir en estudios prospectivos⁴⁴. Mazzaferro *et al.*¹⁹ propusieron unos criterios específicos para la selección de candidatos a TH en MH de TNE (criterios de Milán): a) TNE bien diferenciado (funcionante o no funcionante de bajo grado), b) tumor primario resecado con intención curativa drenado por el sistema porta, c) afectación metastásica hepática ≤ 50 %, d) buena respuesta o enfermedad estable durante un mínimo de 6 meses previo al trasplante, y e) edad ≤ 50 años. Aplicando estos criterios, consiguieron una supervivencia global del 90 % y una supervivencia libre de recurrencia del 77 % a los 5 años. No obstante, estos resultados han sido criticados ya que hasta el 90 % de los pacientes tratados en el estudio podrían no haber requerido trasplante⁴⁸.

Otros factores de mal pronóstico serían la presencia de hepatomegalia, los tumores primarios del páncreas comparados con los tumores de intestino delgado⁴⁸, la afectación de más del 50 % del volumen hepático por el tumor, la cardiopatía carcinoide, la edad ≥ 55 años y la realización de una intervención Whipple simultánea en el momento del trasplante que conlleva una alta mortalidad operatoria y supervivencia a los 5 años de solo el 31 %^{37,45,48,50}. Cuando se combina el TH con una resección pancreática o intestinal extensa, el riesgo de mortalidad es especialmente elevado, además de que no existe un tiempo de espera suficiente para determinar la conducta biológica del tumor primario.

Finalmente, la mayoría de los pacientes sometidos a TH desarrollarán recurrencia de la enfermedad y solo un porcentaje muy pequeño permanecerán libres de enfermedad a los 5 años⁴². Esto hace pensar que el TH raramente puede considerarse como una terapia curativa. Además, la morbimortalidad asociada al procedimiento, la falta de experiencia y la limitada disponibilidad de órganos donantes han constituido una barrera para el empleo de esta terapia de forma generalizada⁸. No obstante, aunque el trasplante se ha establecido como una terapia de rescate en pacientes con enfermedad avanzada, la disponibilidad en años recientes de una información pronóstica más segura, ha llevado a replantear dicho abordaje como una estrategia potencialmente curativa en pacientes altamente seleccionados con enfermedad más temprana¹⁹. En la Figura 1 se muestra el algoritmo de decisión terapéutica en pacientes con MH de TNE.

Papel de la colecistectomía profiláctica

En pacientes sometidos a cirugía, se ha recomendado colecistectomía profiláctica por las siguientes razones: a) los análogos de somatostatina pueden estimular la producción de litiasis biliar hasta en el 50 % de los casos, b) la quimioembolización presenta un alto riesgo de colecistitis, c) en caso de MH no resecables, la ligadura o embolización de la arteria hepática para controlar los síntomas puede producir necrosis de la vesícula biliar, y d) la baja morbilidad de colecistectomía como procedimiento adicional. Sin embargo, en las recientes guías nórdicas del 2010¹⁰, no se recomienda la colecistectomía profiláctica de forma rutinaria porque la litiasis biliar inducida por somatostatina es habitualmente asintomática, las técnicas de embolización hepática han mejorado significativamente y el riesgo

de las complicaciones de la colecistectomía puede ser de hasta el 3 %. Además, ya que la litiasis biliar se observa en la actualidad de forma menos frecuente con la terapia con análogos de somatostatina que la esperada previamente, también las guías ENETS⁸ consideran que no es necesario realizar colecistectomía de forma sistemática durante la intervención.

Manejo perioperatorio

Durante la cirugía de las MH de tumores carcinoides gastrointestinales (especialmente del intestino medio), la anestesia, la manipulación del tumor o la ablación por RF, pueden inducir la liberación de grandes cantidades de péptidos y otras sustancias vasoactivas y provocar síndrome carcinoide, e incluso una crisis carcinoide mortal con inestabilidad cardiovascular, manifestada por hipotensión y shock. Los pacientes con niveles muy elevados de serotonina o sus metabolitos, una gran masa tumoral o con valvulopatía asociada, tienen mayor riesgo de crisis carcinoide, por lo que es indispensable un correcto manejo perioperatorio para prevenir tal complicación.

El principal objetivo anestésico es evitar fármacos o situaciones que puedan desencadenar una crisis carcinoide, como son una analgesia insuficiente, hipercapnia, hipotermia, hipotensión o medicamentos liberadores de histamina. Los fármacos que deben evitarse incluyen agonistas opiáceos, específicamente meperidina y morfina, relajantes neuromusculares liberadores de histamina (tiopental, atracurio, succinilcolina) y catecolaminas. El estrés emocional preoperatorio es un factor importante en el desarrollo de crisis carcinoides, por lo que se recomienda premedicación con un ansiolítico, como las benzodiazepinas, con el fin de reducir la liberación de catecolaminas⁵¹. La inducción anestésica debe realizarse con etomidato, la relajación muscular con rocuronio o vecuronio y la analgesia con opioides sintéticos de acción corta como fentanilo o sufentanilo.

Para prevenir la liberación de hormonas y evitar la inestabilidad hemodinámica secundaria a la manipulación del tumor durante la operación, los pacientes deben ser tratados preoperatoriamente con análogos de somatostatina en dosis de 300 a 500 µg subcutánea una hora antes de la cirugía y 50-100 µg/hr de forma intravenosa antes de la inducción de la anestesia y hasta al menos cuatro horas en el postoperatorio^{8,18,47,51}. El tratamiento preoperatorio con octreotido no debe pararse de forma brusca, sino que debe continuar y disminuirse lentamente durante la primera semana postoperatoria.

La cardiopatía carcinoide se observa en el 20-70 % de los pacientes con TNE metastásicos⁵¹ y las complicaciones aumentan de forma considerable en pacientes sometidos a operaciones abdominales. En los pacientes con síndrome carcinoide candidatos a cirugía, debe realizarse ecocardiografía transesofágica para excluir insuficiencia cardíaca derecha⁵¹. Puede ser necesario el reemplazo de la válvula tricúspide con válvulas biológicas antes de la resección hepática para reducir el riesgo de hemorragia masiva intraoperatoria secundaria a hipertensión venosa intrahepática por insuficiencia cardíaca congestiva derecha^{8,51}. Si es necesario realizar cirugía cardíaca, esta debe hacerse 3 meses antes de la cirugía hepática, debido a la necesidad de tratamiento anticoagulante tras reemplazo valvular y para evitar la comorbilidad cardiovascular durante la cirugía abdominal⁸.

Conclusiones

En pacientes con TNE, la presencia de MH constituye el factor pronóstico más importante de supervivencia. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección pero pocas veces puede realizarse, ya que alrededor del 90 % de las metástasis son multifocales y bilaterales. Un abordaje quirúrgico agresivo complementado con diversas terapias dirigidas al hígado permite conseguir supervivencias prolongadas, obtener una buena paliación de los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Para lograr los mejores resultados se requiere de la colaboración estrecha de un equipo multidisciplinario de especialistas, que incluye oncólogos, endocrinólogos, gastroenterólogos, patólogos y cirujanos que, dentro del marco de estudios prospectivos y randomizados con seguimiento a largo plazo, permitan identificar el grupo de pacientes con MH de TNE que obtendrán un mayor beneficio de la cirugía.

Tabla 1

Resultados de la resección hepática de las metástasis hepáticas de los tumores neuroendocrino

Autor, año	Pacientes (n) Total Resecados	Extensión de la resección (%) Curativa (R0) Paliativa	Mortalidad operatoria (%)	Morbilidad operatoria (%)	Control síntomas (%)	Supervivencia a 5 años	
						SG tras resección	Tras resección curativa
Que ¹¹ , 1995	74 74	38 62	2,7	24	90	73 % (4 a.) 73 %	
Dousset ²⁰ , 1996	36 17	71 29	5,9	23,5	88	46 % 62 %	
Ahlman ²² , 1996	64 64	22 78	0	ND	100	70 %	
Chamberlain ⁶ , 2000	85 34	44 56	6	ND	100	76 % ND	
Nave ¹² , 2001	31 31	32 68	0	13	ND	47 % 86 %	
Sarmiento ² , 2003	170 170	44 56	1,2	4,1	96	61 % ND 35 % (10 a.) 24 % SLE	
Elias ¹³ , 2003	112 47	53 47	5	45	ND	71 % 74 . 35 % (10 a.) 66 % SLE	
Touzios ⁵ , 2005	60 30	60 40	5,4	42	95	72 % ND	
Musunuru ³ , 2006	48 13	69 31	ND	ND	100	60 % ND	
Osborne ¹⁴ , 2006	120 61	62 28	0	3,2	91	80 % (curativa) 60 % (paliativa)	
Mazzaferro ¹⁹ , 2007	36 36	100 -	0	ND	ND	85 % 85 % 59 % (10 a.) 34 % SLE	
Hibi ¹⁵ , 2007	21 21	100 -	0	19	100	41 %	
Landry ²⁴ , 2008	54 23	30 70	0	26	ND	75 % ND	
Chambers ²¹ , 2008	66 30	ND ND	0	22	86	74 %	
Kianmanesh ⁴ , 2008	23 19	100 -	0	21	ND	94 % 94 % 79 % (8 a.) 50 % SLE	
Ahmed ¹ , 2009	360 50	ND ND	0	ND	ND	74,3 %	
Frilling ¹⁶ , 2009	119 27	85 15	0	16	ND	94 % 100 % 85 % (10 a.) 96 % SLE	
Scigliano ¹⁷ , 2009	41 41	100 -	0	17	ND	79 % 3 % SLE	
Mayo ¹⁸ , 2010	339 329	ND ND	1	ND	ND	74 % 5,9 % SLE 51 % (10 a.)	
Saxena ⁷ , 2011	86 74	65 35	1,3	ND	NA	63 % 21 % SLE	

ND: no disponible; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

Tabla 2

Resultados del trasplante hepático en las metástasis hepáticas de los tumores neuroendocrinos

Autor	Año	N	Supervivencia 1 año (%)	Supervivencia 5 años (%)	SLE 5 años (%)
Lehnert ³⁷	1998	103	68	47	24
Pascher ²³	2000	4	100	50	ND
Ringe ³⁸	2001	5	74	ND	31 (3 a.)
Coppa ³⁹	2001	9	100	70	53

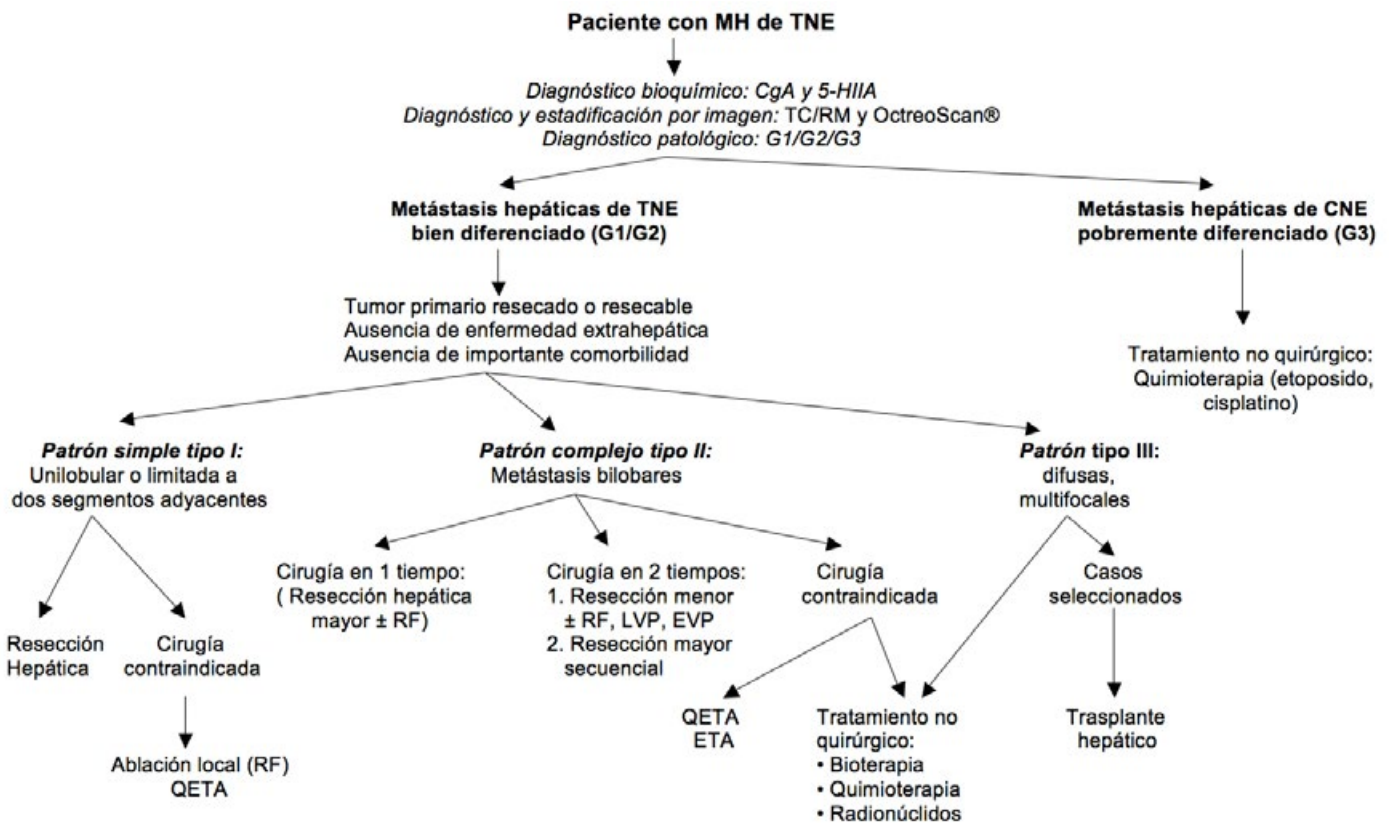
Autor	Año	N	Supervivencia 1 año (%)	Supervivencia 5 años (%)	SLE 5 años (%)
Rosenau ⁴⁰	2002	19	89	80	8
Amarapurkar ⁴¹	2003	14	64	14	12
Florman ⁴²	2004	11	73	36	9
Ahlman ⁴³	2004	12	100	ND	50 (30 m.)
Van Vilsteren ⁴⁴	2006	19	88	ND	77 (1 a.)
Frilling ⁴⁵	2006	15	78	67	48
Olausson ⁴⁶	2007	10	95	90	53
Mazzafarro ¹⁹	2007	24	ND	90	77
Marin ⁴⁷	2007	10	86	ND	38 (3 a.)
Le Treut <i>et al.</i> ⁴⁸	2008	85	72	47	20
Bonaccorsi-Riani ⁴⁹	2008	3	88	66	20
Máthé ⁵⁰	2011	89	71	44	47

ND: no disponible; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

Figura 1

Algoritmo terapéutico de metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos

MHs: metástasis hepáticas; TNE: tumor neuroendocrino; CgA: cromogranina A; 5-HIAA: 5-hidroxiindolacético; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; CNE: carcinoma neuroendocrino; RF: radiofrecuencia; QETA: quimioembolización transarterial; LVP: ligadura de la vena porta; EVP: embolización de la vena porta; ETA: embolización transarterial



Bibliografía

01. Ahmed A, Turner G, King B, *et al.* Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 885-94.

02. 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: 29-37.
03. Musunuru S, Chen H, Rajpal S, *et al.* Metastatic neuroendocrine hepatic tumors: resection improves survival. *Arch Surg* 2006; 141: 1000-5.
04. Kianmanesh R, Sauvanet A, Hentic O, *et al.* Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: a safe approach for radical resection. *Ann Surg* 2008; 247: 659-65.
05. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, *et al.* Neuroendocrine hepatic metastases. Does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005; 241: 776-85.
06. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, *et al.* Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 2000; 190: 432-45.
07. Saxena A, Chua TC, Sarkar A, *et al.* Progression and survival results after radical hepatic metastasectomy of indolent advanced neuroendocrine neoplasms (NENs) supports an aggressive surgical approach. *Surgery* 2011; 149: 209-20.
08. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, *et al.* ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 157-76.
09. Clark OH, Benson AB, Berlin JD, *et al.* NCCN Neuroendocrine Tumors Panel Members. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 712-47.
10. Janson ET, Sorbye H, Welin S, *et al.* Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncol* 2010; 49: 740-56.
11. Que F, Nagorney D, Batts K, *et al.* Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg* 1995; 169: 36-43.
12. Nave H, Mössinger E, Feist H, *et al.* Surgery as primary treatment in patients with liver metastases from carcinoid tumors: a retrospective, unicentric study over 13 years. *Surgery* 2001; 129: 170-5.
13. Elias E, Lasser P, Ducreux M, *et al.* Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: a 15-year single center prospective study. *Surgery* 2003; 133: 375-82.
14. Osborne DA, Zervos EE, Strosberg J, *et al.* Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 572-81.
15. Hibi T, Sano T, Sakamoto Y, *et al.* Surgery for hepatic neuroendocrine tumors: a single institutional experience in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 102-7.
16. Frilling A, Li J, MalamutmannE, *et al.* Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease. *Br J Surg* 2009; 96: 175-84.
17. Scigliano S, Lebtahi R, Maire F, *et al.* Clinical and imaging follow-up after exhaustive liver resection of endocrine metastases: a 15-year monocentric experience. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 977-90.
18. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, *et al.* Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 3129-36.
19. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* 2007; 47: 460-6.
20. Dousset B, Saint-Marc O, Pitre J, *et al.* Metastatic endocrine tumors: medical treatment, surgical resection, or liver transplantation. *World J Surg* 1996; 20: 908-15.
21. Chambers AJ, Pasiaka JL, Dixon E, *et al.* The palliative benefit of aggressive surgical intervention for both hepatic and mesenteric metastases from neuroendocrine tumors. *Surgery* 2008; 144: 645-53.
22. Ahlman H, Westberg G, Wängberg B, *et al.* Treatment of liver metastases of carcinoid tumors. *World J Surg* 1996; 20: 196-202.

23. Pascher A, Steinmüller T, Radke C, *et al.* Primary and secondary hepatic manifestation of neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385: 265-70.
24. Landry CS, Scoggins CR, Mcmasters KM, *et al.* Management of hepatic metastasis of gastrointestinal carcinoid tumors. *J Surg Oncol* 2008; 97: 253-8.
25. Kwkkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, *et al.* ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 184-9.
26. Binderup T, Knigge U, Loft A, *et al.* 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 978-85.
27. Wakabayashi H, Ishimura K, Izuishi K, *et al.* Evaluation of liver function for hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the liver with damaged parenchyma. *J Surg Res* 2004; 116: 248-52.
28. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, *et al.* Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg* 2008; 247: 49-57.
29. Elias D, Goere D, Leroux G, *et al.* Combined liver surgery and RFA for patients with gastroenteropancreatic endocrine tumors presenting with more than 15 metastases to the liver. *Eur J Surg Oncol* 2009; 25: 1092-7.
30. Gurusamy KS, Pamecha V, D. Sharma D, *et al.* Palliative cytoreductive surgery versus other palliative treatments in patients with unresectable liver metastases from gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21; (1): CD007118.
31. Gurusamy KS, Ramamoorthy R, Sharma D, *et al.* Liver resection versus other treatments for neuroendocrine tumours in patients with resectable liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Apr 15; (2):CD007060.
32. Strosberg JR, Choi J, Gardner N. First-line treatment of metastatic pancreatic endocrine carcinomas with capecitabine and temozolomide. *J Clin Oncol* 2008; 26(20 suppl):4612.
33. Sørbye H, Westre B, Horn A. Curative surgery after neoadjuvant chemotherapy in metastatic poorly differentiated neuroendocrine carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 1209-10.
34. Vogl TJ, Mack MG, Balzer JO, *et al.* Liver metastases: neoadjuvant downsizing with transarterial chemoembolization before laser-induced thermotherapy. *Radiology* 2003; 229: 457-64.
35. Whitney R, Tatum C, Hahl M, *et al.* Safety of hepatic resection in metastatic disease to the liver after Yttrium-90 therapy. *J Surg Res* 2011; 166: 236-40.
36. Van Vliet EI, Van Eijck C, De Krijger RR, *et al.* Neoadjuvant Treatment of Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors with [177Lu-DOTA0, Tyr3] Octreotate. Abstract. ENETS 10th Annual Conference, Barcelona. 2013.
37. Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation* 1998; 66: 1307-12.
38. Ringe B, Lorf T, Döpkens K, *et al.* Treatment of hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of liver transplantation. *World J Surg* 2001; 25: 697-9.
39. Coppa J, Pulvirenti A, Schiavo M, *et al.* Resection versus transplantation for liver metastases from neuroendocrine tumors. *Transplant Proc* 2001; 33: 1537-9.
40. Rosenau J, Bahr MJ, von Wasielewski R, *et al.* Ki67, E-cadherin, and p53 as prognostic indicators of long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplantation* 2002; 73: 386-94.
41. Amarapurkar AD, Davies A, Ramage JK, *et al.* Proliferation of antigen MIB-1 in metastatic carcinoid tumours removed at liver transplantation: relevance to prognosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 139-43.
42. Florman S, Toure B, Kim L, *et al.* Liver transplantation for neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 208-12.
43. Ahlman H, Friman S, Cahlin C, *et al.* Liver transplantation for treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 265-9.

44. 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: 448-56.
45. Frilling A, Malago M, Weber F, *et al.* Liver transplantation for patients with metastatic endocrine tumors: single-center experience with 15 patients. *Liver Transpl* 2006; 12: 1089-96.
46. Olausson M, Friman S, Herlenius G, *et al.* Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Liver Transpl* 2007; 13: 327-33.
47. Marín C, Robles R, Fernández JA, *et al.* Role of liver transplantation in the management of unresectable neuroendocrine liver metastases. *Transplant Proc* 2007; 39: 2302-3.
48. Le Treut YP, Grégoire E, Belghiti J, *et al.* Predictors of long-term survival after liver transplantation for metastatic endocrine tumors: an 85-case French multicentric report. *Am J Transplant* 2008; 8: 1205-13.
49. Bonaccorsi-Riani E, Apestegui C, Jouret-Mourin A, *et al.* Liver transplantation and neuroendocrine tumors: lessons from a single centre experience and from the literature review. *Transpl Int* 2010; 23: 668-78.
50. Máthé Z, Tagkalos E, Paul A, *et al.* Liver transplantation for hepatic metastases of neuroendocrine pancreatic tumors: a survival-based analysis. *Transplantation* 2011; 91: 575-82.
51. Akerström G, Falconi M, Kianmanesh R, *et al.* ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 203-8.

5. Tratamiento locorregional de las metástasis hepáticas

5.1. Técnicas locorregionales y de ablación local: radiofrecuencia, embolización, quimioembolización y radioembolización

Dr. José Urbano García

5.1

Técnicas locorregionales y de ablación local: radiofrecuencia, embolización y quimioembolización y radioembolización

Dr. José Urbano García

Introducción

La incidencia de tumores hepáticos tanto primarios como secundarios está aumentando. La cirugía y el tratamiento sistémico con quimioterapia tienen sus limitaciones. Para cubrir estas limitaciones se desarrollan a partir de los años 80 las terapias locorregionales guiadas por imagen. Estas terapias ocupan actualmente un lugar importante en el manejo de algunos tumores hepáticos, especialmente en aquellos que cursan con una hipervascularización arterial dependiente de la arteria hepática. Son terapias diana cuya principal ventaja es reducir la toxicidad del tratamiento sistémico o la morbimortalidad de la cirugía. Su eficacia está probada no solo como tratamiento paliativo, aumentando la supervivencia global, sino como opción curativa en algunos escenarios específicos^{1,4}. Las terapias locorregionales incluyen básicamente tres grupos de tratamientos diferentes: la termoablación en sus diversas variantes, la embolización tumoral transarterial con o sin fármacos y la radioterapia selectiva transarterial. Estas terapias locorregionales pueden aplicarse de forma independiente, combinadas entre sí o también pueden tener una función de adyuvancia o neoadyuvancia con la cirugía o con los tratamientos oncológicos convencionales (ver Figura 1).

En el caso de los tumores neuroendocrinos (TNE), la tomografía computarizada (TC) multidetector, la resonancia magnética (RM) y el OctreoScan son los sistemas de diagnóstico por imagen actualmente aceptados. Los pacientes con TNE gastrointestinales desarrollan metástasis hepáticas (MHs) hasta en un 85 % de los casos, que ensombrecen el pronóstico y son la causa de una significativa morbimortalidad. La resección quirúrgica R0 tanto del tumor primario como de las MHs es el tratamiento de elección con un 60-70 % de supervivencia a los 5 años y entre un 35 y 10 % a los 10 años. Sin embargo, debido a la multifocalidad y a la imposibilidad de preservar suficiente remanente hepático funcional, después de la cirugía solamente un 10-15 % de los TNE metastásicos son resecables^{5,6}. El trasplante hepático estaría indicado en algunos casos muy seleccionados, pero en la práctica se puede considerar como anecdótico con menos de 200 casos registrados en todo el mundo⁷.

Muchos de los pacientes que no son candidatos quirúrgicos podrán beneficiarse de los tratamientos locorregionales directamente aplicados sobre el hígado. En el caso de los TNE, las terapias locorregionales tienen una indicación fundamentalmente paliativa para el control de las MHs; en algún caso puntual podrían llegar a ser curativas. Tienen un marcado efecto antitumoral, alargando la supervivencia del paciente y estabilizando la enfermedad^{8,9}. Cuando el TNE es funcional, el síndrome metabólico que lo acompaña se pone de manifiesto una vez que se desarrollan MHs. El exceso de producción de aminas vasoactivas no puede ya ser metabolizado e inactivado por el filtro hepático. Al disminuir la masa tumoral hepática, los tratamientos locorregionales también son eficaces en el control de la sintomatología de estos tumores¹⁰.

Ablación local

La ablación local es una terapia ampliamente utilizada para el tratamiento de tumores hepáticos. Es mínimamente invasiva con un tiempo de recuperación muy corto para el paciente. Puede combinarse con el resto de los tratamientos sistémicos o quirúrgicos y no interfiere con los mismos. Sirve para el control local de la enfermedad. Para su aplicación precisa ser guiada por una técnica de imagen en tiempo real, bien la ecografía, bien la TC y en algunas ocasiones la fluoroscopia. Por este motivo, la realizan preferentemente radiólogos intervencionistas. Puede aplicarse de manera percutánea, que es lo más habitual, pero también mediante ecografía laparoscópica o ecografía intraoperatoria¹¹. La radiofrecuencia (RF), la crioterapia, las microondas y la electroporación son en la actualidad las

cuatro tecnologías con las que se puede realizar este tratamiento. La inyección percutánea intratumoral de etanol o de ácido acético que se empleó en el tratamiento del hepatocarcinoma no tiene indicación en el caso de los TNE.

Entre las distintas tecnologías actualmente disponibles para realizar tratamientos termocoagulativos de tumores hepáticos, es la RF la que se considera como la técnica estándar. Esta técnica consiste en colocar una aguja en el centro del tumor a tratar. La punta de dicha aguja es un electrodo monopolar a través del cual circula corriente alterna que causa agitación iónica, eleva la temperatura tisular y acaba produciendo una necrosis coagulativa del tejido sobre el que se aplica. Trabaja en un umbral de temperatura que oscila entre 60 y 100° C. Es un sistema predecible y reproducible de manera que, en función del electrodo que escojamos, podremos predeterminedir el tamaño y volumen de la ablación que vamos a causar. Sus resultados, su eficacia y su seguridad han sido demostrados y ampliamente comunicados durante la pasada década. La RF está contraindicada para aquellos tumores que contactan con la vía biliar principal o con la pared del ángulo hepático del colon. Su eficacia se ve disminuida si el tumor contacta con un vaso de calibre mayor a 3 mm, pues el flujo sanguíneo de dicho vaso tendrá un efecto de dispersión térmica (efecto radiador) que impedirá que las células tumorales en contacto directo con él alcancen la temperatura letal⁽¹²⁾. Los resultados de la RF en términos de control local de la enfermedad son muy efectivos si el diámetro del tumor es ≤ 3 cm, pudiendo en estos casos equipararse a la cirugía de resección¹. A partir de 3 cm de diámetro tumoral, la posibilidad de tratamiento incompleto o recidiva local del tumor se incrementa significativamente. En tumores mayores de 5 cm, la posibilidad de respuesta local completa al realizar una ablación con RF es muy baja.

La ablación por RF está indicada en aquellos pacientes con MHs de TNE, cuyo número y tamaño es pequeño y que no son candidatos a resección quirúrgica. No existe un número de lesiones concreto que contraindique su uso, pero lo habitual es aplicarla si existen 4 o menos nódulos menores de 3 cm o un único nódulo de hasta 5 cm¹³.

En los pacientes con afectación metastásica bilobar que precisan resección quirúrgica amplia, la RF puede combinarse con la cirugía para destruir aquellos nódulos tumorales residuales que persisten en el lóbulo hepático contralateral al resecado. La termoablación podrá realizarse durante el mismo acto quirúrgico o bien de forma percutánea antes de la hepatectomía. Con frecuencia, serán pacientes que, además, precisan una embolización previa de la vena porta para inducir la hipertrofia del lóbulo hepático izquierdo y conseguir así un remanente funcional hepático \geq al 30%⁸.

La ablación por microondas es una tecnología en la que se crea un campo electromagnético local que provoca la agitación de las moléculas de agua desprendiendo calor. Es una tecnología más reciente que la RF y el modo de aplicación del tratamiento es similar a la RF mediante una aguja insertada en el centro del tumor. Sus teóricas ventajas son que no hay paso de corriente eléctrica por el organismo, no se ve afectada por los vasos sanguíneos y es más potente que la RF. Las microondas alcanzan temperaturas superiores a los 100°C y lo hacen de forma muy rápida. Teóricamente, así se pueden conseguir ablaciones más extensas y en menos tiempo que con la RF. Esta ventaja teórica es, a su vez, su mayor inconveniente, pues las ablaciones no son tan predecibles como el caso de la RF, pudiéndose dañar estructuras no deseadas, por lo que su utilización debe hacerse solo si el equipo terapéutico tiene amplia experiencia en ablación tumoral. Por el momento no está claro si las microondas reemplazarán a la RF en el futuro o si permanecerán como una opción complementaria a la RF^{11,14}.

La termocoagulación por crioterapia es una técnica con efectividad demostrada y de amplia aplicación en tumores renales y prostáticos. Sus resultados son comparables a los de la RF. Una ventaja es que parece ser menos dolorosa en el período postoperatorio. Su inconveniente es que requiere de una infraestructura más compleja y aparatosa que la RF o las microondas. Este es el principal motivo de su menor uso⁶.

La electroporación irreversible es una novedosa técnica de ablación que, mediante pulsos eléctricos de alto voltaje, causa una alteración en la permeabilidad de la membrana celular que conduce a la muerte celular. Su principal ventaja es que respeta la vía biliar y los vasos, al tiempo que destruye el tumor. Sería la técnica de elección para ablacionar tumores de localización central adyacente o en contacto con el hilio hepático. Todavía está en fase de estudio clínico para determinar la seguridad de la técnica, pues se han comunicado casos de arritmias severas durante su uso¹⁵.

Los resultados de la ablación son difíciles de establecer en cuanto a supervivencia. Las series publicadas son heterogéneas y en muchos casos la ablación se emplea como adyuvancia a la cirugía. Sí es cierto que los resultados en cuanto a control local del tumor tratado son hasta del 90 % a 5 años si el nódulo era menor de 3 cm. Respecto al

control sintomático, en el caso de tumores más extensos se cifra en torno al 70 %, con una media de duración de 11 meses⁶.

Las complicaciones de la termoablación son bajas, con una mortalidad perioperatoria inferior al 1 % y una tasa de complicaciones mayores en torno al 5 % (12). La perforación del colon y las complicaciones hemorrágicas son las más letales. Absceso hepático, dilatación segmentaria de la vía biliar, derrame pleural, neumotórax, trombosis portal o fracaso hepático son complicaciones posibles.

Embolización transarterial (embolización y quimioembolización)

El hígado tiene un aporte vascular doble: la vena porta, que es el colector venoso final de todo el territorio esplácnico, y la arteria hepática, rama del tronco celíaco que aporta sangre oxigenada proveniente directamente de la aorta. Las MHs de los TNE característicamente se irrigan por vasos provenientes desde la arteria hepática. Son tumores hipervasculares que tanto en la TC como en la RM aparecen hipercaptantes (hiperdensos o hiperintensos) durante los primeros segundos después de inyectar contraste intravenoso. Por este mismo fenómeno, si se realiza una arteriografía selectiva inyectando contraste directamente en la arteria hepática se manifestarán como ovillo angiográfico hipervascular. Los TNE son, en general, identificables mediante angiografía y, por este motivo, es posible acceder de manera supraseductiva mediante un microcatéter hasta la arteria hepática segmentaria o supraseductiva que nutre el tumor. Aprovechamos esta circunstancia para causar oclusión arterial selectiva de la arteria nutricia del tumor. Esto se conoce como embolización simple o bland embolization. A través del microcatéter se inyectarán microesferas sintéticas precalibradas de polivinil alcohol de 100 a 300 μ que se depositan específicamente en el lecho vascular arterial del tumor, causando isquemia y necrosis tumoral.

Estas microesferas pueden, además, ir precargadas con fármacos citostáticos, preferentemente adriamicina. Este fármaco se irá liberando de forma paulatina hacia las células adyacentes, causando destrucción tumoral. Esta técnica se conoce como quimioembolización (QE). La QE combina, por tanto, el efecto embolizante puro junto con el efecto citostático del fármaco vehiculizado por las microesferas¹⁶. La QE tiene también una variante clásica que consiste en emulsionar la adriamicina con lipiodol. El lipiodol es una sustancia oleosa grasa que tiende a acumularse en las áreas hipervasculares del parénquima hepático⁴. Este tipo de QE, que se empleó mucho durante la pasada década, está hoy en desuso, pues aunque sus resultados clínicos son similares a los de la QE con partículas, la QE con lipiodol tiene efectos sistémicos y resulta más tóxica³. Además, el lipiodol causa importantes artefactos de imagen en la TC que dificultan los controles de imagen posteriores.

La embolización y la QE están indicadas como tratamiento paliativo cuando las MHs del TNE son extensas y bilobares. Son efectivas en pacientes con alta carga tumoral no susceptible de tratamiento quirúrgico (ver Figura 2). Consiguen una respuesta objetiva en un 60 y un 70 % de los pacientes, estabilizando la enfermedad y controlando la sintomatología^{5,6}. La embolización/QE tiene un efecto sinérgico con la RF y en casos seleccionados pueden combinarse con ella para conseguir un mayor efecto citotóxico. La QE no se ha demostrado beneficiosa para metástasis solitarias ≤ 3 cm¹⁷. Puede repetirse cada 2-3 meses si es necesario y con frecuencia se aplica simultáneamente al tratamiento sistémico convencional sin interferir con el mismo.

No hay estudios comparativos aleatorizados entre la embolización simple y la QE. Basándose en estudios de corte, hay una tendencia hacia una mejor respuesta y una mayor supervivencia entre los pacientes tratados con QE frente a los tratados con embolización simple¹⁸.

Un estudio retrospectivo comparó la cirugía citorreductora frente a la QE en pacientes con afectación extensa por TNE y mostró más supervivencia después de cirugía citorreductora¹⁹. Estos datos no se han confirmado con otros estudios. Actualmente, con la generalización de la QE mediante microesferas portadoras de fármaco con mejores resultados y menor toxicidad que la QE clásica con lipiodol, no parece justificada la idea de realizar cirugía solamente con fines citoreductores.

El síndrome postembolización es una consecuencia frecuente de la embolización hepática. Consiste en dolor, fiebre y leucocitosis durante los días siguientes a la intervención. Su aparición e intensidad son variables y están relacionadas con el volumen de necrosis tisular conseguido. Es autolimitado y responde a tratamiento sintomático. Si la fiebre es persistente o superior a 39°C hay que sospechar complicación infecciosa y se deben obtener hemocultivos. Entre las complicaciones posibles secundarias a la QE están los abscesos e infartos hepáticos, el fallo hepático y la trombosis de la arteria hepática. Si existe dilatación de la vía biliar o derivación bilioentérica previa,

el riesgo de absceso hepático se incrementa de forma significativa, por lo que hay autores que consideran contraindicado realizar QE en estos pacientes. Hay que señalar que muchos de los pacientes intervenidos de tumor TNE en territorio pancreático-duodenal serán portadores de derivaciones bilioentéricas²⁰. La QE está contraindicada si existe trombosis central de la vena porta o si la función hepática está deteriorada (bilirrubina sérica > 3 mg/dl o grado funcional hepático \geq Child B-8).

