

## **Relato Oficial 86.º Congreso Argentino de Cirugía 2015**

### **TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS**

#### **Luis E. Sarotto (h), MAAC, FACS**

Doctor en Medicina

Profesor Adj. de Cirugía UBA

Jefe de División Cirugía Gastroenterológica, Hospital de Clínicas, UBA

Director de la Carrera de Cirugía Digestiva, UBA

#### **Colaboradores**

**Lisandro Alle**

**Luis E. Caro**

**Fernando D. Dip**

**Boris Elsner**

**A. Ariel Ferraro**

**Alejandro D. Moreira Grecco**

**Rodrigo Sánchez**

**Francisco J. Suárez Anzorena**

**Hernán Todeschini**

# ÍNDICE

1. Generalidades, epidemiología y clínica.....	150
Generalidades.....	150
El sistema neuroendocrino difuso.....	150
Tumores neuroendocrinos.....	150
Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.....	150
Epidemiología.....	151
Frecuencia.....	151
Edad, sexo y raza.....	152
Localización.....	152
Formas familiares hereditarias.....	152
Clínica.....	154
Tumores funcionantes.....	154
Tumores no funcionantes.....	155
Clínica según localización del tumor primario.....	155
2. Diagnóstico, clasificación y estadificación.....	156
Diagnóstico.....	156
Diagnóstico bioquímico.....	156
Marcadores tumorales generales.....	156
Marcadores específicos.....	157
Diagnóstico por imágenes.....	157
Ecografía transabdominal.....	158
Endoscopia.....	158
Ecoendoscopia.....	158
Tomografía computarizada.....	158
Resonancia magnética.....	159
Medicina nuclear.....	160
Ecografía intraoperatoria.....	161
Diagnóstico histológico.....	161
Morfología.....	161
Marcadores en muestras histológicas.....	162
Arteriografía.....	162
Estudios genéricos.....	163
Racionalidad diagnóstica.....	163
Clasificaciones.....	163
Grado de diferenciación y grado de malignidad.....	164
Conteo de mitosis.....	164
Ki67.....	164
Clasificación de la OMS.....	164
Estadificación.....	165
Estadificación y racionalidad de la terapéutica quirúrgica.....	167
3. Pronóstico, tratamiento y seguimiento.....	167
Pronóstico.....	168
Clasificación y pronóstico.....	168
Localización del tumor y pronóstico.....	168
Esófago.....	168
Estómago.....	168
Duodeno.....	169
Yeyuno-íleon.....	169
Apéndice.....	170
Colon y recto.....	170
Páncreas.....	170
Tratamiento.....	170
Cirugía.....	170
Bioterapia.....	170
Análogos de somatostatina radiomarcados.....	172
Quimioterapia.....	172

Seguimiento.....	172
Racionalidad terapéutica y seguimiento.....	172
4. Insulinoma.....	173
Epidemiología.....	174
Anatomía patológica.....	174
Insulina.....	174
Clínica.....	174
Diagnóstico.....	175
Diagnóstico de hipoglucemia.....	175
Diagnóstico de hiperinsulismo endógeno.....	175
Marcadores séricos.....	176
Diagnóstico por imágenes.....	177
Arteriografía.....	178
Racionalidad diagnóstica.....	178
Tratamiento.....	178
Cirugía.....	178
Tratamiento de las hipoglucemias.....	179
Tratamiento antitumoral.....	179
Racionalidad terapéutica.....	179
Seguimiento.....	179
Pronóstico.....	180
5. Gastrinoma.....	181
Epidemiología.....	181
Origen.....	181
Localización.....	181
Anatomía patológica.....	181
Gastrina.....	181
Clínica.....	182
Diagnóstico.....	182
Diagnóstico bioquímico.....	183
Diagnóstico de hipergastrinemia.....	183
Prueba de provocación.....	183
Diagnóstico de hipersecreción ácida.....	183
Marcadores séricos.....	185
Diagnóstico por imágenes.....	185
Métodos intraoperatorios.....	186
Arteriografía.....	186
Tratamiento.....	186
Cirugía.....	186
Tratamiento de la hipersecreción ácida.....	186
Tratamiento antitumoral.....	187
Racionalidad terapéutica.....	187
Seguimiento.....	187
Pronóstico.....	187
6. Carcinoide y otros tumores funcionantes.....	188
Carcinoide.....	188
Introducción.....	188
Péptidos.....	188
Serotonina.....	189
Histamina.....	189
Clínica.....	189
Anatomía patológica.....	191
Diagnóstico bioquímico.....	191
Diagnóstico por imágenes.....	192
Tratamiento.....	192
Prevención de la crisis carcinoide.....	192
Glucagonoma.....	192
Introducción.....	192
Epidemiología.....	192
Glucagón.....	192
Clínica.....	193
Anatomía patológica.....	194

