



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER I.A.P.**

TITULO
**ESTUDIO OBSERVACIONAL DE TUMORES
NEUROENDÓCRINOS EN UNA COHORTE
MEXICANA**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA A

DR. DANIEL HERNÁNDEZ LÓPEZ

ASESORES DE TESIS

**DRA. IVONNE SALCEDO SULLK
DR. ALVARO AGUAYO GONZALEZ**

México, D.F. agosto 2015

Facultad de Medicina





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY I.A.P.
CÁTEDRA DE MEDICINA INTERNA

**ESTUDIO OBSERVACIONAL DE TUMORES
NEUROENDÓCRINOS EN UNA COHORTE MEXICANA**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA A

DR. DANIEL HERNÁNDEZ LÓPEZ

ASESOR DE TESIS: DRA. IVONNE SALCEDO SULLK

ASESOR DE TESIS: DR. ALVARO AGUAYO GONZALEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO: DR. JOSÉ HALABE CHEREM

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO: DRA. LAURA JÁUREGUI CAMARGO

AGRADECIMIENTOS

A mis PADRES, por su inspiración, su apoyo y sus interminables consejos.

A mi FAMILIA, por sus valores que me han guiado siempre.

A mis AMIGOS y COMPAÑEROS en este trayecto, por su comprensión y paciencia.

A mis PROFESORES, por enseñarme que el conocimiento no se guarda, se comparte.

Nada en mi es original.
Soy el esfuerzo combinado
de todo aquel que he conocido.

Chuck Palahniuk

ESTUDIO OBSERVACIONAL DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS EN UNA COHORTE MEXICANA

Dra. Ivonne Salcedo Sullk
Asesor de Tesis
Oncología Médica/Medicina Interna
Centro Médico ABC

Dr. Alvaro Aguayo González
Asesor de Tesis
Medicina Interna/Oncología/Hemato-Oncología
Centro Médico ABC

Dr. Francisco Moreno Sánchez
Jefe del curso de Medicina Interna
Infectología/Medicina Interna
Centro Médico ABC

Dr. José Halabe Cherem
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación
Medicina Interna
Centro Médico ABC

INDICE

ABREVIATURAS	6
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	9
MARCO TEÓRICO	11
JUSTIFICACIÓN	56
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	57
MATERIAL Y MÉTODOS	58
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	61
CONSIDERACIONES ÉTICAS	62
RESULTADOS	63
CONCLUSIONES	66
CONCLUSIÓN FINAL	68
DISCUSIÓN	69
IMPACTO	71
BIBLIOGRAFÍA	72
ANEXOS	79

ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
IGF-2	Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2
IRM	Imagen de Resonancia Magnética
HPF	High Power Field
kDA	kilo-Daltones
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
NEM-1	Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 1
OMS	Organización Mundial de la Salud
PET/CT	Tomografía por Emisión de Positrones/Tomografía Computarizada
SEER	Survillance, Epidemiology End Results database
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TSH	Hormona Estimulante de Tiroides
USG	Ultrasonido
VIP	Péptido Intestinal Vasoactivo
5-HIAA	ácido 5-hidroxiindolacético

RESUMEN

Los tumores neuroendócrinos son neoplasias raras. Pocos datos demográficos existen de estos tumores. El objetivo es identificar las características demográficas, clínicas y de laboratorio de tumores neuroendócrinos en un periodo de 10 años en pacientes que acudieron al Centro Médico ABC.

Métodos. Se revisaron reportes de patología con diagnóstico de tumor neuroendócrino obtenidos del Servicio de Patología y del Expediente Médico Electrónico. Se realizó estadística descriptiva.

Resultados. 37 pacientes, el 37% hombres y el 62.2% mujeres, con edad promedio de 59 años. Los tipos histológicos: neuroendócrino no especificado en el 70.3%, carcinoide en el 18.9%. Según sitios anatómicos: páncreas con 29.7%, pulmón en 7%, estómago en 4% y primario desconocido en 4%. Enfermedad metastásica en el 29.7%, invasión local y localmente avanzado en el 56.8% y 13.5 %, respectivamente. En sangre: cromogranina sérica con una mediana de 102 (RIQ 17 – 260) ng/dl, positividad del 81%, serotonina 317 (RIQ 81 – 1162) ng/dl, gastrina 111 (46 – 65) ng /dl, péptido intestinal vasoactivo (VIP) de 35 (RIQ 23-56). En los estudios diagnósticos: endoscopia y colonoscopia en el 73%, broncoscopia en 20%, ultrasonido endoscópico en 8.1%, tomografía en 59%, Tomografía por emisión de positrones (PET-CT) con fluorodesoxiglucosa en el 43% y PET/CT con octreótide (DOTATOC) en el 32%. En histopatología: sinaptofisina positiva en 100%, cromogranina positiva en 100%. En el tratamiento: octreótide en el 29.7%, everolimus en el 10%. La cirugía fue empleada en el 73% de los casos. El 40.5% de los pacientes continúa en

observación. La mortalidad global durante el tiempo de seguimiento fue de 8.1%, mientras que la mortalidad atribuida al tumor neuroendócrino fue de 5.4%.

Conclusiones. En 10 años se encontraron 37 pacientes con tumor neuroendócrino. El síntoma más frecuente fue dolor abdominal. Los estudios diagnósticos fueron: endoscópicos, tomografía convencional, tomografía por emisión de positrones (PET-CT) con fluorodesoxiglucosa y con octreótide (DOTATOC). En la inmunohistoquímica se reportaron los marcadores principales: sinaptofisina y cromogranina. En el manejo se encontró: tratamiento quirúrgico, médico y observación. La mortalidad asociada al tumor neuroendócrino al igual que en otras cohortes descritas fue baja. Finalmente no se encontraron variables asociadas a mortalidad.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendócrinos se definen como neoplasias epiteliales con una diferenciación neuroendócrina predominante, que pueden surgir de cualquier órgano. La clasificación de estas neoplasias ha ido cambiando a lo largo del tiempo, en 2010 la OMS reclasificó a los tumores neuroendócrinos, en base a la clasificación de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendócrinos. Esta clasificación se basa en la diferenciación (bien o pobremente diferenciado) y en el grado tumoral (grados 1-3).

Un análisis del SEER (Survillance, Epidemiology End Results database), estimó que la incidencia de los tumores neuroendócrinos en Estados Unidos ha ido aumentando con una incidencia de 5.25 casos por 100,000 habitantes reportada en 2004. En México, el 66% de los tumores neuroendócrinos se localiza en el tracto gastro-enteropancreático, con una incidencia de 2.5-4.5 por cada 100,000 personas.

La mayoría de los tumores neuroendócrinos son esporádicos y los factores de riesgo relacionados a su aparición son poco conocidos.

Clínicamente se pueden clasificar por el sitio anatómico de origen (pulmón, páncreas, tubo gastrointestinal), por su funcionalidad (funcionales, no funcionales), por las hormonas que secretan (insulina, gastrina, glucagón, somatostatina).

Un punto importante en el diagnóstico de los tumores neuroendócrinos es demostrar en las células tumorales los marcadores de inmunohistoquímica: sinaptofisina y cromogranina A.

Dentro de los estudios de imagen que ofrecen mayor información acerca de estos tumores están la tomografía axial computarizada convencional, el ultrasonido endoscópico y la tomografía por Emisión de Positrones, en la que en años recientes se ha introducido el uso del marcador 68-Ga-DOTATOC.

El tratamiento para los tumores neuroendócrinos es la cirugía en el caso de que sean resecables. Para los tumores funcionales no resecables o metastásicos, el tratamiento consiste en la administración de análogos de somatostatina para el control de los síntomas relacionados con el aumento de la secreción hormonal. Las terapias blanco como los inhibidores de mTOR y los inhibidores de tirosin kinasa cada vez cobran un papel más importante dentro del tratamiento de estos tumores ya que han mejorado la supervivencia media global de ésta enfermedad.

MARCO TEÓRICO

Los tumores neuroendócrinos se definen como neoplasias epiteliales con una diferenciación neuroendócrina predominante, que pueden surgir de cualquier órgano. Comprenden una gran variedad de tumores: los tumores carcinoides (derivados principalmente de bronquios y pulmones), tumores gastrointestinales (intestino delgado, apéndice, recto y timo), tumores neuroendócrinos pancreáticos y tumores de primario desconocido. Otros tumores menos comunes son los que surgen de las glándulas paratiroides, tiroides, adrenales y pituitaria [1].

Los estudios epidemiológicos sugieren que la media de supervivencia para estos tumores en etapas metastásicas es de 24 meses para los originarios en el páncreas y de 56 meses para los que provienen del intestino delgado [2].

EVOLUCIÓN HISTÓRICA

En 1907, Orberndorfer introdujo el término “carcinoide” (parecido al carcinoma) para describir a un tipo de tumor intestinal morfológicamente distinto compuesto de nidos de células uniformes pequeñas [3].

En 1963, Williams y Sandler propusieron una clasificación de los tumores carcinoides en: intestino superior (bronquios, timo, esófago, estómago, duodeno, yeyuno proximal, tracto biliar y páncreas), intestino medio (yeyuno distal, íleon, apéndice, ciego y colon proximal) e intestino inferior (colon distal y recto). Esta clasificación tiene un valor limitado debido a la heterogeneidad de los tumores en cada categoría [4].

En 1971, Soga y Tazawa clasificaron los tumores neuroendócrinos de acuerdo a las características histológicas en tipos A, B, C, D y mixto. Este patrón no se relacionaba con el pronóstico [5].

En 1980, la Organización Mundial de la Salud, se basó en las características de tinción (tinciones de plata y técnicas de tinción de diversos gránulos) para clasificarlos en carcinoides de células enterocromafines, carcinoides de células de gastrina y otros carcinoides. Esta clasificación reflejó poca consideración al grado tumoral y a la conducta biológica y no se relacionaba con el pronóstico [6].

En 1995, Capella introdujo el término de tumor neuroendócrino en sustitución a los términos de “carcinoide” y “tumor de células de los islotes”. Los tumores fueron clasificados en 4 grupos (I-IV), basados principalmente en tamaño e invasión a vasos sanguíneos: benignos, benignos/bajo grado de malignidad, bajo grado de malignidad y alto grado de malignidad [6,7].

En 2000 y 2004, la OMS realizó una clasificación de los tumores neuroendócrinos del tracto gastrointestinal y de los de origen pancreático. Se basó en el tamaño tumoral, invasión perivascular y perineural, proliferación, invasión local e invasión de ganglios linfáticos y metástasis. Los tumores fueron clasificados en: bien diferenciados con conducta benigna, bien diferenciados con conducta incierta y pobremente diferenciados. Sin embargo esta clasificación era compleja y no se correlacionaba adecuadamente con el pronóstico. En 2010, esta misma organización reclasificó a los tumores neuroendócrinos, en base a la clasificación de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendócrinos. Esta clasificación se basa en la diferenciación (bien o pobremente diferenciado) y el grado tumoral (grados 1-3) (ver Anexos Tabla 1). Esto permite clasificarlos en 3 grupos

histológicos: bien diferenciados de bajo grado (G1), bien diferenciados con grado intermedio (G2) y pobremente diferenciados de alto grado (G3). (Ver Anexos Tabla 2) [8].

EPIDEMIOLOGÍA

Un análisis del SEER, estimó que la incidencia de los tumores neuroendócrinos en Estados Unidos ha ido aumentando, de 1.09 por 100,000 en 1974, a 5.25 casos por 100,000 habitantes reportada en 2004 [2].

Los tumores neuroendócrinos del tubo digestivo (gastroenteropancreáticos) son relativamente raros. Corresponden al 61% de todos los tumores neuroendócrinos. En orden de frecuencia, se encuentran en: recto (17.7%), intestino delgado (17.3%), colon (10.1%), páncreas (7%), estómago (6%) y apéndice (3.1%) [2, 9].

En México, el 66% de los tumores neuroendócrinos se localizan en el tracto gastroenteropancreático, con una incidencia de 2.5-4.5 por cada 100,000 personas. El 46% de estos tumores son malignos [10].

En una cohorte del Instituto Mexicano del Seguro Social (1999-2007) se incluyeron 48 pacientes con una mediana de edad de 54 años. Se observó que el sitio de tumor primario más frecuente fue gástrico (60.4%), el grado histológico predominante fue Grado 1 (70.8%), el tiempo promedio de supervivencia global fue de 43.7 meses, con una supervivencia libre de enfermedad de

33 meses. En este estudio no se tomaron en cuenta parámetros como la cromogranina A o el índice Ki-67 [10].

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” se describió una cohorte de tumores gastroenteropacréaticos histológicamente confirmados de enero de 2000 a diciembre de 2011. Se describieron 175 pacientes, con una edad promedio de 53 años, 39% de los tumores se encontraron en un estadio localizado, 57% con enfermedad metastásica y 39% de los tumores fueron funcionales. La media de supervivencia fue de 79.6 meses, llegando a la conclusión que los factores clínicos (etapa clínica, pérdida de peso, ictericia, resección primaria y de las metástasis) fueron los principales determinantes del pronóstico [11].

En el registro alemán de tumores neuroendócrinos, aproximadamente un tercio de los casos reportados entre 2000 y 2006 carecieron de diagnóstico histopatológico y aún en una mayor cantidad de casos, el diagnóstico tentativo de tumor neuroendócrino no fue confirmado mediante la obtención de marcadores neuroendócrinos o mediante la determinación del índice Ki-67 (Plöckinger, unpubl. data).

La mayoría de los tumores neuroendócrinos son esporádicos y los factores de riesgo relacionados a su aparición son poco conocidos. En un 15-20%, pueden surgir en el contexto de síndromes hereditarios como en los síndromes de Neoplasia Endócrina Múltiple tipos 1 y 2. El síndrome de Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 1 se asocia a mutaciones en el gen de la menina y se caracteriza por tumores de glándulas paratiroides, hipófisis y páncreas. El síndrome de Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 2 se asocia a mutaciones en el protooncogen RET y se caracteriza por el desarrollo de cáncer medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo [12].

Los tumores neuroendócrinos también se han asociado a la enfermedad de Von Hippel-Lindau, esclerosis tuberosa y neurofibromatosis [13].

Clínicamente se pueden clasificar por el sitio anatómico de origen (pulmón, páncreas, tubo gastrointestinal), por su funcionalidad (funcionales, no funcionales), por las hormonas que secretan (insulina, gastrina, glucagon, somatostatina).

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes con tumores neuroendócrinos pueden tener o no síntomas relacionados al aumento de producción hormonal. Estos síntomas pueden incluir: diarrea, rubor facial, hipertensión y síntomas relacionados a la sobreproducción de insulina, glucagón, VIP y otros péptidos.

Landerholm et al. Reportó que pacientes con tumores neuroendócrinos del intestino delgado con presencia de metástasis se pueden presentar asintomáticos, siendo el síndrome carcinoide poco frecuente (presente en el 8-28% de los casos) [14].

En un estudio que incluyó 277 pacientes, los síntomas más comunes fueron dolor abdominal (87%), diarrea (8.7%), pérdida de peso (7.5%) hemorragia gastrointestinal (5.4%), rubor facial (3.7%) y obstrucción intestinal (3.3%) [15].

Los tumores neuroendócrinos funcionales se definen en base a la presencia de síntomas clínicos debido a la secreción excesiva de hormonas por el tumor y se clasifican de acuerdo a la hormona predominantemente secretada (insulinoma, somatostatinoma, glucagonoma, VIPoma,

gastrinoma). La inmunohistoquímica para las hormonas secretadas por diversas células tumorales es opcional y no es criterio para la clasificación tumoral.

La mayoría de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison se presentan con una úlcera duodenal única, síntomas de enfermedad ácido-péptica, enfermedad por reflujo gastroesofágico y diarrea. Son poco frecuentes las úlceras múltiples o en localizaciones inusuales. Con el uso de los inhibidores de bomba de protones, el diagnóstico de gastrinoma se sospecha por la larga evolución o por la recurrencia posterior a tratamiento [16].

En los gastrinomas, al momento del diagnóstico hasta >97% de los pacientes tienen cifras elevadas de gastrina sérica (generalmente por arriba de 1000 pg/ml), 87-90% tienen aumento en la secreción de ácido gástrico (>15 mEq/h) y el 100% tienen un pH gástrico <2.

La mayoría de los síntomas que se presentan en los insulinomas son debidos a los efectos de la hipoglucemia sobre el sistema nervioso central (confusión, visión borrosa, cefalea, alteraciones en la conducta, coma).