Radioembolización (radiación intrarterial selectiva)

La radioembolización es otra terapia locorregional transarterial para tumores no susceptibles de tratamiento quirúrgico sin impacto sobre la enfermedad extrahepática. Consiste en la liberación selectiva de una elevada dosis de radiación sobre las MHs de TNE, preservando al mismo tiempo el tejido sano. Para ello, de forma similar a la QE, se avanza un microcatéter hasta las ramas de la arteria hepática que selectivamente irrigan el tumor y desde ahí se inyectan suprselectivamente unas microesferas sintéticas y biocompatibles que contienen el isótopo Ytrio-90. Este isótopo se va desintegrando al tiempo que emite radiación beta pura. El alcance radiactivo de cada partícula no supera los 2,5 mm de media y tienen una vida media de 64 horas, desapareciendo la radioactividad por completo a los 11 días. Aunque se conoce comúnmente como radioembolización, al contrario de las de la QE, estas partículas no tienen prácticamente efecto oclusivo embolizante por ser mucho más pequeñas que las empleadas en la QE con un tamaño que oscila entre 20 y 40 micras. Por este motivo, es más apropiado hablar de radioterapia intrarterial selectiva que de radioembolización.

Aunque el abordaje inicial es similar al que se hace en el caso de la QE, la técnica es más laboriosa y compleja. Hay que hacer un estudio gammagráfico y arteriográfico previo para descartar shunt hepatosistémico. Hay que tener en cuenta que, debido al pequeño tamaño de las microesferas empleadas, éstas pueden emigrar al territorio pulmonar. Si el shunt hepatopulmonar es superior al 20 %, está contraindicado el tratamiento. También hay que bloquear previamente todas las potenciales ramas que desde el lecho arterial hepático conectan con la irrigación intestinal, especialmente la arteria gastroduodenal y la arteria gástrica derecha. Se han descrito úlceras gastroduodenales refractarias secundarias al depósito de microesferas radiactivas sobre la mucosa gastrointestinal. Una vez realizadas estas maniobras y comprobaciones se procede en un segundo tiempo, generalmente 2 a 4 semanas después, a realizar la radioembolización propiamente dicha. Un inconveniente añadido es que su coste es unas 10 veces superior al coste de la QE^{21,22}.

Al igual que la QE, la radioembolización es aplicable a cualquier tipo de TNE independientemente de su estirpe o funcionalidad. Puede emplearse en casos de afectación lobar o bilobar, uni o multinodular, así como a los tumores infiltrantes²³. También, al igual que la QE, no está indicado si existe extensión difusa extrahepática. Está especialmente indicada en TNE de gran tamaño (> 10 cm) que no pueden ser tratados con otras técnicas, en pacientes refractarios a la quimioterapia o quimioembolización y es el único tratamiento locorregional posible en paciente con trombosis tumoral de la vena porta⁹.

No existen por el momento grandes series de pacientes con TNE tratados con radioembolización ni tampoco estudios comparativos con el resto de las terapias locorregionales. Es eficaz en cuanto a control local de la enfermedad, con una tasa de respuesta y control de síntomas de hasta el 60 %⁶. No ha demostrado por el momento tener impacto sobre la supervivencia global^{22,24}.

En general, la radioembolización es algo mejor tolerada que la QE, con un síndrome postembolización más ligero que no suele requerir hospitalización. Entre las complicaciones posibles están la enfermedad hepática radioinducida con ascitis, fibrosis hepática que puede causar hipertensión portal, neumonitis por radiación, úlceras gastrointestinales, colecistitis y vasculitis. Lo mismo que la QE, el riesgo de absceso hepático y biloma se ve incrementado si hay dilatación de la vía biliar o incompetencia del esfínter de Oddi.

Por el momento, es una técnica que en España está poco introducida debido al coste, la complejidad y la falta de evidencia sólida. En cualquier caso, parece una de las terapias futuras más prometedoras para la enfermedad avanzada.

Evaluación de la respuesta a las terapias locorregionales (mRECIST)

Aunque se habla detenidamente en otro capítulo de esta guía, es importante recordar que el seguimiento mediante técnicas de imagen de todas las técnicas locorregionales descritas anteriormente debe hacerse en base a los criterios RECIST modificados (mRECIST). Es decir, estas terapias causan necrosis tumoral que se manifiesta en TC o RM como ausencia de captación de contraste por el tumor y no por disminución de tamaño o desaparición del mismo²⁵.

Embolización portal prequirúrgica

La embolización portal prequirúrgica no es propiamente un tratamiento para las metástasis de TNE. Es una intervención guiada por imagen que consiste en ocluir deliberadamente la vena porta derecha. Se realiza por punción transhepática directa y se puede ocluir el lecho portal empleando espirales metálicas teflonadas, microesferas de polivinil alcohol o embolizantes líquidos como el cianoacrilato polímeros del etilen vinil alcohol. Con esta maniobra, en un plazo de 3-4 semanas se conseguirá una hipertrofia compensadora sobre el lóbulo hepático no embolizado. Gracias a esta intervención se pueden rescatar pacientes que en un principio no son candidatos quirúrgicos²⁶.

Cuando se precisa una hepatectomía extensa para la resección de las metástasis, el remanente hepático funcional futuro debe ser como mínimo del 30 % para evitar el fallo hepático posquirúrgico. Mediante mediciones volumétricas en TC, y una vez conocido el plan quirúrgico a seguir, podemos conocer con exactitud cuál va a ser el remanente hepático futuro. Si una vez realizada la volumetría hepática el remanente futuro no es suficiente, está indicado realizar una embolización portal. Su objetivo es inducir una hipertrofia compensadora del lóbulo hepático izquierdo, aumentando así el remanente residual posquirúrgico.

Conclusión

La supervivencia global de los pacientes con TNE va a depender del origen del tumor, la extensión del mismo, el grado de diferenciación histológica, la edad del paciente y la respuesta a los diversos tratamientos. Teniendo en cuenta que los tratamientos locorregionales directamente aplicados sobre el hígado no se aplican de forma aislada, es difícil saber el impacto real que por sí mismos tienen sobre la supervivencia global de los pacientes. No hay estudios comparativos entre las distintas terapias ni tampoco entre la resección quirúrgica y las terapias locorregionales. Sí parece quedar demostrado el efecto positivo de las terapias locorregionales en cuanto a control local de la enfermedad y control de la sintomatología. Hay indicios en cuanto a una mejora de la supervivencia²⁷. Teniendo en cuenta la heterogeneidad de estos tumores y su número relativamente escaso, será difícil conseguir estudios aleatorizados con muestras homogéneas que definan de forma más exacta el papel de las terapias locorregionales en el tratamiento de los TNE.

Figura 1

Tratamientos locorregionales en metástasis de TNE

Manejo multimodal de las metástasis hepáticas de los tumores neuroendocrinos



MTX: metástasis, **RF:** termoablación por radiofrecuencia, **QETA:** quimioembolización transarterial, **RIS:** radiación intrarterial selectiva (radioembolización), **THO:** trasplante hepático ortotópico

Figura 2A

TC hepático con contraste intravenoso. Múltiples lesiones focales hipodensas mal definidas en relación con metástasis multinodulares de tumor carcinoide

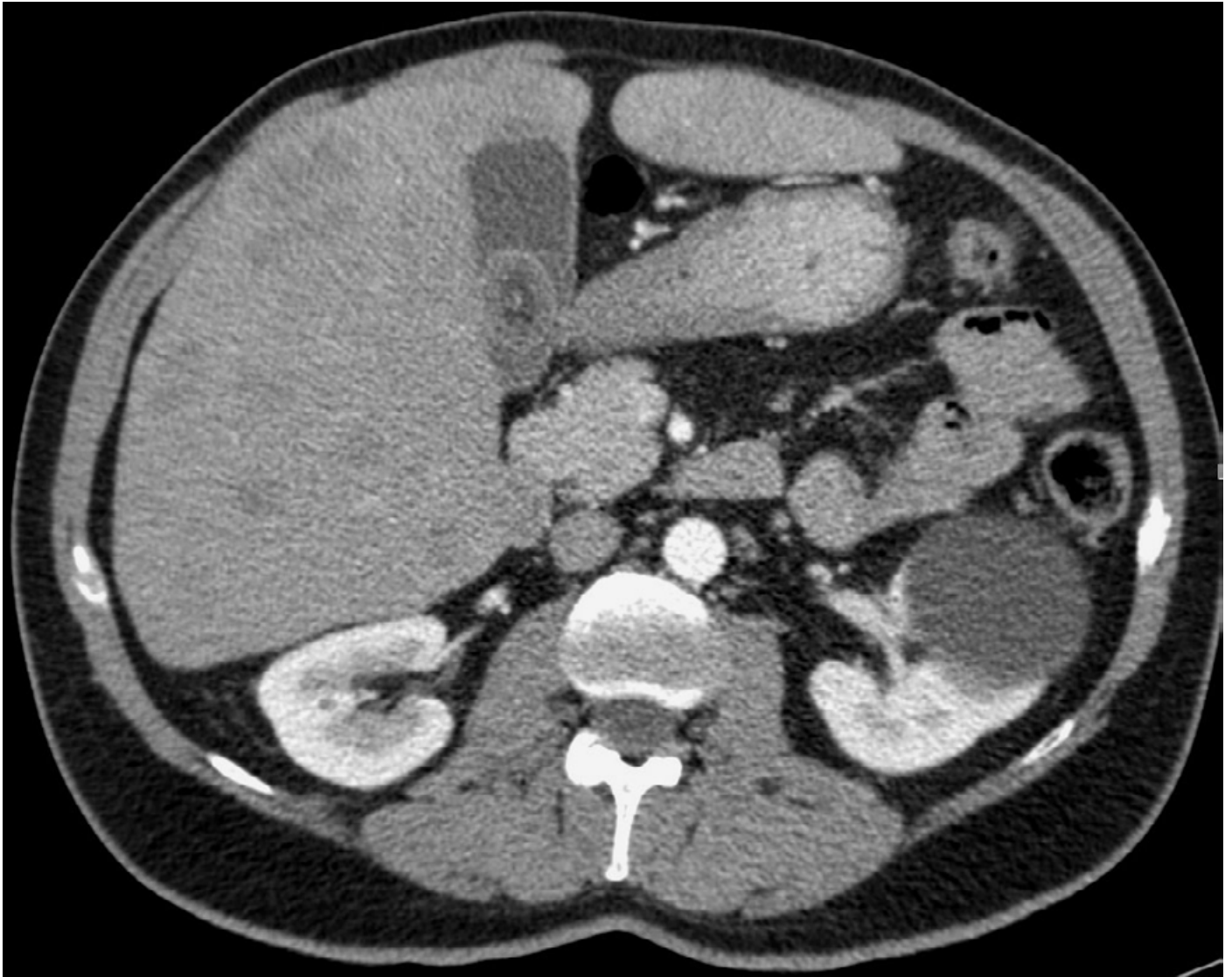
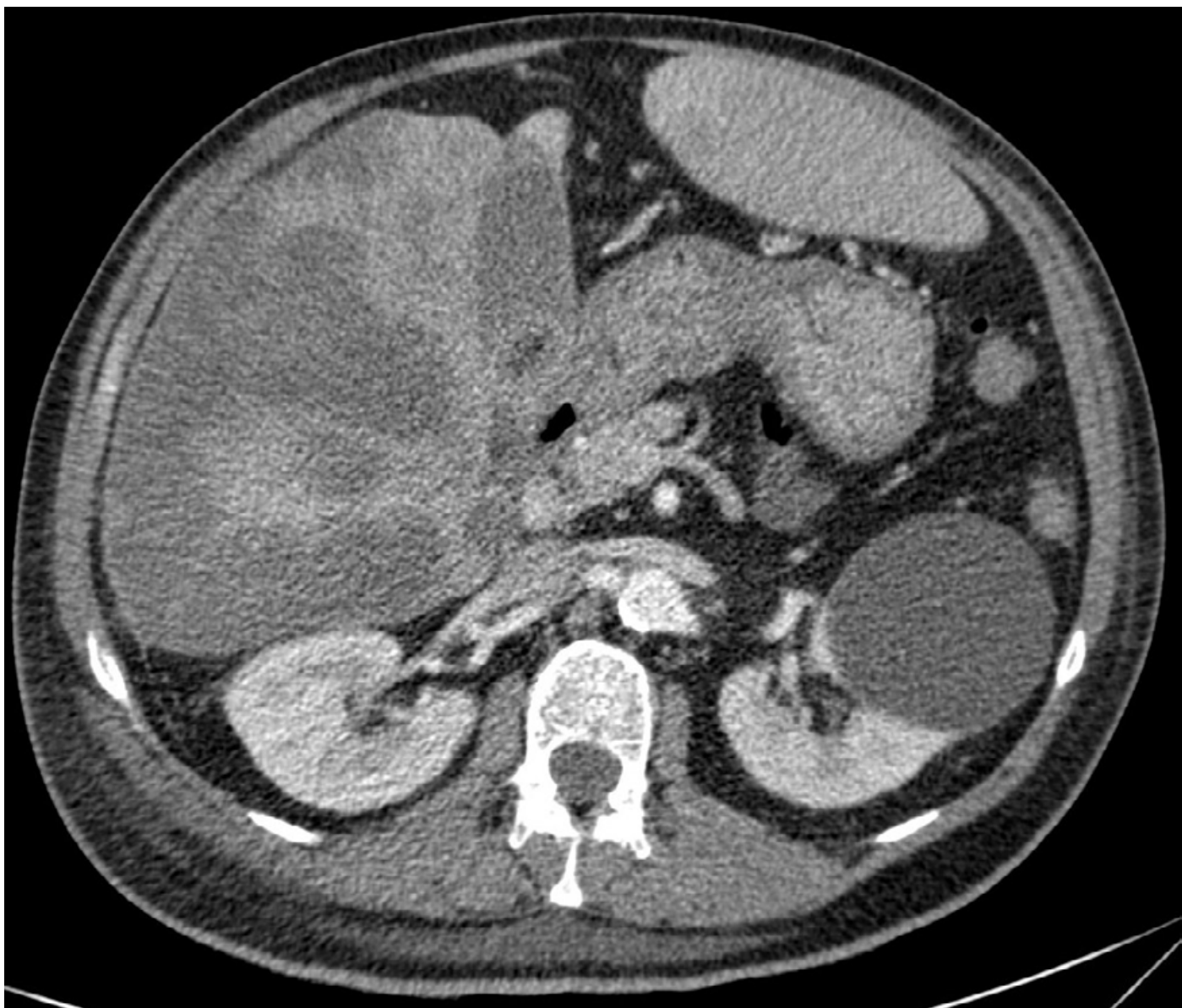


Figura 2B

Control 3 meses después de tratamiento mediante quimioembolización transarterial con microesferas de polivinil alcohol de 200 μ precargadas con 75 mg de adriamicina. Las áreas hipodensas visibles en el hígado corresponden a necrosis tumoral. Hay respuesta clínica objetiva con desaparición del síndrome carcinoide y respuesta también objetiva desde el punto de vista de la imagen



Bibliografía

01. Shan Chen, Jin-Qing Li, Yun Zheng, *et al.* A Prospective Randomized Trial Comparing Percutaneous Local Ablative Therapy and Partial Hepatectomy for Small Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-8.
02. Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, *et al.* Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterology* 2009; 9: 31.
03. Lammer J, Malagari K, Vogl T, *et al.* Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 41-52.
04. Llovet JM, Bruix J. Systematic Review of Randomized Trials for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Chemoembolization Improves Survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.
05. John BJ, Davidson BR. Treatment options for unresectable neuroendocrine liver metastases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 357-69.

06. Lewis MA, Hobday TJ. Treatment of neuroendocrine tumor liver metastases. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 973946.
07. Frilling A, Sotiropoulos GC, Li J, *et al.* Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. *HPB* 2010; 12: 361-79.
08. Mayo SC, de Jong MC, Bloomston M, *et al.* Surgery versus intra-arterial therapy for neuroendocrine liver metastasis: a multicenter international analysis. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3657-65.
09. Saxena A, Chua TC, Zhao J, *et al.* Liver-directed therapy for neuroendocrine neoplasm hepatic metastasis prolongs survival following progression after initial surgery. *J Surg Oncol* 2012; 105: 342-50.
10. Atwell TD, Charboneau JW, Que FG, *et al.* Treatment of Neuroendocrine Cancer Metastatic to the Liver: The Role of Ablative Techniques. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28: 409-21.
11. Goldberg S, Grassi MJ, Cardella JF, *et al.* Image-guided Tumor Ablation: Standardization of Terminology and Reporting Criteria. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: S377-S390.
12. Crocetti C, Thierry de Baere T, Lencioni R. Quality Improvement Guidelines for Radiofrequency Ablation of Liver Tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 11-17.
13. Gamblin TC, Christians K, Pappas SG. Radiofrequency ablation of neuroendocrine hepatic metastasis. *Surg Oncol Clin N Am* 2011; 20: 273-9.
14. Weijun Fan W, Li X, Zhang L, *et al.* Comparison of Microwave Ablation and Multipolar Radiofrequency Ablation In Vivo Using Two Internally Cooled Probes. *AJR* 2012; 198: W46-W50.
15. Thomson KR, Cheung W, Ellis SJ, *et al.* Investigation of the safety of irreversible electroporation in humans. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 611-21.
16. Pitt SC, Knuth J, Keily JM, *et al.* Hepatic neuroendocrine metastases: Chemo- or Bland embolization?. *J Gastrointestinal Surg* 2008; 12: 1951-60.
17. Gaur S, Friese JL, Sadow C, *et al.* Hepatic Arterial Chemoembolization Using Drug-Eluting Beads in Gastrointestinal Neuroendocrine Tumor Metastatic to the Liver. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 566-72.
18. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, *et al.* Prospective Randomized Comparison of Chemoembolization with Doxorubicin-Eluting Beads and Bland Embolization with BeadBlock for Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 541-51.
19. Osborn DA, Zervos EE, Strogberg J, *et al.* Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 572-81.
20. Bhagat N, Reyes DK, Lin M, *et al.* Phase II Study of Chemoembolization With Drug-Eluting Beads in Patients With Hepatic Neuroendocrine Metastases: High Incidence of Biliary Injury. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012 Jun 22. [Epub ahead of print].
21. Bester L, Meteling B, Pocock N, *et al.* Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. *JVIR* 2012; 23: 96-105.
22. Paprottka PM, Hoffmann RT, Haug A, *et al.* Radioembolization of symptomatic, unresectable neuroendocrine hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 334-42.
23. Bester L. Selective internal radiation therapy for neuroendocrine liver metastases. *EJC* 2012; 3: 67-9.
24. Kennedy A, Coldwell D, Sangro B, *et al.* Integrating radioembolization into the treatment paradigm for metastatic neuroendocrine tumors in the liver. *Am J Clin Oncol* 2012; 35: 393-8.
25. Shaheen M, Hassanain M, Aljiffry M, *et al.* Predictors of response to radio-embolization (TheraSphere®) treatment of neuroendocrine liver metastasis. *HPB* 2012; 14: 60-6.
26. Liu H, Zhu S. Present status and future perspectives of preoperative portal vein embolization. *Am J Surg* 2009; 197: 686-90.
27. Gurusamy KS, Ramamoorthy R, Sharma D, *et al.* Liver resection versus other treatments for neuroendocrine tumours in patients with resectable liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Apr 15; CD007060.

6. Tratamiento sistémico

6.1. Tratamiento hormonal y biológico

Dr. Juan José Reina, Dr. David Vicente, Dr. Fernando Henao , Dr. Luis de la Cruz, Dra. Ana Grueso, Dra. Teresa García y Dr. Manuel Codes

6.2. Tratamiento quimioterápico

Dra. Rocío García Carbonero, Dra. Marta Benavent y Dra. Amparo Sánchez Gastaldo

6.3. Terapias dirigidas

Dr. Jaime Capdevilla y Dr. Alejandro Navarro

6.4. Tratamiento con radionúclidos

Dra. Mercedes Mitjavila Casanovas

6.1

Tratamiento hormonal y biológico

Dr. Juan José Reina, Dr. David Vicente, Dr. Fernando Henao, Dr. Luis de la Cruz, Dra. Ana Grueso, Dra. Teresa García, Dr. Manuel Codes

Análogos de la somatostatina (ASST)

La somatostatina (SST) es un péptido cíclico que, en humanos, existe en 2 isoformas biológicamente activas de 14 (ST-14) y 28 (ST-18) aminoácidos que se expresan en múltiples tejidos como el sistema nervioso central, hipotálamo y tracto gastrointestinal. Ambas isoformas derivan de la escisión de un precursor común de 116 aminoácidos, codificado por un solo gen localizado en el cromosoma 3q28¹.

La SST es un importante regulador-inhibidor de la secreción endocrina y exocrina que afecta a múltiples péptidos como la hormona del crecimiento, glucagón, insulina, gastrina, secretina y TSH². A nivel gastrointestinal reduce la motilidad intestinal, la contracción de la vesícula biliar y la secreción de la mayoría de las hormonas digestivas.

Actualmente, se han caracterizado y clonado 5 receptores específicos de membrana para la ST en humanos (SSTR1 a SSTR5). Cada uno de estos SSTR es codificado por un gen específico. Todos los SSTR se unen a la SST con una alta afinidad y una intensidad similar³.

Los SSTR tienen 7 dominios transmembrana y funcionalmente pertenecen a la superfamilia de las proteínas G⁴. Actúan a la manera de interruptores biológicos que provocan la transducción de señales comunes al interior de la célula, como son la inhibición de la adenilato-ciclasa, los canales de calcio y la potenciación de los canales de potasio y la fosfotirosín-fosfatasa (PTP)⁴. Estas señales inactivan algunos receptores de factores de crecimiento, como los del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), el receptor tipo 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR2), el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el receptor insulínico. Las PTP están consideradas como inhibidores de la proliferación celular e invasividad, regulados por factores de crecimiento. Son, probablemente, los principales responsables del efecto antiproliferativo de los ASST mediante la defosforilación proteica y la inhibición del ciclo celular⁵. Tras la unión de la SST al SSTR se produce la endocitosis del complejo, que finalmente puede ser reciclado (fundamentalmente en los SSTR2 y SSTR5) o degradado (SSTR3).

La mayoría de los tumores neuroendocrinos (TNE), aproximadamente el 80 %, expresan una alta densidad de SSTR. Sin embargo, los subtipos de SSTR varían considerablemente entre los distintos TNE y también entre tumores del mismo tipo. Incluso en un mismo tumor, la expresión de SSTR no está homogéneamente distribuida⁶. La frecuencia de expresión de SSTR en TNE es máxima para el SSTR2, seguido por SSTR1, SSTR5, SSTR3 y SSTR4 que se expresa con poca frecuencia. Los receptores SSTR2 y SSTR5 son los que habitualmente median en la inhibición de la secreción hormonal producida por los ASST en los TNE funcionantes⁷. La selectividad de las acciones de la SST en los distintos tejidos está probablemente relacionada con la diferente expresión de los subtipos de SSTR en la superficie celular y de sus vías de transducción intracelular⁸ (ver Tabla 1). Asimismo, se ha sugerido que los diferentes ASST pueden tener efectos distintos en la misma célula por la activación de diferentes mediadores intracelulares³.

La SST tiene actividad terapéutica que podría ser útil en varias patologías. Sin embargo, tiene una vida media corta (menos de 3 minutos) que requiere administración intravenosa continua. Los análogos de la somatostatina (ASST) son fármacos que se unen a los SSTR, pero con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes a la SST, que permiten una vida media más prolongada. Actualmente, los ASST son una opción estándar de tratamiento en los TNE gastroenteropancreáticos.

El primer ASST disponible para el uso clínico fue el acetato de octreótido. Es un octapéptido cíclico que se diferencia de la SST en 2 características fundamentales: una considerablemente mayor vida media (2 horas aproximadamente) y diferente afinidad por los SSTR. Se une en un 65 % a proteínas plasmáticas y es excretado sin

metabolizar, en una tercera parte, por vía renal. Los pacientes con insuficiencia renal pueden tener disminuido su aclaramiento en un 50 %. A diferencia de la SST, no da lugar a aumento de la secreción hormonal (efecto rebote) al retirarlo. El octreótido tiene alta afinidad por SSTR2, relativa alta afinidad por el SSTR5, moderada afinidad por el SSTR3 y baja afinidad por SSTR1 y SSTR4⁵. Puede ser administrado de forma intravenosa y subcutánea. La dosis habitual para el tratamiento en los TNE es de 100-1500 µg/día s. c. dividido en 2-4 administraciones. La formulación depot del octreótido (octreótido LAR) consiste en el fármaco encapsulado en microesferas. Su administración intramuscular libera gradualmente el fármaco. La dosis estándar es de 10-40 mg/28 días.

Posteriormente ha aparecido un nuevo ASST, el lanreótido. Al igual que el octreótido, tiene también alta afinidad por SSTR2 y SSTR5. El lanreótido autogel viene comercializado en jeringa precargada, se administra mediante inyección subcutánea profunda y la dosis habitual es de 60-120 mg/28 días.

En general, la aparición de ASST con formulaciones depot ha desplazado la utilización de administraciones diarias de la formulación subcutánea, mejorando la aceptación y el cumplimiento del tratamiento en los pacientes con TNE⁹.

1. ASST: tratamiento sintomático de los TNE y titulación

Los ASST han demostrado, en numerosos estudios, ser la mejor opción terapéutica para disminuir los síntomas producidos por la hipersecreción hormonal en los TNE que expresan SSTR. Continua siendo un tema controvertido si la realización de un OctreoScan, que mostraría los TNE que expresan SSTR, tendría un cierto valor predictivo sobre la posibilidad de respuesta sintomática a los ASST. El alivio sintomático dependería también de la localización tumoral y del tipo de péptidos secretados. Normalmente pueden ser controlados o disminuidos el flushing, sudor, diarrea y el broncospasmo.

No parece haber grandes diferencia entre los 2 ASST comercializados, octreótido y lanreótido, en cuanto a la eficacia en el control de síntomas. En un estudio cruzado prospectivo se comparó la eficacia de octreótido y lanreótido en 33 pacientes con síndrome carcinoide. Ambos fueron similares en control sintomático y bioquímico¹⁰.

Los datos conjuntos de eficacia de octreótido y lanreótido abarcan más de 2 décadas e incluyen 481 pacientes¹¹, con una media de control sintomático del 73,2 % (rango 50-100 %). Los estudios con octreótido LAR (5 estudios con 125 pacientes) mostraron un control sintomático del 74,2 % (61,9-92,8 %), mientras que la media de control sintomático para lanreótido (10 estudios, 356 pacientes) fue del 67,5 % (40-100 %). Las respuestas bioquímicas fueron del 51,4 % para octreótido (rango 31,5-100 %) y del 39 % para lanreótido (17,9-58 %).

Más discutida es la utilidad de los ASST en TNE pancreáticos. Un análisis retrospectivo de 191 pacientes recogió la utilización de ASST en 80 insulinosomas (42 %), 66 gastrinosomas (35 %), 12 glucagonomas (6 %) y 6 VIPomas (3 %)¹². El control sintomático varía entre aproximadamente el 50 % en insulinosomas y más del 90 % en VIPomas. En estos casos es frecuente la utilización de ASST para el control de la secreción hormonal, aunque la evidencia científica sobre su utilidad es menor que en tumores carcinoideos.

La titulación los pacientes con TNE en las 2 primeras semanas sería de 100-300 µg/día por vía subcutánea de octreótido en 2-3 dosis. Se iniciaría en la dosis más baja y se iría subiendo hasta conseguir el control sintomático. La dosificación se ajustaría individualmente. Tras estas 2 semanas de tratamiento subcutáneo diario, se administraría la primera dosis de octreótido LAR de 20 mg (vía intramuscular profunda), que serían repetidas cada 4 semanas¹³. Para mantener los niveles sanguíneos y reducir el riesgo de exacerbación de síntomas, es recomendable mantener el octreótido subcutáneo durante 2 semanas más tras el inicio del octreótido LAR. En pacientes que presenten exacerbaciones sintomáticas se pueden usar dosis suplementarias de octreótido subcutáneo (por ejemplo, de 300 µg, 1 a 3 veces al día). Estas dosis de rescate son más frecuentes en los días que preceden a la administración del octreótido LAR mensual, cuando los niveles sanguíneos del fármaco alcanzan su nadir. En el caso de necesitar múltiples rescates debe valorarse subir la dosis de la formulación LAR (ver Figura 1).

2. ASST: efectos secundarios, taquifilaxia y síntomas refractarios

Los ASST son generalmente seguros y bien tolerados. Los efectos secundarios habituales son molestias e hinchazón abdominal y, ocasionalmente, esteatorrea por inhibición de la secreción pancreática. Suelen ser leves y habitualmente desaparecen tras algunas semanas de tratamiento. La coledocistitis puede ocurrir hasta en el 10 % de pacientes por la inhibición de la colecistoquinina¹⁴. Se ha planteado la posibilidad de usar ácido quenodesoxicólico o ursodesoxicólico como terapia profiláctica de la coledocistitis, en los pacientes con TNE tratados con ASST¹⁵. Asimismo, los síntomas derivados de la malabsorción pancreática podrían ser mejorados tras la suplementación

con enzimas pancreáticas. La disminución de la secreción de insulina puede provocar intolerancia a la glucosa o aumento de las necesidades insulínicas en pacientes diabéticos. Menos frecuente, en pacientes con tratamiento prolongado, puede aparecer hipotiroidismo o disminuir la concentración de vitamina B12 por un efecto directo sobre su secreción en las células parietales gástricas. Algunos pacientes pueden desarrollar alteraciones cardíacas con los ASST: la mayor parte son bradicardias sinusales, aunque también se han descrito trastornos de conducción y arritmias.

Los ASST presentan el fenómeno de taquifilaxia: se necesitan dosis cada vez mayores para conseguir el mismo efecto terapéutico. Los mecanismos relacionados con la taquifilaxia serían la mutación de los genes de los SSTR, el sobrecrecimiento de clones celulares sin SSTR y la ruptura de las parejas de receptores por la activación del segundo mensajero¹⁶. La taquifilaxia aparece en prácticamente todos los pacientes, en un periodo que varía entre pocas semanas y algunos años. Es una de las mayores limitaciones del tratamiento con ASST en los TNE.

Ante la aparición de persistencia o recurrencia de los síntomas secundarios a la hipersecreción hormonal de los TNE, una opción podría ser la administración de ASST a dosis mayores o de forma más frecuente. Así, los pacientes que presenten un empeoramiento de los síntomas al final de las 4 semanas del ciclo de tratamiento, pueden beneficiarse de un incremento de la frecuencia de administración (por ejemplo, cada 3 semanas). Las dosis superiores a 30 mg de octreótido LAR o 120 mg de lanreótido autogel es improbable que mejoren los síntomas. Casi todos los pacientes dejarán de controlarse con los ASST con el paso del tiempo⁸.

Otra opción podría ser el cambiar un octreótido por lanreótido o viceversa. En efecto, a pesar de sus similitudes, se ha observado como TNE resistentes a un ASST podrían responder a otro. Solo existen pequeñas series de casos que hayan valorado esta posibilidad. En un estudio del año 2000 se trataron 15 pacientes con octreótido tras haber progresado a lanreótido; hubo 1 respuesta parcial y 5 estabilizaciones. El 82 % de los pacientes mejoró sintomáticamente y en un 41 % hubo una respuesta bioquímica¹⁷. Las razones de estas diferencias menores que pueden existir entre los 2 ASST pueden ser múltiples: el tipo de TNE, extensión de la neoplasia, carga tumoral hepática, dosis del ASST, tratamientos asociados (nuevos fármacos, interferón etc.) y otros desconocidos. Además, la expresión de SSTR en los TNE de estudios pequeños y la variabilidad en la definición de respuesta sintomática y bioquímica podrían explicar estas diferencias.

3. Nuevos ASST: pasireótido

El pasireótido es un nuevo ASST que tiene una alta afinidad por 4 de los 5 SSTR (todos menos el 4), simulando la actividad original de la ST. Especialmente importante es su alta afinidad por el SSTR5, que le confiere una actividad funcional 158 veces mayor que el octreótido sobre este receptor. A causa de esta actividad multireceptor, este ASST puede ser útil en TNE que han dejado de ser sensibles al octreótido y al lanreótido. En un ensayo fase II de 45 pacientes con flush y/o diarrea resistente al octreótido, el pasireótido mostró control sintomático en un 27 % de casos. En 23 pacientes se evaluó la respuesta tumoral, con 10 estabilizaciones y 13 progresiones¹⁸. Además, el pasireótido induce disminución del volumen tumoral en modelos animales en los cuales el octreótido solo había conseguido estabilizaciones, indicando un posible mayor efecto antiproliferativo que los ASST tradicionales¹⁹. Está en marcha un ensayo fase III de pasireótido LAR vs. octreótido LAR en pacientes con TNE cuyos síntomas no son controlados con los ASST clásicos (trial NCT00690430). Actualmente, el pasireótido está disponible en Europa solo para la enfermedad de Cushing.

4. ASST: tratamiento de la crisis carcinoide

Las formulaciones de corta duración del octreótido tienen 2 indicaciones ya comentadas: el inicio del tratamiento con ASST para titulación y como tratamiento de rescate en pacientes que persisten con síntomas, a pesar del tratamiento con formulaciones LAR.

Una tercera indicación sería la prevención de las crisis carcinoideas. Estas crisis se manifiestan por flushing intenso, fluctuaciones extremas de la tensión arterial, broncoconstricción, arritmias y depresión del sistema nervioso central. Aparecen en pacientes intervenidos de TNE por manipulación del tumor o a causa de la anestesia. Pueden incluso poner en riesgo la vida del paciente y son consecuencia de la liberación de un gran volumen de péptidos biológicamente activos.

En un estudio retrospectivo de 119 pacientes intervenidos de TNE metastásico se observó cómo la crisis carcinoide apareció en el 11 % de pacientes no tratados y en ninguno de los pacientes tratados con octreótido²⁰. En estos pacientes, la utilización del octreótido es obligatoria y puede ser administrado tanto por vía subcutánea como intravenosa.

5. ASST: actividad antiproliferativa

Los ASST, al unirse a los SSSTR, no solo producen una disminución de la secreción hormonal. Se asocian otros efectos como una disminución del crecimiento y proliferación celular, estimulación de la apoptosis, abolición de algunas señales celulares e inhibición de la síntesis de proteínas, que explicarían la existencia de una actividad antiproliferativa. Un análisis de la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) mostró cómo los pacientes con TNE diagnosticados entre 1988 y 2004 tenían una mediana de supervivencia significativamente superior a los diagnosticados entre 1973 y 1987 (39 vs. 18 meses, HR 0,73, $p < 0,001$)²¹. Este aumento de supervivencia coincide, entre otras mejoras sanitarias, con la introducción de los ASST en 1987.

Las revisiones de los estudios preclínicos han apoyado que los ASST tienen efecto antitumoral mediado por los SSSTR, como la inhibición del ciclo celular y de los factores de crecimiento y actividad proapoptótica. Además, se asocia a efectos indirectos como la inhibición de la liberación de la angiogénesis y la modulación del sistema inmune⁷.

Sidéris *et al.*²² han publicado recientemente una revisión sistemática de la literatura, sobre estudios que investiguen los efectos antitumorales del octreótido y lanreótido. En relación al octreótido, agruparon 17 estudios con un total de 536 pacientes. Observaron un 87 % de pacientes con estabilización tumoral tras octreótido, que descendía al 50 % en los pacientes con enfermedad en progresión antes de iniciar el tratamiento. En los estudios a cuyos pacientes se les evaluó según los criterios RECIST, el índice de respuestas parciales fue inferior al 10 %. El análisis de factores pronósticos mostró que los favorables a una mejor respuesta son el buen estado funcional (índice de Karnofsky > 80 %) y un volumen de metástasis hepáticas < 10 %, mientras que los factores pronósticos desfavorables son el crecimiento tumoral rápido en los 3-6 meses previos y la localización pancreática del tumor primario. Es interesante resaltar que ni el efecto de los ASST para el control sintomático ni la respuesta bioquímica son factores predictivos del efecto antitumoral. A pesar de los datos de supervivencia del SEER comentados anteriormente, no está claro si los beneficios en supervivencia libre de progresión se traducen en un aumento de la supervivencia global. Algunos estudios informan de la mediana de supervivencia, pero la variabilidad en los periodos de seguimiento hace difícil la valoración.