Diagnóstico bioquímico .....	194
Diagnóstico por imágenes .....	194
Tratamiento .....	194
Pronóstico.....	195
Vipoma .....	195
Introducción .....	195
Anatomía patológica.....	195
Epidemiología .....	195
Péptido inhibidor vasoactivo o VIP .....	195
Clínica .....	195
Diagnóstico bioquímico .....	195
Diagnóstico por imágenes .....	195
Tratamiento .....	195
Somatostatinoma.....	196
Epidemiología.....	196
Localización .....	196
Somatostatina.....	196
Clínica .....	196
Diagnóstico bioquímico .....	196
Tratamiento .....	196
7. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos no funcionantes.....	197
Introducción .....	197
Tumores no funcionantes del tubo digestivo.....	197
Recto .....	197
Colon .....	197
Apéndice cecal.....	199
Yeyuno e íleon .....	199
Duodeno.....	199
Estómago .....	199
Esófago .....	201
Tumores no funcionantes del páncreas.....	201
Epidemiología.....	201
Clínica .....	201
Diagnóstico.....	201
Diagnóstico histológico.....	201
Marcadores bioquímicos .....	202
Diagnóstico por imágenes .....	202
Racionalidad diagnóstica .....	202
Tratamiento .....	202
Cirugía .....	202
Tratamiento médico de la enfermedad avanzada.....	203
Tratamiento con radiopéptidos (PRRT).....	204
Pronóstico.....	204
Seguimiento.....	204
8. Metástasis hepáticas.....	205
Epidemiología.....	205
Evaluación.....	205
Tratamiento .....	206
Cirugía .....	206
Terapias de ablación .....	206
Embolización selectiva hepática .....	207
Péptidos análogos de la somatostatina marcados con radionúclidos.....	207
Trasplante hepático .....	207
Tratamiento médico .....	208
Racionalidad del tratamiento de la metástasis.....	209
Seguimiento.....	209
9. Experiencia en tumores neuroendocrinos en un hospital universitario de Buenos Aires .....	210
Introducción .....	210
Metodología .....	210
Casuística.....	210
Comentarios y recomendaciones.....	213
Referencias bibliográficas .....	215

## PREFACIO

Mi agradecimiento a la Asociación Argentina de Cirugía por el honor que me ha conferido al designarme relator oficial del 86.º Congreso Argentino de Cirugía.

La simple lectura del nombre de mis predecesores implica un compromiso irrenunciable a la excelencia, un desafío apasionante. Tengo fresco el recuerdo de cuando, siendo residente, asistí por primera vez a un Relato oficial allá por 1991. Fue en el teatro San Martín donde mi maestro, Pedro Ferraina, desarrolló el tema "Cirugía ambulatoria". En ese momento sentí una gran emoción y la profunda inquietud de si algún día podría alcanzar semejante honor. Espero estar a la altura de quienes depositaron su confianza en mí.

No es la primera vez que un Relato oficial se dedica a los tumores neuroendocrinos del aparato digestivo. En la anterior oportunidad fue otorgado al Dr. Enrique Sívori, quien desarrolló el tema en forma clara y completa. ¿Por qué hacer una revisión de este tema? Pasaron 30 años y la aparición de nuevos conocimientos tan radicales que modificaron las bases para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad lo justifica.

El primer desafío frente a un Relato es poder obtener un producto original que permita captar el interés del lector. El tema "Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos" puede resultar inabarcable, razón por la cual la primera tarea fue definir sus límites. En esta oportunidad, pareció oportuno centrarme en el desafío que conllevan el diagnóstico, la clasificación y el adecuado tratamiento, analizando el pronóstico de cada uno de estos tumores.

El propósito fue lograr un texto que pueda llegar a la mayoría de los cirujanos generales que estén interesados en los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos y estimular a los que no, con el objetivo de llevarles una forma práctica para la sospecha y algoritmos para el diagnóstico o tratamiento de estas patologías.

Se realizó un diagnóstico de situación en centros nacionales para priorizar los contenidos. Un especial agradecimiento al Dr. Juan Manuel O'Connor, quien ayudó a recolectar experiencias locales que permitieron definir el temario de este Relato.

Finalmente se analizó, en forma retrospectiva, la experiencia institucional del Hospital de Clínicas José de San Martín en la atención de pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.

Quiero aprovechar esta oportunidad para agradecer a todos los que me han enseñado y también a todos de quienes algo aprendí.

Al Hospital de Clínicas, mi hogar de enseñanza y aprendizaje desde mis comienzos como cirujano. Soy el producto de esta institución y de su gente. Sin duda, esto ha permitido que mi actividad se pueda desarrollar en plenitud y de manera exclusiva en la cirugía digestiva.

No podría dejar de mencionar a quienes han ejercido su influencia en mi vida médica y personal: ellos son los Dres. Vicente Gutiérrez Maxwell, Pablo Curutchet, Hugo Esteva, Aldo Bracco y todos aquellos con los que compartimos tantas horas de hospital que dejaron fuertes improntas en mi persona.

Un apartado especial para aquel que guió mis pasos y me señaló el rumbo que debía seguir mi carrera, siempre brillante académicamente pero también humano. Gracias, Pedro Ferraina, es mucho lo que nos has dado a todos nosotros.

Un especial reconocimiento por la ayuda brindada en este Relato a los Dres. Hernan Todeschini, Lisandro Alle, Fernando Dip, Roberto Danton, Alejandro Moreira, Francisco Suárez Anzorena y Aníbal Ariel Ferraro, compañeros y amigos de largas horas de hospital.

Quiero agradecer a la Dra. Silvia Ferrandini, jefa de Oncología de nuestro centro y al Dr. Luis Ernesto Caro, siempre dispuestos a brindar toda su experiencia. Al Hospital Italiano, por sus aportes en el tema trasplante hepático. A Marina Khoury por su ayuda en la revisión del manuscrito.