Ver Anexo Tabla 3 para la descripción de tumores funcionales raros.

PATOLOGÍA

En el aspecto macroscópico, los tumores neuroendócrinos del tracto gastrointestinal tubular son lesiones redondas, bien circunscritas en la submucosa, que se pueden extender a la capa muscular; mientras que los tumores originados en el páncreas pueden ser bien delimitados o

infiltrativos. La superficie de estas lesiones es de color rojo/ocre debido a la abundante microvasculatura y en ocasiones de color amarillento por el alto contenido de lípidos.

Morfológicamente los tumores bien diferenciados muestran un patrón sólido, trabecular, cribiforme o glandular, con núcleos uniformes, cromatina en sal y pimienta y un citoplasma finamente granular. Producen abundantes gránulos neurosecretorios, que se ven reflejados en la intensa y difusa expresión de inmunohistoquímica de marcadores como la sinaptofisina y cromogranina.

Los tumores pobremente diferenciados son carcinomas de alto grado y se asemejan a los carcinomas neuroendócrinos de células pequeñas o células grandes de pulmón. Muestran una arquitectura desorganizada, núcleos irregulares y menos granularidad en el citoplasma, con una disminución en la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica.

Un punto importante en el diagnóstico de los tumores neuroendócrinos es demostrar en las células tumorales los marcadores sinaptofisina y cromogranina A [17]. La sinaptofisina es una proteína integral de membrana que se encuentra en todas las células neuroendócrinas (neoplásicas y no neoplásicas). La cromogranina A es una proteína localizada en la matriz de los gránulos secretorios; esta proteína puede estar ausente en las tinciones de inmunohistoquímica, debido a que depende del número de gránulos neurosecretorios presentes en las células.

Existen otros marcadores como enolasa específica neuronal, CD56 y PGP9.5, para el reconocimiento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos, pero estos carecen de especificidad, por lo que no son usados de forma rutinaria [18].

Una vez que la naturaleza neuroendócrina del tumor ha sido establecida, se continúa con la determinación de la diferenciación y el grado de proliferación. La determinación de la diferenciación se realiza mediante la clasificación de la OMS y el grado de proliferación mediante el recuento del número de mitosis por campo de alto poder y por el índice Ki-67.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

La clasificación basada en la morfología no es de gran utilidad, debido a que las características histológicas no predicen con certeza el curso clínico. Aunque el pleomorfismo nuclear generalmente se correlaciona con la diferenciación y malignidad en otro tipo de neoplasias, es de poco valor en los tumores neuroendócrinos. La única evidencia de malignidad en estos tumores es la presencia de invasión y metástasis.

Los tumores bien diferenciados fueron clásicamente llamados carcinoides y tumores neuroendócrinos pancreáticos (de células de los islotes). Aunque la mayoría muestra un curso clínico prolongado e indolente, hasta el 40% de éstos tumores poseen metástasis al momento del diagnóstico, generalmente en el hígado. Su pronóstico es bueno, con una supervivencia media a 5 años del 67%. Los tumores pobremente diferenciados se asocian a un curso clínico rápido y peor pronóstico [19].

Las guías de la OMS para la clasificación de los tumores neuroendócrinos especifican que la cuenta mitótica se debe realizar en 40-50 campos de alto poder y 2000 células deben ser incluidas para la determinación del índice Ki-67. Si hay disparidad entre la cuenta mitótica y el índice Ki-67, se asignará el grado más elevado de cualquiera de los dos parámetros.

La diferenciación y el grado tumoral muestran correlación con la cuenta mitótica y el índice de proliferación Ki-67.

La proteína Ki-67 es una proteína nuclear de 395 kDa, que está estrechamente asociada al nucléolo y a la heterocromatina. Ki-67 es expresada en las fases G1, S, G2 y M del ciclo celular,

con un pico durante la mitosis. La función de Ki-67 se desconoce, pero se piensa que está involucrada en la regulación del ciclo celular y/o organización del nucléolo; la remoción de esta proteína previene la proliferación celular. Una intensa positividad a Ki-67 se ha correlacionado con peor pronóstico. Para su evaluación se necesitan al menos 100 células localizadas en un “área caliente” con alta positividad inmunohistoquímica; en caso de que la positividad a Ki-67 sea desigual, se tendrán que evaluar diversas áreas tumorales [20].

ESTADIFICACIÓN

Los tumores neuroendócrinos se clasifican de acuerdo al sistema de la AJCC (ver anexos Tabla 1) o mediante la clasificación de la OMS (ver Anexo Tabla 2).

La presencia de invasión de ganglios linfáticos y metástasis son los principales determinantes de la supervivencia [21].

Para la estadificación se utiliza el sistema TNM. Ver Anexos Tablas 4-8.

Los carcinoides de pulmón y bronquios se estadifican de acuerdo al sistema para cáncer de pulmón (Ver Anexos Tabla 9).

MARCADORES Y PRUEBAS

Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA): 5-hidroxitriptamina o serotonina es un derivado del triptófano con actividad reguladora sobre el músculo liso, la tensión arterial y como

neurotransmisor en el sistema nervioso central y periférico. La serotonina es sintetizada y almacenada en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal (80% de la serotonina corporal), en gránulos plaquetarios (únicamente almacenamiento) y en las neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso central. El metabolito urinario de la serotonina es el ácido 5-hidroxiindolacético.

La sensibilidad y especificidad del 5-HIAA en presencia del síndrome carcinoide es de 70% y 90%, respectivamente. Los niveles urinarios de 5-HIAA dependen de la carga tumoral y pueden ser normales en pacientes que carecen de enfermedad metastásica. No existe una buena correlación entre los niveles de 5-HIAA y la severidad del síndrome carcinoide. Se ha encontrado variación intraindividual en los niveles de 5-HIAA, por lo que se necesitan 2 recolecciones de orina de 24 horas para tomar el valor promedio.

Los niveles de 5-HIAA pueden resultar elevados en situaciones como: enteropatía sensible al gluten, sprue tropical, enfermedad de Whipple, fibrosis quística y con el consumo de nueces, ciruelas, piñas, plátanos, berenjenas, jitomates, aguacates, glicerol guaiacolato (componente de jarabes para la tos), metocarbamol, reserpina, cisplatino, 5-fluorouracilo, melfalan. Disminuyen los niveles de 5-HIAA: clorpromazina, heparina, imipramina, isoniazida, levodopa, inhibidores de la monoamino-oxidasa, metildopa, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, octreótido [22].

Prueba de ayuno de 72 horas: el diagnóstico de insulinoma se sospecha ante la presencia de: síntomas de hipoglucemia, glucosa <40 mg/dl y resolución de los síntomas con la administración de glucosa. La prueba de ayuno de 72 horas es el estándar de oro para el diagnóstico de insulinoma y se basa en la integridad endógena para la supresión de insulina en presencia de hipoglucemia [23].

El paciente es hospitalizado en un área con monitorización continua para la realización de la prueba. Los síntomas aparecen dentro de las primeras 12 horas en 1/3 de los pacientes, en el 80% dentro de las primeras 24 horas, 90% en las 48 horas, llegando casi al 100% a las 72 horas [24]. Cualquier valor medible de insulina es anormal cuando los niveles de glucosa caen por debajo de 45 mg/dl. Se deben realizar además estimaciones de insulina, pro-insulina, péptido C y beta-hidroxibutirato. Durante la prueba, se obtiene sangre venosa 2-4 veces al día y cuando aparezcan los síntomas. Beta-hidroxibutirato se mide al final de la prueba para confirmar el ayuno. Un nivel bajo de beta-hidroxibutirato en presencia de hipoglucemia confirma un ayuno inapropiado. En pacientes que no presenten resultados definitivos al final de la prueba, se puede realizar una prueba de ejercicio [24].

Test de secretina: el diagnóstico de síndrome de Zollinger-Ellison se puede establecer mediante la presencia de niveles elevados de gastrina en ayuno y pH gástrico bajo. El estándar de oro es la prueba de secretina. Esta hormona, cuando es administrada por vía intravenosa provoca un aumento de la gastrina sérica. Indicaciones: confirmar el diagnóstico bioquímico de gastrinoma (si los niveles de gastrina en ayuno son >1000 pg/ml, la prueba no es necesaria). Se deben excluir condiciones que aumenten los niveles de gastrina como: gastritis atrófica, *H. pylori*, obstrucción del vaciamiento gástrico, falla renal, síndromes antrales de células G, síndrome de intestino corto, antro gástrico retenido. Los inhibidores de bomba de protones se deben interrumpir al menos 10-14 días previos a la prueba. Se puede hacer el cambio a bloqueadores H₂, los cuales se suspenderán 48 horas previas a la prueba. Un delta de gastrina de al menos 200 pg/ml se considera positiva [25].

Cromogranina A: es una glicoproteína ácida de 439 aminoácidos que está presente en los gránulos secretores de la mayoría de las células neuroendócrinas. Además de ser secretada por los tumores neuroendócrinos, también se encuentra elevada en patologías como: feocromocitoma,

neuroblastoma, carcinoma medular de tiroides, algunos tumores pituitarios. Para otras causas de elevación de cromogranina ver Anexo Tabla 10.

Es el marcador tumoral sérico más práctico y útil en pacientes con tumores neuroendócrinos, aunque su valor pronóstico no ha sido confirmado en la actualidad.

Se pueden obtener falsos positivos de situaciones como: falla renal, enfermedad de Parkinson, hipertensión arterial sistémica no tratada, embarazo, tratamiento con esteroides, gastritis atrófica, tratamiento con inhibidores de bomba de protones [26].

La sensibilidad de este marcador varía de acuerdo al tipo y volumen de tumor. Para su valoración se deben suspender los inhibidores de bomba de protones al menos durante 3 vidas medias [26].

ESTUDIOS DE IMAGEN

Tomografía axial computarizada: en general, para el diagnóstico de los tumores neuroendócrinos la TAC posee una sensibilidad del 73%, con una especificidad del 96% [27]. Para el diagnóstico de metástasis hepáticas la sensibilidad es de 82% y la especificidad del 92% [28]. El papel de la TAC en el estudio de los tumores gastroenteropancreáticos va dirigido principalmente para la detección de enfermedad regional o metastásica.

Imagen por resonancia magnética nuclear: La evidencia que apoya el uso de este método de imagen es escasa. Para la detección de tumores neuroendócrinos pancreáticos posee una sensibilidad de 93% y una especificidad de 88% [29]. Este estudio puede utilizarse cuando existe alta sospecha de tumor neuroendócrino no documentado por otra modalidad de imagen o cuando los resultados de estos son equívocos o contradictorios. Las lesiones tumorales se observan hipointensas en T1 e hiperintensas en T2.

Ultrasonido: el ultrasonido endoscópico es el método más sensible para el diagnóstico de los tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos, con una sensibilidad de 93% y una especificidad de 95% [30]. El ultrasonido abdominal tiene una sensibilidad de 88% y una especificidad de 95% [28].

TUMORES NEUROENDÓCRINOS GÁSTRICOS: los estudios de imagen como la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear son de poca utilidad en tumores pequeños de tipo 1 y 2. LA TAC está indicada en tumores mayores a 2 cm y en casos con invasión tumoral detectada por ultrasonido endoscópico. En tumores menores de 1 cm, la endoscopia es el estudio diagnóstico recomendado [31]. El ultrasonido endoscópico puede ayudar a determinar el grado de invasión tumoral en la pared gástrica y se recomienda su realización en pólipos mayores a 1-2 cm de diámetro [32]. El ultrasonido endoscópico es de utilidad para la valoración de los ganglios linfáticos regionales.

El ultrasonido abdominal, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear poseen alta sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis hepáticas.

TUMORES NEUROENDÓCRINOS DUODENALES: el 75% de estos tumores mide <2 cm, por lo que hasta >80% no son detectados por estudios de imagen convencionales (TAC, IRM, ultrasonido) [33]. La cintigrafía para receptores de somatostatina detecta el 50% de los tumores <1 cm y es el método más sensible para la detección de invasión linfática que ocurre en el 40-60% de estos casos [34].

La endoscopia es el estudio de elección, con el empleo de ultrasonido endoscópico, para el estadiaje de la enfermedad [35].

La tomografía, IRM o la cintigrafía con somatostatina se emplean para la valoración completa de la enfermedad y para la detección de posibles metástasis. En pacientes con enfermedad avanzada, especialmente en pacientes con metástasis hepáticas, se deben realizar un gammagrama óseo, una cintigrafía con somatostatina y una resonancia magnética de columna para la valoración de metástasis óseas [36].

Cintigrafía con ^{111}In para receptores de somatostatina. La somatostatina es un péptido regulador distribuido en diversos órganos, particularmente en el sistema nervioso periférico, glándulas endócrinas, sistema inmune y aparato gastrointestinal. La acción de la somatostatina es mediada por receptores de membrana, de los cuales 5 han sido clonados (sst1-sst5) [37]. Estos receptores pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G. Sólo los receptores sst2 y sst5 y hasta cierto punto sst3 tienen alta afinidad por el octapéptido sintético octreótido [38].

Los receptores de somatostatina son expresados en cerebro, glándula pituitaria, tubo digestivo, páncreas, tiroides, bazo, riñones, células inmunes, vasos sanguíneos y sistema nervioso periférico [39]. Una alta densidad de receptores para somatostatina se encuentra en tumores como adenomas pituitarios, tumores gastroenteropancreáticos, carcinoides, feocromocitoma, paraganglioma, meningioma, neuroblastoma, meduloblastoma, cáncer medular de tiroides y cáncer de células pequeñas de pulmón [40]. En la mayoría de estos tumores, el receptor sst2 es el predominante.

Los hallazgos esperados en una cintigrafía normal son la visualización de la tiroides, bazo, riñones y en algunos pacientes, la hipófisis. La vejiga y el colon se observan de forma variable.

Las indicaciones son para la detección y localización de tumores neuroendócrinos y de la enfermedad metastásica, estadiaje, seguimiento y selección de pacientes con enfermedad metastásica para el uso de terapia con radiofármaco.

Cuando sea clínicamente factible, se deberá suspender la terapia con análogos de somatostatina de acción corta 24 horas previas a la administración de ^{111}In -pentetreotide. Esta terapia puede reiniciarse al día siguiente de la adquisición de las imágenes. Los análogos de acción prolongada de somatostatina se deberán suspender 5-6 semanas previas al estudio y los pacientes deberán iniciar un análogo de acción corta hasta 24 horas previas a la prueba. Se recomienda el uso de laxantes previos al estudio para una mejor visualización, en especial si el área de interés es abdominal.

Los pacientes con sospecha de insulinoma tendrán estrecha vigilancia, debido al riesgo de hipoglucemia inducida por el radiotrazador.

Algunas causas de falsos positivos son:

- neumonitis por radiación
- bazo accesorio
- coprostasis
- cicatrices
- bocio
- hernia ventral
- neumonía bacteriana
- enfermedad granulomatosa
- captación mamaria
- accidente cerebrovascular

- infección de vías urinarias

Las imágenes se adquieren a las 4 y 24 horas o a las 24 y 48 horas de inyectado el radiotrazador [41].

Tomografía por emisión de positrones (PET/CT): Recientemente han surgido diversos trazadores para su utilización en la tomografía por emisión de positrones, entre estos se encuentran 18-F-dihidroxi-fenil-alanina (18-DOPA), 11-C-5-hidroxitriptofano (11-C-5-HTP) y 68-Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotide (68-Ga-DOTATOC), que en combinación con el PET y la tomografía convencional, se espera que mejoren la detección y el estadiaje de los tumores neuroendócrinos. Esta modalidad ofrece una gran resolución espacial en comparación a la cintigrafía con receptor de somatostatina y se ha relacionado con una mejor sensibilidad para la detección de lesiones pequeñas [41].

En un estudio, se valoraron 47 pacientes con tumores neuroendócrinos con la modalidad PET/CT con el trazador 18F-DOPA. Esta modalidad tuvo una sensibilidad del 98% para el diagnóstico de estas neoplasias en comparación con el 49% para la cintigrafía con receptor de somatostatina y el 63% para la TAC [42].

En otro estudio, PET/CT usando 68-Ga-DOTATOC, mostró una sensibilidad superior para la detección de lesiones tumorales en hueso y pulmones en comparación con OctreoScan [43].