Para el lanreótido se analizaron 11 estudios con un total de 282 pacientes. Los resultados fueron similares a los obtenidos con octreótido, con un 62,7 % de pacientes que obtuvieron beneficio clínico según los criterios RECIST (5,3 % de respuestas parciales y un 57,4 % de estabilizaciones). Los factores pronósticos significativos fueron la localización tumoral, la velocidad de progresión previa y la presencia de metástasis extrahepáticas.

Sin duda, el estudio que ha confirmado el efecto antitumoral del octreótido ha sido el PROMID²³. Es un estudio fase IIIb, prospectivo, randomizado, controlado con placebo y doble ciego. Se incluyeron 85 pacientes con TNE de intestino medio, metastásicos, bien diferenciados (95 % con Ki67 < 2 %) y que no habían recibido ningún tratamiento previo. Se randomizaron a recibir octreótido LAR 30 mg intramuscular mensualmente vs. placebo. La mediana de tiempo a la progresión (objetivo primario) fue significativamente superior en el grupo que recibió octreótido (14,3 vs. 6 meses, HR 0,34, $p = 0.00007$) (ver Figura 2). A los 6 meses no había progresado el 67 % del grupo de octreótido vs. el 37 % del grupo placebo. La mediana de supervivencia global no pudo ser estimada por el escaso número de eventos y el cruzamiento entre brazos.

No hubo diferencias entre los TNE funcionantes (39 %) y no funcionantes (61 %). Por otra parte, un 26 % de pacientes no tenían un OctreoScan positivo al entrar en el estudio (en un 11,8 % el OctreoScan era negativo y en un 14,1 % no se realizó). En el análisis multivariable, los factores pronósticos favorables fueron la resección del tumor primario y la afectación metastásica < 10 % del volumen hepático.

En el caso del lanreótido, su actividad antiproliferativa está siendo valorada mediante el estudio CLARINET, actualmente en marcha²⁴. Es un ensayo fase III, con criterios de inclusión diferentes al PROMID: los TNE tienen que ser no funcionantes con OctreoScan positivo. Además de TNE de intestino medio, se incluyen TNE de intestino superior y pancreáticos, bien o moderadamente diferenciados (Ki67 < 10 %). Los pacientes se randomizan a recibir 120 mg. de lanreótido cada 4 semanas vs. placebo. Está previsto reclutar 200 pacientes y los primeros resultados se espera sean comunicados en 2013.

En definitiva, el estudio PROMID proporciona la evidencia científica para utilizar el octreótido LAR a dosis de 20-30 mg. mensuales como tratamiento antiproliferativo en TNE de bajo grado e intestino medio. Sin embargo, aún no existe evidencia que apoye la utilización de ASST en TNE no funcionantes pancreáticos u originados fuera del intestino medio. La utilidad de los ASST en estos pacientes y la de los ASST distintos al octreótido puede ser res-

pondida cuando se comuniquen futuros estudios como el CLARINET o el del pasireótido (trial NCT00690430) comentados anteriormente.

Interferón (IFN)

El IFN α 2a ó α 2b ha sido utilizado tradicionalmente en el tratamiento de los TNE desde 1980. El IFN se une a sus receptores de membrana para activar la cascada de señales de transducción citoplasmática que activan los denominados genes inducibles por IFN (ISG, interferon-inducible genes), que actúan como genes tumorales supresores. El efecto antiproliferativo del IFN es probablemente debido a la inhibición de la expresión de la ciclina B, que bloquea el ciclo celular en la transición de G0 a G1²⁵. Además, la inducción de la apoptosis y la expresión incrementada de los antígenos clase I en la superficie celular (que actúan como diana de los linfocitos T citotóxicos) son los otros mecanismos que explican el efecto antiproliferativo. Una interesante observación durante el tratamiento con IFN es la sustitución del tejido tumoral por tejido conectivo en los TNE²⁶.

1. IFN en el tratamiento sintomático de los TNE

El IFN se utiliza para las mismas indicaciones de los ASST, con la excepción de la crisis carcinoide. Sin embargo, existen pocos datos sobre la utilidad del IFN en los TNE pancreáticos.

En los pacientes con TNE, el IFN produce una mejoría sintomática en el 30-70 % de pacientes. En el síndrome carcinoide se produce una mejor respuesta en el flushing que en la diarrea. En general, el control sintomático del IFN es comparable a los ASST, pero con un inicio más retrasado en el tiempo. El análisis conjunto de 10 estudios con 255 pacientes, el 44 % de pacientes realizó una respuesta bioquímica²⁷.

La dosis habitual para el tratamiento de los TNE es de 3 a 10 x 10⁶ UI administrado de 3 a 7 días a la semana. La dosis debe ajustarse para cada paciente, recomendándose ajustarla para una reducción del número de leucocitos hasta 3 x 10⁹/L.

2. IFN: Efectos secundarios

El síndrome pseudogripal ocurre en casi todos los pacientes (97 %) que reciben IFN. Aparece en los primeros 5 días y suele asociarse paracetamol para mejorarlo. El estado general del paciente también se ve afectado por otras toxicidades frecuentes como la hipoxemia, pérdida de peso (59 %) y cansancio (51 %).

La toxicidad hematológica es moderada y suele ser dosis-dependiente. Se observa hiperlipidemia en el 10-32 % de casos. En un estudio de 1991 con 135 pacientes, se objetivaron un 19 % de enfermedades autoinmunes²⁸; fundamentalmente 18 pacientes con trastornos tiroideos, aunque también 4 anemias perniciosas y 3 lupus eritematosos sistémicos. Otros efectos secundarios más infrecuentes son la depresión, otros trastornos psiquiátricos y alteraciones visuales.

La presencia de anticuerpos antiIFN ocurre en el 5-35 % de pacientes. Como anticuerpos neutralizantes, afectan negativamente al efecto terapéutico del IFN y deberían de valorarse analíticamente. Los anticuerpos antiIFN aparecen más frecuentemente con IFN α 2a.

3. IFN: Efecto antiproliferativo

En los pacientes con TNE tratados con IFN, se produce una respuesta radiológica en el 11 % y una estabilización en el 70 % de pacientes. Agrupando 10 estudios con 263 pacientes²⁹, la mediana de supervivencia es mayor de 80 meses. Estos datos hay que interpretarlos con cautela, porque la presencia de enfermedad progresiva antes de ser reclutado solo era necesaria en algunos estudios.

A diferencia de los ASST, no existen estudios fase III que hayan evaluado el efecto antitumoral del IFN. Este dato, unido a su alta toxicidad, hace que la utilización de IFN en TNE se haya limitado fundamentalmente como tratamiento de 2ª línea en TNE de intestino medio con bajo Ki67, tras el fracaso de los ASST.

Tratamiento combinado de ASST + IFN

El racional para la combinación de ASST e IFN sería la posible asociación del efecto antisecretor y antiproliferativo de ambos fármacos. Además, se conseguiría reducir la dosis necesaria de IFN y, por tanto, sus efectos secundarios.

Una posible indicación de la combinación es el rescate de los pacientes con TNE en los que los ASST ya no consiguen el control sintomático. Su utilidad en el rescate ha sido valorada en 5 estudios no randomizados que agruparon un total de 89 pacientes, la mayoría de los cuales había progresado a ASST u otros tratamientos previos³⁰. Se consiguió respuesta bioquímica en el 64 % de pacientes. Solo 2 estudios valoraron la respuesta sintomática, que ocurrió en el 59 % de los casos.

La otra pregunta que surge respecto de la combinación es si podría sustituir a los ASST como tratamiento inicial en los TNE. Tres estudios randomizados han evaluado esta posibilidad.

En el primer estudio se reclutaron 68 pacientes con tumores carcinoides metastásicos de intestino medio sin tratamiento previo, que fueron randomizados a recibir octreótido vs. octreótido + IFN³¹. La diferencia en supervivencia a los 5 años fue un 20 % superior en el grupo de tratamiento combinado, aunque no alcanzó la significación estadística (56,8 % vs. 36,6 %, $p = 0,132$). En cambio, sí hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión (HR 0,28, $p = 0,008$). La toxicidad fue similar en ambos brazos.

Un segundo estudio randomizado, publicado en 2003, reclutó 84 pacientes con TNE bien diferenciados, metastásicos y en progresión radiológica³². Se randomizaron en 3 brazos: uno recibió lanreótido, otro IFN y el tercero una combinación de ambos. No hubo diferencias en la respuesta (4 %, 3,7 % y 7,1 %, respectivamente) ni tampoco en el porcentaje de progresiones en 1 año, que era el objetivo primario del estudio (56 %, 55 % y 50 %). Tampoco hubo diferencias en las respuestas bioquímicas, aunque sí en las sintomáticas ($p = 0,037$). El brazo combinado tuvo mayor toxicidad, que obligó a suspender el tratamiento en 7 de los 28 pacientes, superior a los tratados en monoterapia con lanreótido (4/27) e IFN (3/25).

Finalmente, un tercer estudio publicado en 2005 agrupó a 109 pacientes con TNE gastroenteropancreáticos avanzados, que se randomizaron a recibir octreótido vs. octreótido + IFN³³. A diferencia de los 2 estudios anteriores, era necesario haber documentado progresión tumoral previa para ser reclutado. La supervivencia global también fue mayor en el grupo combinado (51 vs. 35 meses), pero tampoco alcanzó la significación ($p = 0,38$). No hubo diferencias significativas en intervalo libre de progresión, mejoría sintomática o respuesta bioquímica. Los efectos secundarios fueron mayores en el grupo combinado, obligando a su suspensión en el 20 % de pacientes. Además los cuestionarios de calidad de vida mostraron un empeoramiento significativo de la misma en el brazo combinado respecto a los de monoterapia ($p = 0,039$).

Vista en conjunto, la combinación de ASST e IFN podría tener un efecto antiproliferativo sinérgico que aumentara la supervivencia global y/o la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con TNE. Sin embargo, el escaso tamaño muestral de los estudios realizados hasta ahora no permite extraer conclusiones definitivas.

Tabla 1

Efectos inhibitorios de la somatostatina en función del subtipo de receptor

Efecto inhibitorio		STR1	STR2	STR3	STR4	STR5
Secreción hormonal	Horm. crecimiento	+	+			+
	ACTH		+			+
	TSH		+			+
	Insulina		+			+
	Glucagón		+			
Secreción exocrina	Sec. ácida gástrica		+			
	Amilasa					+
	Sec. Intestinal	+	+			
Proliferación celular	Detención ciclo celular	+	+		+	+
	Apoptosis		+	+		

Figura 1

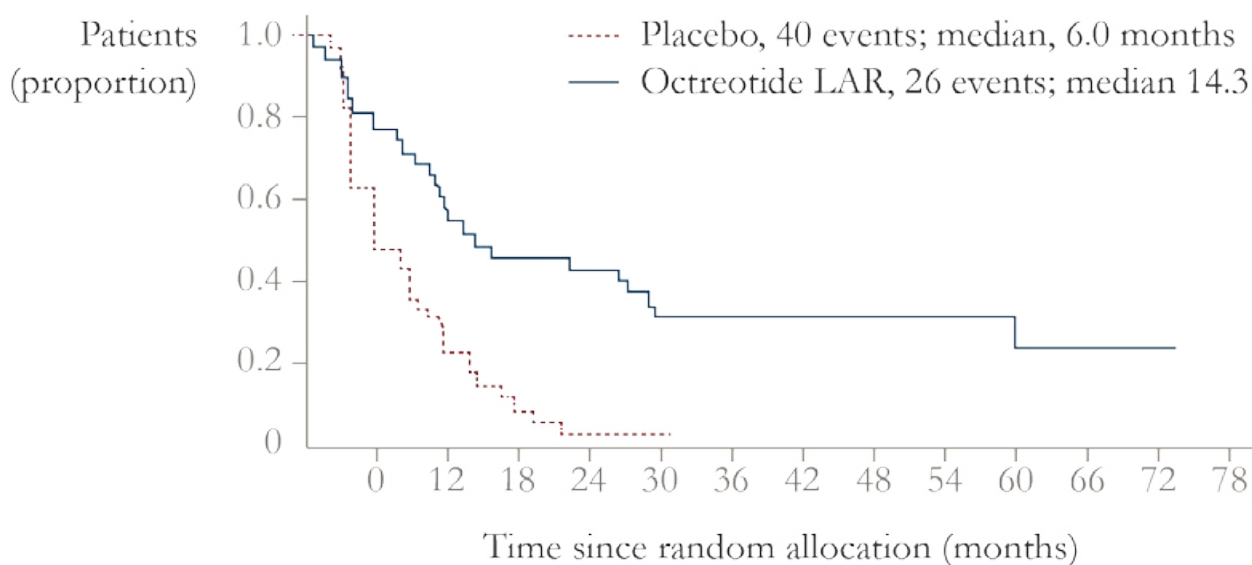
Ejemplo de titulación inicial de octreótido en un paciente con TNEs sintomático. Se comienza con octreótido subcutáneo (dosis 100-300 mg/8-12 h). A las 2 semanas comenzaría el octreótido en formulación LAR (20 mg/28 días), manteniéndose el octreótido subcutáneo durante 2 semanas más para evitar la disminución de niveles sanguíneos y la reaparición de síntomas. En los pacientes que presenten exacerbaciones sintomáticas durante la administración del octreótido LAR, se puede utilizar la formulación subcutánea como rescate. Cuando los rescates son numerosos, debe valorarse elevar la dosis de octreótido LAR a 30 mg/28 días

Semanas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Octreótido subcutáneo	█				X	XX	X	XX	XX X	XX XX		X
Octreótido LAR 20mg/mes			█									
Octreótido LAR 30mg/mes											█	

X: Rescates con octreótido subcutáneo

Figura 2

Curvas de tiempo a la progresión ó muerte, en TNEs metastásicos bien diferenciados de intestino medio, según el estudio PROMID



No. of patients at risk

Placebo	43	21	9	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Octreotide LAR	42	30	19	16	15	10	10	9	9	6	5	3	1

Bibliografia

01. Moller LN, Stidsen CE, Hartmann B *et al.* Somatostatin receptors. *Biochimica et Biophysica Acta* 2003; 1616: 1-84.
02. Reichlin S. Somatostatin. *New Engl J Med* 1983; 309: 1495-1501.
03. Hofland LJ, Lamberts SW. The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. *Endocrine Reviews* 2003; 24: 28-47.
04. Schonbrunn A. Selective agonism in somatostatin receptor signaling and regulation. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2008; 286: 35-39.
05. Florio T. Somatostatin and somatostatin receptor signalling: Phosphotyrosine phosphatases. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2008; 286: 40-48.
06. Hofland LJ, Lamberts SW. The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. *Endocr Rev* 2003; 24: 28-47.
07. Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol* 2006; 17: 1733-42.
08. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder, WW, Hofland LJ. Octreotide. *New Engl J Med* 1996; 334: 246-54.
09. Lamberts SW, de Herder WW, Hofland LJ. Somatostatin analogs in the diagnosis and treatment of cancer. *Trends Endocr Metab* 2002; 13: 451-57.
10. O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G *et al.* Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer* 2000; 88: 770-6.
11. Modlin M, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 169-88.
12. Proye CA, Lokey JS. Current concepts in functioning endocrine tumors of the pancreas. *World J Surg* 2004; 28: 1231-38.
13. Sandostatin LAR® depot (octreotide acetate for injectable suspension) [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceutical Corporation, December 2011.
14. Trendle MC, Moertel CG, Kvols LK. Incidence and morbidity of cholelithiasis in patients receiving chronic octreotide for metastatic carcinoid and malignant islet cell tumors. *Cancer* 1997; 79: 830-4.
15. Plockinger U, Dienemann D, Quabbe HJ. Gastrointestinal side-effects of octreotide during long-term treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1658-62.
16. Tulipano G, Schulz S. Novel insights in somatostatin receptor physiology. *Eur J Endocr* 2007; 156(Sup.1): S3-S11.
17. Ricci S, Antonuzzo A, Galli L *et al.* Octreotide acetate long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors pretreated with lanreotide. *Ann Oncol* 2000; 11: 1127-30.
18. Kvols LK, Oberg KE, O'Dorisio TM *et al.* Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: 657-66.
19. Schmid HA. Pasireotide (SOM230): Development, mechanism of action and potential applications. *Molec Cell Endocr* 2008; 286: 69-74.
20. Kinney M, Me W, Nagorney DM *et al.* Perianesthetic risks and outcomes of abdominal surgery for metastatic carcinoid tumours. *Br J Anaesth* 2001; 87: 447-52.
21. Yao J, 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: 3063-72.

22. Sideris L, Dube P, Rinke A. Antitumor effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. *Oncologist* 2012; 17: 747-55.
23. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C *et al.* Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656-63.
24. Blumberg J, Gómez-Panzani E, Latapie-Martínez S *et al.* Somatuline® Autogel® 120 mg (lanreotide) evaluation of tumor progression-free survival in patients with non-functioning enteropancreatic endocrine tumors: An ongoing, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study (the CLARINET Study). *Neuroendocrine Tumor Symposium 2010 (A726)*.
25. Oberg K, Eriksson B, Janson ET. Interferons alone or in combination with chemotherapy or other biologicals in the treatment of neuroendocrine gut and pancreatic tumors. *Digestion* 1994; 55: 64-9.
26. Andersson T, Wilander E, Eriksson B *et al.* Effects of interferon on tumor tissue content in liver metastases of human carcinoid tumors. *Cancer Res* 1990; 50: 3413-5.
27. Shah T, Caplin M. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Biotherapy for metastatic endocrine tumours*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 617-36.
28. Ronnblom LE, Alm GV, Oberg K. Autoimmune phenomena in patients with malignant carcinoid tumors during interferon-alpha treatment. *Acta Oncol* 1991; 30: 537-40.
29. Plockinger U, Wiedenmann B. Neuroendocrine tumors. *Biotherapy*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 145-62.
30. Fazio N, de Braud F, Delle Fave G *et al.* Interferon-alpha and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? *Ann Oncol* 2007; 18: 13-9.
31. Kolby L, Persson G, Franzen S *et al.* Randomised clinical trial of the effect of interferon on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003; 90: 687-93.
32. Faiss S, Pape UF, Bohming M *et al.* Prospective, randomised, 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: 2689-96.
33. Arnold R, Rinke A, Klose KJ *et al.* Octreotide versus octreotide plus interferon in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 761-71.

6.2

Tratamiento quimioterápico de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Dra. Marta Benavent, Dra. Amparo Sánchez Gastaldo, Dra. Rocío García Carbonero

Introducción

Las neoplasias neuroendocrinas (NEN) de origen gastroenteropancreático (GEP) son un conjunto heterogéneo de tumores de incidencia creciente y pronóstico variable. Aunque tradicionalmente considerados de naturaleza indolente, su comportamiento clínico es con frecuencia impredecible y, en ocasiones, puede llegar a ser muy agresivo (p. ej. en tumores pobremente diferenciados y/o con alto índice proliferativo). El gran espectro de clasificaciones propuestas para estos tumores, basadas en su origen embriológico, anatómico, en sus características morfológicas e histológicas, en su perfil bioquímico y/o en su comportamiento clínico, claramente ilustra la enorme complejidad y diversidad de su naturaleza^{1,2}.

La incidencia de las NEN en población caucásica oscila entre 2,5 y 5 casos nuevos anuales por cada 100.000 habitantes^{3,4}. Aproximadamente, dos tercios de las NEN son de origen gastrointestinal o pancreático (GEP-NEN), y dentro de estas, la localización más frecuente es el intestino delgado. Si bien, los GEP-NEN representan tan solo el 2 % de todos los tumores gastrointestinales, su mejor pronóstico en relación a las neoplasias epiteliales hace que su prevalencia relativa sea mucho mayor, siendo la segunda neoplasia digestiva más prevalente después del adenocarcinoma colorrectal. Según datos derivados del mayor registro poblacional mundial, el registro estadounidense del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), el 49 % se diagnostican en estadios localizados, mientras que un 27 % presentan enfermedad metastásica de inicio (64 % en pancreáticos vs. 30 % en ileales; 50 % en tumores pobremente diferenciados vs. 21% en tumores bien diferenciados)^{3,4}. Estas cifras, no obstante, oscilan de manera importante de unos registros a otros, siendo la incidencia global de metástasis al diagnóstico en general mucho mayor en las bases de datos europeas (44-73 %), si bien tal vez este dato esté sobreestimado por el sesgo que implica la sobrerrepresentación de centros de referencia para el tratamiento de esta enfermedad en muchos de estos registros^{5,6}.

La supervivencia global a 5 años, según los datos del SEER, es de un 60-70 %, siendo la localización rectal la que presenta un mejor pronóstico (88 %) y la pancreática la de pronóstico más desfavorable (37 %). De nuevo, estas cifras son diferentes de las publicadas en nuestro medio, si bien los registros europeos son en general hospitalarios y no poblacionales. Además, el pronóstico de las NEN depende de múltiples factores, siendo los más relevantes la localización del tumor primario, el estadio de diseminación de la enfermedad, el grado de diferenciación histopatológica y el índice proliferativo tumoral. La distribución de estas variables en cada serie, por tanto, puede influenciar notablemente la supervivencia registrada.

En cualquier caso, la enfermedad avanzada no tributaria de resección quirúrgica es incurable y tiene un desenlace eventualmente fatal en la mayoría de los pacientes. Las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la enfermedad metastásica son múltiples e incluyen tratamientos con radionúclidos, tratamientos ablativos locorreccionales en pacientes con metástasis hepáticas, o diversos tratamientos médicos como los análogos de la somatostatina, el interferón, la quimioterapia o las nuevas terapias dirigidas^{1,2,7}. El objetivo de este capítulo es revisar la evidencia disponible relativa a los potenciales beneficios y riesgos del tratamiento con quimioterapia citotóxica convencional en pacientes con GEP-NEN, así como proporcionar al clínico criterios que le faciliten la decisión de en qué contexto clínico y en qué momento de la evolución de la enfermedad indicar su empleo.

Indicación de tratamiento con quimioterapia

La quimioterapia es una de las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de los GEP-NEN metastásicos. No obstante, y en contraste con lo que sucede en la mayoría de las enfermedades neoplásicas en el contexto

de enfermedad avanzada, no suele ser la primera opción terapéutica en una proporción importante de pacientes. La indicación de tratamiento debe tener en consideración múltiples factores, que incluyen factores relacionados con el tumor (grado de diferenciación histológica, índice proliferativo, localización del tumor primario, volumen de enfermedad metastásica, velocidad de crecimiento tumoral), con el paciente (edad, estado general, comorbilidad, sintomatología), así como con la experiencia y/o disponibilidad en el centro de otras alternativas terapéuticas (radionúclidos, técnicas ablativas hepáticas).

En cuanto a los factores relacionados con el tumor, hay que tener presente que ciertos subgrupos de NEN, como algunos tumores neuroendocrinos bien diferenciados (NET) de intestino medio con índice Ki-67 < 2 % (NET G1 de la última clasificación de la OMS 2010), pueden presentar un comportamiento clínico muy indolente a pesar de ser metastásicos, requiriendo en ocasiones años para progresar. En este contexto, la vigilancia activa sin tratamiento puede ser una opción razonable para pacientes asintomáticos y, en cualquier caso, no hay que olvidar que la eficacia de la quimioterapia en estos tumores poco proliferativos es escasa. Por ello, su empleo suele reservarse para pacientes con progresión tumoral documentada una vez que han fallado otras opciones terapéuticas más inocuas y/o más eficaces, como los análogos de somatostatina, el interferón, la embolización de metástasis hepáticas y/o el tratamiento con radionúclidos cuando esta opción está disponible e indicada (OctreoScan positivo)^{2,8}.

Globalmente, la quimioterapia es más efectiva en los tumores de origen pancreático que en los de origen entérico, y en tumores pobremente diferenciados (NEC) o con alto índice proliferativo (Ki-67) que en aquellos con buena diferenciación histológica y bajo índice proliferativo. Datos de series retrospectivas y del Registro Español de Tumores Neuroendocrinos (RGETNE) sugieren que a mayor índice proliferativo, mayor sensibilidad a la quimioterapia convencional (ver más adelante en la sección de biomarcadores). No obstante, no existe un consenso acerca del punto de corte óptimo por encima del cual debe indicarse un tratamiento de quimioterapia. Si bien nadie cuestiona su empleo en tumores con Ki-67 > 20 %, hay más controversia cuando el Ki-67 oscila entre 2 y 20 %. Aunque algunos autores opinan que la quimioterapia es de utilidad en tumores con Ki-67 > 10 %, la mayoría de expertos condiciona la indicación en este contexto a otros factores como el origen del tumor primario, la documentación de progresión radiológica, el volumen de enfermedad o la sintomatología que esta produce. En general, la quimioterapia puede ser la primera opción de tratamiento en pacientes con NET pancreáticos G1-2 en los que se haya documentado progresión radiológica o que presenten gran volumen tumoral y/o síntomas derivados de ello, en NET G2 (Ki-67: 3-20 %) de intestino anterior, o en NEC G3 (Ki-67 > 20 %) de cualquier origen. Por último, los datos disponibles acerca de la eficacia de la quimioterapia en NET de intestino posterior son escasos, por lo que es difícil establecer recomendaciones en este contexto. Se puede considerar su empleo en NET G2 en los que se documente progresión radiológica, o en NET G1 en progresión tras fracaso de otras opciones terapéuticas, aunque el esquema óptimo de quimioterapia debe ser evaluado en ensayos clínicos adecuadamente diseñados para ello^{2,8}.

Quimioterapia en tumores neuroendocrinos bien diferenciados (NET G1-2)

1. NET pancreáticos

Los NET de origen pancreático (pNET), a excepción de los insulinomas, son los NET que con mayor frecuencia presentan metástasis al diagnóstico y globalmente los de peor pronóstico. Consistentemente con su naturaleza más agresiva, son también los NET que más responden a la quimioterapia citotóxica convencional.

La estreptozotocina (STZ) ha sido uno de los fármacos más extensamente empleados en el tratamiento de los pNET. La STZ es un antibiótico derivado de la actinobacteria *Streptomyces achromogenes* var. *streptozoticus* con una citotoxicidad específica de célula beta pancreática en modelos animales. En 1968, Murray-Lyon comunicó el primer caso clínico en el cual se documentó en una mujer con un tumor funcionante de los islotes pancreáticos, una clara respuesta clínica, bioquímica y radiológica a un tratamiento con estreptozotocina⁹. La primera serie de casos (N=52) se publicó poco después, con un 54 % de respuestas bioquímicas y un 37 % de respuestas radiológicas¹⁰. Estos prometedores resultados dieron lugar al primer estudio randomizado llevado a cabo en tumores neuroendocrinos por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)¹¹. En él, Moertel y colaboradores incluyeron 84 pacientes con carcinomas de islotes pancreáticos avanzados que fueron aleatoriamente asignados a recibir STZ en monoterapia vs. STZ en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU). Los pacientes que recibieron la combinación de STZ y 5-FU, comparados con aquellos que fueron tratados con STZ en monoterapia, tuvieron una mayor tasa de respuestas (63 % vs. 36 %, p < 0,01) y una supervivencia más prolongada (26,0 vs. 16,5 meses), aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística (ver Tabla 1). La principales toxicidades observadas fueron gastrointestinal (emesis) y renal, ninguna de ellas agravada en la rama de poliquimioterapia. La STZ, sin embargo, es

poco mielotóxica en monoterapia, lo cual hace que sea un fármaco fácil de combinar con otras drogas que sí lo son, como el 5FU.

En un estudio randomizado posterior también coordinado por el ECOG, Moertel *et al.* evaluaron en 105 pacientes con pNET la combinación de STZ/5FU vs. STZ combinado con doxorrubicina (STZ/DOX) vs. clorozotocina en monoterapia, un fármaco estructuralmente similar a la STZ pero menos emetógeno [12]. En este estudio, el esquema terapéutico más eficaz fue la combinación STZ/DOX, con una tasa de respuestas (biológicas y/o radiológicas) del 69 %, frente a un 45 % para STZ/5FU y un 30 % para la clorozotocina ($P=0,005$), y esto se asoció con un incremento significativo del tiempo libre de progresión y de la supervivencia (2,2 vs. 1,4 vs. 1,5 años, $P < 0,05$). 30 pacientes fueron tratados a la progresión con uno de los esquemas no asignados en primera línea. La tasa de respuestas tras el cruzamiento de ramas fue del 13 % en los 15 pacientes tratados con clorozotocina en 2ª línea y del 20 % en los 15 pacientes tratados con esquemas de combinación con STZ, siendo en ambos casos las respuestas de corta duración. La toxicidad para los esquemas de combinación con STZ fue considerable, particularmente la emesis y la nefrotoxicidad, si bien no hay que olvidar que estos estudios fueron llevados a cabo en una época en la cual el tratamiento de soporte de estos efectos secundarios era notablemente subóptimo de acuerdo a los estándares actuales. La combinación de STZ/DOX añade cardiotoxicidad a largo plazo y otros efectos no graves pero relevantes para el paciente como es la alopecia. Por ello este esquema, si bien es el que ha demostrado una mayor eficacia terapéutica en pNETs, ha sido en general menos adoptado en la práctica clínica habitual que la combinación de STZ/5FU.

En cualquier caso, hay que destacar que ningún grupo ha conseguido ratificar estas altas tasas de respuesta en series de pacientes más recientes, en los cuales la respuesta ha sido evaluada siguiendo unos criterios objetivos estandarizados (OMS o RECIST). Así, distintos grupos han publicado tasas de respuesta en series pequeñas retrospectivas que oscilan entre el 6 % y el 36 % para la combinación de STZ/DOX^{13,15}, y algo mayores para combinaciones de tres fármacos como STZ/5FU/DOX (39-54 %) o STZ/5FU/Cisplatino (38 %)^{16,18}. Los datos de nuestro Registro Nacional de NET (RGETNE) también ratifican tasas de respuesta sustancialmente inferiores en estos pacientes tratados con quimioterapia convencional, globalmente del 16 % para los pNET G1-2¹⁹.

Otro fármaco clásico en el tratamiento de los NET es la dacarbacina (DTIC), un agente alquilante sintético cuya principal toxicidad es hematológica y digestiva (emesis). El DTIC fue evaluado en un ensayo del ECOG de fase II, en el cual se incluyeron 50 pacientes con pNET (28 de ellos no pretratados con quimioterapia), con una tasa de respuestas del 33 % (50 % en pacientes vírgenes de tratamiento), aunque con una mediana de supervivencia de tan solo 19 meses²⁰. Más recientemente, la temozolamida (TMZ) ha demostrado efectos antitumorales prometedores en pNET [21-27]. La TMZ es un alquilante oral que, al igual que el DTIC, es convertido a su metabolito activo MTIC a través de un proceso de conversión química espontánea. La temozolamida ha sido ensayada en distintos esquemas de administración, sola o con otros compuestos. En monoterapia su actividad en pNET es modesta (tasa de respuesta (TR) del 8 %)²¹. Los resultados parecen sustancialmente mejores en combinación con otros agentes como el bevacizumab (33 %), el everolimus (35 %) o la talidomida (45 %)^{22,24}. Pero los resultados más destacables han sido los observados en combinación con capecitabina, un profármaco del 5FU²⁵. La TMZ y la capecitabina han demostrado ser sinérgicos en estudios *in vitro* en líneas celulares de tumor neuroendocrino. Los motivos de esta sinergia no están claros, pero parece que la exposición a 5FU puede inducir una depleción de O6metilguanin DNA metiltransferasa (MGMT), lo cual aumentaría la sensibilidad celular a los efectos tóxicos de la TMZ (ver más adelante en la sección de biomarcadores). En la clínica, Strosberg y colaboradores han comunicado una tasa de respuestas del 70 % en una serie retrospectiva de 30 pacientes con pNET tratados con esta combinación, con una toxicidad hematológica y digestiva muy tolerable²⁵. Posteriormente, otros grupos han confirmado la eficacia de este esquema terapéutico, aunque con tasas de respuesta algo menores (31-61 %), dentro de estudios retrospectivos de series pequeñas y heterogéneas de pacientes^{26,27}. La TMZ debe ser, por lo tanto, adecuadamente evaluada en ensayos clínicos controlados que puedan establecer el papel que este prometedor fármaco ha de jugar en el tratamiento de los pNET.

Por todo ello, el tratamiento quimioterápico estándar de los pacientes con pNET continúa siendo la combinación de STZ con 5-FU o doxorrubicina. La mayoría de los centros optan por la primera, debido a su mejor tolerancia clínica, con ausencia de toxicidades relevantes para el paciente como la alopecia y toxicidades acumulativas graves como la cardíaca, si bien la combinación STZ-DOX demostró mejores resultados terapéuticos en ensayos randomizados. Por otro lado, la dificultad de acceso a la STZ en algunos países (p. ej. Italia), así como la inconveniencia de su modo de administración (intravenoso durante 5 días), está haciendo que cada vez con mayor frecuencia los clínicos adopten esquemas basados en TMZ. No obstante, hay que destacar que ninguno de estos fármacos (STZ o TMZ) ha sido nunca evaluado frente a placebo o a no tratamiento en el contexto de un ensayo randomizado, por lo que la magnitud del beneficio terapéutico real que aportan no ha sido adecuadamente cuantificado.

2. NET no pancreáticos

La quimioterapia ha demostrado escasa actividad en los NET de origen entérico por su naturaleza frecuentemente indolente. Así, su empleo suele reservarse para pacientes con progresión tumoral documentada una vez que han fallado otras opciones terapéuticas más inocuas y/o más eficaces, como los análogos de somatostatina, el interferón, la embolización de metástasis hepáticas y/o el tratamiento con radionúclidos cuando esta opción está disponible e indicada (octreoscan positivo). Por todo ello, teniendo en cuenta la pobre respuesta de estos tumores a la quimioterapia y que esta suele ser de corta duración, a menudo es complicado decidir el momento en el cual se debe iniciar el tratamiento. Además, es importante tener en cuenta el impacto de la toxicidad en la calidad de vida, ya que son pacientes que pueden permanecer años con su enfermedad estable.

Los estudios realizados con agentes citotóxicos en monoterapia han mostrado un limitado beneficio en NET de origen entérico, con tasas de respuesta que oscilan del 8 % al 21 % para fármacos como el paclitaxel, el DTIC o la doxorubicina²⁸. Estas tasas de respuesta son bajas, más aún teniendo en cuenta que fueron evaluadas en una época en la que no existían unos métodos estandarizados para ello, y que incluían respuestas evaluadas por exploración clínica (p. ej. de hepatomegalia) o incluso respuestas bioquímicas/hormonales. Por el contrario, no se han documentado respuestas objetivas con otros fármacos más recientemente evaluados, como el docetaxel, la gemcitabina, el topotecan o el pemetrexed.

No obstante, existen varios ensayos clínicos randomizados coordinados por el ECOG dignos de mención (ver **Tabla 1**). Con base en los resultados obtenidos en NET pancreáticos, la mayoría de estos estudios evaluaron distintas combinaciones de fármacos como la STZ, el 5FU, la DOX o la ciclofosfamida (CTX). En el primero de ellos, publicado por Moertel en 1978, se incluyeron 118 pacientes con tumores carcinoides metastásicos (7 pNET, 40 NET de intestino delgado, 17 NET pulmonares y 54 NET entéricos de otros orígenes), los cuales fueron randomizados a recibir STZ/5FU vs. STZ/CTX²⁹. Ambas combinaciones demostraron similares tasas de respuesta (33 y 26 %, respectivamente) y supervivencia (12 y 11 meses, respectivamente). Los NET de intestino delgado fueron más respondedores que los NET pulmonares o de primario desconocido (p. ej. la tasa de respuestas con STZ/FU: 44 % vs. 12 %). Sin embargo, la estimación de este efecto pudo ser poco precisa ya que, si bien todos los pacientes debían presentar un indicador medible de enfermedad maligna, la respuesta tumoral podía ser evaluada mediante una medida objetiva de las lesiones tumorales (regla o calibrador), medida clínica de la hepatomegalia (a la exploración física) o medida de los niveles urinarios de 5HIAA. La supervivencia fue también sustancialmente diferente en función de la localización del tumor primario, con independencia del tratamiento recibido: 28 meses para los de intestino delgado, 24 meses para los de páncreas, 15 meses para los de pulmón y 9 meses para los de tumor primario desconocido. La toxicidad renal y emetógena fueron algo más acusadas en la rama de combinación con ciclofosfamida. Este estudio no evalúa, en cualquier caso, en qué medida contribuyen al efecto observado cada uno de los fármacos ensayados.