En lo personal, mi profundo agradecimiento a mi padre, quien fue mi primer maestro en la medicina y en la vida; a mi madre y su sonrisa permanente; a mis hermanos con quienes comparto la pasión por la medicina y la familia; a mi esposa Carolina por la alegría de tenerla cerca y acompañarme mientras vemos crecer a nuestras esperanzas: Delfina, Clarita y Luis Bautista.

## I. GENERALIDADES, EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA

### PUNTOS DESTACADOS

Los tumores neuroendocrinos se originan en células con capacidad de elaborar y secretar polipéptidos con actividad hormonal o de neurotransmisor que pertenecen al sistema neuroendocrino difuso y se localizan en tejidos digestivos y extradigestivos.

Son tumores raros: se informan de 1 a 5 casos por 100 000 habitantes; pero diferentes países refieren un incremento en los últimos años. En la Argentina, la serie más numerosa informó 532 casos con un 44,7% de varones, edad promedio de 53,2 años; las localizaciones más frecuentes fueron intestino delgado y páncreas.

Aunque la mayoría se originan de manera esporádica, pueden aparecer asociados a síndromes genéticos familiares como la neoplasia endocrina múltiple tipo I, la enfermedad de Von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis y la esclerosis tuberosa.

La forma de presentación clínica depende de la funcionalidad del tumor, la localización, el tamaño, su grado de malignidad y la presencia o no de metástasis. Al comienzo de la enfermedad, los síntomas más frecuentes son inespecíficos, como dolor abdominal y diarrea. Los tumores neuroendocrinos que presentan manifestaciones clínicas debido a su secreción se denominan funcionantes y adoptan el nombre de la hormona que los caracteriza como insulinoma o gastrinoma.

### Generalidades

#### El sistema neuroendocrino difuso

Las células neuroendocrinas fueron descritas originalmente por el patólogo alemán Feyrter y caracterizadas por Pearse, en la década de los sesenta, como pertenecientes al sistema APUD (*amine precursor uptake and decarboxilation*) por sus características citoquímicas y ultraestructurales<sup>150</sup>. El sistema neuroendocrino difuso está compuesto por células distribuidas en el epitelio del tracto digestivo, sus glándulas anexas y en numerosos tejidos extradigestivos como cerebro, pulmón, retroperitoneo, mediastino, etc. En el tracto gastrointestinal hay por lo menos catorce tipos diferentes de células neuroendocrinas, con una distribución regional específica. Se trata de células con alto contenido de aminas, capacidad de captación de los precursores, positividad a la fluorescencia con formalina, presencia de aminoácido descarboxilasa (enzima que actúa en la conversión de precursores en aminas por descarboxilación) y de inmunoperoxidasa específica. Se considera que "sistema neuroendocrino" es

una denominación más adecuada que "sistema APUD", porque no todas las células son capaces de descarboxilar un precursor de aminas pero todas segregan aminas o polipéptidos de cadena corta. Los péptidos secretados por células del sistema neuroendocrino difuso localizadas en el aparato digestivo y el páncreas se pueden clasificar según la estructura química o la función, pero también por el tipo de células en las que se localizan preferentemente. Se puede diferenciar entre péptidos producidos por células endocrinas, péptidos que actúan como neurotransmisores del sistema nervioso central y además son producidos en terminaciones nerviosas periféricas del tracto digestivo, y péptidos producidos por ambos tipos de células (Tabla 1.1)<sup>149</sup>.

#### Tumores neuroendocrinos

Los tumores neuroendocrinos son un grupo heterogéneo de neoplasias, tanto desde el punto de vista biológico como clínico, cuyo origen se encuentra en células neuroendocrinas derivadas de la cresta neural (ganglioneuroma, neuroblastoma, paraganglioma), glándulas endocrinas (adenoma de hipófisis, feocromocitoma), islotes (carcinoma medular de tiroides, células de Merkel cutáneo, páncreas) o en el sistema endocrino difuso gastrointestinal, broncopulmonar, tímico y urogenital. Como consecuencia de la antigua denominación, los tumores derivados de las células neuroendocrinas eran conocidos como "apudomas"<sup>34</sup>.

#### Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos derivan de células de los islotes de Langerhans en el páncreas y las células enteroendocrinas del epitelio digestivo<sup>30</sup>. A pesar de la existencia de un subgrupo de estos tumores que no producen hormonas, su principal característica es la de secretar péptidos o aminas con funciones hormonales que dan lugar a manifestaciones clínicas típicas. Cuando estos tumores, a pesar de la diferenciación neuroendocrina, no presentan síndromes clínicos relacionados con el exceso de algún péptido reciben la caracterización de "no funcionantes". Por el contrario, a los tumores que presentan manifestaciones clínicas debido a su secreción se los caracteriza como "funcionantes" adoptando el nombre de la hormona correspondiente, como por ejemplo insulinoma o gastrinoma<sup>100</sup>. El término "carcinoide", cuyo síndrome es secundario principalmente a la secreción de serotonina e histamina, inicialmente fue utilizado para denominar a todos los tumores neuroendocrinos<sup>52, 53</sup>.