En 2012, Treglia et al. Publicó un metaanálisis evaluando el rendimiento diagnóstico de los distintos trazadores para PET en 567 casos de tumores neuroendócrinos torácicos y

gastroenteropancreáticos. En general, la sensibilidad para todos los trazadores fue de 93%, con una especificidad de 91%. Específicamente para el trazador 68-Ga-DOTATOC, la sensibilidad alcanzó 92-100%, con una especificidad de 83-100% [44].

En otro estudio, la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedad metastásica con 68-Ga-DOTATOC fueron de 97% y 92% respectivamente [45].

Actualmente en Europa esta modalidad de imagen está aprobada en casos en donde el tumor neuroendócrino es de primario desconocido [46].

TRATAMIENTO

En general, el tratamiento para los tumores neuroendócrinos es la cirugía en el caso de que sean resecables. Para los tumores funcionales no resecables o metastásicos, el tratamiento consiste en la administración de análogos de somatostatina para el control de los síntomas relacionados con el aumento de la secreción hormonal.

Para el control del crecimiento tumoral, el tratamiento quirúrgico con intención curativa es el tratamiento de primera elección. Si no es posible la resección tumoral (irresecable/enfermedad metastásica), la elección de tratamiento dependerá del grado de diferenciación tumoral.

Para algunos casos selectos de enfermedad metastásica de un tumor bien diferenciado la cirugía citorreductora puede ser una opción.

Para los pacientes con tumores bien diferenciados, sintomáticos y/o con progresión de la enfermedad, las terapias sistémicas son las de primera línea. En la selección de la terapia sistémica también se toma en consideración el sitio del tumor primario: pancreático y no pancreático (Ver Anexos Imágenes 1 y 2).

Para los pacientes con una carga tumoral elevada, rápidamente progresiva y/o sintomática de un tumor originario en páncreas, la quimioterapia citotóxica puede lograr un control más adecuado del crecimiento tumoral que la terapia con análogos de somatostatina o terapia blanco. Para los casos en donde la enfermedad metastásica hepática es la dominante es de consideración la embolización hepática arterial (quimioembolización, radioembolización) [47].

Tumores gástricos: el tratamiento de elección para tumores tipo 1 es la resección endoscópica con seguimiento. La resección quirúrgica se reserva en casos con involucro de la submucosa, márgenes positivos, enfermedad regional o metástasis a distancia [48]. Para tumores tipo 2, la resección local es de elección. En los casos de tumores tipo 3, el tratamiento es quirúrgico (basado en el tratamiento del adenocarcinoma gástrico) y quimioterapia.

Tumores duodenales: la resección endoscópica es de elección para tumores menores de 2 cm sin evidencia de enfermedad ganglionar o localización periampular, para cuyo caso se realizará resección quirúrgica. En enfermedad metastásica a hígado, se puede considerar la resección de metástasis o su ablación siempre que no haya metástasis en otros órganos, condición médica que limite la esperanza de vida o alto riesgo quirúrgico.

TUMORES PANCREÁTICOS:

Gastrinomas: debido a la eficacia de los inhibidores de bomba de protones, la gastrectomía parcial o total no está indicada actualmente [49]. Para los gastrinomas esporádicos, la cirugía con resección del tumor primario y de los ganglios linfáticos es el único tratamiento curativo. Los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison sin contraindicación para cirugía y sin metástasis hepáticas, se deben someter a exploración quirúrgica con intención curativa [49].

Dentro del tratamiento médico de los gastrinomas, el uso de bloqueadores de los receptores H₂ y de inhibidores de bomba de protones pueden controlar la hipersecreción gástrica, aunque los fármacos de elección son los inhibidores de bomba de protones [50]. La dosis inicial de Inhibidor de bomba de protones es de omeprazol 60 mg o su equivalente una vez al día.

Insulinomas: Para los insulinomas esporádicos, el estándar de tratamiento debe incluir exploración quirúrgica del páncreas, tanto manual como por ultrasonido, con posterior resección de la lesión. En la mayoría de los casos no se requiere resección de ganglios linfáticos.

Debido a que la mayoría de los pacientes con insulinomas son curados mediante resección quirúrgica, el uso de terapia médica se restringe al control hormonal previo a la cirugía, para pacientes con enfermedad metastásica irresecable y para pacientes que rechazan o tienen contraindicación para el procedimiento quirúrgico [51]. Para este fin, el medicamento de elección es diazóxido (50-600 mg/día). Este medicamento inhibe la secreción de insulina [52]. Dentro de los efectos adversos de este fármaco se encuentran edema, aumento de peso, insuficiencia renal, hirsutismo. Verapamil y fenitoína también se han asociado a una mejoría en las hipoglucemias. En casos recalcitrantes se pueden usar también glucocorticoides.

Los análogos de somatostatina son de utilidad en aquellos casos con positividad para el receptor de somatostatina subtipo 2. También se ha visto respuesta con interferón alfa y los inhibidores de mTOR .

Tumores funcionales raros: el tratamiento quirúrgico curativo se debe procurar en todos los casos, aún con la presencia de enfermedad metastásica. Debido a que estos tumores son malignos en su mayoría, la resección linfática se recomienda en todos los casos. La cirugía citorreductora se considera cuando la enfermedad metastásica está localizada o cuando >90% de la carga tumoral se piensa resecable, lo que puede mejorar el control hormonal y la supervivencia media. Dentro del tratamiento médico se puede considerar el uso de los análogos de somatostatina y de interferón alfa. Aproximadamente el 80-90% de los pacientes con VIPomas y glucagonomas mejoran rápidamente y el 60-80% tienen reducción de los niveles de VIP y glucagón con el uso de estos fármacos [53].

BIOTERAPIA

La bioterapia para tumores neuroendócrinos involucra el uso de análogos de somatostatina e interferón alfa [54].

Análogos de somatostatina. La principal indicación para el uso de análogos de somatostatina es para el tratamiento de tumores neuroendócrinos funcionales. Estos análogos bloquean la liberación de las hormonas y agentes activos causantes de los síntomas clínicos, mejorando la calidad de vida.

Octreótido fue el primer análogo de somatostatina que se desarrolló; muestra una gran afinidad por el receptor sstr2, con una mayor potencia y vida media que la somatostatina. Lanreótido tiene la misma afinidad por el receptor de somatostatina que octreótido. Pasireótido posee una afinidad de 30-40 veces mayor por los receptores ssrt 1 y 5 que octreótido o lanreótido [47].

Recientemente se ha descrito un efecto antiproliferativo de estos fármacos. Un posible mecanismo de este efecto es la actividad antimitótica y la inhibición de factores de crecimiento como la hormona de crecimiento, factor de crecimiento relacionado a la insulina 1, insulina, gastrina y factor de crecimiento epidérmico [47].

La dosis estándar de octreótido LAR (liberación prolongada) es de 10-30 mg intramuscular cada 4 semanas [54]. Niveles terapéuticos del fármaco no se logran hasta 10-14 días, por lo que se inicia el tratamiento con octreótido de acción corta (150-250 mcg subcutáneo 3 veces al día, dosis máxima de 600 mcg/día) para rápido control de los síntomas [55].

Octreótido también es útil en el tratamiento de pacientes con una carga tumoral significativa y progresión de la enfermedad. En el estudio PROMID (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) se encontró que al iniciar octreótido en estos pacientes, se logró estabilidad de la enfermedad en un 66.7% comparado con un 37.2% en el grupo placebo [56].

La utilidad de lanreótido para control de los síntomas del síndrome carcinoide, gastrinoma y VIPoma se estableció en el estudio ELECT (Efficacy and Safety of Lanreotide autogel/depot Treatment for Carcinoid Syndrome In Patients With Neuroendocrine Tumors), mientras que en el estudio CLARINET (Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors) se observó un control de la carga tumoral y progresión de la enfermedad con el uso de lanreótido en pacientes con tumores neuroendócrinos gastrointestinales o pancreáticos no funcionales comparado con placebo [57].

Interacciones: la biodisponibilidad de la bromocriptina puede aumentar con el uso de octreótido, así como también se ha observado disminución de los niveles séricos de ciclosporina [58].

Efectos adversos:

- diarrea: utilizar enzimas pancreáticas o loperamida
- Iodo/litos biliares: añadir ácido ursodesoxicólico
- deficiencia de vitamina B12: sustituir
- Hipotiroidismo: sustituir
- dolor en el sitio de inyección: administrar el medicamento a temperatura ambiente y colocar hielo en la región.
- Pacientes con diabetes mellitus deben de ser vigilados estrechamente durante el inicio de la terapia con análogo de somatostatina [58].

Monitoreo de efectos adversos:

- Ultrasonido de vías biliares sólo en caso de síntomas.
- biometría hemática, transaminasas, bilirrubina, glucosa, electrolitos, calcio, fósforo, creatinina cada 3 meses.
- TSH, T4 libre cada 3 meses.
- medición de tensión arterial, electrocardiograma y niveles de vitamina B12 cada 6 meses.

Control de la respuesta terapéutica:

- cromogranina A, 5-HIAA, otros marcadores tumorales cada 3-6 meses.
- TAC o IRM cada 6 meses [58].

Interferón alfa. Con su uso, se han observado respuestas bioquímicas en un 40-60% de los casos, mejoría en la sintomatología en un 50-60% y una respuesta tumoral en 10-15%.

Contraindicaciones: enfermedades autoinmunes, pacientes mayores de 70 años, enfermedades psiquiátricas graves.

La dosis inicial es de 3-9 millones de unidades cada 72 horas. Se ajusta la dosis dependiendo de los síntomas hasta 5 millones de unidades/día, vigilando que la cuenta leucocitaria no disminuya por debajo de 3,000 células por microlitro.

Interacciones: Aumenta el riesgo de anemia hemolítica con el uso conjunto de ribavirina. Puede aumentar los niveles séricos de teofilina. Disminución del metabolismo de zidovudina, la neutropenia por zidovudina se sinergia con el uso de interferón [58].

Efectos adversos:

- fiebre, síntomas de resfriado: ocurren 1-2 horas posteriores a la aplicación. Tratar con paracetamol.
- enfermedad tiroidea autoinmune: tratar
- Diabetes mellitus: tratar
- desórdenes psiquiátricos graves: cancelar tratamiento
- depresión grave de médula ósea: cancelar tratamiento
- pérdida de peso grave: cancelar tratamiento
- enfermedad hepática grave: cancelar tratamiento
- Lupus eritematoso, artritis reumatoide: cancelar tratamiento [58]

Monitoreo de efectos adversos:

- Electrocardiograma, biometría hemática, transaminasas, bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina, glucosa, electrolitos, creatinina, triglicéridos cada 3 meses.
- TSH, T4 libre cada 3 meses.
- Tensión arterial, peso corporal cada 3 meses.
- Si aparecen síntomas de enfermedad autoinmune: factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-tiroideos.
- Anticuerpos anti-tiroideos cada 6 meses

Evaluación de la respuesta terapéutica:

- cromogranina A, 5-HIAA, otros marcadores tumorales si se encuentran indicados, cada 3-6 meses.
- TAC, IRM cada 6 meses. USG cada 3 meses [58]

TERAPIAS DIRIGIDAS A LA ENFERMEDAD HEPÁTICA METASTÁSICA

Se pueden usar las terapias citorreductoras o ablativas mediante radiofrecuencia o crioblación. Para las metástasis hepáticas no resecables se considera el uso de quimioembolización o radioembolización [59].

INHIBIDORES DE mTOR (MECHANISTIC TARGET OF RAPAMYCIN)

Se puede considerar el uso de everolimus para los pacientes con enfermedad metastásica progresiva. En el estudio RADIANT-2 (Everolimus plus Octreotide Long-acting Repeatable for the Treatment of Advanced Neuroendocrine Tumors Associated with Carcinoid Syndrome) se aleatorizó a 429 pacientes con tumores neuroendócrinos en etapas avanzadas y síndrome carcinoide a recibir octreótido LAR + everolimus, octreótido monodroga y placebo. Se encontró una media de supervivencia libre de progresión de 16.4 meses en el grupo de octreótido + everolimus comparado con 11.3 meses en el grupo de octreótido monodroga, con una p no significativa ($p= 0.026$) [60].

En el estudio RADIANT-3, se aleatorizó a 410 pacientes con tumores neuroendócrinos pancreáticos a recibir everolimus o placebo. Se observó que la media de progresión libre de enfermedad fue de 11 meses en el grupo de everolimus contra 4.6 meses en el grupo placebo, con una $p < 0.001$. Los efectos adversos más comunes fueron estomatitis, hiperglicemia y pneumonitis [61].

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, comparado con placebo, sunitinib (inhibidor de tirosin kinasa para el factor de crecimiento vascular derivado del endotelio) fue administrado a 171 pacientes con tumores neuroendócrinos pancreáticos bien diferenciados, con enfermedad metastásica progresiva. Los pacientes que recibieron el fármaco tuvieron una supervivencia media libre de progresión de 11.4 meses en comparación con placebo (5.5 meses), con una $p < 0.001$ [62].

QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA

Los beneficios del uso de esta terapia son modestos, la respuesta tumoral generalmente es pobre y los beneficios sobre la supervivencia libre de progresión no se han demostrado claramente [63].

Combinación de estreptozocina y doxorrubicina o 5-fluorouracilo: la principal indicación para el uso de esta combinación es el tratamiento de los tumores pancreáticos malignos inoperables, con una tasa de proliferación baja-moderada en donde la bioterapia no ha conseguido respuesta. Esta combinación confiere una respuesta tumoral en 20-35% de los pacientes [64].

Previo al inicio de esta terapia, evaluar:

- depuración de creatinina.
- cuentas celulares sanguíneas.
- transaminasas.
- albúmina.
- bilirrubinas.
- glucosa.

- fracción de expulsión del ventrículo izquierdo cada 100 mg/m² de doxorubicina.

Efectos adversos:

- náusea.
- falla renal: ajustar dosis de estreptozocina.
- falla hepática: reducción de dosis.
- estomatitis.
- toxicidad cardíaca: suspender uso de doxorubicina.
- fotosensibilidad.
- suspender doxorubicina con una dosis acumulada de 550 mg/m². Si el paciente presenta respuesta sustituir por 5-fluorouracilo.

Evaluación de la respuesta terapéutica:

- Cromogranina A, otros marcadores tumorales cada 3-6 meses.
- TAC, IRM cada 6 meses.

Combinación de cisplatino y etopósido: la principal indicación es para el tratamiento de tumores pobremente diferenciados [64].

Previo al inicio de la terapia, evaluar:

- biometría hemática.
- transaminasas.
- bilirrubina.
- albúmina.

- glucosa.
- depuración de creatinina.

Efectos adversos:

- alopecia.
- náuseas/vómitos.
- hipotensión: disminuir la velocidad de infusión de etopósido.
- nefrotoxicidad: adecuada hidratación. Ajuste de dosis de cisplatino. Evaluar depuración de creatinina antes de cada ciclo.
- depresión medular: posponer quimioterapia hasta que los leucocitos estén por arriba de 4,000, las plaquetas por arriba de 100,000 y hemoglobina en niveles aceptables.
- Evitar consumo de alcohol y aspirina.
- diarrea.
- estomatitis.
- ototoxicidad.
- neurotoxicidad.
- ajustar dosis de etopósido de acuerdo a niveles de albúmina y/o bilirrubinas.

Evaluación de la respuesta terapéutica:

- cromogranina A y otros marcadores tumorales cada 2-3 meses.
- TAC/IRM cada 2-3 meses.

Dacarbazina: la principal indicación es el tratamiento de tumores pancreáticos que no respondieron a bioterapia o a combinaciones con estreptozocina [64].

Evaluar previo al inicio de dacarbazina:

- biometría hemática.
- transaminasas.
- bilirrubinas.
- albúmina.
- depuración de creatinina.
- glucosa.

Efectos adversos:

- alopecia.
- náusea y vómitos.
- mielosupresión: se puede utilizar filgrastim para la neutropenia. Realizar biometría hemática cada semana.
- fotosensibilidad.
- síntomas de resfriado.
- reacciones anafilácticas (menos del 1%).
- necrosis hepática (en menos del 1%, debida a oclusión de venas intrahepáticas). Realizar control de enzimas hepáticas previo a cada ciclo.
- requiere ajuste a función renal. Realizar depuración de creatinina previo a cada ciclo.

Evaluación de la respuesta terapéutica:

- cromogranina A y otros marcadores tumorales cada 2-3 meses.
- TAC/IRM cada 2-3 meses.

Combinación de Capecitabina y oxaliplatino: respuesta del 23% en pacientes con tumores neuroendócrinos pobremente diferenciados y del 30% en tumores bien diferenciados [65].