Posteriormente, este mismo grupo realizó otro estudio randomizado fase II-III (EST 5275) en el que se incluyeron 161 pacientes con tumores carcinoides metastásicos en progresión que fueron aleatoriamente asignados a recibir STZ/5FU vs. doxorubicina en monoterapia³⁰. Más de un tercio de los pacientes incluidos tenían tumores originados en el intestino delgado, no se incluyeron tumores de origen pancreático y aproximadamente el 10 % de tumores eran de origen pulmonar. Aunque la tolerancia al régimen combinado fue mejor que en el estudio previo, al sustituir el bolo de 5-FU por una infusión continua del fármaco, tanto la tasa de respuestas (22 y 21 %, respectivamente) como la supervivencia (16 vs. 12 meses) no fueron significativamente diferentes entre ambas ramas. 31 pacientes se cruzaron a la rama de doxorubicina tras haber progresado al tratamiento con STZ/5FU, de los cuales el 18 % alcanzaron una respuesta. Por otro lado, de los 35 pacientes que se cruzaron a la rama de STZ/5FU tras haber progresado a primera línea de tratamiento con doxorubicina, el 29 % respondió. El ensayo concluyó que ninguno de estos esquemas había contribuido de manera importante a la supervivencia de los pacientes, por lo que no podían considerarse tratamientos estándar para estos tumores.

Más recientemente (en 2005), se publicó un tercer estudio fase II-III que randomizaba a 249 pacientes con tumores carcinoides avanzados a recibir STZ/5FU o un esquema de combinación sin STZ (DOX/5FU) (E1281)³¹. Aunque no existieron diferencias entre ambos grupos con respecto a la tasa de respuesta tumoral (16 %) o a la supervivencia libre de progresión (4,5 meses), la supervivencia global fue claramente más favorable para el grupo tratado con STZ/5FU (24,3 vs. 15,7 meses, $P=0,0267$). En cuanto a la toxicidad, no se observaron diferencias sustanciales entre las dos ramas de tratamiento. Hubo 4 muertes tóxicas (1 en la rama de STZ/5FU y 3 en la rama de DOX/5FU) y un tercio de los pacientes tratados con STZ/5FU desarrollaron toxicidad renal, la mayoría de grado leve-moderada. 61 pacientes de ambas ramas recibieron a la progresión DTIC en segunda línea, con una tasa de respuestas del 8 % y una supervivencia mediana de 11,9 meses. El DTIC también fue evaluado en primera línea en un ensayo de fase II del Southwest Oncology Group (SWOG), en el que se incluyeron 63 pacientes con carcinoi-

des metastásicos. En este estudio se documentó un 16 % de respuestas y una supervivencia mediana de 20 meses, con una toxicidad nada desdeñable, fundamentalmente por náuseas y vómitos en el 88 % de los pacientes^{31,32}.

La eficacia del esquema STZ/5FU también ha sido comparada en un pequeño estudio aleatorizado frente a interferón- α -2a (IFN). Este estudio incluyó 64 pacientes con tumores carcinoides de diversos orígenes (35 intestino delgado, 5 colon y recto, 6 páncreas, 3 pulmón y 13 de origen desconocido). Aunque se observó una tendencia a favor de la rama de IFN en cuanto a supervivencia libre de progresión (5,5 vs. 14,1 meses, HR: 0,75, 95 % CI: 0,41–1,36), esta diferencia no fue estadísticamente significativa, y la supervivencia global fue similar en ambas ramas del estudio³³.

La temozolamida, que como ya se ha referido anteriormente es un análogo oral de la dacarbacina generalmente mejor tolerado, también se ha explorado en pacientes con tumores carcinoides. No obstante, la eficacia de este fármaco en NET de origen intestinal ha sido escasa, tanto en series retrospectivas como en estudios prospectivos no controlados, sola (0 % de respuestas en intestinales, 31 % en bronquiales) o en combinación con otros fármacos como la talidomida (7 % de respuestas) o el bevacizumab (0 % de respuestas)^{21,23}. El déficit de MGMT en estos tumores es excepcional, lo cual probablemente justifique la falta de eficacia observada (ver más adelante en la sección de biomarcadores). Otros esquemas ensayados incluyen la asociación de distintas combinaciones de fluoropirimidinas y oxaliplatino (XELOX/FOLFOX) con bevacizumab. No obstante, estos estudios han incluido poblaciones muy heterogéneas de pacientes (NET pancreáticos y no pancreáticos, y NEC), y han sido comunicados solo de manera preliminar, por lo que no podemos extraer ninguna conclusión definitiva en el momento actual^{34,36}.

En conclusión, los NET de origen no pancreático son globalmente poco respondedores a la quimioterapia citotóxica convencional, por lo que es esta una estrategia generalmente reservada para fases muy avanzadas de la enfermedad, una vez fracasadas otras opciones terapéuticas. Por otro lado, la baja tasa proliferativa de estos tumores hace improbable que fármacos de esta clase puedan llegar a ser nunca muy efectivos en su manejo. Solo los avances en el conocimiento de las bases biológicas que promueven el desarrollo y avance de estos tumores podrán ayudar a generar nuevas estrategias de tratamiento sistémico con mayores probabilidades de éxito.

Quimioterapia en carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados (NEC G3)

Los NEC pobremente diferenciados comprenden alrededor de un 10 % de todos los NEN de origen gastrointestinal. Son tumores muy agresivos, de rápido crecimiento y diseminación temprana, por lo que presentan un mal pronóstico, con una supervivencia media estimada sin tratamiento de unos 6-7 meses, similar al carcinoma microcítico de origen pulmonar. La quimioterapia es el tratamiento de elección en los NEC avanzados irresecables o metastásicos. No obstante, si bien es cierto que una proporción importante de pacientes responden al tratamiento, debido a la alta tasa proliferativa de estos tumores, las respuestas suelen ser de corta duración y la evolución clínica suele ser rápidamente fatal.

El esquema terapéutico más comúnmente empleado en pacientes con NEC G3 es la combinación de cisplatino (CDDP) y etopósido (VP-16). La primera evidencia de actividad de este régimen de quimioterapia fue publicado por Moertel *et al.* en una serie de 18 pacientes en los que documentó una tasa de respuesta del 67 %³⁷. En contraste, la tasa de respuesta de este esquema en NET pancreáticos (grado 1-2) fue del 14 % y del 0 % en NET originados en intestino medio. Estudios posteriores han confirmado la actividad de este esquema terapéutico, aunque en general con tasas de respuesta algo menores (27-54 %) y medianas de supervivencia de 15 a 19 meses^{38,39}. Similares resultados han sido observados con combinaciones de carboplatino y etopósido, o de cisplatino e irinotecan^{40,41}.

En cuanto a la segunda línea de tratamiento no ha sido bien estudiada, aunque esquemas basados en TMZ con o sin capecitabina pueden ser opciones a considerar. La experiencia con TMZ en pacientes con NEC G3 tras progresión a una primera línea de quimioterapia fue recogida de manera retrospectiva por Welin y colaboradores. En este trabajo se comunicaron los resultados observados en 25 pacientes tratados con distintos esquemas basados en TMZ, sola o en combinación con capecitabina (un subgrupo de ellos también recibió bevacizumab)⁴². La tasa de respuesta obtenida fue del 33 %, con una supervivencia libre de progresión de 6 meses y una supervivencia global de 22 meses. Aunque el número de pacientes fue demasiado reducido para sacar conclusiones, los datos no sugieren un mayor beneficio para los pacientes que recibieron, además de la TMZ, otros fármacos como la capecitabina o el bevacizumab. Otras alternativas que con frecuencia se emplean en el tratamiento de 2ª línea de los NEC son topotecan o el irinotecan, fundamentalmente por su demostrada actividad en el carcinoma microcítico de pulmón. Una pequeña serie retrospectiva de 19 pacientes con NEC G3 tratados con el esquema FOLFIRI tras progresión

a una primera línea de quimioterapia con platino-etopósido comunicó una tasa de respuestas del 31 %, aunque la duración de las mismas fue breve y la supervivencia libre de progresión de tan solo 4 meses⁴³. En cualquier caso, la mayoría de los pacientes nunca reciben una segunda línea de tratamiento. El pésimo pronóstico de este tipo de tumores subraya la imperiosa necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas en este contexto.

Otras indicaciones de quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante)

Hasta la fecha, no hay datos que avalen el empleo de quimioterapia adyuvante en las NEN. No obstante, por analogía con el carcinoma microcítico de pulmón, podría considerarse la administración postquirúrgica de 4 ciclos de cisplatino-etopósido en tumores pobremente diferenciados tras su resección completa. Algunos autores también consideran su empleo en ciertos escenarios clínicos con alto riesgo de recidiva tras la cirugía, como es el caso de la resección quirúrgica de metástasis hepáticas. No obstante, la experiencia publicada de estudios no randomizados en este contexto no sugieren un claro beneficio de esta estrategia terapéutica que, por otro lado, no está exenta de riesgos².

La administración de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica potencialmente resecable, en el eventual escenario de una buena respuesta al tratamiento citotóxico de inducción parece razonable, pero no ha sido nunca evaluada formalmente en ensayos clínicos adecuadamente diseñados para ello. Sin embargo, mientras no se desarrollen tratamientos sistémicos más efectivos, la probabilidad de conversión, con los fármacos actualmente disponibles, de una NEN avanzada irreseccable a resecable es realmente anecdótica.

Biomarcadores predictivos de respuesta a quimioterapia:

1. Ki-67

La quimioterapia convencional, por su mecanismo de acción, es particularmente citotóxica para las células en fase proliferativa. Por ello, es biológicamente consistente la observación en diversas series retrospectivas de una mayor tasa de respuestas a mayor índice Ki-67. Por ejemplo, en una serie heterogénea de 79 pacientes con NEN tratados con un esquema que combinaba 5-fluorouracilo, cisplatino y estreptozotocina, la tasa de respuestas por criterios RECIST fue del 18 % en NEN con Ki-67 < 10 %, del 38 % en Ki-67 de 10-24 %, y del 52 % en NEN con Ki-67 > 25 %¹⁸. Hallazgos similares se han observado en el Registro Español de Tumores Neuroendocrinos (RGETNE), en el cual se han analizado los resultados de 397 pacientes con GEP-NEN tratados con quimioterapia (42 % tratados con combinaciones de platino-etopósido, 23 % con esquemas basados en estreptozotocina)¹⁹. En nuestra experiencia, los dos factores más estrechamente relacionados con la respuesta a la quimioterapia fueron el origen del tumor primario y el Ki-67. La proporción de pacientes que respondió a la quimioterapia según estos dos parámetros fue la siguiente: 1) NEN pancreáticos: G1-2 (16 %), G3 (29 %); 2) NEN entéricos: G1-2 (7 %), G3 (23 %); 3) NEN de primario desconocido: G1-2 (4 %), G3 (42 %). La supervivencia global de estos pacientes a los 5 años también varió en función de la localización del tumor primario (entéricos: 52 %; pancreáticos: 44 %; origen desconocido: 33 %) y del índice proliferativo (G1: 58 %, G2: 42 %, G3: 23 %). El índice Ki-67 es, por lo tanto, un dato fundamental del cual debe disponer el clínico a la hora de decidir, en el contexto de otros factores previamente discutidos, la indicación del tratamiento con quimioterapia en pacientes con NEN.

2. MGMT

En el ámbito de otras neoplasias, como el glioblastoma o el melanoma, el déficit de la enzima reparadora de ADN *O6-metil-guanina-metil-transferasa* (MGMT) se ha establecido como un factor predictivo de respuesta al tratamiento con temozolamida, un fármaco cada vez más empleado en el tratamiento de las NEN. La temozolamida (TMZ) es un agente alquilante oral, mejor tolerado que la dacarbacina, cuyo efecto citotóxico se atribuye a su habilidad de inducir metilación del ADN en la posición O6 de la guanina. La metilación de los residuos de guanina da lugar a defectos en el apareamiento de bases del ADN que eventualmente inducen apoptosis. La MGMT es capaz de revertir la metilación de las bases de guanina, evitando así el daño inducido por TMZ que en último término da lugar a la muerte celular. Por ello, el déficit de MGMT se asocia a una mayor susceptibilidad celular a este fármaco. En un interesante trabajo publicado por Kulke *et al.* se estudió la expresión de MGMT mediante inmunohistoquímica en una serie retrospectiva de muestras tumorales parafinadas de 97 NET de origen pancreático, intestinal y pulmonar⁴⁴. El 51 % de los NET pancreáticos presentaban déficit de expresión de MGMT y ninguno de los carcinoides intestinales. De los 97 casos analizados, 21 fueron tratados con distintos esquemas de TMZ. Dentro de esta cohorte de pacientes tratados con TMZ, 16 tenían tumores que expresaban MGMT (3 pancreáticos y 13 carcinoides entéricos), ninguno de los cuales respondió al tratamiento, mientras que por el contrario, 4 de los 5 pacientes que presentaron pérdida de expresión tumoral de esta enzima, todos ellos de origen pancreático, alcanzaron una res-

puesta radiológica objetiva. Estos datos sugieren que la expresión proteica de MGMT, evaluada mediante técnicas de inmunohistoquímica, puede ser una herramienta muy útil para seleccionar pacientes candidatos a tratamiento con TMZ, si bien es necesario validar estos hallazgos en series mayores independientes antes de introducir esta técnica en la rutina clínica habitual.

Conclusiones y perspectivas futuras

Las NEN gastroenteropancreáticas constituyen un conjunto heterogéneo de enfermedades neoplásicas de gran complejidad clínica. A pesar de los avances terapéuticos experimentados en los últimos años, la quimioterapia sigue desempeñando un papel relevante en el manejo de esta enfermedad, particularmente en tumores de origen pancreático y/o en tumores pobremente diferenciados, de alto índice proliferativo o de rápido crecimiento documentado (aún en el contexto de ki-67 < 20 %). Aunque los fármacos citotóxicos clásicos no han sido nunca adecuadamente evaluados de manera individual en ensayos prospectivos, randomizados, con criterios de evaluación de respuesta objetivos modernos y universalmente aceptados, existe suficiente evidencia para concluir que, al menos en determinados contextos clínicos, la quimioterapia tiene un impacto positivo relevante en la evolución de la enfermedad. Con la llegada de las nuevas terapias dirigidas, no obstante, se abren nuevos interrogantes que habrá que resolver en un futuro cercano.

En este sentido, el ensayo SEQTOR promovido por GETNE, en colaboración con ENETS, será clave para contestar algunas de estas preguntas, como es la secuencia óptima de administración de algunos de estos tratamientos. Este estudio será iniciado en 2013 y en él se van a incluir pacientes con pNET que serán randomizados a recibir quimioterapia de entrada (STZ/5FU) vs. everolimus, con diseño cruzado a la progresión. Pero es también fundamental que avancemos en el conocimiento de las bases moleculares que dan lugar a este gran abanico clínico que son los GEP-NEN, de manera que aprendamos a identificar de manera prospectiva qué tumores son tributarios de beneficiarse de cada uno de los tratamientos disponibles. Los crecientes esfuerzos colaborativos que en este sentido se están desarrollando en los últimos años en el ámbito de las NEN darán lugar, sin duda, a logros significativos que eventualmente redundarán en una mejor supervivencia de nuestros pacientes.

Tabla 1

Ensayos randomizados de quimioterapia en NET

	N	ESQUEMA QT	Tasa de Respuesta (%)	Supervivencia (mediana)
NET PANCREATICOS				
ECOG 1972 (Moertel, NEJM 1980)	84	STZ + 5-FU STZ	63 %† 36 %	26 m 16 m
ECOG 1978 (Moertel, NEJM 1992)	105	STZ + DOX STZ + 5-FU CTZ	69 %† 45 % 30 %	26 m† 17 m 18 m
NET ENTERICOS				
ECOG 3272 (Moertel, Cancer 1979)*	118	STZ + CTX STZ + 5-FU	26 % 33 %	12 m 11 m
ECOG 5275 (Engstrom, JCO 1984)	172	STZ + 5-FU DOX	22 % 21 %	16 m 12 m

ECOG 1281 (Sun, JCO 2005)	249	STZ + 5-FU DOX + 5-FU	16 % 16 %	24 m† 16 m
---------------------------	-----	--------------------------	--------------	---------------

NET: tumores neuroendocrinos; QT: quimioterapia; ECOG: Eastern Cooperative Group; NEJM: New England Journal of Medicine; JCO: Journal of Clinical Oncology; STZ: estreptozotocina; 5-FU: 5- fluorouracilo; DOX: doxorubicina, CTX: ciclofosfamida; CTZ: clorozotocina. * incluyó 7 pNETs † p < 05

Bibliografía

- Modlin IM, Oberg K, Chung DC *et al.* Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61–72.
- García-Carbonero R, Salazar R, Sevilla I, Isla D. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP NETS). *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 545-551.
- 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: 3063–3072.
- Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011 Mar; 40(1): 1-18, vii.
- Ploekinger U, Kloepfel G, Wiedenmann B, Lohmann R; representatives of 21 German NET Centers. The German NET-registry: an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2009; 90(4): 349-63.
- Garcia-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: 1794–1803.
- Benavent M, de Miguel MJ, Garcia-Carbonero R. New targeted agents in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Target Oncol.* 2012 Jun; 7(2): 99-106.
- Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, Anlauf M, Wiedenmann B, Salazar R; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology.* 2012; 95(2): 157-76.
- Murray-Lyon IM, Eddleston AL, Williams R, Brown M, Hogbin BM, Bennett A, Edwards JC, Taylor KW. Treatment of multiple-hormone-producing malignant islet-cell tumour with streptozotocin. *Lancet.* 1968 Oct 26; 2(7574): 895-8.
- Broder LE, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma. II. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Intern Med.* 1973 Jul; 79(1): 108-18.
- Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1980 Nov 20; 303(21): 1189-94.
- Moertel CG, 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.
- Cheng P, Saltz L. Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer* 1999 Sep 15; 86(6): 944-8.
- McCollum AD, Kulke MH, Ryan DP, Clark JW, Shulman LN, Mayer RJ, Bartel S, Fuchs CS. Lack of efficacy of streptozocin and doxorubicin in patients with advanced pancreatic endocrine tumors. *Am J Clin Oncol.* 2004 Oct; 27(5): 485-8.
- Eriksson B, Skogseid B, Lundqvist G, Wide L, Wilander E, Oberg K. Medical treatment and long-term survival in a prospective study of 84 patients with endocrine pancreatic tumors. *Cancer.* 1990 May 1; 65(9): 1883-90.

16. 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: 4762.
17. Engstrom PF, Lavin PT, Moertel CG, *et al.* Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1255.
18. Turner NC, Strauss SJ, Sarker D, Gillmore R, Kirkwood A, Hackshaw A, Papadopoulou A, Bell J, Kayani I, Toumpanakis C, Grillo F, Mayer A, Hochhauser D, Begent RH, Caplin ME, Meyer T. Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 2010 Mar 30; 102(7): 1106-12.
19. García-Carbonero R, Capdevila J, Jiménez-Fonseca P, Alonso V, Pachón V, Sevilla I, *et al.* The role of chemotherapy in the management of GEP-NETs: The large experience of the Spanish National Tumor Registry (RGETNE). 9th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of NETs, 7-9 March 2012, Copenhagen, Denmark (C45, p96).
20. 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.
21. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, Welin S, Granberg D, Kindmark H, Dunder K, Kozlovacki G, Orlefors H, Sigurd M, Oberg K, Eriksson B, Skogseid B. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2007 May 15; 13(10): 2986-91.
22. Chan JA, Stuart K, Earle CC, Clark JW, Bhargava P, Miksad R, Blaszkowsky L, Enzinger PC, Meyerhardt JA, Zheng H, Fuchs CS, Kulke MH. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20; 30(24): 2963-8.
23. 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.
24. Kulke MH, Blaszkowsky L, Zhu A, *et al.* Phase I/II study of everolimus in combination with temozolomide in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors [abstract]. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2010; 223a.
25. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, *et al.* First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117: 268.
26. Paul Eliezer Oberstein, Anthony Paul Gulati, Benjamin A Krantz, Rebecca Anne Moss, Stephen M. Schreiber, *et al.* The efficacy and safety of the capecitabine/temozolomide (CAPTEM) regimen in the treatment of well-differentiated neuroendocrine tumors with liver metastasis after failure of previous therapy: Columbia University Medical Center experience. *J Clin Oncol* 30: 2012 (suppl 34; abstr 308).
27. Alex Ganetsky, Nelly G. Adel, Kinh Gian Do, Diane Lauren Reidy. The efficacy of capecitabine and temozolomide for the treatment of metastatic neuroendocrine tumors: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4; abstr 363)
28. Basu B, Sirohi B, Corrie P. Systemic therapy for neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic origin. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Jan 29; 17(1):R75-90.
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 PF, Lavin PT, Moertel CG, *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. Bukowski RM, Tangen CM, Peterson RF, *et al.* Phase II trial of dimethyltriazenoimidazole carboxamide in patients with metastatic carcinoid. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1994; 73: 1505.

33. Dahan L, Bonnetain F, Rougier P, Raoul JL, Gamelin E, Etienne PL, Cadiot G, Mitry E, Smith D, Cvitkovic F, Coudert B, Ricard F, Bedenne L, Seitz JF; Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD); Digestive Tumors Group of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). Phase III trial of chemotherapy using 5-fluorouracil and streptozotocin compared with interferon alpha for advanced carcinoid tumors: FNCLCC-FFCD 9710. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Dec; 16(4): 1351-61.
34. Bergsland, EK, Ko, AH, Tempero, M, *et al.* Phase II trial of FOLFOX plus bevacizumab in advanced, progressive neuroendocrine tumors (abstract 216). Data presented at the 2008 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, January 25-27, 2008, http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=53&abstractID=10380.
35. Kunz, PL, Kuo, T, Zahn, JM, *et al.* A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab for metastatic or unresectable neuroendocrine tumors (abstract 4104). *J Clin Oncol* 2010; 28: 326s.
36. Mitry E, Walter T, Baudin E, *et al.* Efficacy and safety of bevacizumab combined with capecitabine in progressive, metastatic well-differentiated digestive endocrine tumors (BETTER study). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl); abstr 4071.
37. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, 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.
38. Fjällskog ML, Granberg DP, Welin SL, *et al.* Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001; 92: 1101.
39. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, *et al.* Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999; 81: 1351.
40. G. Di Meglio, C. Massacesi, D. Radice, S. Boselli, G. Pelosi, M. Squadroni, F. Spada, K. Lorizzo, F. G. De Braud, N. Fazio. Carboplatin with etoposide in patients with extrapulmonary "aggressive" neuroendocrine carcinoma. *J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl; abstr e13072)
41. Nakano K, Takahashi S, Yuasa T, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, Yokoyama M, Tsuyama N, Ishikawa Y, Hatake K. Feasibility and efficacy of combined cisplatin and irinotecan chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Aug; 42(8): 697-703.
42. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, Knappskog S, Busch C, Oberg K. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer*. 2011 Oct 15; 117(20): 4617-22.
43. Hentic O, Hammel P, Couvelard A, Rebours V, Zappa M, Palazzo M, Maire F, Goujon G, Gillet A, Lévy P, Ruszniewski P. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocr Relat Cancer*. 2012 Nov 6; 19(6): 751-7.
44. Kulke MH, Hornick JL, Fraumeni C, Hooshmand S, Ryan DP, Enzinger PC, Meyerhardt JA, Clark JW, Stuart K, Fuchs CS, Redston MS. O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2009 Jan 1; 15(1): 338-45.

6.3

Terapias dirigidas

Dr. Alejandro Navarro, Dr. Jaume Capdevila

Introducción

El arsenal terapéutico actual en los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) es amplio, incluyendo cirugía, tratamientos locorregionales hepáticos como embolización o radiofrecuencia, terapias con radionúclidos, así como tratamientos sistémicos, englobando terapia hormonal, inmunológica o citotóxica. A pesar de ello, existe un claro déficit en el tratamiento sistémico de estos tumores¹.

Con las terapias hormonales e inmunológicas se consigue un elevado porcentaje de control de síntomas relacionados con los síndromes de secreción hormonal, pero el efecto antitumoral es limitado². Los agentes citotóxicos clásicos han demostrado, asimismo, limitada actividad en el control sistémico^{3,5} y ello podría estar relacionado con la biología propia de estos tumores.

La eficacia limitada de estos fármacos clásicos ha llevado a la investigación de nuevos agentes terapéuticos que intentan explotar las características fenotípicas de los TNE-GEP. El conocimiento más detallado de los mecanismos moleculares relacionados con el crecimiento celular, la apoptosis, la angiogénesis y la invasión tumoral, ha permitido el desarrollo de nuevas terapias dirigidas en el campo de la oncología⁶.

Con este racional molecular se han llevado a cabo estudios fase II con terapias dirigidas y recientemente se han publicado los primeros resultados de los 3 estudios fase III más importantes en TNE-GEP, que han permitido la aprobación de los primeros fármacos dirigidos contra diana: sunitinib y everolimus.

Angiogénesis

La angiogénesis es el proceso biológico de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasculatura preexistente. La regulación de la angiogénesis es un proceso complejo consecuencia del balance entre factores pro y antiangiogénicos⁷. Tiene un papel crucial en el proceso de crecimiento tumoral y desarrollo de metástasis y es considerado como uno de los *hallmarks* en cáncer⁸.

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y otros mediadores implicados en la angiogénesis tumoral, como PDGFR y FGF, están ampliamente sobreexpresados en TNE-GEP y su nivel de expresión se correlaciona con el pronóstico⁹.

Los efectos de VEGF están mediados por su unión a diferentes receptores. Los más importantes son: VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) y VEGFR-3 (Flt-4)⁷. La señal de transducción de VEGF se media a través del dominio con actividad tirosina kinasa de la porción intracelular del receptor.

La inhibición de la vía de la angiogénesis representa una estrategia atractiva en el tratamiento de tumores con rica vascularización, como son los TNE-GEP. Así, a partir de estudios preclínicos, se han desarrollado dos estrategias terapéuticas dirigidas contra la angiogénesis: anticuerpos monoclonales dirigidos contra VEGF (bevacizumab) y pequeñas moléculas inhibitoras tirosina kinasa dirigidas contra mediadores implicados en la vía (sunitinib, sorafenib, pazopanib, vatalanib).

1. Bevacizumab

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa bloqueando de modo extracelular y neutralizando VEGF-A, inhibiendo así la unión de este a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en

la superficie de las células endoteliales. Al neutralizar la actividad biológica del VEGF se reduce la vascularización de los tumores y, por tanto, se inhibe el crecimiento del tumor.

Se ha demostrado la actividad de bevacizumab en TNE-GEP en un estudio fase II que incluyó 44 pacientes con tumores carcinoides que mantenían dosis estables de análogos de somatostatina¹⁰. Los pacientes eran randomizados a recibir tratamiento durante 18 semanas con bevacizumab o interferón pegilado alfa-2b y tras ese período o si presentaban progresión durante el tratamiento, recibían la combinación de ambos hasta la progresión. En el brazo de bevacizumab se objetivó una tasa de respuestas del 18 % (vs. 0 % en brazo de interferón) con un 77 % de estabilizaciones (vs. 68 % en brazo de interferón). La tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) a las 18 semanas fue del 95 % en el brazo de bevacizumab (vs. 68 % en brazo de interferón).

Estos resultados prometedores propiciaron el diseño de un estudio fase III de bevacizumab más octeótrido LAR comparado con interferón pegilado alfa-2b más octeótrido LAR en pacientes con TNE avanzados de origen intestinal (SWOG S0518), actualmente en curso. Se prevé un reclutamiento de 283 pacientes y el objetivo principal del estudio es SLP.

Asimismo, bevacizumab está siendo investigado en combinación con otros fármacos citotóxicos o con terapias dirigidas.

En combinación con quimioterapia cabe destacar los esquemas con 5FU - oxaliplatino¹¹, temozolamida¹², capecitabina - oxaliplatino¹³, capecitabina - temozolamida (todavía no iniciado -NCT01525082-).

Recientemente se han comunicado datos del estudio BETTER, ensayo fase II multicéntrico de bevacizumab en combinación con capecitabina. Se incluyeron 49 pacientes con TNE avanzados en progresión. Se reportó una tasa de control de enfermedad del 87 % (incluyendo 18 % de respuestas parciales y 69 % de estabilizaciones) y una mediana de SLP de 23,4 meses. Sin embargo, el perfil de toxicidad grado 3-4 fue desfavorable, llegando al 84 %, principalmente digestiva e hipertensión (31%).¹⁴

En combinación con terapias dirigidas, bevacizumab ha sido explorado con sorafenib²³, everolimus (CALGB80701 -NCT00607113-), pertuzumab o temsirolimus³⁷.

2. Sunitinib

Sunitinib es una pequeña molécula, vía oral, potente inhibidor, ATP-competitivo, de múltiples receptores tirosina kinasa implicados en procesos de proliferación celular y angiogénesis, como VEGFR1-3, PDGFR α -b, FLT-3, c-KIT y RET.

En estudios preclínicos se demostró el efecto de la inhibición de VEGF-R y PDGF-R en modelo de xenotransplante RIP-TAG de carcinoma de islotes pancreáticos. En el estudio fase I con sunitinib se objetivó respuesta radiológica en 2 pacientes con TNE-GEP^{15,16}.

En el ensayo fase II con sunitinib se incluyeron 107 pacientes con TNE-GEP. Entre los 66 pacientes con TNE pancreáticos, sunitinib alcanzó una tasa de respuestas del 16,7 % y enfermedad estable en el 68,2 % con una tasa de SLP de 7,7 meses. En los pacientes con tumores carcinoides, la tasa de respuestas fue más baja (2,4 %) y la SLP de 10,2 meses¹⁷.

Con estos datos prometedores, se inició un ensayo fase III internacional randomizado de sunitinib a una dosis de 37,5 mg diarios en esquema continuo, controlado con placebo, en pacientes con TNE pancreáticos bien diferenciados que habían progresado en los 6 meses previos¹⁸. El estudio estaba diseñado para incluir 340 pacientes, pero se detuvo a mitad del reclutamiento tras la recomendación de un comité de monitorización independiente por haberse alcanzado ya el objetivo primario de aumento en SLP y haber detectado un aumento de muertes en el brazo placebo. Al final, el estudio aleatorizó a 169 pacientes y obtuvo un aumento en SLP a favor del brazo de sunitinib respecto a placebo de unos 6 meses (5,5 frente a 11,4 meses, HR: 0.48, p=0,0001). Igualmente se observó un beneficio clínico de sunitinib en más del 70 % de los pacientes, con un 9 % de tasa de respuestas por criterios RECIST vs. 0 % en el brazo de placebo.

Al cierre del estudio, también se evidenció un aumento significativo en la supervivencia global, que era objetivo secundario en el estudio, aunque la mediana aún no se había alcanzado.

En el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) de 2012 se reportaron datos de la última actualización de los resultados de supervivencia global. Con una mediana de seguimiento de 34,1 meses y con un 69 % de pacientes randomizados a placebo que realizaron *crossover* a sunitinib, se mantiene una ventaja en supervivencia global para el brazo de sunitinib, aunque sin alcanzar significación estadística¹⁹.

El perfil de toxicidad fue similar a estudios previos con sunitinib y en los test de calidad de vida no se evidenció diferencia entre ambos brazos de tratamiento.

Los resultados del estudio han sido concordantes con reportes de series de pacientes con tumores neuroendocrinos tratados con sunitinib, tanto en parámetros de eficacia como en toxicidad^{20,21}.

Una actualización del estudio ha mostrado asimismo que sunitinib es activo tanto en pacientes que no han recibido análogos de la somatostatina, como en aquellos que lo recibieron previamente o que lo estaban recibiendo de forma concurrente²².

Con estos resultados, sunitinib ha sido aprobado recientemente por las autoridades regulatorias para el tratamiento de los TNE pancreáticos.

3. Sorafenib

Sorafenib es una pequeña molécula inhibidora multikinasa dirigido contra Raf, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-beta, cKIT y FLT-3.

Un estudio de fase II con sorafenib a dosis estándar de 400 mg vía oral dos veces al día en pacientes con TNE-GEP avanzados incluyó 93 pacientes, de los cuales 50 eran tumores carcinoides y 43 eran TNE pancreáticos. Se reportó una tasa de respuestas del 10 % por criterios RECIST y una SLP de 9,6 meses. Sin embargo, la tasa de toxicidad grado 3-4 fue del 43 %, incluyendo cutánea (20 %), gastrointestinal (7 %) y astenia (9 %)²³.

El grupo GETNE ha desarrollado un estudio fase II (GETNE0801) de combinación de sorafenib y bevacizumab en TNE avanzados. Se incluyeron 44 pacientes, 31 de ellos tumores carcinoides y 13 TNE pancreáticos. Los pacientes recibían tratamiento durante 6 meses con sorafenib 200 mg dos veces al día (días 1 a 5 cada semana) junto con bevacizumab 5 mg/kg bisemanal. La tasa de respuesta por criterios RECIST 1.1 fue del 9,8 %, con una tasa de control de enfermedad del 95,1%. La mediana de SLP fue de 12,4 meses y la tasa de SLP a 6 meses fue del 90,9 %. Se reportó toxicidad grado 3-4 en forma de síndrome mano-pie (20,5 %) y astenia (15,9 %)²⁴.

Actualmente se están llevando a cabo estudios de combinación de sorafenib con citostáticos (ciclofosfamida -NCT00605566-) y con otras terapias diana (everolimus)²⁵.

4. Pazopanib

Pazopanib es una pequeña molécula inhibidora multikinasa dirigida contra VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGF-alfa, PDGF-beta y cKIT.

En un estudio fase II con pazopanib a una dosis de 800 mg/d se incluyeron 51 pacientes de los cuales 22 con tumores carcinoides y 29 con TNE pancreáticos con dosis estable de octreótido. La tasa de respuestas fue del 0 % en tumores carcinoides vs. 17 % en TNE pancreáticos. La tasa de SLP a 24 semanas fue del 76 % (71 % en carcinoides y 80 % en TNE pancreáticos) y la mediana de SLP fue de 12,7 meses y 11,7 meses en carcinoides y TNE pancreáticos, respectivamente²⁶.

En ESMO 2012, el grupo GETNE presentó el estudio PAZONET, ensayo fase II de brazo único de tratamiento con pazopanib a dosis de 800 mg/d. Se incluyeron 44 pacientes, a destacar que un 83,3 % de ellos había recibido previamente tratamiento con antiangiogénicos y/o inhibidores de mTOR. Se reportó una tasa de respuesta del 7,1 % con una tasa de beneficio clínico del 85,7 %. La mediana de SLP fue de 10 meses. Se objetivó toxicidad grado 3-4 en forma de astenia (18 %), elevación de ALT (11 %), diarrea (9 %) e hipertensión arterial (9 %)²⁷.

Actualmente se están llevando a cabo estudios fase I/II de combinación de pazopanib con temozolamida (NCT01465659).

5. Vatalanib

Valatinib es una pequeña molécula administrada vía oral, inhibidora multi-kinasa dirigida contra VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGF-beta y cKIT.

En un estudio fase II con vatalanib a dosis de 1250mg/d se incluyeron 20 pacientes, 17 de ellos evaluables y se objetivó una tasa de estabilizaciones del 90% pero sin evidenciar respuestas. La mediana de SLP fue de 7 meses. En 7 pacientes se tuvo que detener el tratamiento por toxicidad (mareo, náusea, emesis, hipertensión, proteinuria)²⁸.

En otro estudio fase II con vatalanib a la misma dosis se incluyeron 16 pacientes. Sólo 10 pacientes fueron evaluables para respuesta, objetivándose 9 estabilizaciones y ninguna respuesta. Cabe destacar que 4 pacientes tuvieron que discontinuar el tratamiento por toxicidad hepática y proteinuria²⁹.

Dado el desfavorable perfil de toxicidad y la escasa eficacia obtenida con este fármaco, no se ha proseguido con su desarrollo en TNE-GEP.