**Tabla 1.1.** Principales hormonas polipeptídicas que secreta el aparato digestivo como parte del sistema neuroendocrino difuso

Familia según estructura química	Péptido	Tipo de célula en la que se encuentran	Sitio de secreción
Gastrina- colecistocinina	Gastrina	Endocrina	Estomago: células G del antro pilórico
	Colecistocinina (CCK)	Endocrina Nerviosa	Duodeno y yeyuno proximal Íleon y colon
Secretinas	Secretina	Endocrina	Duodeno y yeyuno proximal: células S de duodeno
	Péptido inhibidor gástrico (GIP)	Endocrina	Duodeno y yeyuno proximal: células K de las vellosidades intestinales
	Enteroglucagón	Endocrina	Yeyuno distal: células L
	Glucagón	Endocrina	Páncreas: células alfa de los islotes de Langerhans
	Polipéptido pancreático (PP)	Endocrina	Páncreas: células PP
	Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)	Nerviosa	Todo el tracto gastrointestinal y páncreas. Glóbulos blancos
Motilina	Motilina	Endocrina	Duodeno y yeyuno proximal: células M
Neurotensinas	Neurotensina	Endocrina	Yeyuno distal: células N
Insulina	Insulina	Endocrina	Páncreas: células beta de los islotes de Langerhans
Encefalinas	Leuencefalina y metencefalina	Nerviosa	Todo el tracto gastrointestinal y páncreas
Bombesinas	Bombesina o péptido liberador de gastrina	Nerviosa	Todo el tracto gastrointestinal (predominio en fundus gástrico y yeyuno)
Somatostatina	Somatostatina	Endocrina	Todo el tracto gastrointestinal (predominio en antro gástrico)
		Nerviosa	Todo el tubo digestivo
Taquininas	Sustancia P	Endocrina Nerviosa	Todo el tracto gastrointestinal (junto a la somatostatina) Plexos interneurales del tracto digestivo vago-simpático

## Epidemiología

### Frecuencia

Es difícil conocer la incidencia y prevalencia de los tumores neuroendocrinos dado que los diferentes registros de tumores (Estados Unidos, Noruega, Suecia, Irlanda, Dinamarca, Reino Unido) han utilizado distintos criterios para notificar y clasificar estas neoplasias. El registro estadounidense *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)*, por ejemplo, solo recibía notificaciones de tumores carcinoides si presentaban un comportamiento maligno. Algunos registros informan incidencias de todos los tumores carcinoides (incluido el de pulmón) y otros lo hacen según la localización. Algunos países (España, Francia, Alemania, Italia) poseen registros específicamente de tumores neuroendocrinos pero no tienen base poblacional y, si bien aportan información importante sobre el comportamiento de estas patologías, no permiten calcular incidencia ni prevalencia. En la Argentina, el Instituto Nacional del Cáncer dependiente del Ministerio de Salud de la Nación publica mortalidad por cáncer e incidencia según la localización del tumor,

de acuerdo con los datos de los registros con base poblacional, pero no informan acerca de tumores neuroendocrinos específicamente. Por lo tanto, no se dispone de un registro específico de tumores neuroendocrinos en la Argentina<sup>1</sup>.

En general, todos coinciden en que los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos son raros pero que su frecuencia parece haber aumentado en los últimos años. El incremento podría explicarse por el aumento de posibles factores de riesgo; sin embargo, no se puede descartar que esté relacionado con una mayor detección por el uso de técnicas de inmunohistoquímica o el uso de técnicas endoscópicas para rastreo (*screening*) y una mayor sensibilidad para el diagnóstico<sup>28, 52, 65</sup>.

Según los datos del registro estadounidense *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program*, la incidencia de tumores neuroendocrinos aumentó de 1,09 por 100 000 habitantes en 1973 a 5,25 por 100 000 en el año 2004<sup>167</sup>.

Según Ito y cols.<sup>68</sup>, para el año 2010, la incidencia anual de tumores neuroendocrinos en Japón fue de 3,51 por 100 000 para los gastrointestinales y 1,27 por 100 000 para los pancreáticos, y se estimó un

incremento, desde el año 2005, de 1,2 y 1,8 veces la frecuencia de los tumores pancreáticos y gastrointestinales, respectivamente.

### **Edad, sexo y raza**

El grupo ArgenTum (Grupo Argentino de Trabajo en Tumores Endocrinos Gastro-Entero-Pancreáticos)<sup>120</sup>, un equipo multidisciplinario y multicéntrico de médicos clínicos, oncólogos y cirujanos, registró en forma prospectiva la serie más numerosa de tumores neuroendocrinos de la Argentina con 532 casos, 461 de los cuales eran gastroenteropancreáticos y 71, bronquiales. La edad promedio fue de 53,2 años y el 44,7% correspondió a varones.

Niederle y cols.<sup>110</sup>, en Austria, encontraron una incidencia anual (2004/2005) de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos de 2,51 cada 100 000 hombres y 2,36 cada 100 000 mujeres. La mediana de edad al diagnóstico fue de 63 años en varones y 59 en mujeres, pero varió según la localización; por ejemplo, los tumores apendiculares presentaron una mediana de edad de 38 años.

En el registro estadounidense<sup>166</sup>, la mediana de la edad al diagnóstico fue de 63 años, la incidencia (2000-2004) ajustada por edad era un poco mayor en hombres (5,35 por 100 000) que en mujeres (4,76 por 100 000) y se observó que localizaciones como duodeno, páncreas, yeyuno-íleon y recto eran más frecuentes en varones, y otras, como estómago, apéndice y ciego, en mujeres. Describieron diferencias según las razas: la mayor incidencia se presentó en afroamericanos (6,82 por 100 000); los tumores de recto eran más frecuentes en personas de origen afroamericano (1,8 por 100 000), asiático (1,25 por 100 000) e indios americanos (1 por 100 000), mientras que los tumores de yeyuno-íleon, en caucásicos (0,71 por 100 000) y afroamericanos (0,88 por 100 000).