Las respuestas a temozolomida son raras [64].

ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA RADIOMARCADOS

Es una modalidad prometedora para el tratamiento de los pacientes con enfermedad inoperable o metastásica. En 2008, Kwekkeboom et al realizaron un análisis retrospectivo de 500 pacientes tratados con [177 Lu-DOTA, Tyr] octreotato. Las remisiones tumorales completa y parcial se presentaron en el 2% y 28% de los pacientes, respectivamente. La media de tiempo a la progresión fue de 40 meses y la supervivencia de 46 meses [47].

A) TUMORES NEUROENDÓCRINOS GASTROINTESTINALES

Los tumores neuroendócrinos que surgen del intestino delgado y apéndice, frecuentemente se asocian a síndrome carcinoide, relacionado con la secreción de serotonina, histamina o taquicinas [66]. El involucro del corazón se observa en el 3-4% de los pacientes con tumores neuroendócrinos

y en el 40-50% de los pacientes con síndrome carcinoide [67]. Las alteraciones de las válvulas cardiacas como insuficiencia tricuspídea y estenosis pulmonar son las alteraciones más frecuentes [68]. Los productos metabólicos derivados de las células tumorales son rápidamente destruidos por enzimas hepáticas en la circulación portal, por lo que el síndrome carcinoide (que aparece en el 8-28% de los pacientes con tumores neuroendócrinos), no suele observarse a menos que existan metástasis hepáticas.

Tumores neuroendócrinos gástricos: representan un 23% de todas las neoplasias neuroendócrinas [69].

Se dividen en 3 tipos: tipo 1 (asociado a gastritis atrófica crónica), tipo 2 (asociado a síndrome de Zollinger-Ellison) y tipo 3 (esporádico). Los tipos 1 y 2 se asocian a hipergastrinemia. La diferencia entre uno y otro es que en el tipo 1 hay gastritis atrófica que respeta el antro, con la consiguiente pérdida de la retroalimentación negativa sobre las células productoras de gastrina antrales por el ácido, resultando en hipergastrinemia. En los pacientes con el tipo 2 hay evidencia de una sobreproducción de ácido debido a un gastrinoma [70].

El tipo 1 representa el 75-80% de todos los tumores neuroendócrinos gástricos, son más comunes en mujeres entre la 5ª y 7ª décadas de la vida y generalmente son no funcionales. Típicamente son diagnosticados mediante endoscopia realizada como abordaje diagnóstico en dispepsia o anemia [71].

Se presentan frecuentemente como pólipos en el fondo gástrico. En el 65% de los casos, las lesiones son múltiples, con un diámetro promedio de 5 mm [72]. Usualmente son benignos y bien diferenciados (G1).

Los tumores tipo 2, se ven casi exclusivamente en el síndrome de neoplasia endócrina múltiple tipo 1 [73]. Ocurren en el 23-29% de éstos casos (comparado con el 1-3% de los gastrinomas esporádicos) [74]. Se manifiestan como pólipos de 1-2 cm, generalmente asintomáticos.

Los tumores tipo 3 son usualmente solitarios y corresponden en la clasificación de la OMS a G3, con alto porcentaje de positividad a Ki-67, de gran tamaño e infiltrantes. La mayoría de los casos ocurren en hombres mayores de 50 años [75]. Se manifiestan como dolor abdominal, pérdida de peso y anemia por deficiencia de hierro.

El pronóstico de los tumores tipo 1 es excelente con una supervivencia media de 100% en las lesiones confinadas a la submucosa y sin presencia de metástasis. Sin embargo son recurrentes, con una supervivencia media libre de recurrencia de 24 meses [76]. Los tumores tipo 2 presentan metástasis en el 10-30%, con una mortalidad menor a 10%. Las metástasis involucran comúnmente al hígado y a los ganglios linfáticos abdominales. Los tumores tipo 3 tienen una mortalidad del 25-30%, con metástasis en el 50-100% de los casos [77].

El tratamiento de tumores que miden ≤ 2 cm, solitarios o múltiples consiste en: 1) resección endoscópica; 2) observación; 3) octreótido o lanreótido para el control del síndrome de Zollinger-Ellison. Para los tumores > 2 cm la resección endoscópica o quirúrgica está indicada. En tumores tipo 3, los cuales tiene peor pronóstico, el tratamiento es la resección quirúrgica con linfadenectomía [77].

Tumores neuroendócrinos de duodeno: comprenden el 1.8% de todos los tumores neuroendócrinos y el 1-3% de los tumores primarios de duodeno. Más del 95% de estos tumores sintetizan péptidos gastrointestinales o aminas, sin embargo hasta el 90% no se asocian con algún

síndrome funcional. En el 10% restante los síndromes más comúnmente encontrados son Zollinger-Ellison y carcinoide. Los tumores neuroendócrinos del ámpula son frecuentemente asociados con la enfermedad de Von Recklinghausen, presentan positividad inmunohistoquímica para somatostatina pero rara vez producen un síndrome clínico por la sobreproducción de esta hormona [78].

El 90% de los tumores de duodeno se localizan en la 1ª y 2ª porción [79]. Son pequeños, con un diámetro promedio de 1.2-1.5 cm, limitados a la submucosa. Sin embargo se asocian a metástasis en los ganglios linfáticos regionales en un 40-60% de los casos. Las metástasis hepáticas se presentan en <10% de los casos [80].

La edad promedio de presentación es en la 6ª década de la vida, con un predominio en el hombre [81]. Los síntomas más comunes de presentación son dolor, ictericia, náusea y vómito, sangrado, anemia, diarrea y obstrucción duodenal [82].

La supervivencia media para los tumores bien diferenciados es de 80-85% a los 5 años [83]. Para los tumores asociados a síndrome de Zollinger-Ellison, la sobrevida es mayor al 90% a los 5 años [80].

Estos tumores característicamente dan metástasis a ganglios linfáticos regionales y sólo en <10% de los casos presentan metástasis a hígado o a distancia, con una sobrevida del 65-75% cuando hay involucro regional y del 20-40% cuando hay metástasis a hígado o a distancia [84].

Tumores neuroendócrinos de intestino delgado y colon: el tratamiento de estos tumores es mediante resección endoscópica si se encuentran en duodeno o de resección quirúrgica con linfadenectomía regional si se encuentran en intestino delgado o colon.

Tumores neuroendócrinos de apéndice: la mayoría de estos tumores son diagnosticados incidentalmente. El tratamiento es quirúrgico. Si miden más de 2 cm el tratamiento es completado con hemicolectomía.

Tumores neuroendócrinos de recto: el tratamiento depende del tamaño y puede consistir en resección endoscópica o quirúrgica.

B) TUMORES NEUROENDÓCRINOS PANCREÁTICOS

Incluyen a los funcionales y a los no funcionales. Los tumores no funcionales frecuentemente secretan polipéptido pancreático, cromogranina A, enolasa específica neuronal, subunidades de gonadotropina coriónica humana, calcitonina, neurotensina y otros péptidos, pero no producen algún síntoma específico relacionado con esta secreción hormonal [85].

Los dos tumores funcionales más frecuentes son los gastrinomas y los insulinomas que son considerados por separado, mientras que el resto de los tumores funcionales se engloban en un grupo llamado tumores neuroendócrinos pancreáticos funcionales raros [86].

En general, estos tumores corresponden al 1% de las neoplasias pancreáticas [87]. Tienen un pico de incidencia a los 40-69 años. De acuerdo a la base de datos de SEER, la incidencia anual por millón en el periodo de 1973-2000 fue de 1.8 en mujeres y de 2.6 en hombres [88].

Se ha encontrado que el 22% de los pacientes con tumores neuroendócrinos pancreáticos tienen un síndrome hormonal [89]. Gastrinoma e insulinoma son los más comunes en pacientes con MEN1.

Gastrinomas: localizados en duodeno o páncreas, secretan gastrina y producen el síndrome de Zollinger-Ellison. La incidencia de gastrinomas es de 0.5-2/millón de habitantes/año. En raras ocasiones se pueden originar de otros órganos como estómago, hígado, conductos biliares, ovario, corazón y pulmón.

De acuerdo a la clasificación de la OMS, estos tumores son G1-G2, usualmente mayores de 1 cm (en promedio 3.8 cm), con invasión local y/o de ganglios linfáticos. Las metástasis hepáticas se presentan con mayor frecuencia en los gastrinomas originados en el páncreas (22-35%) a comparación de los duodenales [90].

El síndrome de Zollinger-Ellison se caracteriza por el aumento en la producción de ácido gástrico, resultando en enfermedad ácido péptica severa (úlceras pépticas, enfermedad por reflujo gastroesofágico), usualmente acompañada de diarrea. La evaluación de estos tumores se realiza mediante la medición de niveles de gastrina en sangre, ya sea basal o estimulada [91]. Los niveles de gastrina deben de ser medidos cuando el paciente esta sin terapia con inhibidor de bomba de protones por al menos 1 semana.

Después de excluir retención de antro gástrico mediante la historia clínica, la combinación de niveles de gastrina séricos en ayuno por arriba de 10 veces el límite normal y un pH gástrico menor a 2 es diagnóstico de gastrinoma.

En el 25% de los casos esporádicos y en el 15% de los casos que se asocian a NEM1, suelen tener un crecimiento agresivo [90].

El 30-40% se asocian a metástasis hepáticas, de los cuales el 20-25% se presentan en el momento del diagnóstico [92].

La supervivencia media a 10 años es del 90-100% en los casos que no presentan metástasis hepáticas y sólo del 10-20% con metástasis hepáticas [93].

Otros factores que confieren peor pronóstico son: inadecuado control de la hipersecreción de ácido gástrico, metástasis a ganglios linfáticos, mujeres, ausencia de síndrome NEM1, tumor de 1-3 cm, desarrollo de síndrome de Cushing ectópico, metástasis óseas, sobreexpresión de HER2/neu, Ki-67 >2%.

Insulinomas: son los tumores neuroendócrinos funcionales más comunes del páncreas, con una incidencia de 1-3/millón de habitantes/año. El 10% son múltiples y el 5% se asocian a NEM 1 [94].

Se presentan entre los 40 y 45 años, con predominio en las mujeres. Localizados en el páncreas, secretan insulina. Producen síntomas de hipoglucemia, que típicamente se presentan con

el ayuno. Son tumores pequeños y se localizan mejor mediante ultrasonido endoscópico (localiza el 82% de los tumores neuroendócrinos pancreáticos) [95].

Se deben determinar los niveles en sangre de insulina, pro-insulina, péptido C y sulfonilureas. Si el diagnóstico es incierto, se puede realizar una prueba de ayuno de 48-72 horas. Niveles de insulina mayores a 3 mcIU/ml, péptido C mayor a 0.6 ng/ml y proinsulina mayor a 5 pmol/l con una glucosa en ayuno menor a 55 mg/dl son indicativos de la presencia de este tumor [96].

El 90% de los insulinomas tienen un curso indolente y el tratamiento quirúrgico puede ser curativo (95-100% de los casos). En <10% de los casos la sobrevida es de 2 años [97].

Los factores de predicción para enfermedad metastásica son: tumor mayor o igual a 2 cm, Ki-67 >2%, inestabilidad cromosómica, ganancia de 7q, 12q o 14q [98].

Octreótido y lanreótido son administrados a aquellos tumores que son positivos en la cintigrafía con somatostatina y deben ser vigilados estrechamente durante la administración de estos análogos debido a que pueden agravar la hipoglucemia.

Los tumores neuroendócrinos pancreáticos funcionales raros comprenden: glucagonomas, VIPomas, somatostatinomas, GRHomas, ACTHomas, PTHrp-omas y causantes de síndrome carcinoide. Se incluyen en este grupo también a los tumores productores de calcitonina, renina, hormona luteinizante, eritropoyetina e IGF-2, aunque se desconoce si estos tumores producen algún síndrome específico debido a los pocos casos reportados [99]. La mayoría de estos tumores tienen metástasis a hígado (40-90%). Dentro de la clasificación de la OMS corresponden a G2. La edad de diagnóstico es alrededor de los 50-55 años [100].

La supervivencia a 5 años es de 29-45% en los casos de enfermedad avanzada [101]. Confieren peor pronóstico la presencia de Ki-67 mayor o igual a 2%, metástasis hepáticas, inmunohistoquímica positiva para citokeratina 19, ganancia de 7p e inestabilidad cromosómica [102].

C) TUMOR NEUROENDÓCRINO DE PRIMARIO DESCONOCIDO

El cáncer de primario desconocido es una entidad clínica relativamente común, comprendiendo un 4-5% de todos los cánceres invasores [103]. En la base de datos de SEER, el sitio primario del tumor no pudo ser identificado en el 13% de los casos [2]. Los tumores neuroendócrinos constituyen menos del 5% de las neoplasias de esta categoría [104].

La mayoría de estos tumores son poco diferenciados y con un comportamiento agresivo. Generalmente se presentan como metástasis hepáticas [105].

Dentro de la evaluación inicial se deben realizar estudios de imagen como TAC. Aproximadamente el 80% de estos tumores expresan altas concentraciones de receptores de somatostatina, por lo que el OctreoScan es de gran utilidad para la localización de estas lesiones. La IRM, sin embargo, posee una sensibilidad mayor que la tomografía y el OctreoScan para detectar metástasis hepáticas [106]. Si la lesión primaria no puede ser detectada por estos métodos de imagen, se realizarán endoscopías de tubo digestivo alto y bajo [107].

El estudio por inmunohistoquímica es de gran importancia para orientar el origen primario del tumor. La positividad para el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) sugiere un origen pulmonar

o tiroideo. Positividad para CDX2 (caudal type homeobox 2) sugiere el origen en los intestinos, mientras que la positividad para PAX8 (paired box 8) o islote 1, orientan hacia un origen en páncreas, duodeno o recto [108].

Ver Anexos Imagen 3. Algoritmo de tratamiento.

D) TUMORES NEUROENDÓCRINOS BRONQUIALES

Estos tumores representan 1-2% de todas las neoplasias pulmonares y del 20-30% de todos los neuroendócrinos [109]. La incidencia global es de 0.2 a 2 por 100,000 habitantes/año [2, 110].

En la base de datos SEER, la incidencia anual de tumores neuroendócrinos bronquiales en el periodo comprendido entre 1992 a 1999 fue de 0.52 en 100,000 habitantes en los hombres y de 0.89 en 100,000 habitantes en las mujeres [111].

La edad promedio en el momento del diagnóstico para los tumores típicos es de 45 años, mientras que los tumores atípicos se diagnostican alrededor de los 55 años [112].

La asociación de estos tumores con el tabaquismo es incierta [113]. No se han documentado otros carcinógenos o exposiciones ambientales que pudieran estar implicados en la carcinogénesis. La mayoría de estos tumores son esporádicos. En raras ocasiones se relacionan con el síndrome de neoplasia endócrina múltiple tipo 1.

Clasificación. Se dividen en tres grupos: típicos, atípicos y carcinomas. Los tumores neuroendócrinos típicos son de bajo grado (bien diferenciados), de crecimiento lento y baja

posibilidad de metástasis a sitios extratorácicos. Los carcinomas neuroendócrinos son de alto grado (pobrementemente diferenciados), poseen un comportamiento agresivo con rápido crecimiento y diseminación a distancia de manera temprana. Los tumores neuroendócrinos atípicos poseen un comportamiento intermedio entre los tumores típicos y los carcinomas.

En 2004, la Organización Mundial de la Salud estableció la clasificación de los tumores neuroendócrinos bronquiales. A diferencia de los tumores neuroendócrinos gastrointestinales, los términos “típico” y “atípico” siguen en uso para describir los tumores de grado bajo e intermedio. El índice mitótico es el determinante principal del grado histológico, dejando al índice Ki-67 en segundo término [114].

Histología. Los tumores neuroendócrinos típicos de bajo grado están formados por células con núcleo oval con cromatina finamente dispersa y nucleólos pequeños. Las células son poligonales, rodeadas de estroma vascular. Las figuras mitóticas son escasas (< 2 por 10 campos de alto poder) y no hay datos de necrosis.

Los criterios histológicos de los tumores neuroendócrinos atípicos incluyen la presencia de morfología de tumor neuroendócrino junto con datos de necrosis o de 2 a 10 mitosis por 10 campos de alto poder. Ninguno de estos datos ofrece una predicción certera acerca del pronóstico [115].