6. Otras terapias antiangiogénicas

6.1 Talidomida

Talidomida es un fármaco empleado en el tratamiento del mieloma múltiple, con acción antiangiogénica de mecanismo desconocido. En un estudio fase II de combinación con temozolamida, 29 pacientes fueron incluidos, reportándose una tasa de respuesta bioquímica del 40 % y radiológica del 25 %. La mediana de duración de respuesta fue de 13,5 meses, la tasa de supervivencia a 1 año fue del 79 % y a 2 años del 61 %. El perfil de toxicidad fue favorable, siendo excepcionales las toxicidad grado 3-4 a excepción de linfopenia (69 %), con una tasa de infecciones oportunistas del 10 %³⁰.

6.2 Endostatin

Endostatin es una molécula, fragmento proteolítico de 20-kd de colágeno XVIII, con actividad antitumoral y antiangiogénica evidenciada en estudios preclínicos. Se llevó a cabo un estudio fase II que incluyó a 42 pacientes con TNE pancreáticos o carcinoides avanzados, sin observar ninguna respuesta. La mediana de SLP fue de 5,8 meses para pacientes con TNE pancreáticos y de 7,6 meses para aquellos con tumores carcinoides. El perfil de toxicidad fue manejable, aunque se reportó toxicidad grado 4 en forma de obstrucción intestinal e infarto de miocardio³¹.

6.3 Atiprimod

Atiprimod es un fármaco de administración vía oral, con actividad proapoptótica y antiangiogénica demostrada, mediante inhibición de la secreción de VEGF e IL-6, consiguiendo inhibición de la fosforilación de la vía de AKT y STAT3. En un estudio fase II con diferentes niveles de dosis, se reportó una tasa de estabilizaciones del 91,3 % en los 23 pacientes evaluables que completaron más de dos ciclos. El perfil de toxicidad fue favorable, con una tasa de eventos adversos grado 3-4 del 10 %³².

PI3K/AKT/mTOR

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

mTOR es una serina-treonina kinasa implicada en la vía de señalización intracelular PI3K-AKT, con un papel primordial en la regulación del crecimiento, proliferación, motilidad y supervivencia celular, así como en la síntesis y transcripción proteica^{33,34}.

mTOR integra la señalización de múltiples estímulos, como los factores de crecimiento similares a la insulina o el factor de crecimiento, y está involucrado en el proceso de angiogénesis regulando la traducción y la actividad del factor inducible por la hipoxia (HIF1-a), que está relacionado con la expresión de VEGF en situaciones de hipoxia celular³⁵.

En la clínica se han desarrollado dos fármacos dirigidos contra dicha vía: temsirolimus y everolimus.

1. Temsirolimus

Temsirolimus (CCI-779) es un fármaco intravenoso que se une a la inmunofilina FKBP-12 y crea un complejo que inhibe la actividad de mTOR, provocando una parada del ciclo celular en fase G1.

En un estudio fase II de temsirolimus a dosis de 25 mg semanal se incluyeron 37 pacientes. El objetivo primario del estudio era respuesta radiológica por criterios RECIST y se consideró un estudio negativo al obtener solo 2 respuestas parciales (5,6 %). A pesar de ello, la mayoría de los pacientes (54 %) presentaron una reducción del tamaño tumoral entre 1-29 %, considerándose por criterios RECIST como estabilizaciones³⁶.

De forma interesante, este estudio incluyó un subestudio farmacodinámico con biopsias tumorales apareadas en 13 pacientes, observando la reducción en la fosforilación de S6 y un aumento en la expresión de pAKT, lo cual refleja la correcta inhibición de la diana por parte de temsirolimus. Además, se evidenció que niveles basales elevados de pS6 y pmTOR se correlacionaron con mejor respuesta, y niveles elevados de pAKT se correlacionaron con una mejor SLP.

Aunque el desarrollo inicial de temsirolimus en TNE-GEP se detuvo tras los considerados resultados negativos de este estudio fase II, actualmente se está retomando la iniciativa de investigar este producto en TNE, tras los buenos resultados observados con el otro inhibidor de mTOR, everolimus, que en sus fases de desarrollo inicial fase II demostró una actividad similar a temsirolimus.

En el congreso anual ASCO 2012 se reportaron los datos del análisis interino del estudio fase II de combinación de temsirolimus 25 mg IV semanal con bevacizumab 10 mg/kg cada dos semanas. El estudio está dirigido para pacientes con TNE pancreáticos en progresión, siendo criterio de exclusión el haber recibido terapia con inhibidores de mTOR y/o antiangiogénicos. El análisis interino se llevó a cabo tras el reclutamiento de 25 de los 50 pacientes planeados. Se evidenció una tasa de respuestas del 44 % (11/25) y la tasa de SLP a 6 meses fue del 80 % (20/25). Entre los efectos adversos reportados grado 3-4 destaca leucopenia (12 %), hipertensión (12 %), hiperglucemia (12 %), mucositis (9 %) y astenia (9 %). Con estos prometedores datos de eficacia de la combinación, el reclutamiento sigue en marcha³⁷.

2. Everolimus

Everolimus (RAD001) es derivado oral de la rapamicina, inhibidor de mTOR que ha mostrado actividad antitumoral en estudios preclínicos en líneas celulares tumorales y linfocitos, motivo por el que el desarrollo inicial del fármaco fue como inmunosupresor.

La primera evidencia de actividad en TNE-GEP se objetivó en un estudio fase II, que incluyó 60 pacientes en 2 cohortes consecutivas y a 2 dosis distintas de everolimus (5 y 10 mg). La primera cohorte de 30 pacientes recibió everolimus 10 mg diarios y octreótido LAR 30 mg intramuscular cada 28 días. La segunda cohorte recibió everolimus en monoterapia. El estudio demostró una actividad prometedora con una tasa de respuestas del 17 % en TNE de intestino delgado y del 27 % en TNE de origen pancreático, con una mediana de SLP de 63 y 50 semanas, respectivamente³⁸. La actividad de everolimus fue superior en la cohorte de 10 mg/d, confirmando los datos farmacodinámicos del estudio fase I previo con everolimus en tumores sólidos³⁹. El perfil de toxicidad resultó aceptable, a destacar como grado 3-4 aftas en mucosas, fatiga, diarrea, hiperglucemia e hipofosfatemia.

Dados los interesantes resultados obtenidos, se llevaron a cabo los estudios RADIANT para explorar el papel de everolimus en TNE-GEP.

El estudio RADIANT-1 (RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors) fue un estudio internacional fase II no aleatorizado confirmatorio inicial realizado en 160 pacientes con NETs avanzados de origen pancreático, 115 casos tratados con everolimus en monoterapia a 10 mg/d y 45 asociados a octreótido 30 mg im cada 28 días. En monoterapia, la tasa de respuestas fue del 9,6 % con una tasa de estabilizaciones del 67,8 % y una SLP de 9,7 meses⁴⁰. En el mismo estudio se planteó la utilización de los niveles de cromogranina A como biomarcador predictivo de respuesta al fármaco, asociándose la reducción de dichos niveles con el beneficio de everolimus (mediana de SLP 13,3 frente a 7,5 meses). Por último, se analizó la hipótesis de sinergismo entre los inhibidores de mTOR y análogos de la somatostatina, observando mayor SLP en la cohorte de combinación (16,7 meses frente a 9,7 meses).

Posteriormente se han publicado los resultados de los 2 estudios regulatorios de everolimus en TNE, los estudios RADIANT 2 y 3, que son 2 estudios fase III, internacionales, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes con TNE extrapancreáticos clínicamente funcionantes y TNE pancreáticos, respectivamente.

El estudio RADIANT-2 fue diseñado con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad de la combinación de everolimus 10 mg/d o placebo con octreótido LAR 30 mg cada 28 días. Se incluyeron 429 pacientes con tumores carcinoides avanzados e historia de síntomas hormonales asociados. Aunque el estudio no consiguió alcanzar el objetivo primario basado en incremento en SLP por revisión radiológica centralizada, la combinación de everolimus y octreótido LAR demostró un aumento significativo de la mediana de SLP comparado con placebo de 5,1 meses (HR = 0,77; 95 % CI, 0,59-1,00; p = 0,026). Tras el ajuste por los desequilibrios entre brazos de tratamiento y las inconsistencias entre la evaluación radiológica central y local, los resultados demostraron que la combinación de everolimus y octreótido LAR reducía significativamente el riesgo de progresión de enfermedad en un 40 % (HR = 0,60; 95 % CI, 0,44-0,84; p = 0,0014)⁴¹.

Los resultados globales del estudio RADIANT-2 reflejan la actividad de la combinación de everolimus con octreótido, aunque las autoridades regulatorias norteamericanas y europeas (FDA y EMA) no han autorizado el uso de everolimus para TNE extrapancreáticos al no alcanzar el objetivo primario del estudio. Por este motivo, actualmente está en desarrollo el estudio fase III RADIANT-4, que evaluará la actividad de everolimus en monoterapia comparado con placebo, en pacientes afectados de TNE avanzados de origen intestinal y pulmonar.

El estudio RADIANT-3 reclutó a 410 pacientes afectados de TNE avanzados de origen pancreático y los aleatorizó a recibir everolimus 10 mg/d o placebo, junto con la mejor terapia de soporte, que permitía el uso de análogos de la somatostatina⁴². El tratamiento con everolimus demostró un aumento significativo de la SLP por revisión central, doblando la mediana, de 4,6 a 11 meses (HR = 0,35; IC 95 % 0,27-0,45; p < 0,0001) y alcanzando el objetivo primario del estudio. A los 18 meses, la SLP en el brazo de everolimus fue del 34 %, identificando un subgrupo de pacientes con especial beneficio del tratamiento a largo plazo, con un perfil de toxicidad favorable. El aumento en SLP se observó en todos los subgrupos de pacientes, independientemente de las terapias recibidas previamente, el ECOG, la edad, la carga tumoral, el tiempo desde el diagnóstico, el grado tumoral o el tratamiento combinado con análogos de la somatostatina. La tasa de respuestas por criterios RECIST fue baja (5 %), aunque el 64,4 % de los pacientes presentaron una reducción del tamaño de sus lesiones diana de entre el 1 y el 29 %, por lo que el mayor beneficio de everolimus se debió a su tasa de respuestas *minority* estabilizaciones. No se observaron diferencias en supervivencia global, ya que en el 73 % de los pacientes del brazo placebo se realizó *crossover* a everolimus.

En el estudio, everolimus mantuvo un perfil de toxicidad esperable de acuerdo a los datos obtenidos de estudios previos, destacando estomatitis, anemia e hiperglucemia como los efectos adversos grados 3 o 4 más frecuentes, aunque todos ellos en menos del 10 % de los pacientes.

Los resultados del estudio RADIANT-3 han permitido la aprobación, tanto por la EMA como por la FDA, de everolimus 10 mg diarios para el tratamiento de los pacientes afectados de TNE bien y moderadamente diferenciados avanzados de origen pancreático.

La eficacia de everolimus en TNE-GEP no se limita exclusivamente a su efecto antiproliferativo sino también a un posible efecto en la liberación hormonal y en el metabolismo glucídico. Se han notificado series de casos en los que la administración de everolimus consigue controlar el cuadro clínico relacionado con la liberación hormonal de los TNE-GEP, como la hipoglucemia del insulinoma o el síndrome carcinoide de los TNE intestinales^{43,44}.

Actualmente, el desarrollo de everolimus está focalizado en los TNE de origen extrapancreático y en la combinación de la inhibición de mTOR con otras dianas terapéuticas para incrementar el sinergismo y evitar mecanismo de resistencia. De entre ellas cabe destacar la combinación con terapia antiangiogénica con fármacos como bevacizumab o sorafenib.

En ASCO 2010, se reportó un estudio que incluyó 39 pacientes con TNE de bajo grado tratados con la combinación de everolimus y bevacizumab⁴⁵. Se realizaron TC funcionales con el objetivo de valorar cambios en la perfusión tumoral. Se evidenció una tasa de respuesta del 26 % más un 69 % de estabilizaciones. La mediana de SLP fue de 14,4 meses y la tasa de supervivencia a 12 y 24 meses fue del 92 % y del 87 %, respectivamente, con medianas aún no alcanzadas. Se evidenció una correlación entre respuesta radiológica por criterios RECIST y disminución de perfusión tumoral evidenciada en TC funcional. En cuanto a la toxicidad grado 3-4 destaca neutropenia (15 %), proteinuria (10 %), hiperglucemia (10 %) y anemia (8 %).

Dados los interesantes resultados obtenidos en este estudio, se ha puesto en marcha el estudio CALGB80701 dirigido a población con TNE pancreáticos, que aleatoriza a recibir everolimus y octreótrido o la combinación de ambos más bevacizumab.

Asimismo, se está explorando el papel de la combinación de everolimus y pasireotide (SOM230). Pasireotide es un análogo de la somatostatina que une principalmente a SST2 y en menor grado a SST3 y SST5. En el estudio fase I con la combinación, 21 pacientes fueron tratados en diferentes niveles de dosis. Las toxicidades limitantes de dosis (TLD) fueron *rash* grado 3 y diarrea grado 3. La hiperglucemia fue común y precisando de insulinización en varios casos. Se objetivó respuesta parcial en 1 paciente y en otros 17 (81 %) se evidenció reducción tumoral, sin llegar a respuesta parcial por criterios RECIST⁴⁶. Dados los prometedores resultados, se está llevando a cabo un estudio fase II en TNE pancreáticos avanzados (Estudio COOPERATE-2).

Otros fármacos

1. Inhibidores HER

En un estudio fase II con gefitinib (inhibidor tirosinquinasa dirigido contra EGFR) a dosis de 250 mg/d vía oral se incluyeron 96 pacientes (57 carcinoides y 39 TNE pancreáticos). La tasa de SLP a los 6 meses fue del 61 % para los carcinoides y del 31 % para los TNE pancreáticos. Se objetivó una única respuesta en carcinoides y dos en TNE pancreáticos⁴⁷.

Actualmente se están desarrollando diferentes estudios de combinación de inhibidores de la familia HER entre sí o con terapia dirigida contra angiogénesis o vía PI3K-AKT-mTOR.

En ASCO 2012 se han comunicado datos del estudio NCT01121939, ensayo fase II de combinación de bevacizumab 15 mg/kg IV, pertuzumab 420 mg IV (tras una dosis de carga de 840 mg) ambos días 1 y 21 de cada ciclo y octreótido LAR 30 mg im cada 28 días. Se incluyeron 43 pacientes con TNE avanzados, 32 (74 %) carcinoides y 11 (26 %) pancreáticos. Se reportó una tasa de respuestas del 16 % y una mediana de SLP de 8,2 meses. No se alcanzó la mediana de supervivencia global tras 14,3 meses de seguimiento. En cuanto a toxicidad grado 3 cabe destacar hipertensión (28 %), disminución reversible de la fracción ventricular (9 %) y diarrea (7 %). No se reportó toxicidad grado 4⁴⁸.

Otros estudios de combinación de terapias incluyendo anti-HER:

NCT00843531. Estudio fase II de combinación de everolimus y erlotinib en TNE. Se detuvo el reclutamiento en la cohorte de pacientes con tumores carcinoides por falta de eficacia (7/9 enfermedad estable, 2/9 progresión, 0/9 respuestas). Está pendiente el análisis interino en la cohorte de pacientes con TNE pancreáticos.

NCT00947167. Estudio fase II de combinación de pertuzumab y erlotinib en TNE. Cierre por toxicidad inaceptable.

2. Inhibidores IGFR

En un estudio fase II con dalotuzumab (MK0646- anticuerpo monoclonal recombinante humanizado IgG1 dirigido contra IGF-1R) se incluyeron 25 pacientes (10 carcinoides y 15 TNE pancreáticos). El perfil de toxicidad fue manejable, incluyendo hiperglucemia (25 %), reacción relacionada con la infusión (4 %) y astenia (8 %) siendo de grado leve-moderado. No se objetivó ninguna respuesta, únicamente 5 pacientes presentaron estabilización de 24 semanas o más por RECIST⁴⁹. Dada la baja actividad del fármaco en monoterapia, no se ha proseguido con su desarrollo en TNE-GEP.

Actualmente hay en marcha un estudio fase II con cixutumumab (IMCA12- anticuerpo monoclonal completamente humanizado IgG1/□ dirigido de modo específico contra IGF-1R) en combinación con octreótrido, dirigido a pacientes afectos de TNE en progresión a terapias previas⁵⁰.

Otro fármaco similar es ganitumab (AMG479-anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra IGF-1R). En ASCO 2012 se comunicaron datos del estudio fase II dirigidos a pacientes con TNE avanzados en progresión por criterios RECIST en los 12 meses previos. Se incluyeron 60 pacientes, 30 (50 %) con carcinoides y 30 (50 %) con TNE pancreáticos. La dosis de AMG479 fue de 18 mg/kg cada 3 semanas. La tasa de respuestas, objetivo

principal del estudio, fue del 0 %, si bien un 37 % (10/27) de los carcinoides y un 31 % de los TNE pancreáticos presentaron una disminución tumoral del 1-29 % por RECIST. La mediana de SLP fue de 6.3 meses para toda la cohorte (10,5 meses en carcinoides y 4.2 meses en TNE pancreáticos). La tasa de supervivencia a 12 meses fue del 70 %. En cuanto al perfil de toxicidad, los eventos grado 3-4 reportados fueron hiperglucemia (4 %), neutropenia (4 %), trombocitopenia (4 %) y reacción infusional (1 %) ⁵¹.

Una de las estrategias potenciales más interesantes sería la combinación de inhibidor de IGFR con inhibidor de mTOR. Está en marcha un estudio fase I de combinación de cixutumumab, everolimus y octreótido (NCT01204476).

3. Inhibidores de histona deacetilasas

En un estudio fase II con depsipeptide (FK228-inhibidor de HDAC) se incluyeron 15 pacientes con TNE metastásicos. El estudio se cerró prematuramente por un aumento no esperado de eventos cardíacos, incluyendo una muerte súbita ⁵².

Otro estudio fase II con panobinostat (LBH589-paninhibidor de HDAC) dirigido a TNE avanzados se suspendió por futilidad al realizar el análisis interino. En ASCO 2012 se reportaron datos de toxicidad y eficacia. Las toxicidades grado 3-4 más frecuentes fueron trombocitopenia y astenia. La tasa de respuesta fue del 0 %, y en el 92.3 % se objetivó estabilización en la primera evaluación de respuesta. La mediana de SLP fue de 11.8 meses y la tasa de SLP a 1 año fue del 42 % ⁵³.

Conclusiones

La llegada a la práctica clínica de 2 nuevos fármacos para el tratamiento de los pacientes afectados de TNE-GEP ha permitido avanzar en el complejo manejo de estos pacientes. El mejor conocimiento de los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo y progresión de los TNE, con base en los resultados de estudios de expresión génica, así como los recientes avances en secuenciación masiva permitirán en un futuro próximo no solo disponer de clasificaciones pronósticas con base molecular, sino también la selección de aquellos pacientes con más probabilidades de respuesta a las terapias dirigidas, y de esta manera poder llevar a cabo la individualización del tratamiento. El futuro en el tratamiento de los TNE-GEP se basará en la tipificación molecular de los distintos tumores, que permita el diseño de ensayos clínicos dirigidos a subgrupos de pacientes que compartan unas mismas características moleculares y que tengan una mayor probabilidad de beneficio del tratamiento. Las combinaciones de terapias dirigidas que permitan abortar los mecanismos de resistencia de la inhibición de una única vía metabólica, así como las combinaciones con citotóxicos clásicos o con terapias hormonales se están desarrollando actualmente y cambiarán el panorama de manejo de estos pacientes en un futuro próximo. Asimismo, es fundamental el desarrollo de un potente programa de biomarcadores predictivos de respuesta que vaya en paralelo al desarrollo de los nuevos fármacos.

Referencia del estudio	Fase	Diseño	Esquema de tratamiento	Número de pacientes	Características de la población	Objetivo primario	Objetivo secundario
Yao <i>et al.</i> ¹⁰	II	Randomizado dos brazos	Octreótido seguido de Octreótido + BVZ 15 mg/kg IV c/3 semanas VS Octreótido + Interferon alfa 0.5 mg/Kg seguido de BVZ + Interferon alfa	44	Tumores neuroendocrinos pancreáticos e intestinales en enfermedad estable con octreótido	TR: BVZ 18 % Interferon: 0 %	SLP a las 18 semanas: BVZ: 95 % Interferon: 68 %

Referencia del estudio	Fase	Diseño	Esquema de tratamiento	Número de pacientes	Características de la población	Objetivo primario	Objetivo secundario
Venook <i>et al.</i> ¹¹	II	No randomizado único brazo	FOLFOX 6 + BVZ 5 mg/Kg IV bisemanal	13/70	Tumores neuroendocrinos pancreáticos, tumores intestinales, tumores indiferenciados en progresión a platinos	TR: 25 %	SG SLP
Kulke <i>et al.</i> ¹²	II	No randomizado único brazo	TMZ 150 mg/m ² diario + BVZ 5mg/kg IV semanal	34	Tumores neuroendocrinos pancreáticos e intestinales en progresión	TR: Pancreáticos: 24 % Intestinales: 0 %	SLP a 24 meses: 61 %
Kunz <i>et al.</i> ¹³	II	No randomizado único brazo	XELOX + BVZ 7,5 mg/Kg IV c/3 semanas	40	Tumores neuroendocrinos pancreáticos e intestinales en primera línea	SLP global no comunicada SLP a 12 meses: 52 %	TR: pancreáticos: 30 % intestinales: 20 %
NCT01203306	II	No randomizado único brazo	Octreótido LAR + Capecitabina 2000 mg/24h + BVZ 5 mg/Kg IV semanal	42	Tumores neuroendocrinos pancreáticos e intestinales en primera línea	SLP	SG TFT
Firdaus <i>et al.</i> ⁴⁸	II	No randomizado único brazo	Octeótrido LAR + Pertuzumab 840 mg/m ² -420 mg/m ² c/3 semanas + BVZ 1 5mg/kg IV c/3 semanas	43	Tumores neuroendocrinos pancreáticos e intestinales en primera línea	TR 16 % SLP 8,2 meses	Toxicidad G3 hipertensión (28 %), disminución FEVI (9 %) y diarrea (7 %)
NCT01525082	II	No randomizado único brazo	TMZ 150 mg/24h + Capecitabina 1500 mg/24h + BVZ 15 mg/kg IV c/3 semanas	43	Tumores neuroendocrinos pancreáticos progresión a o segunda línea	TR	TP Toxicidad
BETTER ¹⁴	II	Abierto Dos brazos (solo reporte de un brazo)	Capecitabina 1000 mg/24h + BVZ 7,5 mg/m ² IV c/3 semanas	49	Tumores digestivos endocrinos metastáticos en progresión	SLP 23,4 meses	TR 18 % Tasa supervivencia a 24 meses: 85 %
Kulke <i>et al.</i> ¹⁷	II	No randomizado único brazo	Sunitinib 50 mg/24h 4 s/ 6 s	107	Tumores neuroendocrinos pancreáticos e intestinales en progresión a primera línea	TR: Pancreáticos: 17 % Intestinales: 2,4 %	SLP: Pancreáticos: 7,7 semanas Intestinales: 10,2 semanas
Raymond <i>et al.</i> ¹⁸	III	Randomizado 2 brazos	Sunitinib 37,5 mg/24h 4 s/6 s vs. Placebo	171	Tumores neuroendocrinos pancreáticos progresión a primera línea	SLP: Sunitinib 11,4 meses Placebo 5,5 meses p= 0.0001	TR: 9,3 % Brazo sunitinib
Strosberg <i>et al.</i> ²¹	II	No randomizado único brazo	Sunitinib 37,5 mg/24h 4s/6s por 8 ciclos	39	Tumores neuroendocrinos pancreáticos e intestinales tras embolización M1 hepáticas	TR: 82 %	TP: 18 s.

Referencia del estudio	Fase	Diseño	Esquema de tratamiento	Número de pacientes	Características de la población	Objetivo primario	Objetivo secundario
Hobday <i>et al.</i> ²³	II	No randomizado único brazo	Sorafenib 400 mg/12h	93	Tumores neuroendocrinos pancreáticos e intestinales hasta segunda línea	TR: 10 %	TCE: 17 % pancreáticos 32 % intestinales SLP: 9,6 meses
Castellano <i>et al.</i> ²⁴	II	No randomizado único brazo	Sorafenib 200 mg/12h días 1-5 cada 7 días + BVZ 5 mg/Kg IV c/2 semanas	44	Tumores neuroendocrinos pancreáticos e intestinales hasta segunda línea	TR: 9,8%	SLP: 12,4 meses
NCT00605566	II	No randomizado único brazo	Sorafenib 400 mg/12h + Ciclofosfamida 50 mg/12h escalada de dosis permitida	41	Tumores neuroendocrinos pancreáticos e intestinales hasta segunda línea	TR	SLP. SG.
Chan <i>et al.</i> ²⁴	I	No randomizado único brazo	Sorafenib 200 mg/12h + Everolimus 10 mg/24h	9	Tumores neuroendocrinos pancreáticos e intestinales hasta segunda línea	Dosis máxima tolerada: Sorafenib 200 mg/12h, Everolimus 10 mg/24h	Toxicidad limitante de dosis: Rash G3 Rash palmo-plantar G3 Plaquetopenia G3
Phan <i>et al.</i> ²⁶	II	No randomizado único brazo	Pazopanib 800 mg/24h + Octreótido LAR	51	Tumores neuroendocrinos pancreáticos e intestinales en enfermedad estable con octreótido	TR: Pancreáticos: 19 % Intestinales: 0 %	SLP: Pancreáticos: 14,2 meses Intestinales: 12 meses
Grande <i>et al.</i> ²⁷	II	No randomizado único brazo	Pazopanib 800 mg/24h	44	Tumores neuroendocrinos diferenciados de cualquier localización en progresión a primera línea	TR: 7,1 %	SLP: 10 meses
Pavel <i>et al.</i> ²⁸	II	No randomizado único brazo	Vatalanib 1250 mg/24h	20	Tumores neuroendocrinos pancreáticos e intestinales en progresión a primera línea	TR RECIST: 0 % TR bioquímicas: 50 %	SLP: 7 meses
Anthony <i>et al.</i> ²⁹	II	No randomizado único brazo	Vatalanib 1250 mg/24h	16	Tumores neuroendocrinos pancreáticos e intestinales metastásicos en primera línea	TR RECIST: 0 % TR bioquímicas: 17 %	Tolerabilidad
Kulke <i>et al.</i> ³⁰	II	No randomizado único brazo	TMZ 150 mg/m ² + Talidomida 50-400 mg/24h	29	Tumores neuroendocrinos pancreáticos, feocromocitomas e intestinales hasta segunda línea	TR: 25 % 45 % Pancreáticos 7 % intestinales	SLP: 13,5 meses

Referencia del estudio	Fase	Diseño	Esquema de tratamiento	Número de pacientes	Características de la población	Objetivo primario	Objetivo secundario
Kulke <i>et al.</i> ³¹	II	No randomizado único brazo	Endostatina 30-45 mg/m ² /12h	42	Tumores neuroendocrinos pancreáticos e intestinales en progresión al tratamiento estándar	TR: 0 % TR bioquímicas:6 %	Tolerabilidad

Referencia del estudio	Fase	Diseño	Esquema de tratamiento	Número de pacientes	Características de la población	Objetivo primario	Objetivo secundario
Duran <i>et al.</i> ³⁶	II	No randomizado único brazo	Temsirolimus 25 mg IV semanal	37	Tumores neuroendocrinos pancreáticos e intestinales metastásicos en progresión	TR: 5,6 %	SLP 6 meses TCE 63,9 %
Hobday <i>et al.</i> ³⁷	II	No randomizado único brazo	Temsirolimus 25 mg IV semanal + BVZ 10 mg/Kg IV c/2 semanas	25	Tumores neuroendocrinos pancreáticos metastásicos en progresión	TR: 44 % Tasa SLP a 6 meses: 80 %	
Yao <i>et al.</i> ³⁸	II	No randomizado único brazo	Octreotide LAR 30mg IM/28 días + Everolimus 5-10 mg/24h	60	Tumores neuroendocrinos pancreáticos e intestinales metastásicos en progresión	TR: 22 % Pancreáticos: 27 % Intestinales: 17 %	SLP 56 semanas Pancreáticos: 50 Intestinales: 63
RADIANT-1 ³⁹	II	No randomizado único brazo con dos estratos	Everolimus 10 mg/24h Octreótido LAR 30 mg IM/28días + Everolimus 10 mg/24h	160 (115 everolimus y 45 everolimus + octreótido)	Tumores neuroendocrinos pancreáticos metastásico en progresión	TR Everolimus: 4,4 % TR Everolimus-octreótido: 7,7 %	SLP Everolimus 9,3 meses SLP Everolimus-octreótido 12,9 meses
RADIANT-2 ³⁹	III	Randomizado con dos brazos	Everolimus 10 mg/24h + Octreótido LAR 30 mg IM/28 días VS Octreótido LAR 30 mg IM/28días + Placebo	429	Tumores carcinoides metastásicos o localmente avanzados en progresión	SLP- HR 0,77 Everolimus + Octreótido: 16,4 meses Octreótido: 11,3 meses	SG Tolerabilidad
RADIANT-3 ⁴²	III	Randomizado con dos brazos	Everolimus 10 mg/24h vs placebo	410	Tumores neuroendocrinos pancreáticos metastásicos o localmente avanzados en progresión	SLP- HR 0,35 Everolimus: 11 meses placebo: 4,6 meses	SG
NCT00843531	II	No randomizado único brazo	Everolimus 5 mg/24h + Erlotinib 100 mg/24h	44	Tumores neuroendocrinos bien o moderadamente diferenciados en progresión	TR	SG SLP Tolerabilidad
COOPERATE-2	II	Randomizado dos brazos	Everolimus 10 mg/24h +/- pasireótido LAR 60 mg IM/28 días	150	Tumores neuroendocrinos bien o moderadamente diferenciados en progresión	SLP	TR SG Tolerabilidad

Referencia del estudio	Fase	Diseño	Esquema de tratamiento	Número de pacientes	Características de la población	Objetivo primario	Objetivo secundario
NCT00576680	I/II	No randomizado único brazo	Everolimus 10 mg/24h + Temozolamida 150 mg/24h	12	Tumores neuroendocrinos pancreáticos metastásicos en progresión	TR	SLP Tolerabilidad
CALGB80701	II	Randomizado con dos brazos	Everolimus 10 mg/24h + Octreótido LAR 30 mg IM/28 días VS Everolimus 10 mg/24h + Octreótido LAR 30 mg IM/28 días + BVZ 5 mg/kg IV c/2 semanas	138	Tumores pancreáticos metastásicos en progresión	SLP	SG TR Tolerabilidad
NCT00607113	II	Randomizado con tres brazos	Everolimus 10mg/24h VS Everolimus 10 mg/24h + BVZ 15 mg/Kg IV c/3 semanas vs BVZ 15 mg/kg IV c/3 semanas	41	Tumores neuroendocrinos bien o moderadamente diferenciados en progresión	Cambios en la perfusión tumoral determinada por CT Scan	

Bibliografía

01. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, De Herder WW, Thakker RV, *et al.* Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncology*. 2008; 9: 61-72.
02. Rinke A, Muller H-H, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, *et al.* Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, randomized study on the effect of octreotidelar in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 4656-63.
03. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG. 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: 4897-904.
04. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1992; 326: 519-23.
05. Vilar E, Salazar R, Pérez-García J, Cortes J, Oberg K, Tabernero J. Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumors. *EndocrRelatCancer*. 2007; 14: 221-32.
06. Missiaglia E, Dalai I, Barbi S *et al.* Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT-mTOR pathway. *J Clin Oncol*. 2010 28, 245-255.
07. Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2: 795-803.
08. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5): 646-74.
09. 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.
10. 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.

11. 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 ClinOncol* 2008; 26: (May 20 suppl; abstr 15545).
12. Kulke MH, Stuart K, Earle CC, Bhargava P, Clark JW, Enzinger PC, *et al.* A phase II study of temozolomide and bevacizumab in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Proc Am SocClinOncol.* 2006; 24: 4044.
13. 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 ClinOncol* 2008; 26: May(20 suppl; abstr 15502).
14. Mitry E, Walter T, Baudin E, *et al.* Efficacy and safety of bevacizumab combined with capecitabine in progressive, metastatic well-differentiated digestive endocrine tumors (BETTER study). *J ClinOncol* 30, 2012 (suppl); abstr 4071.
15. Paez-Ribes M, Allen E, Hudock J, Takeda T, Okuyama H, Vinals F, *et al.* Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell.* 2009; 15: 220-31.
16. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozahic S, Lassau L, *et al.* Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J ClinOncol.* 2006; 24: 25-35.
17. 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.
18. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y, Borbath I, Lombard-Bohas C, *et al.* Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2011;364:501-13.
19. Faivre S, Niccoli P, Raoul J-L. Updated overall survival (OS) analysis from a phase III study of sunitinib vs. placebo in patients (pts) with advanced, unresectable pancreatic neuroendocrine tumor (NET). *Ann Oncol* 23 (Supplement 9): ix376–ix382, 2012 doi: 10.1093 /annonc/mds405. 11550
20. Castellano D, Grande E, Barriuso J. Advances in pancreatic neuroendocrine tumor treatment. *N Engl J Med.* 2011; 364:1872-3
21. Strosberg JR, Campos T, Kvols L. Phase II study of sunitinib malate following hepatic artery embolization for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs). *Proc Am SocClinOncol.* 2009, abstr272.
22. 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 ClinOncol* 28:7s, 2010 (suppl; abstr 4031).
23. Hobday TJ, Rubin J, Holen K, Picus J, Donehower R *et al.* MC044h, 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 I. Vol 25, No. 18S 2007; June: 20 Supplement, 4504.
24. Castellano D, Capdevila J, Salazar R and Spanish Neuroendocrine Tumor Group (GETNE). Sorafenib and bevacizumab combination targeted therapy in advanced neuroendocrine tumor: A phase II study of the Spanish Neuroendocrine Tumor Group (GETNE0801). *J ClinOncol* 2011 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol. 29, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2011: 4113
25. Chan JA, Mayer R, Jackson N, Malinowski P, Regan E, Kulke MH. Phase I study of sorafenib in combination with everolimus (RAD001) in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET). *Proc Am SocClinOncol.* 2010; 28, abstr 14597.
26. Phan A, Yao J, Fogelman D. A prospective, multi-institutional phase II study of GW786034 (pazopanib) and depot octreotide (sandostatin LAR) in advanced low-grade neuroendocrine carcinoma (LGNEC). *J ClinOncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4001).
27. Grande E, Castellano D, García-Carbonero R *et al.* PAZONET: A phase II trial of pazopanib as a sequencing treatment in progressive metastatic neuroendocrine tumors (NETs) patients (pts), on behalf of the spanish task force for NETs (GETNE). *ESMO Congress Vienna 2012 Abstract* 2131.

28. Pavel, C, Bartel, F, Heuck, F. Open-label, non-randomized, multicenter phase II study evaluating the angiogenesis inhibitor PTK787/ ZK222584 (PTK/ZK) in patients with advanced neuroendocrine carcinomas J ClinOncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 14684).
29. Anthony L, Chester M, Michael S. Phase II open-label clinical trial of vatalanib (PTK787) in patients with progressive neuroendocrine cancer 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract: 146.
30. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, *et al.* Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. J ClinOncol. 2006; 24: 401-6.
31. Kulke MH, Bergsland EK, Ryan DP, Enzinger PC, Lynch TJ, Zhu AX, *et al.* Phase II study of recombinant human endostatin in patients with advanced neuroendocrine tumors. J ClinOncol. 2006; 24: 3555-61
32. Sung M, Kvols L, Wolin E. Phase II proof-of-concept study of atiprimod in patients with advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine carcinoma. J ClinOncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 4611).
33. Aoki M, Blazek E, Vogt PK. A role of the kinase mTOR in cellular transformation induced by the oncoproteins P3k and Akt. ProcNatlAcadSci U S A. 2001; 98: 136-41.
34. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway in human cancer. Nat Rev Cancer. 2002; 2: 489-501.
35. Guba M, Von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, *et al.* Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. Nat Med. 2002 ;8: 128-35.
36. Duran I, Kortmansky J, Singh D, Hirte H, Kocha W, Goss G, *et al.* A phase II clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas. Br J Cancer. 2007; 95: 1148-54.
37. Hobday TJ, Qin R, Reidy DL, *et al.* Multicenter phase II trial of temsirolimus (TEM) and bevacizumab (BEV) in pancreatic neuroendocrine tumor (PNET): Results of a planned interim efficacy analysis. J ClinOncol 2012; 30(Suppl): Abstract 4047.
38. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Wolff RA, Hess K, Gupta S, *et al.* Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. J ClinOncol. 2008; 26: 4311-8.
39. Tabernero J, Rojo F, Calvo E, Burris H, Judson I, Hazell K, *et al.* Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway with everolimus: a phase I tumorpharmacodynamic study in patients with advanced solid tumors. J ClinOncol. 2008; 26:1603-10.
40. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols L, Rougier P, Ruzsniwski P, *et al.* Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. J ClinOncol. 2010; 28: 69-76.
41. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Horsch D, Winkler RE, *et al.* Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2011; 378: 2005-12.
42. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas C, Wolin E, Van Cutsem E, *et al.* Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2011; 364: 514-23.
43. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. N Engl J Med. 2009; 360: 195-7.
44. Capdevila J, Díez Miranda I, Obiols G, Tabernero J. Control of carcinoid syndrome with everolimus. Ann Oncol. 2011; 22: 237-9.
45. Yao J, Phan A, Fogleman D. Randomized run-in study of bevacizumab (B) and everolimus (E) in low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors (LGNETs) using perfusion CT as functional biomarker. J ClinOncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4002).
46. Chan J, Ryan D, Zhu A. Phase I study of pasireotide (SOM 230) and everolimus (RAD001) in advanced neuroendocrine tumors. EndocrRelat Cancer. 2012 Sep 14; 19(5): 615-23.