García Carbonero y cols.<sup>56</sup> publicaron en el año 2010 los datos de 907 casos de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos del Registro Nacional de Cáncer de España: la mediana de edad fue de 59 años, el 54,7% eran varones y no encontraron diferencias de localización entre ambos sexos, aunque la frecuencia de insulinoma fue levemente superior en mujeres que en varones (9,3% vs. 6,6%).

### **Localización**

Según los datos del registro norteamericano<sup>166</sup>, si se excluyen los tumores neuroendocrinos de pulmón, la localización tumoral más frecuente es el recto (incidencia de 0,86 por 100 000 habitantes), seguida de la categoría de origen desconocido, los de yeyuno-íleon (0,67 por 100 000 habitantes) y en cuarto lugar los de origen pancreático (0,32 por 100 000 habitantes).

Niederle y cols.<sup>110</sup>, en un estudio prospectivo realizado en Austria, observaron que la localización más frecuente de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos fue estómago (23%), seguido del apéndice (21%), yeyuno-íleon (15%), recto (14%), páncreas, colon y duodeno.

En el registro español<sup>56</sup>, las localizaciones fueron 47% en el tracto intestinal, 34% pancreáticos y 20% de origen desconocido.

Gouffon y cols.<sup>59</sup>, en 522 pacientes con tumores neuroendocrinos registrados en la base de datos suiza SwissNET, describen como el sitio primario más frecuente el intestino delgado (29%), seguido de páncreas (21%), apéndice (18%) y, por último, pulmón o regiones combinadas.

En un estudio japonés, el cual solo incluyó tumores neuroendocrinos del tubo digestivo, la localización más frecuente fue intestino posterior (70,3%), seguida por intestino anterior (26,1%) y en un 3,6% fueron de intestino medio<sup>68</sup>.

En China, un estudio sobre 178 casos encontró que la localización pancreática fue la más frecuente (34,8%), seguida de recto (20,2%) y estómago (14%)<sup>164</sup>.

Estrozi y Bacchi, en una serie de 773 pacientes con tumores neuroendocrinos en Brasil, informaron las siguientes frecuencias de localización: 5% esófago; 24,5% estómago; 16,4% páncreas; 20,8% intestino delgado; 5,5% colon; 20,5% recto y 7,3% apéndice<sup>45</sup>.

El grupo ArgenTum<sup>120</sup> informó que, de los 461 tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, el 26,9% se localizaba en intestino delgado; 25,2% en páncreas; el 16,3% era de origen desconocido; el 12,4% eran anocolorrectales; el 7,6%, de apéndice; el 6,9%, de estómago; el 2,8%, de esófago y el 1,9%, de duodeno.

### **Formas familiares hereditarias**

Aunque el 90% de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos se originan de manera esporádica, pueden aparecer asociados a síndromes genéticos familiares hereditarios como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), la enfermedad de Von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis y la esclerosis tuberosa (Tabla 1.2)<sup>52, 53</sup>.

Se informaron casos de gastrinomas en hermanos sin poder documentarse otros tumores o endocrinopatías<sup>55</sup>. El grupo ArgenTum<sup>120</sup> refirió una frecuencia del 2,2% de casos asociados a síndromes hereditarios. El registro español<sup>56</sup> informó un 5% de casos de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos asociados a neoplasia endocrina múltiple tipo I. En el estudio japonés la asociación, al momento del diagnóstico, de tumores neuroendocrinos con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I fue de 0,42% para los gastrointestinales y de 4% para los pancreáticos no funcionantes<sup>68</sup>.

**Tabla 1.2.** Síndromes genéticos familiares relacionados con tumores neuroendocrinos (TNE)

Síndrome	Tipo	Gen involucrado	Función del gen	Clínica	TNE
Neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN1)	Autosómica dominante	Gen MEN 1 localizado en 11q13	Codifica para la proteína menina que es una proteína nuclear reguladora de ciclo celular	Hiperplasia o tumores de las glándulas paratiroides (hiperparatiroidismo primario), la hipófisis (prolactinomas, GHomas con clínica de acromegalia y ACTHoma con clínica de Cushing) y el páncreas	Tumores neuroendocrinos pancreáticos
Von Hippel-Lindau o angiomatosis retinocerebelosa	Autosómica dominante	Gen VHL localizado en el 3p25.5	Codifica la proteína VHL* con actividad supresora de tumores y participa en la vía de los factores inducibles por hipoxia HIF1 y HIF2.	Hemangioblastomas de la retina y del sistema nervioso central, feocromocitoma, tumores renales de células claras, tumores neuroendocrinos, lesiones quísticas de riñón o hígado, tumores de saco endolinfático y tumores del epidídimo. La causa más frecuente de muerte es el cáncer renal	Tumores neuroendocrinos pancreáticos
Neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen		Gen NF1 localizado en el 17q11.2	Codifica la proteína neurofibromina que inhibe la proteína G relacionadas con la vía RAS	Neurofibromas, manchas café con leche, displasia ósea, gliomas de tallo cerebral, tumores de nervio óptico, feocromocitomas y tumores neuroendocrinos	Tumores neuroendocrinos de páncreas y duodeno
Esclerosis tuberosa	Autosómica dominante	Gen TSC2 localizado en el 16p13.3	Codifica para las proteínas hamartina y tuberina, implicadas en el crecimiento, diferenciación y proliferación celular a través la vía mTOR	Tumores benignos (hamartomas) y malformaciones en piel, cerebro, riñones, corazón, ojos, pulmones y dientes. etc. La afectación es muy variable, desde únicamente pequeñas alteraciones cutáneas hasta retraso mental importante y problemas en múltiples órganos	Insulinomas y gastrinomas asociados