Los tumores atípicos se presentan más frecuentemente con metástasis a ganglios hiliares o mediastinales (20-60% contra 4-27% de los tumores típicos) y presentan una alta tasa de recurrencia.

Inmunohistoquímica. La identificación por inmunohistoquímica de productos como sinaptofisina, enolasa específica neuronal y cromogranina han reemplazado a las tinciones de plata como el método más confiable para la confirmación de diferenciación neuroendócrina [116]. Aproximadamente el 50% de los tumores neuroendócrinos bronquiales presentan positividad inmunohistoquímica para TTF1 [117].

Manifestaciones clínicas. la mayoría de los tumores se localizan en las vías aéreas proximales, presentándose con datos de obstrucción o hemorragia [118].

Algunos de los síntomas más comunes son tos, sibilancias, hemoptisis, dolor torácico y neumonías recurrentes en la misma localización. Debido a estos datos inespecíficos, el diagnóstico generalmente se retrasa.

El síndrome carcinoide es causado por la liberación de sustancias vasoactivas como serotonina y otras aminas (ver Anexo Tabla 11). Los síntomas incluyen rubor facial, diarrea, broncoespasmo, telangiectasias, cardiopatía valvular de predominio en válvulas derechas y fibrosis retroperitoneal. En los pacientes con enfermedad localizada, el síndrome carcinoide es raro, encontrándose principalmente en tumores mayores a 5 cm. Este síndrome es más común en pacientes con enfermedad metastásica a hígado [119]. En raras ocasiones, la biopsia o manipulación de un tumor funcional puede producir una crisis carcinoide, debido a la liberación masiva de mediadores vasoactivos [120]. Los pacientes desarrollan de manera aguda rubor facial, diarrea y broncoespasmo, acompañados de acidosis, hipertensión o hipotensión graves, taquicardia e isquemia miocárdica. A pesar de la gravedad del cuadro, la presentación de esta entidad es muy poco frecuente, por lo que no se recomienda el uso de profilaxis con octreótido.

Aproximadamente el 1-2% de los tumores bronquiales se presentan como síndrome de Cushing debido a la producción ectópica de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) [121].

La acromegalia debida a la producción ectópica de hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) o del factor de crecimiento parecido a la insulina tipo 1(IGF-1), también es una manifestación rara de los tumores bronquiales. Sin embargo, los tumores neuroendócrinos bronquiales son la causa más común de secreción ectópica de GHRH [122].

Diagnóstico y estadificación. En la radiografía de tórax, los tumores bronquiales aparecen como opacidades ovoideas de 2-5 cm, que pueden estar asociadas a masas perihiliares o hiliares [123].

La TAC es el estudio de imagen más útil en el abordaje diagnóstico, brindando una mejor resolución de la extensión tumoral, localización y presencia o ausencia de adenopatías mediastinales (la sensibilidad de éste método de imagen para la detección de adenopatías hiliares y mediastinales es alta, pero la especificidad es baja, cercana al 45%) [124]. Los tumores pueden tener bordes irregulares o lobulados y tener calcificaciones excéntricas [125]. La TAC con contraste intravenoso demuestra el realce de la lesión debido a la alta vascularidad tumoral. La TAC es el estudio de elección para evaluar la enfermedad metastásica en hígado. Este tipo de valoración se recomienda realizarla en el momento del diagnóstico si hay evidencia de involucro mediastinal, índice mitótico elevado o síndrome carcinoide.

Alrededor del 80% de los tumores típicos y el 60% de los tumores atípicos expresan receptores de somatostatina, lo que hace posible que capten el octreótido radiomarcado en el

OctreoScan [126]. La especificidad es limitada, debido a que otros tumores, granulomas y enfermedades autoinmunes pueden presentar positividad en el estudio [127].

Un punto a tomar en cuenta es que no todos los tumores que expresan receptores de somatostatina por inmunohistoquímica captarán el octreótido radiomarcado en el OctreoScan. El OctreoScan está indicado en enfermedad metastásica; un OctreoScan positivo se correlaciona con una alta probabilidad de respuesta al tratamiento con análogos de somatostatina.

La Tomografía por Emisión de Positrones con fluorodeoxiglucosa generalmente es positiva en pacientes con tumores atípicos y puede ser débilmente positiva en tumores típicos [128]. Es incierto si existe un beneficio añadido del PET/CT a la TAC convencional para la estadificación de este tipo de tumores [129]. El uso de PET con otros trazadores como 11C-L-DOPA, 11C-5-hidroxitriptofano (11C-5-HT), 68-Ga-DOTATOC mejora la sensibilidad de este tipo de estudio [130].

La estadificación de los tumores neuroendócrinos bronquiales se realiza con el mismo sistema TNM que para los carcinomas broncogénicos (ver Anexo Tabla 9). Los tumores típicos se presentan comúnmente en estadio I, mientras que más del 50% de los tumores atípicos se encuentran en estadios II ó III al momento del diagnóstico [131].

Marcadores. Los tumores bronquiales generalmente tienen un bajo contenido de serotonina, debido a que carecen de la enzima decarboxilasa de aminoácidos aromáticos, lo que imposibilita a las células tumorales la producción de serotonina y sus metabolitos. Aunado a esto, los niveles

séricos de cromogranina A son menores en los tumores bronquiales en comparación con los tumores neuroendócrinos de otras localizaciones.

Broncoscopía. Cerca del 75% de los tumores bronquiales son de localización central, lo que hace posible que la biopsia de estos tumores se realice mediante broncoscopía.

Tratamiento. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para la enfermedad localizada siempre que haya una adecuada reserva pulmonar. La resección endobronquial es un método de tratamiento subóptimo, por lo que no se recomienda como tratamiento definitivo; esta opción de tratamiento se utiliza de manera paliativa en pacientes que no son candidatos a cirugía.

Otra opción de tratamiento paliativo en tumores inoperables y localmente avanzados no resecables es la radioterapia [132]. Esta modalidad de tratamiento también ofrece beneficios en pacientes con dolor óseo provocado por enfermedad metastásica [133].

Para los pacientes con síndrome carcinoide, es de elección el tratamiento con análogos de somatostatina (octreótido, lanreótido) [134].

El papel de la quimioterapia en la enfermedad metastásica es mínimo. Se han observado respuestas parciales con esquemas como cisplatino/etopósido, temozolamida, fluorouracilo/dacarbazina/epirrubicina, capecitabina/oxaliplatino, capecitabina/doxorubicina liposomal [134, 135].

El papel de sunitinib y everolimus en este tipo de tumores necesita ser mejor definido.

Pronóstico. El pronóstico para los tumores bronquiales típicos es excelente posterior a la resección quirúrgica. La supervivencia media a 5 años es de 87-100%, mientras que a 10 años es de 82-87% [136]. Además del involucro ganglionar, la resección incompleta es el único factor con un pronóstico negativo significativo. La sobrevida media a 5 años de los tumores atípicos varía del 30-95% y a los 10 años de 35-56% [116].

Los tumores atípicos tiene una gran tendencia a realizar metastasis (16-23%) y a recurrir localmente (3-25%). Las metástasis a hígado y hueso son más comunes que la recurrencia local [137].

Seguimiento. Los pacientes con tumores típicos sin involucro ganglionar no se benefician del seguimiento con estudios diagnósticos [137]. En pacientes con enfermedad ganglionar (ya sea en tumores típicos o atípicos) el riesgo de recurrencia es mayor, por lo que se recomienda el seguimiento con historia clínica, exploración física y TAC de abdomen y pelvis cada 6 meses durante los 2 primeros años y posteriormente anual.

JUSTIFICACIÓN

Los tumores neuroendócrinos (TNE) tanto gastroenteropancreáticos, pulmonares y de sitio primario desconocido son poco frecuentes y la información disponible sobre las características demográficas, clínicas e histopatológicas son escasas, por lo que es necesario describirlas para documentar la experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estas neoplasias. Por otro lado, recabar la información sobre dichos casos es de interés epidemiológico en México y podría ser de utilidad en el reconocimiento de futuros casos. La información epidemiológica en el CMABC sobre esta patología es inexistente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características demográficas, clínicas y de laboratorio (séricos y de patología) al momento del diagnóstico en pacientes con tumores neuroendócrinos en un periodo de tiempo de 10 años (enero del 2004 a mayo del 2015) en pacientes que acudieron al Centro Medico ABC?

MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivo general

- 1) Identificar las características demográficas, clínicas y de laboratorio (marcadores séricos e histopatológicos) al momento del diagnóstico en pacientes con tumores neuroendócrinos, en un periodo de tiempo de 10 años (enero de 2004 a mayo de 2015) en pacientes que acudieron al Centro Medico ABC.

Objetivos secundarios

- 1) Identificar el total de casos y describir las características demográficas de pacientes con tumores neuroendócrinos en un hospital de tercer nivel de atención.
- 2) Determinar los auxiliares de gabinete y de imagen más utilizados en el estudio diagnóstico.
- 3) Caracterizar el perfil de inmunohistoquímica en la población de tumores neuroendócrinos del CMABC.
- 4) Estimar la mortalidad e identificar factores asociados.

Diseño del estudio

Observacional, comparativo, retrospectivo.

Universo de estudio

Población hospitalizada y ambulatoria del CMABC durante el periodo comprendido entre enero de 2004 a mayo 2015.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendócrino gastroenteropancreático, pulmonar y de primario desconocido confirmado histopatológicamente, con grados histológicos G1 y G2 de acuerdo a la clasificación de la OMS.

Criterios de exclusión

- Expedientes incompletos.
- Tumores neuroendócrinos grado 3.

Definición de las variables

- Características demográficas: edad, sexo, procedencia.
- Parámetros clínicos: síntomas. Parámetros bioquímicos: cromogranina A, péptidos, 5-HIAA.
- Parámetros histopatológicos: localización, tamaño, tipo histológico, grado histológico, diferenciación, etapa, metástasis.
- Parámetros inmunohistoquímicos: sinaptofisina, enolasa, cromogranina A, CD56, TTF-1, Ki-67.
- Métodos de imagen: endoscopía, ultrasonido endoscópico, tomografía axial computarizada, imagen por resonancia magnética, Octreo-Scan, PET/CT.
- Intervenciones terapéuticas: quirúrgicas, farmacológicas, radioterapia.

Cálculo de tamaño de muestra.

Se utilizó muestreo no probabilístico por conveniencia que incluyó todos los casos subsecuentes durante el periodo de tiempo entre enero de 2004 y mayo de 2015.

Procedimientos

Se obtuvieron todos los reportes histopatológicos compatibles para tumor neuroendócrino obtenidos de la base de datos del servicio de patología de pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Los datos clínicos se obtuvieron del expediente electrónico TIMSA, éstos datos fueron capturados en hojas de recolección y vaciados en una base de datos especialmente diseñada para el estudio (para ver hoja de recolección ver Anexos Tablas 12-14).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas con medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como promedio y desviación estándar o mediana y rangos intercuartilares según corresponda a la distribución de frecuencias.
2. Las pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales son la prueba de t de Student o prueba de U de Mann Whitney para muestras independientes o ANOVA de un factor o prueba de Kruskal-Wallis. Las variables categóricas fueron analizadas con prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher.
3. Se estimó la supervivencia global, las medidas de fuerza de asociación como razones de momios e IC95%.
4. Significancia estadística con error alfa menor de 5% a dos colas.
5. La paquetería estadística utilizada IBM SPSS V21.0.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con el artículo 96 de la Ley General de Salud, este estudio se cataloga como de riesgo nulo para los participantes, ya que no involucra procedimientos que pongan en peligro la salud de los mismos, además de que podrá contribuir a la solución de problemas de salud. De acuerdo al reglamento de dicha ley en materia de investigación con seres humanos, en sus artículos 14 y 17, el presente proyecto no presenta riesgo. Los datos serán tratados de forma confidencial sin hacer mención del nombre o códigos en particular tanto para identificación de pacientes como de médicos que hayan tratado a los pacientes, se solicitará evaluación por el departamento de ética y de investigación del CMABC y se obtendrá un número de registro para elaborar los documentos relacionados con este trabajo.

RESULTADOS

Ver Anexo Tabla 15 y Gráfica 1.

Características sociodemográficas

Se incluyeron 37 pacientes, de los cuales fueron el 37% (14) hombres y el 62.2% (23) mujeres, con edad 59 ± 14.9 años. El 97.2% son originarios de México y a la vez, el 78% del Distrito Federal.

Características clínicas al ingreso y evolución

Todos los pacientes incluidos contaban con histología confirmada para tumor neuroendócrino, los tipos histológicos más frecuentes fueron neuroendócrino no especificado en el 70.3%, carcinoide en el 18.9% y VIPoma en el 5.4% de los casos. El tamaño promedio del tumor fue de 1.9 cm. El grado histológico fue G1 en el 67% (25) y G2 en el 16.2% (6) de los casos, respectivamente. Los sitios anatómicos identificados con mayor frecuencia fueron en primer lugar páncreas con 29.7% (11 casos), el resto de los sitios en orden de frecuencia fueron pulmón, estómago y primario desconocido en el 7, 4 y 4%, respectivamente. El grado de diferenciación se distribuyó de la siguiente forma: bien diferenciado, moderadamente diferenciado y poco diferenciado en el 73.5% (27 casos), 10.8% (4 casos) y 2.7% (1 caso), respectivamente. Se encontró enfermedad metastásica en el 29.7% (11 casos), se observó invasión local y localmente avanzada en el 56.8% y 13.5 %, respectivamente. El sitio de la biopsia fue en un 78% (29 casos) de los pacientes del tumor primario, 18.9% (7 casos) de metástasis y 2.7 % (1 caso) de ambos sitios. El 13% (5/37) tuvieron antecedentes de cáncer o un segundo primario durante el tiempo de seguimiento. La mortalidad global durante el tiempo de seguimiento fue de 8.1% (3/27).

Abordaje diagnóstico y estudios de laboratorio y gabinete

Los marcadores detectados en sangre fueron: cromogranina A con una mediana de 102 (RIQ 17 – 260) ng/dl, positividad del 81% (17/21), serotonina 317 (RIQ 81 – 1162) ng/dl, gastrina 111 (46 – 65) ng /dl, péptido intestinal vasoactivo de 35 (RIQ 23-56), insulina 11 (RIQ 5.7 – 16), polipéptido pancreático medido en un paciente con 83 pg/ml y 5-HIAA en orina con 4.35 (RIQ 0.75 – 6.35) mg/24 horas.

El diagnóstico fue incidental en el 40.5% (15/37) y dirigido en el 59.5% (22/37) y como abordaje incluyó endoscopía y colonoscopía en el 73% de los casos (27/37) y broncoscopía en 20%, ultrasonido endoscópico en 8.1%, tomografía en 59%, resonancia magnética en 2.7%, ninguno de los pacientes fue sometido a OctreoScan; Tomografía por emisión de positrones (PET-CT) con fluorodesoxiglucosa (FDG) en el 43% (14/37) con resultados de positivo para tumor en 92% y PET con octreótide (DOTATOC) en el 32% (12/37) del total de los pacientes, de los cuales 83% (10/12) fueron positivos y sólo el 16% (2/12) negativos en el post operatorio.

La patología reportó sinaptofisina positiva en 100% (15/37) de los casos, cromogranina positiva en 100% (27/37), TTF1 positivo en 75% (4/37), marcador CD56 positivo en 100% (3/37), no se analizó enolasa en ninguna muestra, un paciente con insulina positiva por inmunohistoquímica.

Tratamiento

Los esquemas de tratamiento médicos utilizados durante el tiempo de seguimiento incluyeron octreótido en el 29.7% (11/37), everolimus en el 10% (4/37), otros esquemas de quimioterapia 5.4% (2/37), concomitancia con análogo de somatostatina/everolimus en el 8%, ningún paciente recibió interferón.

El tratamiento quirúrgico fue empleado en el 73% (27/37) de los casos con los siguientes abordajes en orden de frecuencia: laparoscopia en el 13.5% (5/27), resección por toracoscopia en 10.8 % (4/27), radiofrecuencia en 5.4% (2/37), resección endoscópica 8.1% (3/27).

Ningún paciente fue sometido a radioterapia.

Finalmente, el 40.5% (15/37) de los pacientes continúan únicamente con observación clínica.

Mortalidad

La mortalidad global durante el tiempo de seguimiento fue de 8.1% (3/37), mientras que la mortalidad atribuida al tumor neuroendócrino fue de 5.4% (2/37); un paciente murió a causa de leucemia. Al analizar las características demográficas, clínicas, de laboratorio y la evolución no se encontraron variables asociadas a mortalidad en el análisis univariado ni variables predictoras en el análisis multivariado utilizando la mortalidad como variable desenlace.