47. Hobday T, Holen K, Donehower R. A phase II trial of gefitinib in patients (pts) with progressive metastatic neuroendocrine tumors (NET): A Phase II Consortium (P2C) study J ClinOncol, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol. 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 4043.
48. Firdaus I, Shih KC, Zakari A, *et al.* Bevacizumab, pertuzumab, and sandostatin for patients (pts) with advanced neuroendocrine cancers (NET). J ClinOncol 2012; 30(Suppl): Abstract 2127.
49. Reidy D, Hollywood E, Segal M. A phase II clinical trial of MK0646, an insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor (IGF-1R), in patients with metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs). J ClinOncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4163).
50. Anthony L, Loehrer P, Leong S. Phase II study of cixutumumab (IMC-A12) plus depot octreotide for patients with metastatic carcinoid or islet cell carcinoma. J ClinOncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr TPS220).
51. Kulke M, Chan JA, David P. Ryan, *et al.* A multi-institutional phase II open-label study of AMG 479 in advanced carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors. J ClinOncol 2012; 30(Suppl): Abstract 4125.
52. Shah M, Binkley P, Chan K. Cardiotoxicity of histone deacetylase inhibitor depsipeptide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res. 2006 Jul 1; 12(13): 3997-4003.
53. Rajguru S, Lubner S, Mulkerin D. A phase II study of the histone deacetylase inhibitor panobinostat (LBH589) in low-grade neuroendocrine tumors. J ClinOncol 30, 2012 (suppl; abstr e14554).

6.4

Tratamiento con radionúclidos

Dra. Mercedes Mitjavila Casanovas

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias originados de células endocrinas con capacidad de secretar aminas y polipéptidos hormonales. Su comportamiento clínico es muy variable: pueden ser hormonalmente activos o no funcionantes y pueden comportarse con un crecimiento muy lento o altamente agresivo. La cirugía es el único tratamiento curativo en los pacientes con TNE, pero en los pacientes con un tumor primario inoperable, enfermedad recurrente o metastásica existen pocas opciones terapéuticas.

La terapia con análogos de la somatostatina (SST) marcados con elementos radiactivos, terapia radiometabólica (TRM), se ha mostrado como una opción prometedora¹. Se han utilizado diferentes radiofármacos para el tratamiento de los pacientes con TNE en las última décadas, unidos a distintos radionúclidos; primero el ¹¹¹In, que brindó un bajo índice de respuestas, y después el ⁹⁰Y y el ¹⁷⁷Lu, que por su emisión de partículas β resultaron más adecuados para el uso terapéutico.

El ⁹⁰Y-DOTA, Tyr³octeotride obtuvo mejores resultados que el ¹¹¹In-DTPA-octreotide. Posteriormente, el ¹⁷⁷Lu-DOTA, Tyr³octreotate mostró una mayor afinidad por los receptores SSTR₂, con una mayor dosis absorbida por el tumor². La menor penetración tisular del ¹⁷⁷Lu respecto al ⁹⁰Y lo hacía especialmente favorable frente a tumores pequeños. Cuando se compara el ¹⁷⁷Lu-octreotide con ¹⁷⁷Lu-octreotate, este duplica el tiempo de retención en el tumor, siendo por tanto el radiofármaco de elección³.

Los estudios con octreótido radiomarcado con fines terapéuticos se encuentran en ensayos clínicos de fase I y II y en la actualidad no está comercializado para su uso rutinario en la práctica clínica. Se encuentra en marcha en España un estudio en fase III y existe la posibilidad del uso de análogos de la SST marcados con ¹⁷⁷-Lutecio fuera de ensayo, como «medicamento de uso especial», necesitando la aprobación para su uso en cada paciente en particular, según procedimiento establecido por la Agencia Española del Medicamento.

Eficacia

La experiencia con análogos de la somatostatina radiomarcados en largas series de pacientes se ha obtenido en el grupo de Rotterdam, la Universidad de Lovaina, la Universidad de Basilea y en el Instituto Europeo de Oncología de Milán. Sin embargo, es difícil comparar resultados entre los distintos grupos debido a numerosas variables en la selección de los pacientes, diferentes dosis y esquema de administración y una valoración de la respuesta al tratamiento no homogénea⁴.

Hasta la fecha, no hay datos de ensayos randomizados controlados con terapia radiometabólica (TRM) con análogos de la somatostatina o ¹³¹I-MIBG frente a placebo u otras terapias para evaluar los beneficios de esta terapia en términos de supervivencia libre de progresión o supervivencia global.

Kwekkeboom y cols.⁵ utilizando ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate en tumores gastroenteropancreáticos, describen los efectos secundarios en 504 pacientes y la respuesta al tratamiento en 310 pacientes. La respuesta global objetiva incluyendo remisión completa (RC), remisión parcial (RP) y mínima respuesta (MR) fue del 46 %. El tiempo medio hasta la progresión desde el inicio del tratamiento fue 33 meses. La supervivencia global fue 46 meses desde el inicio del tratamiento y 128 meses desde el diagnóstico de la enfermedad. La comparación con diversas series históricas de pacientes no tratados con TRM utilizadas como control mostró un beneficio de supervivencia de 40-72 meses desde el diagnóstico. Los factores predictivos que se asociaron a una respuesta favorable al tratamiento fueron un elevado índice de Karnofsky (KPS) y una elevada captación del radiotrazador en el estudio pretratamiento. Un KPS menor de 70 % y la afectación hepática fueron factores predictivos negativos.

También se demostró una mejora en la calidad de vida de estos pacientes. Los score de fatiga, insomnio y dolor disminuyeron de forma significativa⁶.

Luftun y cols.⁷ revisan la experiencia con el tratamiento con 90Y-DOTATOC (1997-2006) en pacientes con TNE en los que había fracasado la terapia convencional. Incluyeron en el análisis un total de 774 pacientes de 13 centros distintos, con protocolos de administración de dosis diferentes, tanto en cantidad de actividad administrada como en intervalo y número de ciclos. Los pacientes presentaban enfermedad progresiva o enfermedad estable sintomática. Para valorar la respuesta y toxicidad del tratamiento utilizaron los criterios South West Oncology Group (SWOG) y/o WHO. Se observó una respuesta objetiva (RC+RP+MR) en el 24 % de los pacientes y estabilidad de la enfermedad en el 54 %. La media de supervivencia tras el tratamiento fue de 28 meses.

El estudio de Imhof y cols.⁸ realizado con 99Y-DOTATOC en 1109 pacientes con TNE, con un total de 2472 ciclos administrados, valora la respuesta morfológica, bioquímica y clínica al TRM. Se observó respuesta morfológica en el 34,1 % de los pacientes y enfermedad estable en el 5,2 %. Se logró un control de la enfermedad en 39,3 % de los pacientes. El tiempo medio hasta la progresión fue de 12,7 meses. Se obtuvo respuesta bioquímica en el 15,5 % de los pacientes y una respuesta clínica en el 29,7 %. La media de supervivencia desde el diagnóstico fue de 94,6 meses, lo que supone 2,9 veces mayor que la obtenida en otros grupos de pacientes con TNE diferenciado metastático que habían recibido otros tratamientos. Los efectos secundarios referidos fueron toxicidad hematológica transitoria en el 12,8 % de los pacientes y toxicidad renal severa permanente en el 9,2 %. La pérdida de la función renal resultó el factor limitante de la dosis a administrar.

Con el tratamiento quimioterápico, el tiempo medio hasta la progresión en la mayoría de los estudios es inferior a 12 meses, mientras que el tratamiento con 90Y-octreotide o 177Lu-octreotate obtiene un tiempo medio de progresión de 30 y 40 meses respectivamente. La duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global es más favorable tras el tratamiento con 177Lu-octreotate que con quimioterapia.

Tanto los resultados obtenidos con 177Lu-octreotate como los obtenidos con 90Y-octreotide son muy alentadores, incrementando la supervivencia de estos pacientes; sin embargo, no existen estudios randomizados que comparen ambos radionúclidos. Son necesarios ensayos aleatorizados para establecer qué esquema de tratamiento es el más adecuado, ya que la actividad administrada y el número de ciclos de tratamiento varían considerablemente de unos estudios a otros. También habría que decidir qué análogo de la somatostatina y qué radionúclido, o la combinación de varios, sería la mejor opción (ver Figuras 1 y 2).

Van Essen y cols.⁹ vuelven a tratar con 177Lu-octreotate a 33 pacientes que presentaban progresión de la enfermedad morfológica por TC y habían recibido previamente TRM. Veintiocho pacientes mostraron respuesta radiológica (al menos MR) y 5 experimentaron una mejoría clínica significativa. Ante estos datos concluyen que en ausencia de tratamiento alternativo, la TRM es segura y efectiva en un grupo seleccionado de pacientes. Pach y cols.¹⁰ observan que la repetición de ciclos de TRM no aumentó de forma significativa la toxicidad y en pacientes que han respondido previamente al TRM, ante progresión de la enfermedad, puede volverse a administrar el tratamiento. Hay datos que sugieren que la administración de dosis fraccionada aumenta la eficacia antitumoral debido al aumento de expresión de receptores de somatostatina en el recrecimiento tumoral después de un TRM.

Efectos secundarios y toxicidad

La TRM puede considerarse un tratamiento seguro con unos efectos secundarios severos raros, especialmente si se compara con los efectos secundarios de la quimioterapia.

Kwekkeboom y cols.⁵ utilizando 177Lu-DOTA-octreotate en tumores gastroenteropancreáticos, describen los efectos secundarios en 504 pacientes. Los efectos secundarios agudos ocurrieron a las 24 horas de la administración del radiofármaco y fueron: náuseas en el 25 %, vómitos en el 10 % y disconfort abdominal y dolor en el 10 %. Seis pacientes tuvieron que ser hospitalizados por una crisis secundaria a liberación hormonal. La toxicidad hematológica subaguda, toxicidad grado 3 o 4 según la WHO, ocurrió en el 3,6 % de los pacientes a las 4-8 semanas de las administraciones. Los factores asociados a una mayor frecuencia de toxicidad hematológica grado 3-4 fueron: edad mayor de 70 años al iniciar el tratamiento, historia previa de tratamiento quimioterápico, un aclaramiento de creatinina menor o igual a 60 ml/min y la presencia de metástasis óseas. Una pérdida temporal del pelo (WHO grado 1) ocurrió en el 62 % de los pacientes. Una toxicidad seria tardía tuvo lugar en 9 de los 504 pacientes; 2

pacientes desarrollaron insuficiencia renal, probablemente no relacionada con el tratamiento radiometabólico; 3 pacientes toxicidad hepática y 4 pacientes un síndrome mielodisplásico.

Los efectos secundarios agudos ocurren en el momento de la inyección o pocos días después de la terapia e incluyen náuseas, vómitos y aumento del dolor en la localización tumoral. Generalmente son de intensidad leve, se minimizan con una infusión lenta y se pueden prevenir o ser disminuidos con un tratamiento sintomático^{2,8}.

Puede aparecer toxicidad severa secundaria a la radiación absorbida en órganos sanos. Los órganos en riesgo son principalmente el riñón, la médula ósea y en menor extensión el hígado, a no ser que presente infiltración tumoral.

La dosis absorbida por médula ósea se debe principalmente a la radiactividad circulante en sangre. Una toxicidad severa (grado 3-4) pero reversible se ha referido en más del 15 % de los pacientes con TRM. Se han documentado muy pocos casos de síndrome mielodisplásico (MDS). Las causas del MDS son difíciles de definir, ya que la mayoría de los pacientes han recibido previo al TRM quimioterapia y/o radioterapia. En el momento actual, la dosis máxima absorbida segura establecida en médula ósea es 2Gy.

La radiación absorbida en riñones es un factor dosis limitante para el TRM. Los radiopéptidos se eliminan por filtrado glomerular, pero muestran un cierto grado de reabsorción tubular, siendo esta la responsable de la dosis de radiación que recibe el riñón¹¹. La localización del radiofármaco en el riñón no es homogénea, centrándose fundamentalmente en la zona cortical interna. El sistema megalina-cubulina juega un papel esencial en la captación en el túbulo proximal. La administración previamente y durante la TRM de aminoácidos catiónicos, especialmente lisina y arginina, disminuyen en un 40-60 % la captación renal de los análogos de la somatostatina radiomarcados, ya que bloquean los receptores de megalina y no permiten la reabsorción de los péptidos radiomarcados que habían sido filtrados. Los aminoácidos a dosis elevadas pueden dar lugar a efectos secundarios como hipercaliemia¹² y acidosis metabólica. Una estrategia alternativa es el uso de gelatinas basadas en polipéptidos expansores del plasma como Gelofusine, que inducen una proteinuria de bajo peso molecular, reduciendo la reabsorción tubular vía el sistema megalina-cubulina. Sin embargo, su efecto en pacientes en TRM está por demostrar. La amifostine reduce los efectos sistémicos tóxicos de la radiación. En estudios en animales, la combinación de amifostine con drogas que disminuyan la captación renal es la opción más prometedora.

La biopsia renal en pacientes que han desarrollado nefrotoxicidad revela cambios histológicos comparables a los que ocurren tras la radioterapia externa. En estudios microdosimétricos se observa que las características físicas del radionúclido utilizado (alcance de la radiación) tienen un impacto en la toxicidad renal, de manera que el ⁹⁰Y dañaría más al glomérulo y el ¹⁷⁷Lu al túbulo, sin afectar prácticamente al glomérulo. Se acepta como segura una dosis absorbida en todo el riñón de 23Gy, que es el valor utilizado en radioterapia externa.

Se ha observado que, además de la dosis total absorbida en riñón, el volumen de la dosis, el índice de fraccionamiento y parámetros clínicos como la hipertensión arterial, diabetes y la edad del paciente juegan un papel importante en el desarrollo del daño renal.

Si aparece la toxicidad renal, la pérdida de función renal es un proceso continuo expresado como pérdida de aclaramiento renal por año.

La mayoría de los pacientes tratados con TRM presentan metástasis hepáticas, por lo que resulta difícil diferenciar entre la toxicidad hepática debida a la radiación y el efecto mismo de las metástasis. La toxicidad hepática es muy rara y cuando ocurre suele ser leve y reversible. Sin embargo, una afectación hepática extensa puede ser un factor de riesgo para desarrollar una insuficiencia hepática tras TRM (ver Figuras 3 y 4).

Selección de los pacientes

Los pacientes con TNE metastático en los que el enfoque locorregional de la enfermedad ya no es una opción, la TRM es la terapia más efectiva con unos efectos secundarios limitados^{2,4}. La selección de los pacientes está basada principalmente en la sobreexpresión por el tumor de receptores de somatostatina tipo 2, puesta de manifiesto en la imagen gammagráfica, apareciendo la captación tumoral de igual o mayor intensidad que la hepática. La insuficiencia renal y una trombocitopenia severa son los dos criterios mayores de exclusión. Aunque la positividad de la imagen gammagráfica es una condición necesaria, no es suficiente como único criterio de inclusión.

Es muy importante determinar los factores pronósticos positivos y negativos que son relevantes para la respuesta al TRM y la supervivencia. Factores de mal pronóstico son un índice de KPS bajo, afectación hepática extensa, elevación en suero de la fosfatasa alcalina y un índice Ki-67 mayor del 20 %.

La intensidad de captación en los estudios con 111-In-octreotide es un factor que predice la respuesta. Se ha demostrado que pacientes con un TNE bien diferenciado y con una gammagrafía con 111-In-octreotide negativa tienen mal pronóstico. La introducción de análogos de la somatostatina marcados con 68Ga (68Ga-DOTATOC, -DOTATATE o -DOTANOC) que permiten la realización de una PET tienen una mayor sensibilidad que los estudios con 111-In-octreotide. Sin embargo, el mayor impacto de los hallazgos de la PET está en el manejo terapéutico más que en la modificación de la estadificación ².

Los estudios con 18F-FDG-PET tienen un valor predictor de la supervivencia en los pacientes con TNE^{13,14}. Los pacientes con un estudio 18F-FDG-PET positivo tienen un índice de riesgo (HR) para muerte 10 veces mayor que los pacientes que tienen un estudio negativo, es mayor que el valor pronóstico del Ki-67, los niveles de cromogranina A o la presencia de metástasis hepáticas.

El mejor momento para iniciar la TRM sigue siendo incierto³. Dado que se han obtenido peores resultados en los pacientes con índice KPS más bajo y con afectación hepática extensa, el momento más adecuado para empezar el tratamiento sería en etapas iniciales de la evolución de la enfermedad. Sin embargo, como los TNE pueden estar clínicamente estables durante años, una buena práctica clínica sería esperar a la aparición de signos de progresión de la enfermedad, pero estos signos no deben quedar limitados a un aumento del tamaño tumoral medido por TC; se deberían incluir también la valoración de los marcadores tumorales, el aumento de los síntomas o una pérdida de peso involuntaria.

Otro argumento para la administración precoz del TRM es que los TNE pueden desdiferenciarse a lo largo del tiempo. La desdiferenciación suele asociarse a una disminución en la expresión de receptores de SST, siendo en esta situación el TRM menos efectivo o incluso imposible. La administración precoz del TRM no excluye la posibilidad de repetir posteriormente el tratamiento. Una buena respuesta después del primer tratamiento se ha encontrado como factor predictivo positivo para la eficacia del TRM posterior.

No existen estudios aleatorizados controlados que comparen la supervivencia a largo plazo en pacientes con TNE irresecable que reciben TRM frente la estrategia de «esperar y ver». Sin embargo, teniendo en cuenta que en el seguimiento de los pacientes tratados con 177Lu-octreotate se observa un tiempo medio a la progresión de 33 meses, hacen este tipo de estudio no viable desde un punto de vista ético.

El TRM podría ser la terapia de elección de primera línea para pacientes con TNE metastático y/o inoperable. Barber y cols.¹⁵ tratan con 177Lu-octreotate en combinación con 5FU, con intención paliativa, a 5 pacientes con TNE inoperable o en progresión 12 meses previos al TRM, en ausencia de metástasis a distancia o, en un caso, en presencia de una metástasis hepática solitaria potencialmente resecable. En la valoración realizada a los tres meses de administrar el TRM, todos los pacientes mostraron una respuesta parcial gammagráfica, 4 pacientes respuesta radiológica y respuesta o estabilización bioquímica. En un paciente pudo realizarse la resección total de un tumor previamente irresecable. Todos los pacientes mantuvieron la respuesta y continuaban vivos al cierre del estudio (12-42 meses).

En la serie de Sowa-Staszczak y cols.¹⁶ de 47 pacientes tratados con 90Y-DOTATATE, 6 de ellos fueron seleccionados para TRM por presentar una gran masa tumoral inoperable. De acuerdo con los criterios RECIST, 4 pacientes presentaron estabilización de la enfermedad y 2 pacientes respuesta parcial. En un paciente pudo realizarse cirugía, pero sin conseguirse resección total del tumor por infiltración de los vasos, y otro paciente que presentaba metástasis hepáticas previo al TRM fue candidato a cirugía al desaparecer la afectación metastásica y disminuir el tumor primario, concluyendo en el trabajo que el TRM podría utilizarse como neoadyuvancia. Los autores refieren que para valorar la respuesta radiológica al TRM debería considerarse no solo el cambio en el diámetro máximo de la lesión (RECIST), sino también el volumen tumoral y las modificaciones en el realce con contraste, siendo la gammagrafía con análogos de la somatostatina también una pieza clave, valorando cambios en el índice de captación tumor/fondo¹⁷.

Desarrollos futuros

Aunque los resultados obtenidos del TRM en un grupo heterogéneo de pacientes son favorables respecto a otros tratamientos sistémicos, hay que mejorar los protocolos de tratamiento.

Las investigaciones para mejorar el TRM con análogos de la somatostatina radiomarcados se orientan en cinco direcciones¹⁸:

1. Mejorar el «vehículo»: uso de antagonistas de los receptores de somatostatina. Aunque los antagonistas no son internalizados en la célula después de unirse a los receptores, tienen un mayor número de lugares de unión que los agonistas, consiguiendo una retención en el tumor dos veces mayor. En la clínica, los antagonistas de los receptores llamados DOTABASS detectaron un mayor número de lesiones que el 111-In-octreotide y mostraron una relación tumor/riñón 3 veces mayor^{19,20}.
2. Aumentar la llegada del radiofármaco al órgano diana, administrándolo de forma locorregional vía arteria hepática. No hay resultados del valor añadido de la administración intraarterial respecto a la administración sistémica. En un estudio piloto en pacientes con TNE y metástasis hepáticas comparan la captación del 111In-octreotide después de su administración sistémica e intraarterial con un intervalo de dos semanas. Observan con la administración intraarterial una captación 2,4 veces mayor respecto a la administración sistémica y/o la visualización de un mayor número de lesiones hepáticas²¹.
3. Definir el radionúclido más adecuado. El 90Y parece más efectivo en las lesiones de mayor tamaño (diámetro óptimo de 34 mm), mientras que el 177Lu sería para lesiones más pequeñas (diámetro óptimo de 2 mm). La vida media física más larga del 177Lu proporciona una exposición a la radiación mayor que el 90Y (22-23). Las diferentes propiedades físicas dan lugar a diferencias en la microdosimetría, la cual influye en el perfil de toxicidad. Se podría utilizar un «cóctel 90Y-177Lu» administrado de forma conjunta o secuencial, o la utilización de otros radionúclidos, como péptidos marcados con emisores α (212Bi, 213Bi, 211At). Kunikowska y cols.²³ realizan un estudio prospectivo en 50 pacientes con TNE diseminado en progresión, dividiéndolos en dos grupos: el grupo A tratados con 90Y-DOTATATE, 25 pacientes, y el grupo B con tratamiento combinado 90Y/177Lu-DOTATATE con un 50 % de actividad para cada radionúclido. La supervivencia global obtenida con el «tándem 90Y-177Lu» fue mayor que con 90Y solo, sin un aumento de la toxicidad. Posiblemente los pacientes con un diferente tamaño de las masas tumorales y una distribución no homogénea de los receptores se beneficiarían más de esta combinación.
4. Uso de radiosensibilizantes. Claringbold y cols.²⁴ realizan un estudio fase II para valorar la eficacia y seguridad del tratamiento combinado de capecitabina (derivado oral de 5-FU) y 177Lu-octreotate en pacientes con TNE diseminado, no resecable y en progresión. Obtuvieron una respuesta parcial o estabilización de la enfermedad en el 94 % de los pacientes, con una supervivencia al año y a los dos años del 91 % y 88 %, respectivamente, sin incremento de la toxicidad.
5. Los estudios in vitro de Nayak y cols.²⁵ muestran que el tratamiento previo con gemcitabina provoca un aumento en la expresión de receptores de somatostatina y actúa como radiosensibilizador a través de la modulación del ciclo celular. El uso combinado de gemcitabina y análogos de la somatostatina radiomarcados podría tener un gran potencial en el manejo clínico de los pacientes con TNE.
6. Reducir la dosis absorbida en riñones o aumentar la densidad de receptores en el tumor. Se están realizando estudios cuyo objetivo es la búsqueda de nuevos receptores tanto para el diagnóstico como para su aplicación en terapia, como pueden ser los ensayos preclínicos con $\alpha\beta$ integrinas implicadas en la proliferación de células endoteliales. La secuencia del péptido arginina-glicina-ácido aspártico (RGD) es responsable de la matriz extracelular de la proteína de unión al receptor $\alpha v\beta 3$ y ha sido unida a diferentes radionúclidos para la obtención de imágenes y con posibilidades terapéuticas²⁶.
7. Sería necesario el uso de una dosimetría individualizada para el cálculo de dosis absorbida en médula ósea y riñón^{27,28}. El cálculo de la dosis a administrar en el TRM en función del peso o la superficie corporal no es suficiente para la individualización del tratamiento, ya que la variación en la cinética del radiofármaco entre individuos es grande e impredecible. Una manera bastante exacta de calcular la dosis absorbida es valorando la acumulación del radionúclido en el tumor y en los órganos críticos durante la administración de una dosis terapéutica. Los pacientes con una elevada expresión de receptores de SST en el tejido tumoral no alcanzarían

la dosis crítica absorbida en los órganos de riesgo y podrían beneficiarse de una dosis más elevada o un mayor número de ciclos. Los errores estimados en el cálculo de la dosis a administrar en la TRM son mayores a la dosis estimada en el caso de radioterapia externa. Esto es debido a que los aparatos de medida son menos exactos y a la diferente cinética en la distribución del radiofármaco, llegando a un margen de error del 20 %. Sin embargo, estos cálculos tienen un gran valor a la hora de evaluar el riesgo en los órganos críticos. Hasta el momento, con el modelo dosimétrico MIRD (Medical Internal Radiation Dose), el tiempo de residencia del radiofármaco en los órganos normales se estima realizando lecturas de cuerpo completo, mediante gammacámara, repetidas a tiempos constantes (1, 4 y 7 días) tras la administración del tratamiento y la medida de la radiactividad en muestras sanguíneas. Se compara la gammagrafía realizada a las 24 horas de cada tratamiento, para estimar si la dosis recibida en riñones es la apropiada, respecto al cálculo de medidas múltiples, o necesita ser ajustada. La actividad acumulada no debe superar la dosis absorbida de 23 Gy en riñones y de 2 Gy en médula ósea, habiéndose comprobado que la concentración de radiactividad en médula ósea es idéntica a la obtenida en sangre.

Metayodobencilguanidina

Otro radiofármaco utilizado para la terapia de TNE ha sido la metayodobencilguanidina (MIBG). La MIBG es un isómero meta de la guanetidina cuya estructura molecular es similar a la norepinefrina, pero a diferencia de esta, la MIBG muestra una menor afinidad por los receptores postsinápticos α y β , y no es metabolizada en el hígado por las enzimas monoaminooxidasa (MAO) y catecol-ortometiltransferasa (COMT), eliminándose por la orina. En las terminaciones adrenérgicas, la MIBG es captada por un mecanismo activo uptake I a través de los transportadores vesiculares de monoaminas (VMAT) y se localiza en las vesículas de almacenamiento intracelular.

Tras la administración endovenosa de MIBG, esta se concentra selectivamente en el tejido neuroectodérmico y en los tumores derivados de él, entre los que se incluyen el feocromocitoma, el paraganglioma, el tumor carcinoide, el carcinoma medular de tiroides y el neuroblastoma.

La MIBG puede ser radioyodada con ^{123}I con fines diagnósticos, o con ^{131}I , isótopo que por su emisión β puede aplicarse con fines terapéuticos.

La experiencia terapéutica con MIBG en el tumor carcinoide es limitada^{30,31}. La tasa de respuesta al tratamiento con MIBG se puede subdividir en la respuesta morfológica, bioquímica y sintomática. Para la evaluación objetiva de la respuesta se han aplicado los criterios RECIST; para la respuesta subjetiva no hay criterios bien establecidos. En cuanto a la mejoría de los síntomas se han descrito unas tasas de 49-91 %. El mejor control de los síntomas proporciona una mejoría en la calidad de vida y disminuye la necesidad de inyecciones de somatostatina. La respuesta bioquímica se encuentra entre el 13-50 %, dependiendo de los estudios. La tasa de respuesta morfológica se encuentra entre un 0-35 %. Se observa una estabilización de la enfermedad en un elevado número de pacientes, pero la respuesta radiológica completa con el tratamiento con MIBG es excepcional. No se observa respuesta tumoral sin respuesta hormonal.

El tratamiento con MIBG estaría indicado en aquellos pacientes que no son susceptibles de tratamiento local con cirugía o ablación con radiofrecuencia. La MIBG obtiene resultados similares a los obtenidos con la administración de octreótido subcutáneo y α -interferón sin la necesidad de inyecciones frecuentes, disminuyendo el gasto por paciente e incrementando su bienestar.

No hay acuerdo respecto al momento más adecuado para la administración del tratamiento con MIBG, es decir, si debe utilizarse al conocer la enfermedad metastásica o debe reservarse para la enfermedad sintomática y/o progresiva o ante el fracaso de otras terapias. La indicación aceptada atañe a los pacientes con TNE metastásicos y/o recurrentes en los que ha fracasado el tratamiento convencional.

Se han utilizado distintos métodos para valorar la dosis más adecuada de MIBG. La mayoría de los grupos optan por la utilización de una dosis fija que oscila entre 3,7–11,1 GBq (100–300 mCi) con una elevada actividad específica (mayor de 1,48 GBq/mg). La dosis máxima tolerada para la médula ósea es 2 Gy.

Las contraindicaciones absolutas para el tratamiento con MIBG consisten en: embarazo o lactancia, una esperanza de vida menor de un mes, estado de mielosupresión con una hemoglobina inferior a 9 g/dl, recuento de glóbulos

blancos inferior a 4000/ μ l y un recuento plaquetario menor de 100.000/ μ l, así como un rápido deterioro de la función renal, insuficiencia renal crónica con un aclaramiento menor de 20-20 ml/min., o alergia al yodo.

La preparación del paciente previa a la administración del tratamiento incluye suprimir desde 1-2 semanas antes todos los fármacos que interfieran en la captación y/o retención de la MIBG, como son labetalol, reserpina, bloqueantes de los canales del calcio (nifedipina, verapamil), antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina), simpaticomiméticos (efredina) y cocaína. En los pacientes con tumores secretores de catecolaminas metabólicamente activas deben administrarse bloqueantes α y β (propranolol y fenoxibenzamina). Para prevenir la captación tiroidea de ^{131}I libre se administra por vía oral una solución saturada de lugol/yoduro-potásico (50-100 mg de yodo) desde 3 días antes hasta 2 semanas después del tratamiento.

El paciente debe recibir información verbal y escrita del procedimiento, con instrucciones específicas respecto a las medidas de radioprotección, y es necesario obtener el consentimiento informado firmado.

Se administra un mínimo de dos ciclos con un intervalo de 4-6 semanas, dependiendo de la recuperación de los niveles hematológicos y se reevalúa la respuesta 3-6 meses después de la administración de MIBG. No se ha encontrado una relación directa entre la dosis acumulada y la respuesta.

Se han descrito diversos efectos secundarios tras la administración de dosis terapéuticas de MIBG, siendo en la mayoría de los casos bien tolerada por el paciente. Pueden aparecer náuseas y vómitos a las 48-72 horas de la administración del tratamiento. La toxicidad queda prácticamente confinada al sistema hematológico, donde se produce disminución de los leucocitos y plaquetas circulantes después de cada tratamiento. Los valores más bajos se alcanzan entre la 3^a-5^a semana postratamiento, recuperándose lentamente y de forma espontánea en las siguientes semanas. El descenso de las plaquetas es generalmente mayor que el de leucocitos. Debe realizarse una monitorización hematológica.

En los pacientes con metástasis espinales o cerebrales deben asociarse corticoides en altas dosis para evitar compresión medular y/o edema cerebral tras el tratamiento con MIBG.

En los pacientes con diseminación hepática extensa tras el tratamiento con MIBG debe realizarse un seguimiento estrecho por la posibilidad de desarrollar necrosis hepática extensa y/o insuficiencia hepática.

En el seguimiento de estos pacientes, tras el tratamiento con MIBG, tiene que realizarse un control de la función tiroidea, debido a la radiación que esta glándula recibe por el ^{131}I libre y el riesgo de desarrollar un hipotiroidismo.

Debido a los buenos resultados obtenidos en el tratamiento de los TNE con análogos de la SST radiomarcados el uso de la MIBG como TRM ha disminuido mucho. Sin embargo, la ausencia de toxicidad renal de la MIBG la hace una buena alternativa como TRM en pacientes con TNE y enfermedad renal y/o en caso que no muestre una gammagrafía positiva con análogos de la somatostatina.

Sin embargo, existe una evidencia insuficiente que sugiera la eficacia del tratamiento con ^{131}I -MIBG en TNE en el adulto¹.

También se ha propuesto el uso combinado de MIBG y análogos de la somatostatina radiomarcados.

Conclusión

La experiencia acumulada en ensayos fase I y II demuestra que el tratamiento con análogos de la somatostatina radiomarcados es una opción aceptable y segura, realizando protección renal, en adultos con un TNE avanzado. No existe evidencia que soporte que un radiofármaco es más efectivo que otro (^{90}Y -octreotide vs. ^{177}Lu -octreotate). Son necesarios estudio aleatorizados controlados que comparen el tratamiento radiometabólico frente a placebo y/o otras terapias.