\*En condiciones normales, la proteína VHL degrada los factores HIF; cuando se acumulan dan lugar a la activación de diferentes genes implicados en angiogénesis y proliferación celular como: eritropoyetina, factor de crecimiento vascular endotelial (*vascular endothelial growth factor* o VEGF), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (*platelet derived growth factor* o PDGF) y factor de crecimiento transformador alfa (*transforming growth factor* o TGF).

El cuadro clínico de sujetos con enfermedad de Von Hippel-Lindau se caracteriza por la aparición de diversos tumores y la enfermedad se puede diagnosticar sobre la base de criterios clínicos pero el estudio genético detecta casi el 100% de los individuos<sup>98</sup>.

Las neurofibromatosis comprenden dos tipos de trastornos cuyos genes responsables se localizan en diferentes cromosomas. La neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen es la más frecuente. La neurofibromatosis tipo 2 o neurofibromatosis acústica bilateral, mucho más rara, presenta schwannomas vestibulares bilaterales en ausencia de lesiones cutáneas; recientemente se describieron

casos asociados con tumores neuroendocrinos como gastrinomas<sup>49, 101</sup>.

La esclerosis tuberosa es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de tumores benignos y malformaciones en diversos órganos. A pesar de ser una enfermedad hereditaria, aproximadamente el 60% de los casos son esporádicos<sup>42</sup>.

Poco tiempo atrás se informaron otros genes posiblemente relacionados con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos que podrían explicar la presencia de casos en familiares en ausencia de MEN, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa o Von Hippel-Lindau<sup>30</sup>.

## Clínica

Un porcentaje creciente de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos se diagnostica de forma incidental, con anterioridad a la aparición de síntomas, generalmente al objetivarse en estudios por imágenes realizados por indicaciones no relacionadas con la neoplasia. El registro español<sup>56</sup> informó 21,9% y el grupo ArgenTum<sup>120</sup>, 10,6% de diagnósticos incidentales.

La forma de presentación clínica depende de la funcionalidad del tumor, la localización, el tamaño, su grado de malignidad, la presencia o no de metástasis y si se trata de un tumor esporádico o uno asociado a síndromes hereditarios. Al comienzo de la enfermedad, los síntomas más frecuentes son inespecíficos, como el dolor abdominal y la diarrea informados en un 32% y 17,3%, respectivamente, en la serie argentina<sup>120</sup>. Ito y cols.<sup>68</sup>, en Japón, describieron que el 65,5% de los casos eran tumores no funcionantes, seguidos por un 20,9% de insulinomas y 8,2% de gastrinomas.

Los síntomas inespecíficos favorecen que el diagnóstico sea tardío<sup>30</sup>. Al momento del diagnóstico, entre el 40 y 95% de los tumores presentan metástasis, especialmente hepáticas<sup>53</sup>. Las metástasis en hueso, pulmón y cerebro son menos frecuentes<sup>91,125</sup>.

## Tumores funcionantes

Los tumores funcionantes son aquellos que presentan síntomas específicos relacionados con el péptido secretado (Tabla 1.3)<sup>163</sup>.

En los casos de insulinoma, el diagnóstico suele tardar porque el paciente aprende a controlar los síntomas de hipoglucemia e, incluso, prevenirlos con la ingesta. En el caso de gastrinoma también puede pasar inadvertido si se utilizan inhibidores de la bomba de protones para la acidez gástrica. El síndrome carcinoide clásico es infrecuente: se presenta en el 10-15% de los casos y se lo relaciona con la masa tumoral, por lo que es más probable en pacientes con metástasis hepáticas<sup>53</sup>. En la serie argentina se