CONCLUSIONES

- Se encontraron 37 pacientes con el diagnóstico histopatológico de tumor neuroendócrino, de los cuales el 37% fueron hombres y 62.2% mujeres.
- Los tipos histológicos más frecuentes fueron neuroendócrino no especificado en el 70.3%, carcinoide en el 18.9%.
- El grado histológico fue G1 en el 67% y G2 en el 16.2% de los casos.
- Las localizaciones encontradas con mayor frecuencia fueron: páncreas con 29.7%, pulmón en un 7%, estómago en un 4% y primario desconocido en 4%.
- La diferenciación tumoral se distribuyó de la siguiente forma: bien diferenciado en un 73.5%, moderadamente diferenciado en un 10.8% y poco diferenciado en un 2.7%.
- Dentro de los estudios diagnósticos, los más frecuentes fueron: endoscopía y colonoscopía en el 73% y broncoscopía en 20%. La tomografía se realizó en 59%, la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) con fluorodesoxiglucosa en el 43% y PET con octreótide (DOTATOC) en el 32%. El OctreoScan no fue considerado como adyuvante en el abordaje diagnóstico.
- La inmunohistoquímica reportó sinaptofisina positiva en 100% de los 15 casos en los que se realizó, cromogranina positiva en 100% de los 27 casos en los que se realizó, TTF1 positivo en 75% de los 4 casos realizados, marcador CD56 positivo en 100% de los 3 casos realizados. No se consideró la realización de enolasa en ninguna de las muestras.
- La terapia médica más empleada fue la administración de análogo de somatostatina en el 29.7% y everolimus en el 10%.
- El 8% de los pacientes están bajo tratamiento con la combinación de análogo de somatostatina y everolimus.

- El tratamiento quirúrgico fue empleado en el 73% de los casos.
- El 40.5% de los pacientes continúan únicamente con observación clínica posterior al tratamiento.
- La mortalidad global durante el tiempo de seguimiento fue de 8.1%. La mortalidad asociada al tumor neuroendócrino fue de 5.4%. No se encontraron variables asociadas a mortalidad.

CONCLUSION FINAL

En un periodo de 10 años se encontraron 37 pacientes con tumor neuroendócrino. El síntoma más frecuente fue dolor abdominal. Los estudios diagnósticos fueron: endoscópicos, la tomografía convencional, tomografía por emisión de positrones (PET-CT) con fluorodesoxiglucosa y con octreótido (DOTATOC). En la inmunohistoquímica se reportaron los marcadores principales: sinaptofisina y cromogranina. En el manejo se encontró: tratamiento quirúrgico, médico y observación. La mortalidad asociada al tumor neuroendócrino al igual que en otras cohortes descritas fue baja. Finalmente no se encontraron variables asociadas a mortalidad.

DISCUSIÓN

Los tumores neuroendócrinos son poco frecuentes. Durante el periodo de estudio se documentaron 37 casos, con una media de edad al diagnóstico de 59 años, de los cuales la mayoría se localizaron en el tracto gastroenteropancreático, que corresponden con las estadísticas nacionales, las cuales reportan que el 66% de estos tumores se localizan en ésta región.

La localización más frecuente fue en páncreas, mientras que en la cohorte del Instituto Mexicano del Seguro Social la localización más frecuente fue gástrica.

En lo que respecta al abordaje histopatológico, específicamente por inmunohistoquímica, se vio que la determinación de cromogranina, sinaptofisina y el índice Ki-67 fueron reportados de forma variable, probablemente porque los criterios inmunohistoquímicos en éste tipo de tumores fueron cambiando durante los años que fueron diagnosticados. La Sociedad Europea de Tumores Neuroendócrinos establece desde las guías del 2009 como crucial la determinación inmunohistoquímica de estas variables para el adecuado diagnóstico y clasificación de los tumores neuroendócrinos. En este mismo sentido, la detección de CD56 y enolasa específica neuronal, que se incluyeron como variables a detectar en este estudio, fueron realizadas en el menor porcentaje de los pacientes, lo que concuerda con la recomendación de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendócrinos en no realizar rutinariamente las detecciones de estas proteínas debido a su baja especificidad.

En este estudio se observó que los principales métodos de imagen para el abordaje diagnóstico fueron la TAC y el PET/CT con fluorodeoxiglucosa. Cada vez hay más evidencia de la utilidad del PET/CT con 68-Ga-DOTATOC como herramienta diagnóstica en estas neoplasias, debido a su alta sensibilidad y especificidad en comparación con el PET/CT con fluorodeoxiglucosa, aunque en los lineamientos internacionales esta modalidad de imagen aún no es

el estudio diagnóstico de elección. Por otro lado, la utilidad del OctreoScan ha sido menor debido a su pobre resolución espacial en comparación con otros métodos de imagen.

De acuerdo a las guías internacionales, el tratamiento de elección en los tumores neuroendócrinos es la cirugía, la cual se realizó en el 73% de los casos en este estudio. El tratamiento médico a base de análogos de somatostatina y everolimus o sunitib se emplea en los casos en donde la intención curativa de la cirugía no puede lograrse. Existe evidencia reciente del uso combinado de un análogo de somatostatina y everolimus con una mejor respuesta tumoral y aumento de la supervivencia media. Este tipo de terapia se ha estado implementando en el 8% (3 pacientes de 37) de los tumores neuroendócrinos en el Centro Médico ABC.

IMPACTO

Este estudio nos permite tener una mejor comprensión de los tumores neuroendócrinos y considerarlos dentro de las posibilidades diagnósticas cuando nos encontremos frente a un paciente con similares características clínicas de las que fueron descritas en éste estudio. Con la base de datos será posible la realización de otros estudios de correlación, como por ejemplo: el nivel de captación por PET/CT con FDG o DOTATOC y los marcadores de inmunohistoquímica como el Ki-67 en el momento del diagnóstico y posteriormente en la respuesta al tratamiento. Además se podría continuar con el seguimiento de variables como la supervivencia libre de enfermedad, recurrencia, mortalidad a largo plazo, así como valorar la respuesta a los tratamientos actuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40:1.
2. 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* 26:3063-3072, 2008.
3. Klöppel G. Oberndorfer and his successors: from carcinoid to neuroendocrine carcinoma. *Endocr Pathol* 2007; 18:141.
4. Williams Ed, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963; 1:238.
5. Soga J, Tazawa K. Pathologic analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases. *Cancer* 1971; 28:990.
6. Capella C, Heitz PU, Höfler H, et al. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995; 425:547.
7. Heymann MF, Joubert M, Nemeth J, et al. Prognostic and immunohistochemical validation of the capella classification of pancreatic neuroendocrine tumours: an analysis of 82 sporadic cases. *Histopathology* 2000; 36:421.
8. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*, 4th ed, Bosman TF, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2010. p.13.
9. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40:1.
10. Medrano R, Alvarado I, et. al. Tumor neuroendócrino gastroenteropanéatico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50 (3): 243-248.
11. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr e15186).
12. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993;2:851-856.
13. Anlauf M, Garbrecht N, Bauersfeld J, et al. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch* 2007;451 Suppl 1:S29-38.
14. Landerholm K, Falkmer S, Järhult J. Epidemiology of small bowel carcinoids in a defined population. *World J Surg* 2010;34:1500–1505.
15. Niederle M, Niederle B. Diagnosis and Treatment of gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Data on a Prospectively Collected, Retrospectively Analyzed Clinical Multicenter Investigation. *The Oncologist*. 2011; 16:602-613.
16. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al: NANETS Treatment Guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010;39: 735–752.
17. Lloyd RV: Practical markers used in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol* 2003;14:293–301.
18. Bussolati G, Volante M, Papotti M: Classic and recent special stains used in differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Pathol* 2001;12:379–387.
19. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54 Suppl 4:iv1.
20. Brown DC, Gatter KC. Ki67 protein: the immaculate deception? *Histopathology* 2002; 40:2.
21. Qadan M, Ma Y, Visser BC, et al. Reassessment of the current American Joint Committee on Cancer staging system for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 2014;218:188-195.

22. O'Toole D, Grossman A et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology* 2009;90:194–202.
23. Service FJ, Dale AJ, Elveback LR, Jiang NS: Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 1976;51:417–429.
24. Grant CS: Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:783–798.
25. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, Serrano J, Gibril F, Jensen RT: 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;85:331–364.
26. O'Connor DT, Deftos LJ: Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms. *N Engl J Med* 1986;314: 1145–1151.
27. Stark DD, Moss AA, Goldberg HI, Deveney CW: CT of pancreatic islet cell tumors. *Radiology* 1984;150:491–494.
28. Chiti A, Fanti S, Savelli G, Romeo A, Bellanova B, Rodari M, van Graafeiland BJ, Monetti N, Bombardieri E: Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1396–1403.
29. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, Do NK, Shyn PB: Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology* 2000;214:483–490.
30. Ardengh JC, de Paulo GA, Ferrari AP: EUS- guided FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery. *Gastrointest Endosc* 2004;60:378–384.
31. Annibale B, Azzoni C, Corleto VD, et al: Atrophic body gastritis patients with enterochromaffin-like cell dysplasia are at increased risk for the development of type I gastric carcinoid. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1449–1456.
32. Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F, et al: Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology* 2011.
33. Hartel M, Wente MN, Sido B, Friess H, Buchler MW: Carcinoid of the ampulla of Vater. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:676–681.
34. Yu F, Venzon DJ, Serrano J, Goebel SU, Doppman JL, Gibril F, Jensen RT: Prospective study of the clinical course, prognostic factors and survival in patients with longstanding Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol* 1999;17:615–630.
35. Acs G, McGrath CM, Gupta PK: Duodenal carcinoid tumor: report of a case diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy with immunocytochemical correlation. *Diagn Cytopathol* 2000;23:183–186.
36. Termanini B, Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Stewart CA, et al: Value of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management. *Gastroenterology* 1997;112:335–347.
37. Patel YC, Greenwood MT, Warszynska A, Panetta R, Srikant CB: All five cloned somatostatin receptors (hSSTR1–5) are functionally coupled to adenylyl cyclase. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;198:605–612.
38. Hoyer D, Epelbaum J, Feniuk W, et al: Somatostatin receptors; in Girdlestrom D (ed): *The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification*. London, IUPHAR Media, 2000, pp 354–364.
39. Sreedharan SP, Kodama KT, Peterson KE, Goetzl EJ: Distinct subsets of somatostatin receptors on cultured human lymphocytes. *J Biol Chem* 1989;264:949–953.

40. Reubi JC: Regulatory peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Q J Nucl Med* 1997;41:63–70.
41. Sundin A, Vullierme M, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological Examinations. *Neuroendocrinology* 2009;90:167–183.
42. Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, et al. 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.
43. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, 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.
44. Treglia G, Castaldi P, Rindi G, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Endocrine* 42(1), 80–87 (2012).
45. Putzer D, Gabriel M, Henninger B *et al.* Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor: ⁶⁸-Ga-DOTA-Tyr³-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy.
46. 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* 95(2), 157–176 (2012).
47. Kunz P. Carcinoid and Neuroendocrine Tumors: Building on Success. *J Clin Oncol* 33. 2015.
48. Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F, et al: Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology* 2011.
49. Norton JA, Jensen RT: Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2004;240:757–773.
50. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, et al: Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006;84:173–182.
51. Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP, et al: Surgical management of patients with insulinomas: result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol* 2011;103:169–174.
52. De Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, et al: Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006;84:183–188.
53. O’Toole D, Salazar R, Falconi M, et al: Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2006;84:189–195.
54. Öberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, De Herder W, Rindi G, et al: Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004;15:966–973.
55. Khan MS, El-Khouly F, Davies P, et al. Long-term results of treatment of malignant carcinoid syndrome with prolonged release Lanreotide (Somatuline Autogel). *Aliment Pharmacol Ther* 2011.
56. 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;27:4656-4663.
57. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224- 233.
58. Öberg K, Ferone D, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biotherapy. *Neuroendocrinology* 2009;90:209–213.

59. Jensen R, Cadiot G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology* 2012;95:98–119.
60. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011;378:2005-2012.
61. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-523.
62. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-513.
63. Paulson AS, Bergsland EK. Systemic therapy for advanced carcinoid tumors: where do we go from here? *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:785-793.
64. Eriksson B, Anibale B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Chemotherapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2009;90:214–219.
65. Bajetta E, Catena L, Procopio G, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59:637-642.
66. Pasiaka JL, McKinnon JG, Kinnear S, et al. Carcinoid syndrome symposium on treatment modalities for gastrointestinal carcinoid tumours: symposium summary. *Can J Surg* 2001;44:25-32.
67. Norheim I, et al: Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival. *Ann Surg* 1987;206:115–125.
68. Palaniswamy C, Frishman WH, Aronow WS. Carcinoid heart disease. *Cardiol Rev* 2012;20:167-176.
69. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, et al: 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.
70. Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, et al. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol* 1995;90:338-352.
71. Marignani M, Delle Fave G, Mecarocci S, et al: High prevalence of atrophic body gastritis in patients with unexplained microcytic and macrocytic anemia. A prospective screening study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:766–772.
72. Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F, et al: Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology* 2011.
73. Gibril F, Schumann M, Pace A, et al: Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger- Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1,009 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004;83: 43–83.
74. Norton JA, Melcher ML, Gibril F, et al: Gastric carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia-1 patients with Zollinger-Ellison syndrome can be symptomatic, demonstrate aggressive growth, and require surgical treatment. *Surgery* 2004;136:1267–1274.
75. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, et al: ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology* 1999;116:532–542.
76. Bordi C: Gastric carcinoids. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(suppl 2):S94–S97.
77. Fave G, Kwekkeboom D, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastroduodenal Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95:74–87.

78. Witzigmann H, Loracher C, Geissler F, Wagner T, Tannapfel A, Uhlmann D, Caca K, Hauss J, Hehl A: Neuroendocrine tumours of the duodenum: clinical aspects, pathomorphology and therapy. *Langenbecks Arch Surg* 2002;386:525–533.
79. Lasson A, Alwmark A, Nobin A, Sundler F: Endocrine tumors of the duodenum. Clinical characteristics and hormone content. *Ann Surg* 1983;197:393–398.
80. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, Venzon DJ, Jensen RT: Does the use of routine duodenotomy affect rate of cure, development of liver metastases or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? *Ann Surg* 2004;239:617–626.
81. Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT: Duodenal neuroendocrine tumors: classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:675–697.
82. Soga J, Yakuwa Y: Duodenal carcinoids: a statistical evaluation of 635 cases collected from the literature. *J Exp Clin Cancer Res* 1996;15:3–10.
83. Soga J: Endocrinocarcinomas (carcinoids and their variants) of the duodenum. An evaluation of 927 cases. *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22:349–363.
84. Heymann MF, Hamy A, Triau S, Miraille E, Toquet C, Chomarat H, Cohen C, Maitre F, Le Bodie MF: Endocrine tumors of the duodenum. A study of 55 cases relative to clinicopathological features and hormone content. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1367–1371.
85. Metz DC, Jensen RT: Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008;135:1469–1492.
86. Oberg K: Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol* 2010;37:594–618.
87. Yao JC, Eisner MP, Leary C, et al. Population-based study of islet cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3492-3500.
88. 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.
89. Choti MA, Bobiak S, Strosberg JR, et al. Prevalence of functional tumors in neuroendocrine carcinoma: An analysis from the NCCN NET database [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:4126.
90. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, et al: Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006;84:173–182.
91. Jensen RT, Fraker DL. Zollinger-Ellison syndrome. Advances in treatment of gastric hypersecretion and the gastrinoma. *JAMA* 1994;271:1429-1435.
92. Jensen RT: Zollinger-Ellison syndrome; in Doherty GM, Skogseid B (eds): *Surgical Endocrinology: Clinical Syndromes*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 291–344.
93. Ellison EC, Johnson JA: The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr Probl Surg* 2009;46:13–106.
94. 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):1807–1843.
95. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992;326:1721-1726.
96. 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;94:709-728.
97. Vanderveen K, Grant C: Insulinoma. *Cancer Treat Res* 2010;153:235–252.