Figura 1

M 58 a tumor carcinoide atípico resecado de laringe estadio IV (afectación ósea y mesentérica). Gammagrafía con análogos sst previa a tratamiento radiometabólico

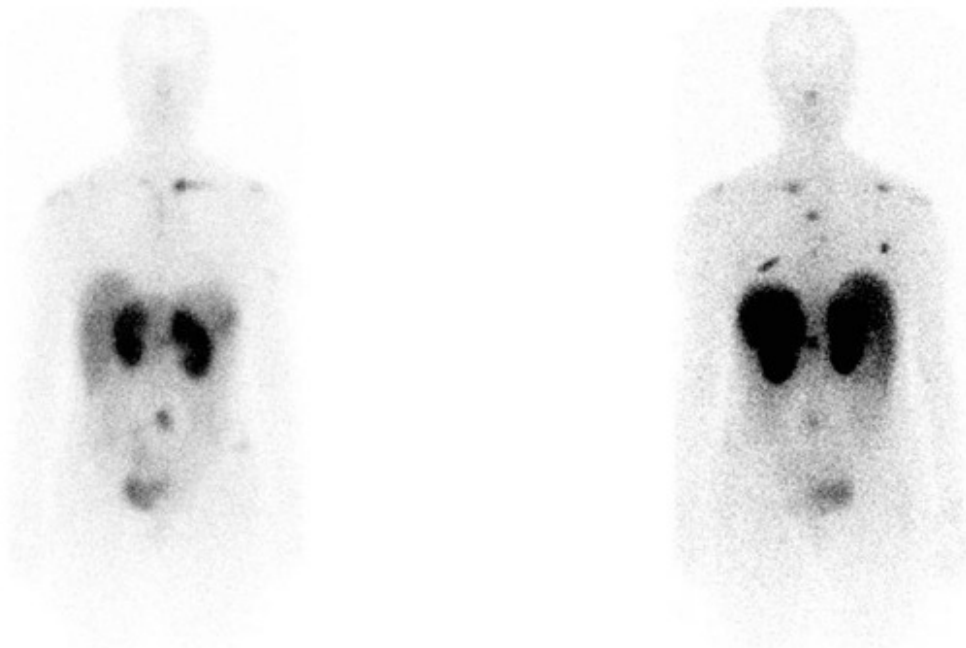


Figura 2

Recibió 85 mCi (10/05) + 100 mCi (2/06) + 100 mCi (6/06) + 100 mCi (12/06) 90Y-DOTATOC. Sandostatin Lar 20 de mantenimiento. Enfermedad estable hasta 9/10 que comienza con elevación MT. Estudio gammagráfico con octreoscan sin claras captaciones patológicas focales. 1/11 progresión pulmonar. Comienza con everolimus + sandostatin LAR

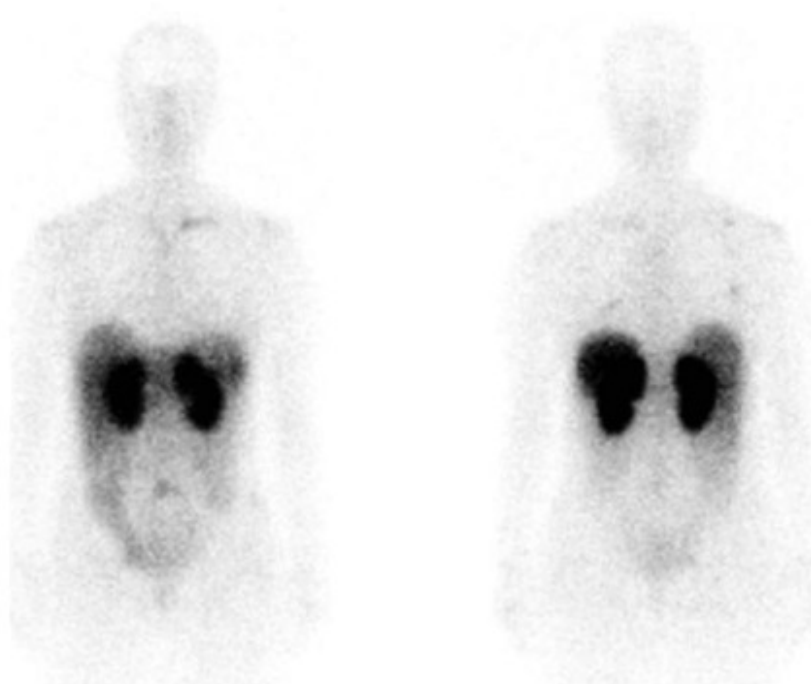


Figura 3

V 40 a en julio-03 pancreatomectomía craneocaudal, esplenectomía y resección en cuña de LOE hepática. Tumor maligno de células insulares de cuerpo pancreático con invasión vascular. Metástasis en 8/10 ganglios. Cuña hepática sin signos de malignidad. Agosto-04 recidiva hepática con lesión única de 2 cm. En cirugía múltiples LOE hepáticas, algunas milimétricas. Se extirpan 8, todas infiltradas mts. Octreoscan en ese momento negativo. Marzo-05 inicia quimioterapia. 12/05 ttº somatulina. Enfermedad estable seguida de progresión

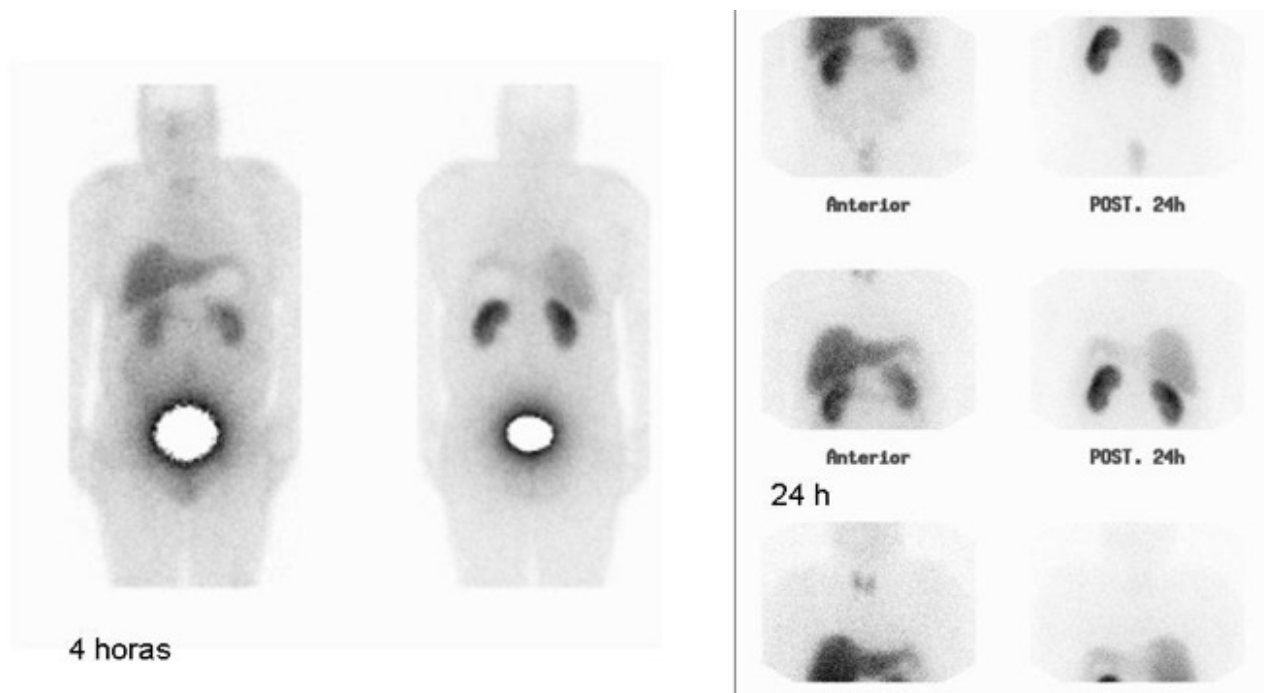
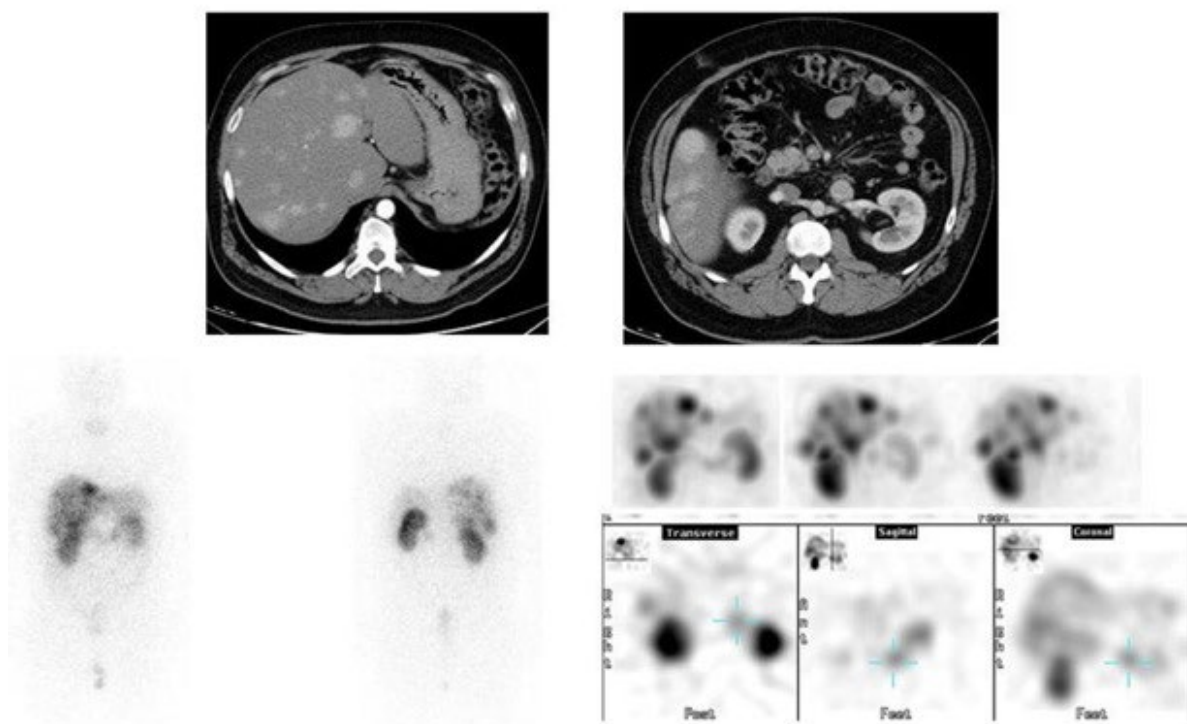


Figura 4

Febrero-07 se realiza octreoscan observándose captación por las metástasis hepáticas y adenopatía abdominal. Recibe 4 dosis de 90Y-DOTATOC (4x75 mCi) que inicia en agosto-07 y termina en agosto-08. Enfermedad estable hasta 9/10 que presenta progresión hepática. Inicia tratamiento con everolimus. Fallece 3/11



Bibliografia

01. Gulenchyn KY, Yao X, Asa SL, Law C. Radionuclide therapy in neuroendocrine tumours: a systematic review. *Clinical Oncol* 2012; 24: 294-308.
02. Guillaume N, Giovacchini G, Müller-Brand J, Forrer F. Targeted radiotherapy with radiolabelled somatostatin analogs. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2011; 40: 187-204.
03. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Krenning EP. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2011; 40: 173-85.
04. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, van Eijck CHJ, Kam BL, van Essen M, Teunissen JJM, Krenning EP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2010; 40: 78-88.
05. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, *et al.* Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA 0, Tyr3] octreotate: Toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26:2124-30.
06. Khan S, Krenning EP, van Essen M, Kam BL, Teunissen JJ, Kwekkboom DJ. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with 177Lu-DOTA0, Tyr3 octreotate. *J Nucl Med* 2011; 52: 1361-8.
07. Lutfun N, Giordano S, Raffaele G. Yttrium-90 DOTATOC therapy in GEP-NET and other SST2 expressing tumors: a selected review. *Annals of Nuclear Medicine* 2011; 25: 75-85.
08. Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, Rasch H *et al.* Response, Survival, and Long-Term Toxicity After Therapy With the Radiolabeled Somatostatin Analogue [90Y-DOTA]-TOC in Metastasized Neuroendocrine Cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2416-23.
09. Van Essen M, Krenning EP, Kam Boen LR, de Herder WW; Feelders RA, Kwekkeboom, Feelders RA, Kwekkeboom DJ. Salvage therapy with 177Lu-octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010; 51: 383-90.
10. Pach D, Sowa-Staszczak A, Kunikowska J, Królicki L, Trófimiuk M, Stefańska A *et al.* Repeated cycles of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT): Results and side-effects of the radioisotope 90Y-DOTA TATE, 177Lu-DOTA TATE or 90Y/177Lu-DOTA TATE therapy in patients with disseminated NET. *Radiotherapy and Oncology* 2012; 102: 45-50.
11. Rolleman EJ, Melis M, Valkema R, Boerman OC, Krenning EP, de Jong M. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 27: 1018-31.
12. Giovacchini G, Nicolas G, Freidank H, Mindt TL, Forrer F. Effect of amino acid infusion on potassium serum levels in neuroendocrine tumour patients treated with targeted radiopeptide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1675-82.
13. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, Cuggia M, Lajarte-Thirouard AS, Bouriel C *et al.* Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med* 2009; 50: 858-864.
14. Lucignani G, Bombardieri E. Progress and challenges in neuroendocrine and neural crest tumours: molecular imaging and therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 2081-8.
15. Barber TW, Hofman MS, Thomson BNJ, Hicks J. The potential for induction peptide receptor chemoradionuclide therapy to render inoperable pancreatic and duodenal neuroendocrine tumours resectable. *EJSO* 2012; 38: 64-71.
16. Sowa-Staszczak A, Pach D, Chrzan R, Trófimiuk M, Stefańska A, M Tomaszuk *et al.* Peptide receptor radionuclide therapy as a potential tool for neoadjuvant therapy in patients with inoperable neuroendocrine tumours (NETs). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1669-74.
17. Sowa-Staszczak A, Chrzan R, Pach D, Stefańska A, M Tomaszuk, Buziak-Bereza M *et al.* Are RECIST criteria sufficient to assess response to therapy in neuroendocrine tumors? *Clinical Imaging* 2012; 36: 360-64.
18. Visser M, Verwijnen SM, Jong M. Improvement strategies for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy. *Cancer Biotherapy Radiopharmaceutical* 2008; 23: 137-52.

19. Wild D, Fani M, Behe M, Brink I, Rivier JEF, Reubi JC, Maecke HR, Weber WA. First clinical evidence that imaging with somatostatin receptor antagonists is feasible. *J Nucl Med* 2011; 52:1412–7.
20. Cescato R, Waser B, Fani M, Reubi JC. Evaluation of ¹⁷⁷Lu-DOTA-sst2 antagonist versus ¹⁷⁷Lu-DOTA-sst2 agonist binding in human cancers in vitro. *J Nucl Med* 2011; 52: 1886-90.
21. Pool SE, Krenning EP, Koning GA, van Eijck CHJ, Teunissen JJM, Kam B *et al.* Preclinical and Clinical Studies of Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Semin Nucl Med* 2010; 40:209-18..
22. Seregni E, Maccauro M, Coliva A, Castellani MR, Bajetta E, Aliberti G *et al.* Treatment with tandem ⁹⁰Y-DOTA-TATE and ¹⁷⁷Lu-Dota-TATE of neuroendocrine tumors refractory to conventional therapy: preliminary results. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54: 84-91.
23. Kunikowska J, Królicki L, Hubalewska-Dydejczyk A, Mikołajczak R, Sowa-Staszczak A, Pawlak D. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with ⁹⁰Y-DOTATATE and tandem ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-DOTATATE: which is a better therapy option?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1788–97.
24. Claringbold PG, Brayshaw PA, Price RA, Turner JH. Phase II study of radiopeptide ¹⁷⁷Lu-octreotate and capecitabine therapy of progressive disseminated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 302-11.
25. Nayaka TK, Atchera RW, Prossnitz ER, Norenberga JP. Enhancement of somatostatin-receptor-targeted ¹⁷⁷Lu-[DOTA0-Tyr3]-octreotide therapy by gemcitabine pretreatment-mediated receptor uptake, up-regulation and cell cycle modulation. *Nuclear Medicine and Biology* 2008; 35: 673–8.
26. Baum RP, Kulkarni HR, Carreras C. Peptides and Receptors in Image-Guided Therapy: Theranostics for Neuroendocrine Neoplasms. *Semin Nucl Med* 2012; 42:190-207.
27. Sandström M, Garske U, Granberg D, Sundin A, Lundqvist H. Individualized dosimetry in patients undergoing therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 212-25.
28. Cremonesi M, Botta F, Dia AD, Ferrari M, Bodei L, De Cicco C, *et al.* Dosimetry for treatment with radiolabelled somatostatin analogues. A review. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54: 37-51.
29. Hindorf C, Glatting G, Chiesa C, Lindén O, Flux G. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 37: 1238–50.
30. Bomanji JB, Wong W, Gaze MN, Cassoni A, Waddington W, Solano J, Ell PJ. Treatment of neuroendocrine tumours in adults with ¹³¹I-MIBG therapy. *Clinical Oncol* 2003; 15: 193-8.
31. Grünwald F, Ezziddin S. ¹³¹I- Metaiodobenzylguanidine therapy of neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2010; 40: 153-63.

7. Algoritmos

7.1. Algoritmo diagnóstico

Dra. Pilar García-Alfonso

7.2. Algoritmo terapéutico

Dr. Daniel Castellano

7.1

Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de un tumor neuroendocrino gastroenteropancreático

Dra. Pilar García Alfonso

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) constituyen un tipo de tumores muy poco frecuentes cuyo diagnóstico requiere poseer un elevado índice de sospecha.

La complejidad de su naturaleza subraya la enorme relevancia del enfoque pluridisciplinar en su diagnóstico y tratamiento que con frecuencia supone la colaboración de especialistas de múltiples disciplinas y el uso de métodos bioquímicos, radiológicos y quirúrgicos específicos¹.

Los TNE bien diferenciados pueden presentar una sintomatología vaga, no específica, que puede confundirse con otras condiciones^{2,3}. Esta circunstancia puede retrasar su diagnóstico y un posible diagnóstico tardío se acompaña de peor pronóstico. En la actualidad, los pacientes con TNE-GEP tienen un promedio de tiempo diagnóstico que oscila entre 3 y 7 años. Además, frecuentemente los TNE presentan metástasis antes de su diagnóstico, habitualmente en ganglios linfáticos e hígado⁴.

Ante la presencia de un diagnóstico histológico de TNE se deben plantear las siguientes preguntas:

1. ¿Los síntomas sugieren un patrón de TNE?
2. ¿Este patrón es específico de TNE gastrointestinal o pancreático?
3. ¿La bioquímica indica la presencia de un TNE?
4. ¿La bioquímica confirma un tumor específico?
5. ¿Las pruebas de supresión o estimulación pueden clarificar el diagnóstico?
6. ¿Cuál es la localización primaria del TNE?
7. ¿Es multicéntrico o metastásico?
8. ¿Existen metástasis abdominales o extraabdominales?
9. ¿Es una lesión esporádica o parte de una Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN1)?
10. Si es un carcinóide, ¿se asocia con un adenocarcinoma?

Los pacientes con sospecha de TNE deben ser referidos a centros especializados en esta enfermedad. El diagnóstico histológico es mandatorio para establecer el diagnóstico de TNE y habitualmente se obtiene por cirugía, biopsia endoscópica o biopsia hepática guiada por ecografía o TAC.

El proceso diagnóstico debe incluir los siguientes pasos:

- A. Identificación anatomopatológica adecuada.
- B. Caracterización hormonal del tumor, clínica y bioquímica.
- C. Estudios de imagen para localizar el tumor primario, valorar su resecabilidad y establecer la extensión de la enfermedad metastásica.
- D. Identificación del síndrome MEN1.

Identificación anatomopatológica

Es fundamental obtener una biopsia adecuada, preferiblemente quirúrgica o bien por aguja gruesa, con el suficiente tejido para evaluar las características del tumor. La biopsia por aspiración de aguja fina también permite realizar un diagnóstico clínico inicial de TNE. Es imperativo repetir la biopsia si se producen cambios en la evolución clínica de la enfermedad. La microscopía óptica convencional y los procedimientos de tinción suelen bastar para diagnosticar un TNE y las características de los patrones de crecimiento. La mayoría de los anatomopatólogos reconocen inmediatamente algunos de los patrones de crecimiento de los carcinoides clásicos: el insular, tipo A, el

trabecular, tipo B, el glandular, tipo C y el indiferenciado, tipo D. Los TNE de páncreas son, en general, fácilmente reconocibles en los exámenes rutinarios histológicos, de igual modo que los carcinomas de células pequeñas.

El análisis inmunohistoquímico (IHQ) es la base para realizar un examen más exacto.

La familia de los TNE constituye un grupo heterogéneo, pero todos comparten un fenotipo común con inmunoreactividad a los marcadores pan-neuroendocrinos que incluyen la cromogranina A y la sinaptofisina, los cuales se relacionan con las hormonas almacenadas en los clásicos gránulos secretorios neuroendocrinos. En células neuroendocrinas pobremente granuladas es posible establecer la naturaleza neuroendocrina del tumor por IHQ visualizando antígenos citoplasmáticos, fundamentalmente la enolasa neuronal específica y el CD56. Las tinciones específicas tales como serotonina, gastrina, insulina y glucagón pueden realizarse para confirmar el origen de la sintomatología. Sin embargo, la demostración de una hormona no es por sí sola prueba de funcionalidad.

Los TNE-GEP pueden ser parte de síndromes familiares tales como el MEN1, VHL, tuberoesclerosis y neurofibromatosis. Los test genéticos deben realizarse de acuerdo a los factores de riesgo y después de una valoración de consejo genético. Los TNE afectan a diferentes localizaciones anatómicas del sistema digestivo y representan entidades tumorales con diferente biología y presentación clínica.

Para valorar el grado de malignidad, además de los criterios anatómo-patológicos habituales y la citometría del ADN, se debe realizar un análisis por IHQ del potencial de proliferación del TNE. Este se realiza habitualmente por medio del antisuero MIB-1 y el antígeno de proliferación Ki-67, que dan como resultado el índice de proliferación (IP)^{5,6}.

La biopsia con aguja fina puede revelar la presencia de células neoplásicas granuladas con posible naturaleza neuroendocrina. Sin embargo, este tipo de biopsia suele ser poco eficaz para realizar un diagnóstico más detallado, en particular cuando se valora el patrón de crecimiento y en el IP por Ki-67. El estudio por microscopía electrónica solo es necesario en los casos donde el parénquima neoplásico está pobremente diferenciado y el análisis IHQ no es lo suficientemente sensible para detectar signos de TNE.

Los TNE han sido tradicionalmente clasificados en función de su origen anatómico embrionario en tres grandes subgrupos: los tumores derivados del intestino anterior (pulmón, timo, estómago, duodeno y páncreas), los derivados del intestino medio (yeyuno, íleon, apéndice, colon ascendente) y los derivados del intestino posterior (colon transversal, colon descendente y recto). No obstante, dentro de cada subgrupo su comportamiento clínico varía considerablemente por lo que, hasta fechas recientes, la clasificación universalmente aceptada e incorporada en las clasificaciones de la OMS, tenía en consideración no sólo la localización del tumor primario, sino también las características histopatológicas y biológicas del mismo⁶. Se estableció que el término carcinoide no debía agrupar esta entidad y se establecieron las definiciones de TNE pancreáticos y TNE carcinoide. La actual clasificación de la OMS (2010) sigue las directrices de la AJCC/UICC para el adenocarcinoma pancreático. La clasificación TNM adoptada por la OMS difiere de la empleada por la ENET (European Neuroendocrine Tumor Society)^{7,9} (ver Tablas 1-3).

Es fundamental poder diferenciar entre tumores benignos y tumores con potencial maligno incierto y también entre neoplasias neuroendocrinas de bajo grado y de alto grado con carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados. Para establecer estas distinciones se debe utilizar la microscopía estándar, con los criterios microscópicos estructurales y la IHQ con el IP por Ki-67¹⁰.

Caracterización hormonal clínica y bioquímica

1. Características clínicas

- Los tumores carcinoideos pueden tener una amplia gama de manifestaciones clínicas que van desde una enfermedad asintomática, hasta hepatomegalia masiva con o sin síndrome carcinoide. A nivel local pueden aparecer como tumores voluminosos que producen obstrucción intestinal sobre todo en el íleon distal, mientras que otros casos se diagnostican en el contexto de una cirugía por otros motivos. La localización que con más frecuencia produce clínica en los carcinoideos gastrointestinales es el intestino delgado. Casi el 86 % de los tumores carcinoideos del intestino delgado se localizan en el íleon terminal o distal y no más del 25 % de estos tumores van a producir síndrome carcinoide. La presentación habitual es mecánica con obstrucción del intestino delgado.

La diarrea es otro síntoma frecuente que se ha atribuido a la obstrucción, hipersecreción intestinal o la hipermotilidad secundaria a los productos secretados por el tumor¹¹.

- Los tumores de los islotes pancreáticos secretan en más de un 50 % uno o más péptidos activos que producen clínica sistémica. Los tumores de las células de los islotes pancreáticos se clasifican en tumores funcionantes o no funcionantes. Los tumores no funcionantes suponen un 10 %-50 %. Le siguen en incidencia los gastrinomas (15 %-20 %), los insulinomas (20 %-30%), los PPomas (10 %-50 %), los glucagonomas (1 %-3 %), los VIPomas (2 %-4 %) y los somatostatínomas (0 %-1 %). Los tumores no funcionantes no producen ningún síntoma demostrable relacionado con un exceso de producción hormonal y a menudo son identificados durante la cirugía o en pruebas de imagen¹². En ausencia de un síndrome hormonal identificable, la mayoría de los pacientes presentan dolor o efectos secundarios de la masa local que causan obstrucción intestinal o biliar. Exceptuando el insulinoma, el resto de los tumores de células de los islotes pancreáticos ya sean funcionantes o no funcionantes son malignos en el 60 %-70 % de los casos^{13,14}.

2. Determinaciones bioquímicas

Para establecer el diagnóstico de TNE es adecuada la demostración en sangre circulante de niveles elevados de péptidos y de aminas biogénicas. Existen marcadores genéricos y específicos de cada tumor (ver Tabla 4).

2.1 Marcadores genéricos

- Cromogranina A (CgA). Es un marcador tumoral genérico que se incrementa en la mayoría de los diferentes tipos de TNE. No hay síntomas clínicos relacionados con la sobreproducción de cromogranina A. Las cromograninas están relacionadas con las hormonas peptídicas y las aminas presentes en los gránulos secretorios. La CgA es un marcador válido en el 96 % de los TNE funcionantes y en el 75 % de los no funcionantes. Los niveles de CgA están especialmente elevados en los TNE clásicos de intestino medio (midgut) donde los niveles se incrementan en 100 a 10.000 veces. Hay estudios que correlacionan los niveles de CgA con la carga tumoral. La CgA es una molécula muy estable que no requiere precauciones especiales para procesar el suero o el plasma^{15,16}. La cromogranina A puede estar elevada en pacientes con insuficiencia renal, gastritis crónica atrófica, uso de PPIs y otros tumores no neuroendocrinos.

En un estudio reciente en pacientes con TNE pancreáticos metastásicos en el que se monitorizaron los niveles de CgA y enolasa neuroespecífica (NSE), se observó que cuando estos biomarcadores estaban elevados a nivel basal, su normalización durante el tratamiento se correlacionaba con una mejora en las tasas de supervivencia libre de progresión (SLP), indicando su valor predictivo en pacientes con TNE pancreáticos¹⁷.

- El polipéptido pancreático sérico tiene una sensibilidad del 54 % en TNE funcionantes y del 57 % en los no funcionantes. La combinación de su determinación con la CgA aumenta la sensibilidad diagnóstica sobre todo en tumores no funcionantes¹⁸.

- La proteína secretoria neuroendocrina 55 (NESP-55) es un polipéptido aminoácido 241, miembro de la familia de las cromograninas que ha sido localizado en los gránulos secretorios de núcleo denso. Es específico de los tumores pancreáticos neuroendocrinos y de los feocromocitomas, ya que los carcinoides ileales son negativos para la NESP-55 y positivos para la CgA.

2.2 Marcadores específicos

Marcadores de carcinoide

El síndrome carcinoide presenta síntomas relacionados con la secreción de serotonina, histamina o taquiquininas en la circulación, dando lugar a síntomas clásicos como son episodios de enrojecimiento cutáneo, dolor abdominal y diarrea. Un tercio de los casos presentarán complicaciones cardíacas valvulares consistentes en regurgitación tricúspide o estenosis pulmonar. El ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), producto de degradación de la serotonina, es el marcador estándar para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con carcinoide. La especificidad es del 100 %, pero la sensibilidad es mucho menor (35 %). Niveles elevados se asocian a un aumento de masa tumoral y a peor pronóstico¹⁹.

Los niveles de 5-HIAA se pueden influenciar por ciertos alimentos como los plátanos, aguacates, nueces, cacahuetes y algunos medicamentos. Los niveles de serotonina plaquetarios son más sensibles para la determinación de pequeños niveles de serotonina.

Marcadores de GEP NET

Gastrinoma. La clínica más frecuente consiste en severos síntomas de úlcera gastroduodenal y dolor abdominal a veces acompañado de diarrea. Se debe sospechar un síndrome de Zollinger-Ellison en úlceras recidivantes o en úlceras en localizaciones inusuales.

Las determinaciones analíticas incluyen:

- BAO > 15 mEq/hora (5 mEq/hora en pacientes con cirugía gástrica).
- pH gástrico < 2,5
- Hipergastrinemia con el ayuno (> 1.000 pg/mL).
- Si duda diagnóstica: prueba de provocación con secretina.

Insulinoma. La clínica habitual consiste en episodios de hipoglucemia inducida por el ayuno o por ejercicio, con niveles de glucosa < 40-50 mg/dL. Además, la liberación de catecolaminas en respuesta a la hipoxia presenta síntomas adrenérgicos (sudoración, ansiedad, palpitaciones, incremento del apetito). El aumento de peso es frecuente, pues los pacientes aprenden que la ingesta resuelve los síntomas.

Las determinaciones bioquímicas son:

- Índice insulina/glucosa > 0,3.
- Aumento de proinsulina.
- Niveles plasmáticos elevados de péptido C.
- La prueba de provocación consiste en medir los niveles de glucemia después de 24 o 72 horas de ayuno, con cifras inferiores a 40 mg/dL.

Glucagonoma. La clínica más frecuente consiste en intolerancia a los hidratos de carbono, pérdida de peso, enfermedad tromboembólica y ocasionalmente trastornos psiquiátricos. Otro posible síntoma es el eritema migratorio necrolítico, presente hasta en un 90 % de los pacientes con glucagonomas. Si bien esta entidad puede también presentarse en cirrosis, pancreatitis y enfermedad celíaca, por lo que el diagnóstico de glucagonoma depende de la demostración de hiperglucagonemia patológica^{20,21}.

- Diagnóstico: niveles de glucagón > 1.000 pg/mL (normal 150-200).

VIPomas. Su sintomatología se ha descrito como síndrome de Verner- Morrison, cólera pancreática, o WDHA (diarrea acuosa, hipopotasemia e hipoclorhidria). El diagnóstico bioquímico se establece por:

- Típica diarrea secretoria > 1-3 litros/día con hipopotasemia grave, deshidratación y acidosis metabólica.
- Elevación del VIP plasmático. El rango en ayuno de los niveles plasmáticos normales en la mayoría de los laboratorios del VIP es de 0 a 170 pg/mL y el valor medio en pacientes con VIPoma supera los 900 pg/mL.

Somatostatinoma. Los pacientes suelen presentar diabetes mellitus, colelitiasis, diarrea, pérdida de peso y esteatorrea e hipoclorhidria.

- Niveles de somatostatina > 25 pg/mL.

GRFomas. Presentan un exceso de secreción del factor liberador de hormona de crecimiento, que produce acromegalia. En un 30 % de pacientes aparecen múltiples tumores pancreáticos. El 40 % de todos los GRFomas ocurren en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y en el 40 % de los pacientes está presente el síndrome de Cushing. El diagnóstico bioquímico se establece por:

- Determinación del factor liberador de la hormona de crecimiento (GFR), que se encuentra por encima de 300 pg/mL.

Estudios de imagen para localizar y estadificar los TNE

1. Estudios radiológicos de localización

Los métodos clásicos de imagen son la tomografía computarizada (TC), la resonancia nuclear (RM) y la ecografía, con los que se detecta menos del 50 % de los tumores pancreáticos y del intestino delgado, aunque la TC y la RM tienen una mayor sensibilidad en detectar TNE bronquiales y tímicos²².

La TC ha incrementado la seguridad diagnóstica con las nuevas tecnologías. La imagen trifásica del páncreas con intervalos de sección más finos ha mejorado la sensibilidad de esta técnica del 75 % al 95 %. En los casos de grandes tumores primarios, la TC puede identificar criterios de irreseccabilidad como son la invasión de la arteria hepática, tronco celíaco o la confluencia venosa mesentérica superior. Aproximadamente el 80 %-90 % de las metástasis hepáticas mayores de 1 cm se diagnostican con técnicas radiológicas, y es posible realizar biopsias de los tumores y las metástasis con control ecográfico o de TC. Estos estudios son prioritarios en el caso de posible realización de terapia directa dirigida al hígado. La TC es la modalidad diagnóstica más usada y es el método habitual de estadificación y de monitorización.

La RM tiene un nivel de sensibilidad diagnóstica similar a la TC y es especialmente eficaz en la detección de los tumores pancreáticos. La RM tiene mayor sensibilidad para el diagnóstico del número de MTS hepáticas. La ecografía posee una menor sensibilidad que otras técnicas en la visualización del tumor primario.

2. Endoscopia y técnicas invasivas

- Endoscopia y ecoendoscopia. Para la valoración de TNE del tracto gastrointestinal superior o inferior (estómago, duodeno, yeyuno superior y colon/recto) es fundamental la realización de gastroscopia o colonoscopia con biopsia. La ecoendoscopia identifica con mayor sensibilidad y especificidad los tumores con invasión local, ganglios regionales y metástasis en más de un 80 %. Además es posible realizar una punción-aspiración con aguja fina del tumor local o de los ganglios regionales, técnica que incrementa la seguridad diagnóstica. La ecoendoscopia está indicada en TNE gastroduodenales, pancreáticos y rectales. Esta técnica está especialmente recomendada en insulinosomas, donde obtiene el diagnóstico de localización en un 82 % de pacientes²³.

Puede identificar el 90 % de los TNE pancreáticos y pequeños TNE pancreáticos no funcionantes en pacientes con síndromes MEN1 o VHL. La ultrasonografía endoscópica desempeña también un papel primordial en la identificación de metástasis linfáticas en región celíaca, hilio hepático y espacio perirrectal.

- Cápsula endoscópica. La utilización de la cápsula endoscópica ha aumentado en la evaluación de los pacientes con hemorragias digestivas, anemias por déficit de hierro, enfermedad de Crohn y sospecha de tumores en intestino delgado. En los carcinoides primarios del tracto digestivo puede ser de gran ayuda.

- Técnicas invasivas. La angiografía selectiva, con pruebas de estimulación de la secreción arterial y la toma de muestras venosas transhepáticas, ha sido una técnica muy utilizada para la localización y estadificación del tumor primario. En el insulinosoma se realiza el estudio denominado Imamura-Doppman para la localización del tumor, estimulando con calcio por vía intraarterial (estímulo en territorios arteriales del páncreas) y midiendo los niveles de insulina en la vena hepática derecha y, en algunos casos, en la izquierda. Actualmente con las técnicas habituales es inusual recurrir a técnicas invasivas que vienen reservándose para pacientes con síndrome hormonal recurrente o para pacientes en los que el tumor primario no puede localizarse con técnicas incruentas.

3. Pruebas de imagen funcionales

- OctreoScan (111In-DTPA-octreótido). Este método también se denomina escintigrafía de receptores de somatostatina y ha desempeñado un importante papel en el diagnóstico de los TNE. Por vía intravenosa se administra

octreótido unido a yodo 111, de forma que va a fijarse en los receptores de la somatostatina que están presentes en un 80 %-90 % de los TNE. Los tumores diagnosticados con este método expresan los receptores de somatostatina de subtipo 2 y 5, pero otros tumores que carecen de ellos, como son los insulinomas, pueden arrojar resultados negativos en esta exploración.

Este método investiga la totalidad de la superficie corporal, permite estadificar la enfermedad y ofrece información sobre las decisiones terapéuticas. El estudio siempre debe incluir SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) y las imágenes deben ser obtenidas a las 24 y 48 horas.

El OctreoScan se ha convertido en el método de imagen más importante en la identificación y estadificación de los TNE-GEP, exceptuando los insulinomas, mientras que la TC, la RM o la ecoendoscopia se usan para precisar la localización y monitorizar la respuesta al tratamiento²⁴. Esta técnica se considera un estándar en el diagnóstico, localización y estadificación de los TNE. El carcinoma medular de tiroides y el feocromocitoma expresan receptores de somatostatina en un 40-60 % de pacientes. El carcinoma medular de tiroides expresa con más frecuencia receptores tipo I, pudiendo en estos casos no ser detectados por esta prueba.

¹²³I o ¹³¹I meta-iodobenzilguanidina (MIBG) se ha utilizado para visualizar carcinoides, ya que el compuesto se concentra en las células endocrinas. La técnica fue inicialmente desarrollada para detectar feocromocitomas y es la modalidad diagnóstica de elección para este tumor. En el caso de los carcinoides, tiene menos sensibilidad que el OctreoScan. En tumores pancreáticos la sensibilidad es muy baja.

- PET (Tomografía por emisión de positrones). Se está utilizando para localizar el tumor en casos en los que otras técnicas de imagen han fallado, aunque su papel preciso y su utilidad deben ser definidos. El 18F-deoxiglucosa (FDG-PET) es el método diagnóstico habitual en la mayoría de los cánceres, reflejando un incremento metabólico de glucosa en los tumores. Desgraciadamente, los TNE muy diferenciados no muestran un incremento del consumo de FDG y esta técnica solo es útil en tumores con alta actividad proliferativa y baja diferenciación. Sin embargo, con un marcador específico, el 5-HTP, un precursor de la serotonina, unido a ¹¹C, ha mostrado un incremento en la captación en TNE. Este método se ha mostrado más sensible en algunos estudios respecto al OctreoScan y la TC en la detección de pequeños TNE. ⁶⁸Ga-DOTA-octreotide/octreotato tiene mayor sensibilidad y especificidad en TNE que el clásico OctreoScan. El PET con 5-OTF o l-dopa puede ser una opción para detectar pequeños tumores.

Se están utilizando otros marcadores como son la ¹⁸F-L-dopa y la Tyr3. El problema con estos PET específicos de segunda y tercera generación es que no están disponibles en muchos países, entre ellos España²⁵.