**Tabla 1.3.** Tumores neuroendocrinos funcionantes con sus manifestaciones clínicas

Tumor/Péptido	Localización del tumor primario	Síndrome	Cuadro clínico
Insulinoma/Insulina	Páncreas	Hiperinsulinismo endógeno	Hipoglucemia de ayuno con síntomas por activación del sistema nervioso autónomo (respuesta simpático-adrenal): sudoración, ansiedad, hambre, temblor, náuseas, palpitaciones y taquicardia. Progresan a síntomas de neuroglucopenia: fatiga, cefalea, alteraciones visuales, dificultad en el habla, incapacidad de concentración, alteraciones del comportamiento; puede evolucionar hasta pérdida de conciencia, coma y alteraciones neurológicas irreversibles Hipersecreción ácida gástrica y enfermedad ulcerosa péptica
Gastrinoma/Gastrina	Duodeno	Síndrome de Zollinger-Ellison	El síntoma inicial más frecuente es el dolor abdominal y el segundo es la diarrea. También se puede acompañar de reflujo gastroesofágico
Glucagonoma/Glucagón	Páncreas	Síndrome de las 4 D Síndrome "dulce" (Sweet) Síndrome de Mac Gairan o Eritema migratorio necrolítico	Dermatosis, diarrea, depresión y <i>deep vein thrombosis</i> (trombosis venosa profunda). Además: diabetes, pérdida de peso, queratitis Maculopápulas eritematosas y purpúricas que evolucionan en 7 a 14 días a descamativas localizadas en áreas de fricción y resuelven sin dejar cicatriz; solo queda una decoloración color bronce. Menos frecuentemente puede haber estomatitis o glositis
Vipoma/Péptido inhibidor vasoactivo	Páncreas (10% pueden ser extrapancreáticos)	Síndrome de Verner-Morrison o Síndrome WDHA	Diarrea secretora acuosa refractaria al tratamiento médico acompañada de hipopotasemia y aclorhidria (ausencia de úlceras pépticas). WDHA (en inglés "Watery Diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria")
Somatostatinoma/Somatostatina	Páncreas	Síndrome inhibitorio	Diabetes mellitus (inhibición de la liberación de insulina), esteatorrea y cálculos en vesícula biliar (inhibición de liberación de colecistocinina), y aclorhidria (inhibición de liberación de gastrina). Pérdida de peso
Carcinoide/Serotonina e histamina	Yeyuno-íleon con metástasis hepáticas	Síndrome carcinoide	El síndrome incluye rubor en cara y parte superior del tronco ( <i>flushing</i> ), diarrea secretora, cólicos abdominales, broncoespasmo y, con menor frecuencia, insuficiencia cardíaca

informó que el 26% presentaba síndrome carcinoide, que coincide con más del 90% de los casos con metástasis; las más frecuentes fueron hepáticas (55,9%) seguidas de ganglios linfáticos (36,3%) y peritoneo (10,8%); otras localizaciones, como pulmón y hueso, presentaron porcentajes inferiores al 3%<sup>120</sup>.

**Tumores no funcionantes**

Los tumores no funcionantes pueden presentarse con síntomas de compresión que serán diferentes según la localización del tumor<sup>111,137</sup>. En la tabla 1.4 se presenta la frecuencia de los síntomas de tumores no funcionantes según su localización.

La presentación clínica de emergencia como un abdomen agudo (apendicitis, obstrucción, perforación o sangrado) es poco frecuente (1-5% de los casos), excepto en los tumores de intestino delgado, que fue la localización más frecuente en el estudio del grupo ArgenTum<sup>120,163</sup>.

**Clínica según localización del tumor primario**

Los tumores neuroendocrinos de esófago son muy raros y generalmente no funcionantes, por lo que suelen ser silentes hasta que causan obstrucción<sup>82</sup>.

Por el contrario, es habitual que los tumores de estómago por ser funcionantes, generalmente gastrinomas, presenten síntomas tempranos. Los tumores de duodeno, los cuales se concentran preferentemente en la 1.<sup>a</sup> y 2.<sup>a</sup> porción, es habitual que sean gastrinomas, esporádicos o asociados a neoplasia

endocrina múltiple MEN1, o somatostatatomas de comportamiento agresivo<sup>123</sup>.

Los tumores neuroendocrinos de la ampolla de Vater suelen dar síntomas tempranos, lo que no siempre garantiza un buen pronóstico, ya que aun descubiertos cuando tienen pequeño tamaño pueden tener extensión regional en el momento del diagnóstico<sup>40</sup>.

El yeyuno distal e íleon es la zona del tubo digestivo que tiene más tumores secretores de serotonina, un 5 a 7% de los cuales dan síndrome carcinoide, generalmente asociado a metástasis hepáticas. Otros producen sustancia P y otras taquicininas, como la neurocinina A. La forma más frecuente de presentación de tumores no funcionantes de intestino delgado es la obstrucción intestinal, aunque excepcionalmente se han informado cuadros de isquemia mesentérica<sup>51,61,156</sup>. Recientemente se informó la asociación de tumores neuroendocrinos yeyunales con miastenia grave<sup>66</sup>.

Los tumores neuroendocrinos del apéndice cecal constituyen del 25 al 30% de los del tracto gastrointestinal. Su presencia en algunos casos es anecdótica y no tiene trascendencia para el paciente<sup>4,16</sup>.

Los tumores neuroendocrinos de colon son infrecuentes, aunque está aumentando la incidencia<sup>2</sup>. Cuando se asocian a enfermedad inflamatoria intestinal, suelen ser múltiples y de hallazgo incidental<sup>102</sup>. Los tumores de colon derecho y hasta mitad de colon transversal suelen ser secretores de serotonina, mientras que los de colon distal, al igual que los de recto, pueden secretar glucagón pero no secretan serotonina, por lo que es raro el síndro-

**Tabla 1.4.** Frecuencia de síntomas generales según la localización del tumor no funcionante

Localización	> 50% de los pacientes	10 al 50% de los pacientes	< 10% de los pacientes
Estómago	Asintomático	Dolor abdominal Vómitos	Constipación Pérdida de peso Hemorragia Masa palpable Obstrucción
Yeyuno-íleon	Obstrucción intestinal	Asintomático Dolor abdominal Hemorragia Masa palpable	Pérdida de peso
Apéndice	Asintomático	Dolor abdominal	Pérdida de peso Constipación Obstrucción Hemorragia Masa palpable
Colon y recto	Dolor abdominal Pérdida de peso	Asintomático Masa palpable Hemorragia	Obstrucción
Páncreas	Dolor abdominal Pérdida de peso	Asintomático Ictericia obstructiva Masa palpable	Obstrucción Hemorragia

me carcinoide. Los síntomas, como hematoquecia, proctorragia o dolor, suelen aparecer tardíamente así que el 50% se diagnostican en estado avanzado. Los tumores de recto se presentan como pólipos no funcionantes<sup>5,99,152,165</sup>.