98. Jonkers YM, Claessen SM, Perren A, et al: DNA copy number status is a powerful predictor of poor survival in endocrine pancreatic tumor patients. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14:769–779.
99. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al: NANETS Treatment Guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010;39: 735–752.
100. O'Toole D, Salazar R, Falconi M, et al: Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2006;84:189–195.
101. Ekeblad S: Islet cell tumours. *Adv Exp Med Biol* 2010;654:771–789.
102. Jensen RT: Natural history of digestive endocrine tumors; in Mignon M, Colombel JF (eds): *Recent Advances in Pathophysiology and Management of Inflammatory Bowel Diseases and Digestive Endocrine Tumors*. Paris, Libbey Eurotext, 1999, pp 192–219.
103. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (Eds), JB Lippincott, Philadelphia 2011. p.2033.
104. Spigel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol* 2009; 36:52.
105. Polish A, Vergo MT, Agulnik M. Management of neuroendocrine tumors of unknown origin. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:1397-1402.
106. Catena L, Bichisao E, Milione M, et al. Neuroendocrine tumors of unknown primary site: gold dust or misdiagnosed neoplasms? *Tumori* 2011; 97:564.
107. Strosberg JR, Shibata D, Kvols LK. Intermittent bowel obstruction due to a retained wireless capsule endoscope in a patient with a small bowel carcinoid tumour. *Can J Gastroenterol* 2007; 21:113.
108. Heverhagen AE, Geis C, Fendrich V, et al. Embryonic transcription factors CDX2 and Oct4 are overexpressed in neuroendocrine tumors of the ileum: a pilot study. *Eur Surg Res* 2013; 51:14.
109. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113:2655.
110. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001; 119:1647.
111. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97:934.
112. Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, Olsen JH. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer* 2002; 37:127.
113. Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E, et al. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol* 2000; 31:1255.
114. Travis WB.. The concept of pulmonary neuroendocrine tumors. In: *Pathology and genetics of tumours of lung, pleura, thymus, and heart*, Travis WB, Brambilla E, Muller-Hermeli, et al. (Eds), IARC Press, Lyon 2004. p.19.
115. Ruge M, Fassan M, Clemente R, et al. Bronchopulmonary carcinoid: phenotype and long-term outcome in a single-institution series of Italian patients. *Clin Cancer Res* 2008; 14:149.
116. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, et al. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113:5.
117. Saqi A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am J Clin Pathol* 2005; 123:394.
118. Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, Olsen JH. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer* 2002; 37:127.

119. Fischer S, Kruger M, McRae K, et al. Giant bronchial carcinoid tumors: a multidisciplinary approach. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:386.
120. Karmy-Jones R, Vallières E. Carcinoid crisis after biopsy of a bronchial carcinoid. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:1403.
121. Limper AH, Carpenter PC, Scheithauer B, Staats BA. The Cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1992; 117:209.
122. Filosso PL, Donati G, Rena O, Oliaro A. Acromegaly as manifestation of a bronchial carcinoid tumour. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2003; 11:189.
123. Nessi R, Basso Ricci P, Basso Ricci S, et al. Bronchial carcinoid tumors: radiologic observations in 49 cases. *J Thorac Imaging* 1991; 6:47.
124. Divisi D, Crisci R. Carcinoid tumors of the lung and multimodal therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53:168.
125. Zwiebel BR, Austin JH, Grimes MM. Bronchial carcinoid tumors: assessment with CT of location and intratumoral calcification in 31 patients. *Radiology* 1991; 179:483.
126. Granberg D, Sundin A, Janson ET, et al. Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:793.
127. Righi L, Volante M, Tavaglione V, et al. Somatostatin receptor tissue distribution in lung neuroendocrine tumours: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 218 'clinically aggressive' cases. *Ann Oncol* 2010; 21:548.
128. Moore W, Freiberg E, Bishawi M, et al. FDG-PET imaging in patients with pulmonary carcinoid tumor. *Clin Nucl Med* 2013; 38:501.
129. Daniels CE, Lowe VJ, Aubry MC, et al. The utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of carcinoid tumors presenting as pulmonary nodules. *Chest* 2007; 131:255.
130. Orlefors H, Sundin A, Garske U, et al. Whole-body (11)C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3392.
131. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.253.
132. Mackley HB, Videtic GM. Primary carcinoid tumors of the lung: a role for radiotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20:1537.
133. Chakravarthy A, Abrams RA. Radiation therapy in the management of patients with malignant carcinoid tumors. *Cancer* 1995; 75:1386.
134. De Dosso S, Bajetta E, Procopio G, et al. Pulmonary carcinoid tumours: indolent but not benign. *Oncology* 2007; 73:162.
135. Masi G, Fornaro L, Cupini S, et al. Refractory neuroendocrine tumor-response to liposomal doxorubicin and capecitabine. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6:670.
136. Filosso PL, Oliaro A, Ruffini E, et al. Outcome and prognostic factors in bronchial carcinoids: a single-center experience. *J Thorac Oncol* 2013; 8:1282.
137. Lou F, Sarkaria I, Pietanza C, et al. Recurrence of pulmonary carcinoid tumors after resection: implications for postoperative surveillance. *Ann Thorac Surg* 2013; 96:1156.

ANEXOS

Tabla 1. Criterios de la AJCC para el grado histológico

GRADO	CUENTA MITÓTICA (10 HPF)	INDICE Ki-67 (%)
G1	< 2	≤ 2
G2	2-20	3-20
G3	> 20	> 20

Tabla 2. Nomenclatura y clasificación de la OMS

DIFERENCIACIÓN	GRADO	CUENTA MITÓTICA	INDICE Ki-67 (%)	OMS
Bien diferenciado	Bajo grado (G1)	< 2/10 HPF	< 3	Neuroendócrino Grado 1
	Grado intermedio (G2)	2-20/10 HPF	3-20	Neuroendócrino Grado 2
Pobrementemente diferenciado	Alto grado (G3)	> 20/10 HPF	> 20	Carcinoma neuroendócrino Grado 3, células pequeñas
				Carcinoma neuroendócrino Grado 3, células grandes

Tabla 3. Tumores neuroendócrinos funcionales raros

NOMBRE	PEPTIDO SECRETADO	INCIDENCIA	LOCALIZACIÓN	MALIGNOS %	SIGNOS/ SÍNTOMAS
VIPoma	péptido intestinal vasoactivo	0.05-0.2	Páncreas (>99%)	40-70	diarrea, hipokalemia, deshidratación
Glucagonoma	glucagón	0.01-0.1	Páncreas (100%)	50-80	exantema, intolerancia a la glucosa, pérdida de peso
Somatostatinoma	somatostatina	raro	Páncreas (55%), duodeno/ yeyuno (44%)	>70	Diabetes Mellitus, coledocistitis, diarrea
GHRoma	hormona liberadora de hormona de crecimiento	desconocido	Páncreas (30%), pulmón (54%), yeyuno (7%), otros (13%)	>60	acromegalia (100%)
ACTHoma	ACTH	raro	páncreas (4-16%), pulmón	>95	síndrome de Cushing (100%)
PTHrp-oma	PTHrp	raro	páncreas	84	síntomas de hipercalcemia
Productor de calcitonina	calcitonina	raro	páncreas	>80	diarrea
Productor de renina	renina	raro	páncreas	desconocido	hipertensión
Productor de hormona luteinizante	LH	raro	páncreas	desconocido	anovulación, virilización, disminución líbido
Productor de eritropoyetina	eritropoyetina	raro	páncreas	100	policitemia
Productor de IGF-II	factor de crecimiento similar a la insulina II	raro	páncreas	desconocido	hipoglucemia

Tabla 4. TNM de tumores neuroendócrinos de apéndice

T (tumor)			
TX		tumor primario no puede ser evaluado	
T0		sin evidencia de tumor primario	
T1		tumor de 2 cm o menos	
T1a		tumor de 1 cm o menos	
T1b		tumor > 1 cm pero no más de 2 cm	
T2		tumor de > 2 cm pero no más de 4 cm o con extensión hacia el ciego	
T3		tumor de > 4 cm o con extensión a ileon	
T4		tumor invade otros órganos o estructuras adyacentes	
N (ganglios linfáticos)			
NX		los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados	
N0		sin metástasis a glanglios	
N1		con metástasis a ganglios regionales	
M (metástasis)			
M0		sin metástasis a distancia	
M1		metástasis a distancia	
ESTADIO I	T1	N0	M0
ESTADIO II	T2, T3	N0	M0
ESTADIO III	T4	N0	M0
	cualquier T	N1	M0
ESTADIO IV	cualquier T	cualquier N	M1

Tabla 5. TNM de tumores de páncreas

T (tumor)	
TX	tumor primario no puede ser evaluado
T0	no evidencia de tumor primario
Tis	carcinoma in situ
T1	tumor limitado al páncreas, no mayor de 2 cm
T2	tumor limitado al páncreas mayor a 2 cm
T3	tumor que se extiende fuera del páncreas pero sin involucro del tronco celiaco o de la arteria mesentérica superior
T4	tumor que invade el tronco celiaco o la arteria mesentérica superior
N (ganglios linfáticos)	
NX	los ganglios regionales no pueden ser evaluados
N0	sin metástasis a ganglios
N1	metástasis a ganglios
M (metástasis)	
M0	sin metástasis
M1	con presencia de metástasis

ESTADIO 0	Tis	N0	M0
ESTADIO IA	T1	N0	M0
ESTADIO IB	T2	N0	M0
ESTADIO IIA	T3	N0	M0
ESTADIO IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
ESTADIO III	T4	cualquier N	M0
ESTADIO IV	cualquier T	cualquier N	M1

Tabla 6. TNM de tumores gástricos

T (tumor)			
TX		tumor primario no puede ser evaluado	
T0		sin evidencia de tumor primario	
Tis		carcinoma in situ/displasia (tumor < 0.5 mm), confinado a la mucosa	
T1		tumor invade la lámina propia o submucosa y < 1 cm en tamaño	
T2		tumor invade la muscularis propia o más de 1 cm de tamaño	
T3		tumor invade la subserosa	
T4		tumor invade el peritoneo visceral (serosa) u otros órganos o estructuras	
N (ganglios linfáticos)			
NX		los ganglios linfáticos no pueden ser evaluados	
N0		sin metástasis a ganglios	
N1		con metástasis a ganglios	
M (metástasis)			
M0		sin metástasis	
M1		con metástasis	
ESTADIO 0	Tis	N0	M0
ESTADIO I	T1	N0	M0
ESTADIO IIA	T2	N0	M0
ESTADIO IIB	T3	N0	M0
ESTADIO IIIA	T4	N0	M0
ESTADIO IIIB	cualquier T	N1	M0
ESTADIO IV	cualquier T	cualquier N	M1

Tabla 7. TNM de tumores neuroendócrinos de intestino delgado y ámpula de Vater

T (tumor)			
TX		tumor primario no puede ser evaluado	
T0		sin evidencia de tumor primario	
T1		tumor invade la lámina propia o submucosa y un tamaño de 1 cm o menor (tumores intestino delgado); tumor de 1 cm o menos (tumores ampulares)	
T2		tumor invade la muscularis propia o tamaño > 1 cm (tumores de intestino delgado); tumor > 1 cm (tumores ampulares)	
T3		tumor invade la muscularis propia hacia la subserosa sin penetración de la subserosa (tumores de intestino delgado); o invade páncreas o retroperitoneo (tumores ampulares y de duodeno); o invade tejidos que no poseen peritoneo	
T4		tumor invade la serosa u otros órganos	
N (ganglios linfáticos)			
NX		los ganglios linfáticos no pueden ser valorados	
N0		sin metástasis a ganglios linfáticos	
N1		metástasis a ganglios linfáticos	
M (metástasis)			
M0		sin metástasis	
M1		con metástasis	
ESTADIO I	T1	N0	M0
ESTADIO IIA	T2	N0	M0
ESTADIO IIB	T3	N0	M0
ESTADIO IIIA	T4	N0	M0
ESTADIO IIIB	cualquier T	N1	M0
ESTADIO IV	cualquier T	cualquier N	M1

Tabla 8. TNM de tumores de colon y recto

T (tumor)			
TX		tumor primario no puede ser evaluado	
T0		sin evidencia de tumor primario	
T1		tumor invade la lámina propia o submucosa y tamaño de 2 cm o menor	
T1a		tumor menor a 1 cm	
T1b		tumor de 1-2 cm	
T2		tumor invade la muscularis propia o tamaño > 2 cm con invasión a la lámina propia o submucosa	
T3		tumor invade la muscularis propia hacia la subserosa o hacia tejidos que no poseen peritoneo	
T4		tumor invade peritoneo y otros órganos	
N (ganglios linfáticos)			
NX		ganglios linfáticos no pueden ser valorados	
N0		sin metástasis a ganglios linfáticos	
N1		con metástasis a ganglios linfáticos	
M (metástasis)			
M0		sin metástasis	
M1		con metástasis	
ESTADIO 0	Tis	N0	M0
ESTADIO I	T1	N0	M0
ESTADIO IIA	T2	N0	M0
ESTADIO IIB	T3	N0	M0
ESTADIO IIIA	T4	N0	M0
ESTADIO IIIB	cualquier T	N1	M0
ESTADIO IV	cualquier T	cualquier N	M1

Tabla 9. TNM para cáncer de pulmón

T (tumor)			
T1	tumor \leq 3 cm, rodeado de pulmón o pleura visceral, sin invasión más proximal que el bronquio lobar		
T1a	tumor \leq 2 cm		
T1b	tumor $>$ 2 cm pero \leq 3 cm		
T2	tumor $>$ 3 cm pero \leq 7 cm o tumor con cualquiera de las siguientes características: invade el bronquio principal \geq 2 cm distal a la carina; invade la pleura visceral; asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar pero no involucra el pulmón entero		
T2a	tumor $>$ 3 cm pero \leq 5 cm		
T2b	tumor $>$ 5 cm pero \leq 7 cm		
T3	tumor $>$ 7 cm o cualquiera de las siguientes: invade cualquiera de los siguientes: pared torácica, diafragma, nervio frénico, pleura mediastinal, pericardio parietal, bronquio principal $<$ 2 cm de la carina; atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero; nódulos tumorales en el mismo lóbulo		
T4	tumor de cualquier tamaño que invade el mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpos vertebrales, carina, o nódulos tumorales en diferente lóbulo ipsilateral		
N (ganglios linfáticos)			
N0	sin evidencia de metástasis a ganglios		
N1	metástasis ipsilaterales peribronquiales y/o ipsilaterales hiliares e intrapulmonares, incluyendo el involucro por extensión directa		
N2	metástasis ipsilaterales mediastinales y/o subcarinales		
N3	metástasis contralaterales mediastinales e hiliares, ipsilaterales o contralaterales de escaleno, metástasis supraclaviculares		
M (metástasis)			
M0	sin metástasis a distancia		
M1	con metástasis		
M1a	nódulos tumorales en lóbulo contralateral; nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico malignos		
M1b	metástasis en órganos extratorácicos		
ESTADIO IA	T1a, T1b	N0	M0
ESTADIO IB	T2a	N0	M0
ESTADIO IIA	T1a, T1b, T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
ESTADIO IIB	T2b	N1	M0

	T3	N0	M0
ESTADIO IIIA	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
ESTADIO IIIB	T4	N2	M0
	cualquier T	N3	M0
ESTADIO IV	cualquier T	cualquier N	M1a o M1b

Tabla 10. Causas de aumento de Cromogranina A

tumores neuroendócrinos	insuficiencia cardiaca
Hiperparatiroidismo	arteritis de células gigantes
Hipertiroidismo	inhibidores de bomba de protones
Feocromocitoma	antagonistas de los receptores H2
tumores de hipófisis	fumadores
carcinoma medular de tiroides	bronquitis crónica
gastritis crónica atrófica	artritis reumatoide
hepatitis crónica	síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
cáncer de colon	insuficiencia renal
carcinoma hepatocelular	cáncer de mama
enfermedad inflamatoria intestinal	cáncer de ovario
síndrome de intestino irritable	cáncer de próstata
Cirrosis	cáncer de células pequeñas de pulmón
adenocarcinoma de páncreas	neuroblastoma
Pancreatitis	
síndromes coronarios agudos	
hipertensión arterial	

Tabla 11. Productos de tumores neuroendócrinos

Serotonina	sustancia P
5-hidroxitriptofano	neuroquinina A
Norepinefrina	neuroquinina B
Dopamina	corticotropina (ACTH)
histamina	gastrina
kalikreína	hormona de crecimiento
polipéptido pancreático	péptido YY
bradiquinina	glucagon
motilina	beta-endorfina
somatostatina	neurotensina
péptido intestinal vasoactivo	cromogranina A
neuropéptido K	prostaglandinas