Identificación del síndrome MEN 1 (síndrome de Werner)²⁶

El síndrome de MEN1 es un trastorno hereditario de patrón autosómico dominante que comprende la aparición de tumores de hipófisis, paratiroides, y duodeno-pancreáticos. También puede asociarse con tumores carcinoides de pulmón y lipomas múltiples. Se asocia con una mutación de la línea germinal del gen supresor (11q13). Su prevalencia es de 0,02-0,2 casos por mil habitantes y la edad de aparición de las neoplasias es más precoz que en los tumores endocrinos esporádicos.

Ante su sospecha se debe realizar:

- Determinación de calcio y PTH (adenoma paratiroideo).
- Gastrina con o sin estimulación y ácido gástrico (gastrinoma).
- Glucosa en ayunas e insulina (insulinoma).
- Cromogranina A, glucagón y proinsulina.
- PRL, IGF-1.
- Endoscopia gástrica para identificar carcinoides incidentales.
- RM cerebral.
- Exploración cervical.
- Determinación de mutación en MEN1 (11q13).

El algoritmo diagnóstico de imagen recomendado por los expertos incluye²⁷:

01. OctreoScan para confirmación de localización y determinación de actividad biológica. No es útil en el insulinooma.
02. TC o RM para completar el estudio de extensión y evaluar la respuesta al tratamiento.
03. Ecoendoscopia para la toma de muestras y la caracterización de la extensión de la enfermedad. Está especialmente indicada en insulinoomas, tumores gastroduodenales y rectales.
04. Las modalidades invasivas se reservan para pacientes con síndromes hormonales recurrentes y en los que el tumor primario no se puede identificar con técnicas incruentas. La técnica de Imamura-Doppman es opcional en los insulinoomas.

Tabla 1

Clasificación OMS TNM de tumores pancreáticos⁷

T -Tumor primario	
TX	El tumor primario no se puede evaluar
T0	No hay indicio de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ, incluye PanIN-3
T1	Tumor limitado al páncreas, ≤ 2 cm en su mayor dimensión
T2	Tumor limitado al páncreas, > 2 cm en su mayor dimensión
T3	El tumor se extiende más allá del páncreas
T4	El tumor afecta al tronco celíaco o la arteria mesentérica superior
N – Nódulos linfáticos regionales	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
N0	No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis a los ganglios linfáticos regionales
M – Metástasis distantes	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Adaptado de Bosman FT, Carniero F, Hruban RH, Theise ND. World Health Organization Classification of Tumors of the Digestive System. IARC, Lyon, 2010.

Estadío	Estadío		
	T	N	M
Estadío 0	Tis	N0	M0
Estadío 1A	T1	N0	M0
Estadío 1B	T2	N0	M0
Estadío IIA	T3	N0	M0
Estadío IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadío III	T4	Cualquier N	M0
Estadío IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 2OMS 2010. Sistema de gradación de tumores neuroendocrinos pancreáticos⁸

	Criterios
Bajo grado TNE G1	Mitosis < 2/10 CGA y/o índice Ki-67 ≤ 2 %
Grado intermedio TNE G2	Mitosis 2-20/10 CGA y/o índice Ki-67 3-20 %
Alto grado TNE G3	Mitosis > 20/10 CGA y/o índice Ki-67 > 20 %

CGA: campos de gran aumento

Tabla 3Estadificación TNM modificada de ENETS según criterios clínicos, radiológicos y patológicos⁹

Estadio	T	N	M
I	T1 o T2	N0-NX	M0
II	T3	N0-NX	M0
III	T4 Cualquier T	N0-NX N1	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

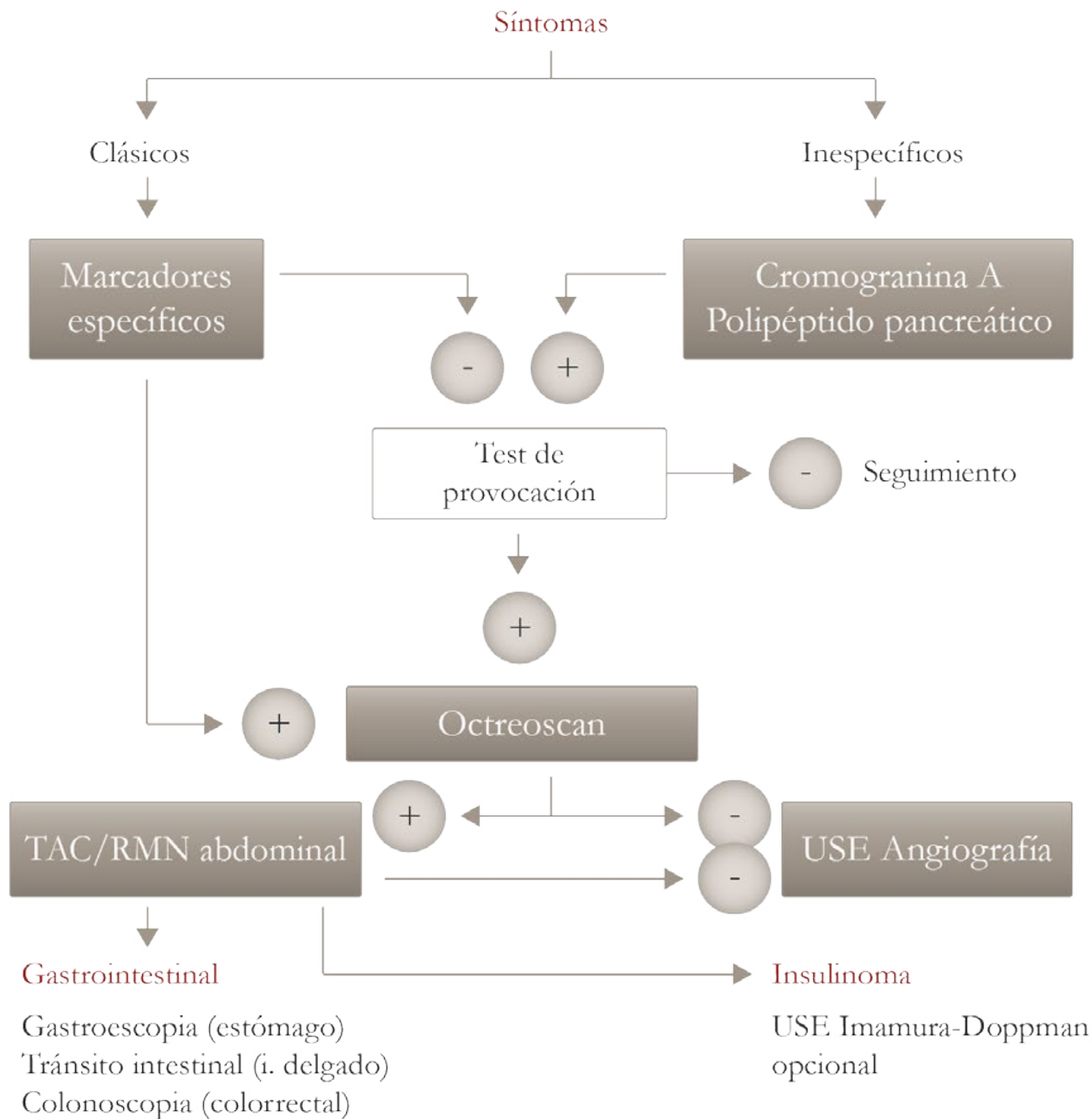
Tabla 4

Marcadores de TNE

Carcinoides	5-HIAA orina Cromogranina A
Pan NET	Cromogranina A
Gastrinoma	Gastrina
Insulinoma	Proinsulina Cociente Insulina/Glucosa Péptido C
VIPoma	VIP
Glucagonoma	Glucagón Glucosa CBC
Otros tumores pancreáticos	Somatostatina Polipéptido pancreático Calcitonina PTH péptido relacionada

Algoritmo diagnóstico de los TNE-GEP

Algoritmo diagnóstico de los GEP NET



Bibliografía

01. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine Tumors. V.1.2011.
02. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, *et al.* Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61-72.

03. Mamikunian G, Vinik AI, O'Dorisio TM, *et al.* Diagnosing and treating gastroenteropancreatic tumors, including ICD-9 codes. In: Neuroendocrine Tumors: A Comprehensive Guide to Diagnosis and Management. 4th ed. Inglewood, CA: Inter Science Institute; 2009: 1-43.
04. 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; 26:3063-72.
05. Bordi C, D'Adda T, Pizzi S, *et al.* The assessment of malignancy in endocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Curr Diagn Pathol* 2002; 8: 421-9.
06. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, *et al.* The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39: 707-12.
07. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2010: 280.
08. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, *et al.* Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2010: 13-14.
09. Scarpa A, Mantovani, W, Capelli P, *et al.* Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol* 2010; 23: 824-33.
10. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumors, second edition. Springer, New York, USA, 2000; 38-74.
11. Zuetenhorst JM, Taal BG. Metastatic Carcinoid Tumors: A clinical review. *Oncologist* 2005; 10: 123-31.
12. Yao JC, Rindi G, Evans DB. Pancreatic endocrine tumors. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 8th ed. New York, NY; Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 1702-21.
13. Öberg K, Stridsberg M. Neuroendocrine tumors. In: Dimandis EP, Frische HA, Lilja H, *et al.* (eds.): Tumors Markers, Physiology, Pathobiology, Technology and Clinical Applications. Washington, DC: American Association for Clinical Chemistry Press. 2002; 339-49.
14. Plockinger U, Rindi G, Arnold R, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European neuroendocrine tumour society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394-424.
15. Öberg K. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: recent advances in molecular genetics, diagnosis and treatment. *Curr Opin Oncol* 2005; 17: 386-91.
16. Nobels FR, Kwakkeboom DJ, Bouillon R, *et al.* Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumours. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 431-40.
17. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, *et al.* Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 69-76.
18. Panzuto F, Severi C, Carnizzaro R, *et al.* Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A, and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 6-11.
19. Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol* 2005; 89: 151-60.
20. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135: 1469-92.
21. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, *et al.* NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010; 39: 735-52.
22. Chiti A, Fanti S, Savelli G, *et al.* Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumors. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1396-403.

23. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, *et al.* Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2271-7.
24. Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D, *et al.* Recent advances in radiological and radionucleotide imaging and therapy of neuroendocrine tumors. *Eur Endocrinol* 2004; 151: 15-27.
25. Sundin A, Eriksson B, Bergstrom M, *et al.* PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 246-57.
26. Brandi M, Gagel R, Angeli A, *et al.* Consensus Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658-71.
27. Ricke J, Klose KJ, Mignon M, *et al.* Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European Delphi process. *Eur J Radiology* 2001; 37: 8-17.

7.2

Algoritmo terapéutico

Dr. Daniel Castellano

El tratamiento de los tumores neuroendocrinos (TNE) bien diferenciados debe realizarse de forma multidisciplinaria, integrando todas las armas terapéuticas disponibles: la cirugía, los tratamientos locales no quirúrgicos, la quimioterapia, los análogos de la somatostatina (ASS) 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.

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.

Tratamiento quirúrgico de la enfermedad primaria y metastásica

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 de paliación de síntomas.

En relación con el abordaje quirúrgico es importante destacar que la presencia de síndrome carcinoide cardíaco y niveles altos de 5-HIAA aumentan la morbimortalidad perioperatoria; por otra parte, la anestesia puede precipitar una crisis carcinoide, que debe prevenirse con la administración profiláctica de octreótido¹.

1. TNE bronquiales y tímicos

La cirugía es la única opción curativa en tumores carcinoideos bronquiales, tanto típicos como atípicos, realizándose cirugías conservadoras (segmentectomías, resecciones atípicas, broncotomías, resecciones en manguito, tratamientos endobronquiales) en el caso de carcinoideos típicos, de localización periférica, bien diferenciados; o cirugías más amplias (lobectomías, neumonectomías) en casos de carcinoideos atípicos, debido a su comportamiento más agresivo +/- linfadenectomía^{2,3}. La administración de radioterapia postoperatoria se considera en caso de carcinoideos típicos resecaos de forma incompleta o de carcinoideos atípicos con afectación ganglionar mediastínica (N2) o incompletamente resecaos.

En los carcinomas neuroendocrinos pulmonares indiferenciados de células grandes o pequeñas, debido a su frecuente presentación como enfermedad avanzada, la cirugía solo 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 incompletas⁴.

2. 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 resecaos 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^{5,6}.

3. TNE intestinales

Los tumores intestinales suelen tratarse quirúrgicamente mediante resecciones segmentarias con linfadenectomías locorreregionales; 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 tratamiento⁷⁻⁹.

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.

Tratamiento de las metástasis hepáticas y trasplante hepático

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. 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. Los requerimientos mínimos para realizar resección con intención curativa son:

- A. Tumor primario completamente resecado (o resecable) con bajo riesgo.
- B. Posibilidad de resección completa (R0) de todas las MH sin comprometer la función hepática.
- C. Enfermedad metastásica limitada al hígado: ausencia de metástasis extrahepáticas y de carcinomatosis peritoneal difusa.
- D. Ausencia de comorbilidades que contraindiquen la cirugía (paciente operable).
- E. Ausencia de insuficiencia cardíaca congestiva derecha o posibilidad de control prequirúrgico de la cardiopatía carcinoide previa a la intervención.

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 %. El tumor primario debe haber sido resecado o ser resecable¹⁰⁻¹².

Respecto de la valoración del trasplante hepático, 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 recidiva y existe una alta morbimortalidad. Esta técnica se debe considerar únicamente de forma experimental en el momento actual¹³. 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 %¹⁴.

Técnicas locorreregionales y de ablación local: embolización/radioembolización y tratamientos ablativos hepáticos

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 estas técnicas se encuentran en torno al 50 % con una duración entre 4 y 24 meses en diferentes series¹⁵⁻²⁰. No está claro el beneficio real de añadir quimioterapia a estos procedimientos locales.

Ablación local 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}.

Respecto a la utilización de microesferas con isótopos radiactivos (ej., Yttrium-90) aplicadas vía arterial hepática, existe poca experiencia publicada, pero los resultados parecen prometedores. Considerar en metástasis irresecables con enfermedad hepática dominante y con expectativa de vida de al menos 3 meses¹⁸⁻²⁰. 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}.

Tratamiento 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, estreptozotocina, doxorubicina, etopósido o dacarbacina han conseguido tasas de respuestas modestas en tumores carcinoides²¹. Nuevos agentes como taxanos, topotecán y gemcitabina son inactivos en monoterapia tanto en tumores carcinoides como neuroendocrinos pancreáticos²². La terapia de combinación no ha demostrado superioridad y se asocian a un aumento significativo de la toxicidad. Los resultados de la evidencia científica disponible al respecto en TNE pancreáticos, carcinoides bronquiales y neuroendocrinos indiferenciados se han expuesto con detalles en el capítulo correspondiente. Varios estudios sugieren una mayor quimiosensibilidad de los TNE pancreáticos respecto a los carcinoides.

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. Existen datos de actividad con temozolomida con tasas de respuestas objetivas en un rango de 30 % a 70 % en esquemas de combinación con capecitabina²³, y datos de eficacia con capecitabina y doxorubicina liposomal.

Respecto de tumores indiferenciados, 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 meses²⁴.

Tratamiento con análogos de somatostatina (ASS)

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 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 otro²⁵.

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 prolongada²⁶. El pasireótido controla síntomas como diarrea y sofocos en más del 27 % de los pacientes con TNE gastroenteropancreáticos refractarios o resistentes a octreótido LAR²⁷. Hay estudios fase III en marcha para demostrar la eficacia de estos nuevos AAS. 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 insulinomas), localización del tumor (mejor en localizaciones intestinales), bajo índice proliferativo y ausencia de metástasis extrahepáticas.

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 ASS (tasa respuesta sintomática 40-70 %), su desfavorable perfil de toxicidad (fatiga crónica, astenia, síndrome gripal, fiebre, náuseas, toxicidad hepática y tiroidea, depresión, leucopenia) lo han relegado como fármaco de segunda elección. 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 estadística²⁸.

El ensayo PROMID (Placebo-Controlled Prospective Randomized Study Antiproliferative Efficacy of Octreotide LAR in patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors) es el primer estudio fase III, prospectivo y aleatorizado que demuestra la actividad antitumoral del octreótido LAR frente a placebo en pacientes con TNE gastrointestinales bien diferenciados²⁹. 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). Basándose en estos resultados, las guías NCCN, ENETS Y ESMO de manejo de TNE recomiendan el uso de octreótido LAR como tratamiento de primera línea con intención antiproliferativa en tumores intestinales bien diferenciados, funcionantes y no funcionantes²⁹. Actualmente hay en marcha un ensayo clínico de lanreótido controlado con placebo en TNE enteropancreáticos no funcionantes, que proporcionará más datos en este campo.

Nuevos tratamientos antitumoral

1. Antiangiogénicos

La angiogénesis es esencial para el crecimiento de numerosos tumores sólidos, incluyendo los TNE. El factor de crecimiento vasculo-endotelial (VEGF) y otros mediadores implicados en la angiogénesis tumoral, como el receptor para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), están ampliamente sobreexpresados en TNE y su nivel de expresión se correlaciona con el pronóstico³⁰.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal antiVEGF que ha sido comparado frente a interferón en 44 pacientes con TNEs 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 semanas más prolongada en los pacientes tratados con bevacizumab, mostrando que es un agente activo en monoterapia³¹. Existen otros estudios fase II que combinan bevacizumab con quimioterapia, pero sin que puedan extraerse conclusiones definitivas por su pequeño tamaño muestral³².

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 meses³³. 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. 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 concurrente³⁴. Con estos resultados, ha sido aprobado recientemente por la EMA y la FDA para el tratamiento de los TNE pancreáticos bien diferenciados.

Sorafenib es un inhibidor de tirosinquinasa que actúa sobre VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , FLT-3, Raf kinasa 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)³⁵. El grupo GETNE ha desarrollado recientemente un estudio fase II de combinación de nuevos fármacos (GETNE 0801) en TNE avanzados con sorafenib + bevacizumab, con muy buenos resultados³⁶.

Pazopanib es otro inhibidor de múltiples tirosinquinasas (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 sunitinib³⁷. Recientemente datos presentados del estudio PAZONET (GETNE) muestran buenos resultados tras fallo a una primera línea de terapias dirigidas como sunitinib o everolimus.

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, angiogénesis, 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 neoplasias³⁸.

Everolimus es un inhibidor oral de mTOR que ha mostrado actividad antitumoral, tanto antiproliferativa como antiangiogénica, en estudios preclínicos y también en un ensayo fase II asociado a octreótido LAR³⁹. El estudio RADIANT-1 (RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors) es un ensayo fase II realizado en 160 pacientes con TNE 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 meses⁴⁰. Recientemente se han comunicado los datos finales de los dos estudios fase III de registro de everolimus en TNE (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 un análisis IPCW (inverse probability of censoring weighted) de los datos muestra una diferencia estadísticamente significativa a favor de everolimus (HR: 0,60; 95 % IC: 0,44-0,84; p= 0,001). De la misma forma, el análisis de supervivencia libre de progresión por revisión del investigador presentó un resultado estadísticamente significativo (HR: 0,78; 95 % IC: 0,62-0,98, p= 0,018)⁴¹. En el estudio RADIANT-3 se evaluó la eficacia y seguridad de everolimus frente al mejor tratamiento de soporte en pacientes afectados de TNE pancreático avanzado. Los datos de este estudio muestran un beneficio en la supervivencia libre de progresión de forma significativa (11,0 meses vs. 4,6 meses; HR 0,35; 95 % IC: 0,27-0,45; p < 0,0001) a favor de everolimus⁴². En un análisis por subgrupos, everolimus demostró un beneficio consistente y estadísticamente significativo en todos los grupos de pacientes, independientemente de si recibieron tratamiento con AAS previo o concomitante, o de si recibieron tratamiento quimioterápico o no. Los autores del estudio también destacan que a los 18 meses de seguimiento en el estudio RADIANT-3 todavía había un 43,2 % de los pacientes que recibieron everolimus libres de progresión. Estos datos han dado la aprobación por parte de las agencias reguladoras (FDA, EMA Y AEM).

Everolimus está recomendado en las actualizaciones de las guías más recientes para el tratamiento de insulinoma metastásico resistente al manejo estándar, porque condujo a la normalización de la glicemia, buen control sintomático y remisiones tumorales.

Conclusiones

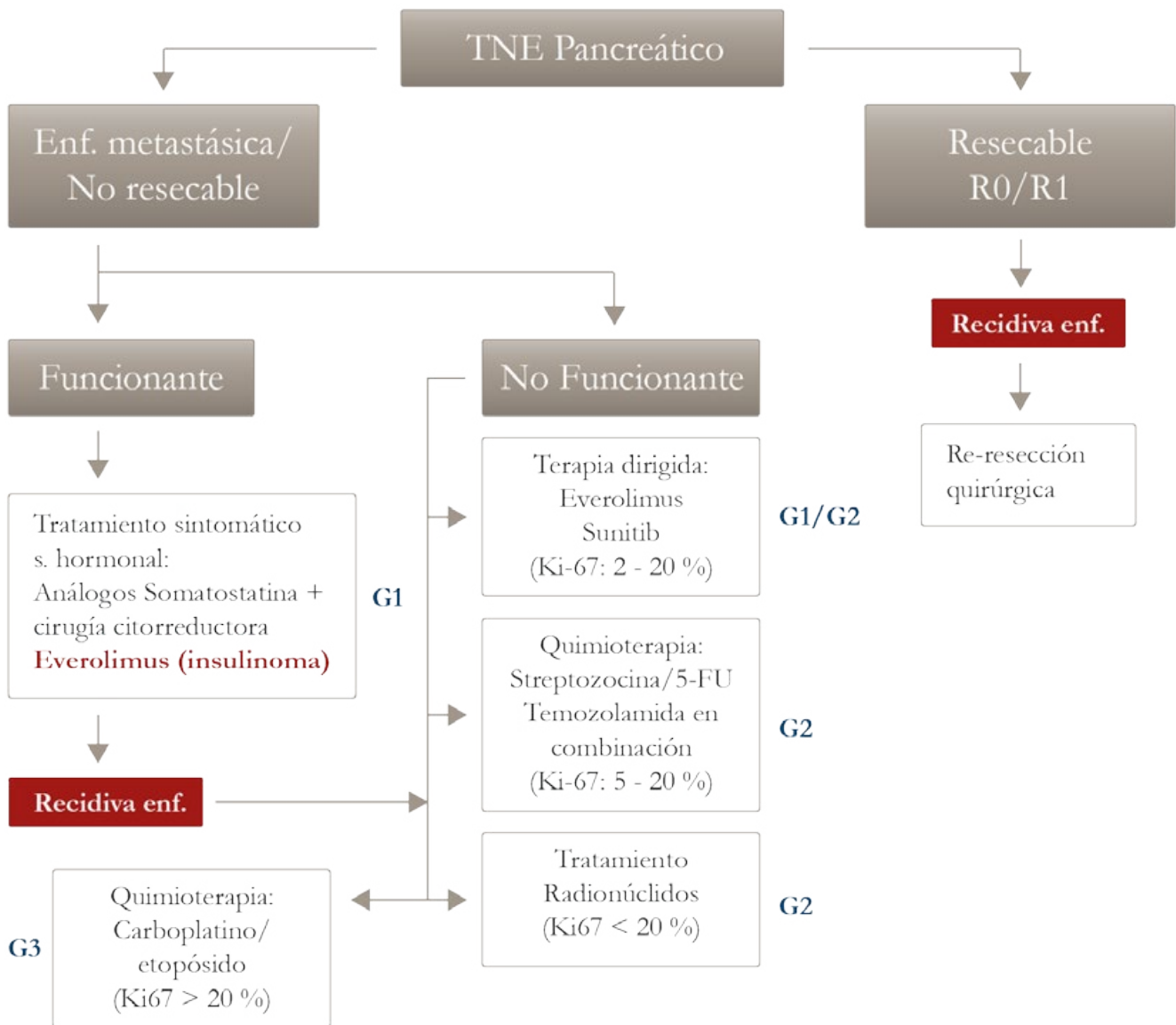
Todos estos tratamientos respecto a cuál es la mejor manera de administrarlos, en qué momento y cómo gestionarlos respecto de determinados factores histopatológicos se resumen en los dos algoritmos adjuntos.

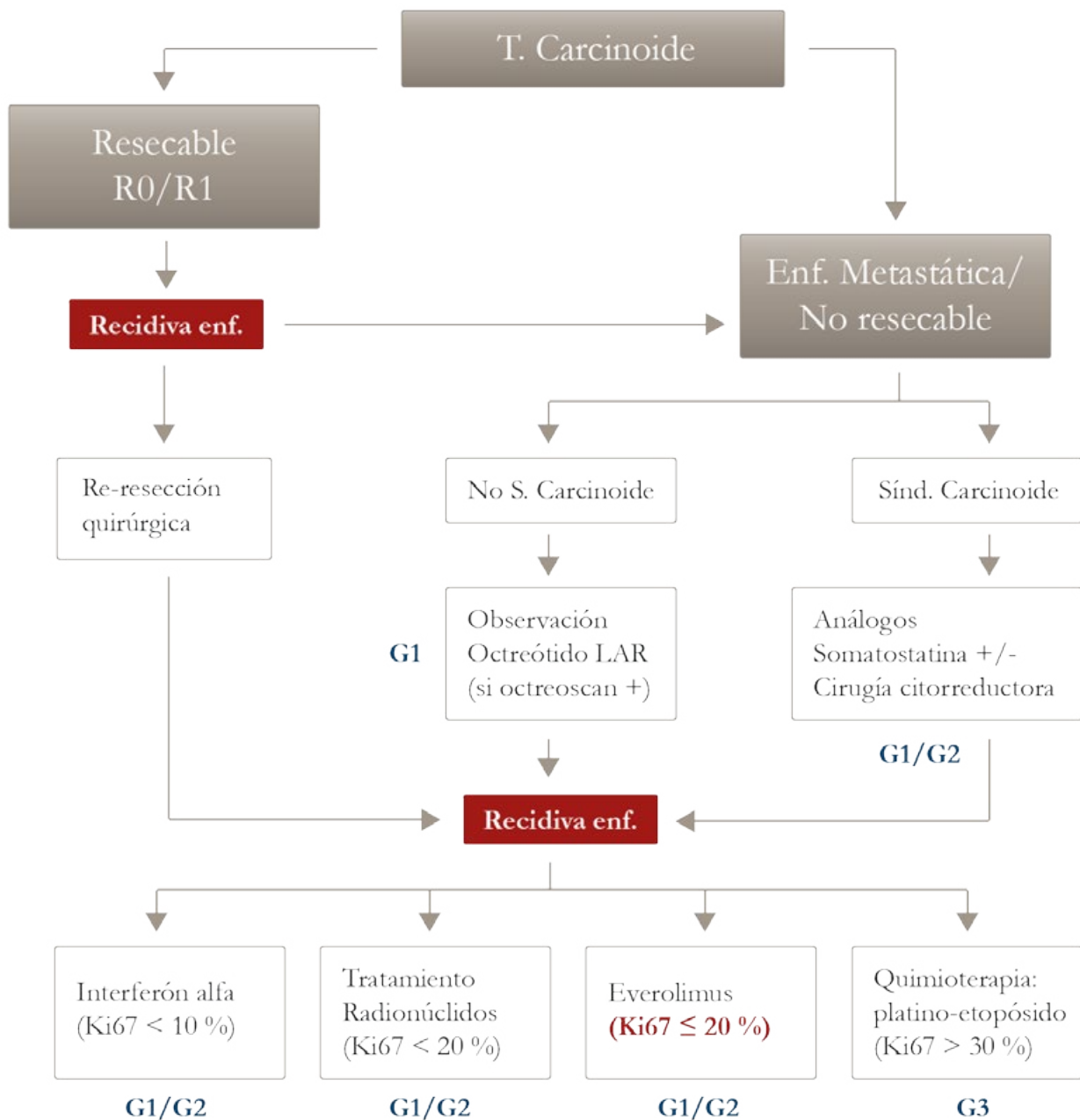
Durante la última década se han encontrado nuevos fármacos activos en TNE avanzados gracias a un mejor conocimiento de la biología de estas neoplasias. Actualmente, los datos publicados nos permiten ser optimistas respecto a las opciones terapéuticas a utilizar en estos pacientes, pero aún no existe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

01. 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.
02. 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.
03. 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.
04. Chaer CH, Massad MG, Evans A, *et al.* Primary neuroendocrine tumors of the thymus. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1733-40.
05. Modlin IM, Kidd M, Latich I, *et al.* Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-51.
06. Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, *et al.* Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors. *Gut* 2005; 54 Suppl 4: iv1-16.

07. 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: 966-73.
08. Woodside KJ, Townsend CM Jr, Mark B, *et al.* Current management of gastrointestinal carcinoid tumors. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 742-56.
09. 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: 29-37.
10. Cho CS, Labow DM, Tang L, *et al.* Histologic grade is correlated with outcome after resection of hepatic neuroendocrine neoplasms. *Cancer* 2008; 113: 126-34.
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: 908-14.
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: 448-56.
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: 302-9.
14. Ruszniewski P, Rougier P, Roche A, *et al.* Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. *Cancer* 1993; 71: 2624-30.
15. Eriksson BK, Larsson EG, Skogseid BM, *et al.* Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Cancer* 1998; 83: 2293-301.
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: 10-9.
17. Mazzaglia PJ, Berber E, Siperstein AE. Radiofrequency thermal ablation of metastatic neuroendocrine tumors in the liver. *Curr Treat Options Oncol* 2007; 8: 322-30.
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: 271-9.
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: 1029-35.
20. King J, Quinn R, Glenn DM, *et al.* Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2008; 113: 921-9.
21. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340: 858-68.
22. Kulke MH, Kim H, Stuart K, *et al.* A phase II study of docetaxel in patients with metastatic carcinoid tumors. *Cancer Invest* 2004; 22: 353-9.
23. 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: 298691.
24. Fjallskog ML, Granberg DP, Welin SL, *et al.* Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001; 92: 1101-7.
25. 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.
26. 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.
27. 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 refractory and resistant to octreotide LAR: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 198s.
28. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP tumors: a review. *Digestion* 2000; 62 Suppl1: 92-7.

29. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, *et al.* Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656-63.
30. Zhang J, Jia Z, Li Q, *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: 1478-86.
31. Yao JC, Phan A, Hoff PM, *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: 1316-23.
32. Kunz PL, Kuo T, Kaiser HL, *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).
33. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, *et al.* Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3403-10.
34. Raymond E, Daban L, Raoul JL, *et al.* Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501-13.
35. Hobday TJ, Rubin J, Holen K, *et al.* MC044h, a phase II trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic neuroendocrine tumors (NET): A Phase II Consortium (P2C) study. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol. 25, N°. 18S* 2007; June: 20 Supplement, 4504.
36. 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.
37. Phan AT, Yao JC, Fogelman DR, *et al.* Pazopanib and depot octreotide (sandostatin LAR) in advanced low-grade neuroendocrine carcinoma (LGNEC). *J Clin Oncol* 2010; 28: 7s (suppl; abstr 4001).
38. Missiaglia E, Dalai I, Barbi S, *et al.* Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT-mTOR pathway. *J Clin Oncol* 2010; 28: 245-55.
39. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, *et al.* Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 69-76.
40. Pavel M, Hainsworth JD, Baudin E, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus plus octreotide LAR versus placebo plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2). In: 35th European Medical Oncology Society; 2010; Milan, Italy; 2010.
41. 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.
42. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, *et al.* ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 157-176.

Autores

Dr. Javier Aller
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Puerta del Hierro, Majadahonda

Dr. Carlos Álvarez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

Dr. Tomás Álvarez Gago
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid

Dra. Aurora Astudillo
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

Dr. Adolfo Beguiristain Gómez
Servicio de cirugía
Hospital Universitario Donostia, San Sebastián

Dra. Marta Benavent
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Dra. Henar Borrego
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid

Dra. Rosa Cámara
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario La Fe, Valencia

Dra. Rocío Campos
Servicio de Endocrinología
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda

Dr. Jaume Capdevila
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona

Dr. Justo P. Castaño
Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba
Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba
CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición

Dr. Ángel Castaño
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

Dr. Daniel Castellano
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Dr. Manuel Codes
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dra. María Curras Freixes
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid

Dr. Luis de la Cruz
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dr. Juan Ramón Delgado
Unidad de Oncología Médica
Hospital Virgen de las Nieves, Granada

Dr. José Ángel Díaz
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Dr. Javier Estrada
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda

Dr. Manuel D. Gahete
Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba
Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba
CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición

Dra. Teresa García
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dr. Jorge García Alemán
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga

Dra. Pilar García Alfonso
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Dr. José Manuel García Almeida
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga

Dra. Rocío García Carbonero
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Dr. José Luis García Fernández
Servicio de Cirugía Torácica
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Dra. Beatriz García Paredes
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Dr. José Manuel García Pinilla
Servicio de Cardiología
Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga

Dr. Iñigo García Sanz
Servicio de Cirugía General
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Dr. Mariano García Yuste
Servicio de Cirugía Torácica
Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid

Dr. Marcelo Garrido
Departamento de Hemato-Oncología
Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile

Dr. Joaquín Gómez Ramírez
Servicio de Cirugía General
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Dra. Encarna González
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Dra. Beatriz González Astorga
Unidad de Oncología Médica
Hospital Virgen de las Nieves, Granada

Dra. Aránzazu González Vicente
Unidad de Oncología Médica
Hospital Virgen de las Nieves, Granada

Dr. Enrique Grande
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Dra. Ana Grueso
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dr. Fernando Henao
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dr. Félix Heras
Servicio de Cirugía Torácica
Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid

Dra. Irene Hernández
Servicio de Oncología Médica
Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona

Dra. Marta Iturregui
Servicio de Endocrinología
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda

Dra. Paula Jiménez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

Dr. Raúl M. Luque
Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba
Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba
CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición

Dra. Mónica Marazuela
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Dra. Elena Martín
Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática
Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo
Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

Dra. Marta Martín
Servicio de Oncología Médica
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Dr. Antonio J. Martínez Fuentes
Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba
Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba
CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición

Dr. José María Matilla
Servicio de Cirugía Torácica
Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid

Dra. Mercedes Mitjavila
Servicio de Medicina Nuclear
Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid

Dra. M^a Angustias Muros
Servicio de Medicina Nuclear
Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Dr. Alejandro Navarro
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona

Dr. Luis Ortega
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Dra. María Victoria Ortega Jiménez
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga

Dra. Nuria Palacios
Servicio de Endocrinología
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda

Dr. Fernando Pazos
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Marqués de Valdecilla, Santander

Dra. Quionia Pérez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

Dra. Natalia Pérez Ferre
Servicio Endocrinología y Nutrición
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Dr. Juan José Reina
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dr. Javier Riveiro Villanueva
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital de Santa Cristina, Madrid

Dra. Mercedes Robledo
Unidad de Investigación. Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas-CNIO, Madrid

Dra. Inés Rubio Pérez
Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo
Hospital Universitario La Paz, Madrid

Dr. Eloy Rueda Calle
Servicio de Cardiología
Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga

Dr. Ramon Salazar
Servicio de Oncología Médica
Institut Català d'Oncologia-Hospital Duran i Reynals, Barcelona

Dra. Concepción Sanabria
Servicio Endocrinología y Nutrición
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Dra. Amparo Sánchez Gastaldo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Dr. Javier Sastre
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Dra. Isabel Sevilla
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga

Dr. Carlos Taxonera
Servicio Aparato Digestivo
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Dr. Francisco Javier Tébar
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

Dr. José Manuel Trigo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga

Dra. Mónica Tomé García
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga

Dr. José Urbano García
Servicio de Radiología. Unidad de Radiología Intervencionista
Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Dra. Blanca Vargas
Servicio de Radiodiagnóstico
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Dra. Ruth Vera
Servicio de Oncología Médica
Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona

Dr. David Vicente
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dr. José María Vieitez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

Dr. Carlos Villabona
Servicio de Endocrinología
Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona

Dr. Antonio Viudez
Servicio de Oncología Médica
Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona

Auspicios

Con el auspicio de:



SeAP-IAP

[Sociedad Española de Anatomía Patológica]
[International Academy of Pathology]

SEEN



Sociedad Española de
Endocrinología y Nutrición

SEOM

Sociedad Española
de Oncología Médica

seram

Sociedad Española de Radiología Médica



La elaboración de este Manual
ha contado con el patrocinio exclusivo de