Tabla 12. Hoja de recolección

MEDICO:

EXPEDIENTE:

AÑO DIAGNÓSTICO:

EDAD	
<20	
20-45	
46-64	
>65	

SEXO	
hombre	
mujer	

PROCEDENCIA	
D.F	
Edo. Mex.	
Querétaro	
Puebla	
Otros	

TIPO TUMOR	
carcinóide	
gastrinoma	
insulinoma	
VIPoma	
glucagonoma	
no reportado	

TAMAÑO (cm)	
≤ 2	
> 2 y ≤ 4	
> 4	
no reportado	

GRADO HISTOLOGICO	
1	
2	
no reportado	

LOCALIZACIÓN	
estómago	
esófago	
duodeno	
páncreas	
intestino delgado	
ileocecal	
apéndice	
colon	
recto	
pulmón	
1° desconocido	
no reportado	

DIFERENCIACIÓN	
bien diferenciado	
moderadamente diferenciado	
no reportado	

ETAPA	
local	
localmente avanzado	
metastásico	
no reportado	

METÁSTASIS	
ganglios	
hígado	
peritoneo	
pulmón	
hueso	
otros	
no reportado	

MATERIAL DE BIOPSIA	
de tumor 1°	
de metástasis	
no reportado	

Tabla 13. Hoja de recolección

CUADRO CLÍNICO		SANGRE		IMAGEN	
con carcinoide		cromogranina A elevada		endoscopia	
sin carcinoide		cromogranina A normal		USG endoscópico	
dolor abdominal		no realizada		TAC	
diarrea		no reportada		IRM	
rubor		serotonina elevada		OctreoScan	
hemorragia		serotonina normal		PET/CT DOTATOC	
pérdida de peso		no realizada		no reportado	
obstrucción intestinal		no elevada			
dispepsia		gastrina elevada			
hipoglucemia		gastrina normal			
ictericia		no realizada			
otros		no reportada			
no reportado		VIP elevado			
		VIP normal			
		no realizado			
		no reportado			
		glucagon elevado			
		glucagon normal			
		no realizado			
		no reportado			
		marcadores no realizados			
		marcadores no reportados			

LÍNEA TRATAMIENTO	AÑOS
1°	
2°	
3°	
4°	
no reportado	

DIAGNÓSTICO	
incidental	
dirigido	
no reportado	

Ki-67 (%)	
≤ 2	
3-20	
> 20	

Tabla 14. Hoja de recolección

INMUNOHISTOQUÍMICA	
sinaptofisina positiva	
sinaptofisina negativa	
no realizada	
no reportada	
cromogranina A positiva	
cromogranina A negativa	
no realizada	
no reportada	
enosala positiva	
enosala negativa	
no realizada	
no reportada	
CD56 positivo	
CD56 negativo	
no realizado	
no reportado	
TTF1 positivo	
TTF1 negativo	
no realizado	
no reportado	

TRATAMIENTO	
laparotomía	
laparoscopia	
endoscopia	
radioterapia	
interferon	
octreótide	
quimioterapia	
sunitinib	
everolimus	
otro	
no reportado	

NEOPLASIAS ADICIONALES AL DIAGNÓSTICO	
previa	
sincrónica	
posterior	
resecable	
no resecable	
no reportado	

TIPO NEOPLASIA	
adenocarcinoma	
epidermoide	
no reportado	

SUPERVIVENCIA	
vive	
no vive	
no reportado	

Tabla 15.

Características de los pacientes (n=37) *

Características sociodemográficas	
Edad, media (DE)	59 (14.9)
Varones	14 (37)
Mujeres	23 (62)
Ciudad de origen	
Distrito Federal	29 (78)
Puebla	2 (5.4)
Veracruz	2 (2.7)
Estado México	1 (2.7)
Guanajuato	1 (2.7)
Saltillo	1 (2.7)
Nicaragua	1 (2.7)
Tipo histológico	
neuroendocrino no especificado	26 (70.3)
Carcinoide	7 (18.9)
VIPoma	2 (5.4)
Glucagonoma	1 (2.7)
Insulinoma	1 (2.7)
Sitio anatómico	
Páncreas	11 (29.7)
Pulmón	7 (18.9)
Estomago	4 (10.8)
Intestino delgado	4 (10.8)
Primario desconocido	4 (10.8)
Apéndice	3 (8.1)
Ileocecal	2 (5.4)
Duodeno	1 (2.7)
Recto	1 (2.7)
Sitio metástasis (n=11)	
Pulmón	1 (9.10)
Hígado	10 (90.90)
Ganglios	9 (81.80)
Peritoneo y tubo digestivo	3 (27.30)
hueso	3 (27.30)
Síntoma/síndrome clínico	

Dolor abdominal	18 (50.0)
Pérdida de peso	10 (27.8)
Diarrea	5 (13.9)
Oclusión intestinal	5 (13.9)
Asintomático	4 (11.1)
Sangrado de tubo digestivo	4 (11.1)
Síntomas respiratorios	4 (11.1)
Alteraciones metabólicas	3 (8.3)
Mortalidad global durante el seguimiento	3 (8.3)
Marcador	
Cromogranina ng/ml, mediana (RIQ)	102 (17 – 260)
Cromogranina, positividad, n (%)	17/21 (81)
Serotonina ng/ml, mediana (RIQ)	317 (81-1162)
Gastrina ng/dl, mediana (RIQ)	111 (46-645)
VIP pg/ml, mediana (RIQ)	35 (23 – 56)
Insulina mcU/ml, mediana (RIQ)	11 (5.7 – 16)
Polipéptido pancreático pg/ml, mediana (RIQ)	83
5HIAA en orina mg/24h, mediana (RIQ)	4.35 (0.75 – 6.35)
Inmunohistoquímica	
KI 67, mediana (RIQ), porcentaje de expresión (n=27)	1 (1 - 2)
Sinaptofisina, positividad (n=15)	15 (100)
Cromogranina, positividad (n=27)	27 (100)
CD56, positividad (n=3)	3 (100)
TTF1, positividad (n=4)	3 (75)
Sinaptofisina, positividad (n=15)	15 (100)
Enolasa,	-
Tratamiento	
Octreótide	11 (29.7)
Everolimus	4 (10)
Otros esquemas de quimioterapia	2 (5.4)
Cirugía, cualquiera	27 (73)
Laparoscopia	5 (13.5)
Toracoscopia	4 (10.8)
Radiofrecuencia	2 (5.4)
Resección endoscópica	3 (8.1)
Seguimiento únicamente como observación	15 (40.5)

* Los datos se presentan como n y porcentaje a menos que se especifique lo contrario.

Gráfica 1. Número de casos por año.

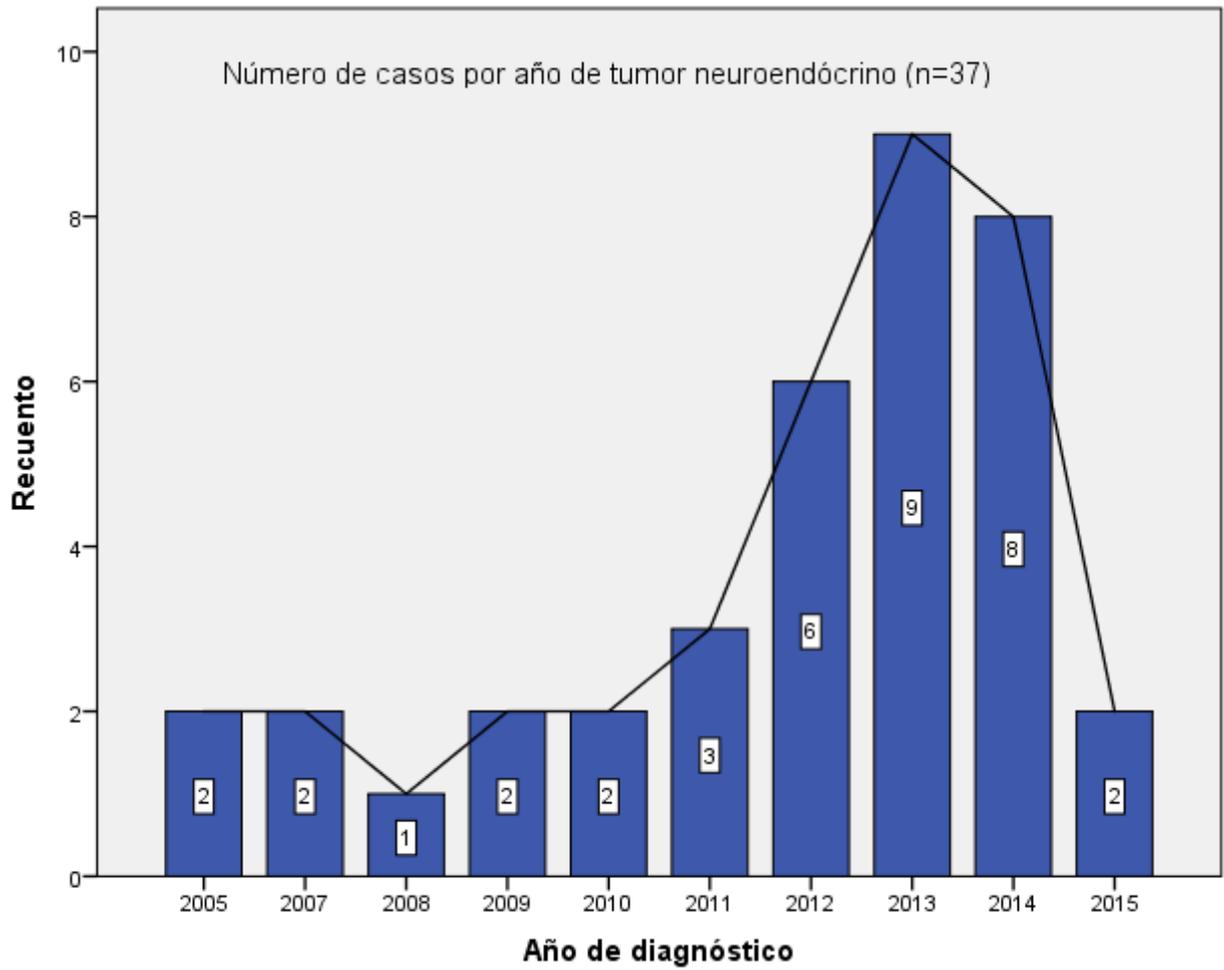


Imagen 1. Algoritmo de tratamiento para tumores neuroendócrinos intestinales

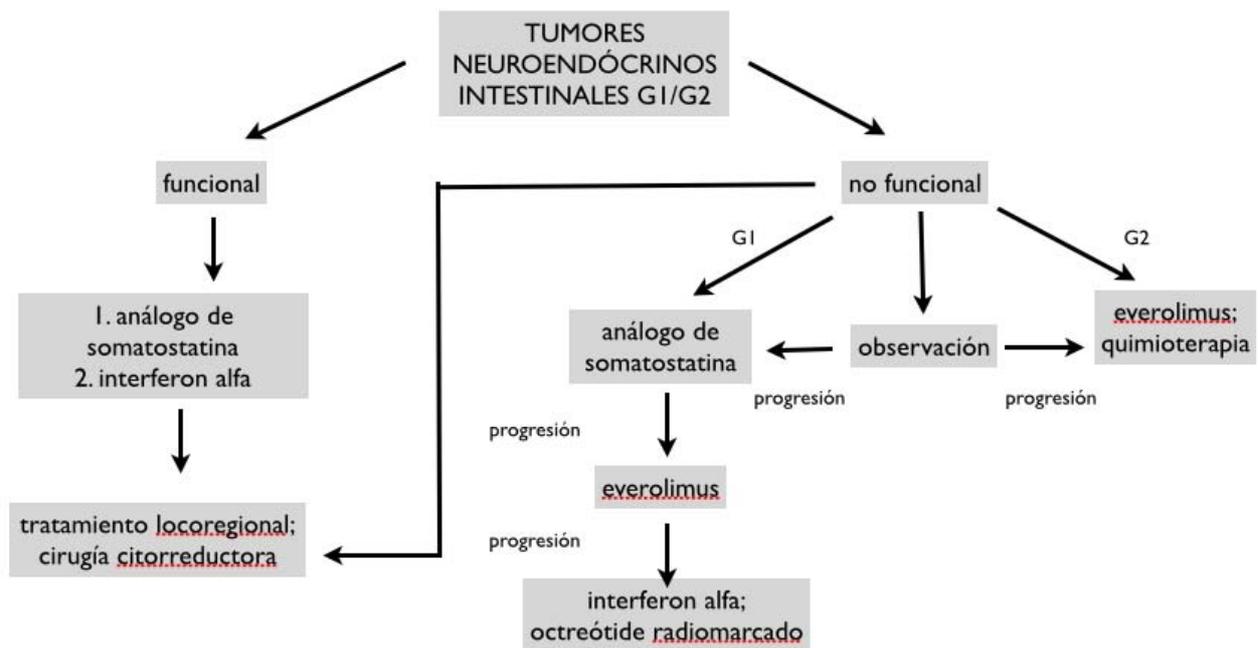


Imagen 2. Algoritmo de tratamiento para tumores neuroendócrinos pancreáticos

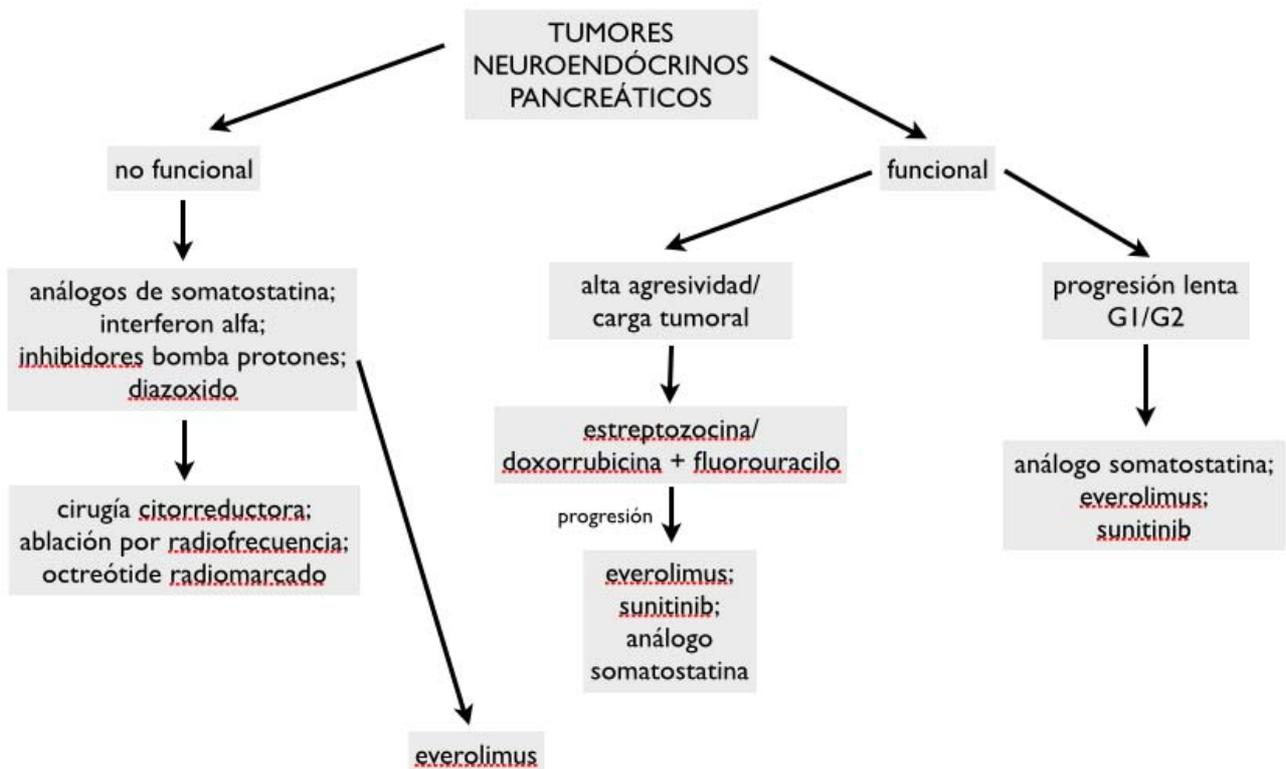


Imagen 3. Algoritmo de tratamiento para tumores neuroendócrinos de primario desconocido