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos son funcionantes en un 60 a 70% de los casos. Los más frecuentes son los insulinomas, pero pueden ser productores de glucagón, somatostatina o péptido vasoactivo intestinal (VIP)<sup>92</sup>.

## II. DIAGNÓSTICO, CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN

### PUNTOS DESTACADOS

El diagnóstico de los tumores neuroendocrinos se basa en determinaciones bioquímicas de marcadores específicos, estudios de imágenes para evaluar localización del tumor y extensión de la enfermedad y, finalmente, la confirmación histológica.

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos con idéntica morfología presentan comportamiento clínico diferente. La importancia de clasificar adecuadamente las neoplasias es su aplicación en decisiones terapéuticas.

Desde su identificación inicial, hubo múltiples cambios en la forma de denominar y clasificar los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.

Se dispone de diferentes clasificaciones de sociedades u organismos reconocidos internacionalmente como *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS), *Union for International Cancer Control* (UICC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Las nuevas clasificaciones aún no han sido aceptadas o adoptadas plenamente en todo el mundo. Sin embargo, acorde con la clasificación, estadificación y el cuadro clínico del tumor, se efectúan recomendaciones terapéuticas.

### Diagnóstico

El diagnóstico de los tumores neuroendocrinos con frecuencia se demora, especialmente en los no funcionantes, por la presencia de síntomas inespecíficos. Los tumores funcionantes, aun con síntomas persistentes, suelen ser atribuidos a otras causas más frecuentes como el síndrome de intestino irritable, asma, ansiedad o alergias alimentarias. Si existe sospecha clínica de un tumor neuroendocrino, la evaluación se basa en determinaciones bioquímicas y en imágenes. Sin embargo, el diagnóstico definitivo requiere siempre confirmación histológica<sup>53,137</sup>.

### Diagnóstico bioquímico

Los marcadores biológicos o biomarcadores son alteraciones celulares, bioquímicas o moleculares medibles en medios biológicos como tejidos, células o fluidos. Esta definición se ha ampliado para incluir las características biológicas que se pueden medir de

manera objetiva como indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuesta a tratamientos farmacológicos<sup>105</sup>.

La determinación tanto de marcadores de carácter inespecífico, comunes a todas las neoplasias neuroendocrinas, así como también de biomoléculas características de cada neoplasia, como la insulina en tumores pancreáticos y la gastrina en tumores duodenales, tienen un importante valor diagnóstico y de seguimiento de tumores neuroendocrinos<sup>76,115,124,154</sup>.

### Marcadores tumorales generales

Entre los marcadores tumorales generales se encuentran los de la familia cromogranina-secretogranina: cromogranina A y B, las secretograninas II, III, IV, V y VI y el factor inducible de crecimiento nervioso (VGF); otros marcadores inespecíficos son la enolasa neuronal específica; el polipéptido pancreático; las subunidades alfa y beta de la gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -hCG); el antígeno carcinoembrionario (CEA); la calcitonina y la adrenomedulina. Los marcadores tumorales generales más utilizados se presentan en la tabla 2.1<sup>76,115,124,154</sup>.

La más utilizada es la cromogranina A, una glucoproteína soluble identificada en el interior del gránulo de neurosecreción ya que empaqueta su contenido. Es un análisis inespecífico pues existen varias causas no tumorales de elevación de la cromogranina A. Las determinaciones en ayunas de valores superiores a 100 ng/mL resultan sospechosos de tumor neuroendocrino en ausencia de otras causas de falsos positivos<sup>41,58,76,88,89,105</sup>.

El polipéptido pancreático (PP) se puede encontrar alto en aproximadamente la mitad de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, sea de forma aislada o asociado a otras hormonas. Los casos conocidos de tumores que secretan únicamente polipéptido pancreático fueron clínicamente silenciosos, por este motivo se los clasifica como tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos no funcionantes. El polipéptido pancreático normalmente es secretado por las células PP del páncreas y el intestino tras el estímulo de una comida preferentemente proteica, pero sus concentraciones se elevan considerablemente cuando procede de un tumor y el nivel plasmático de polipéptido pancreático es usualmente más alto que el medido después de comidas en sujetos control. Una concentración

**Tabla 2.1.** Marcadores tumorales neuroendocrinos generales más utilizados

Marcador	Punto de corte	Diagnósticos diferenciales/Falsos positivos	Comentarios
Cromogranina A (CgA)	> 100 ng/mL (en ayunas, tratamiento con inhibidores de la bomba de protones suspendido 14 días antes)	Ejercicio físico, ingesta alimentaria, menopausia, insuficiencia renal, gastritis atrófica, insuficiencia hepática, enfermedad inflamatoria intestinal, intestino irritable, pancreatitis, situaciones de estrés o hiperactividad del sistema nervioso simpático, sepsis, hipertensión arterial esencial, insuficiencia cardíaca, otros tumores y el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol	Es el marcador más sensible y útil, especialmente en tumores neuroendocrinos no funcionantes y en aquellos cuyos marcadores tumorales específicos son inestables o difíciles de determinar
Enolasa neuronal específica	> 12,5 ng/mL		Niveles elevados en tumores diseminados o con alta tasa de muerte celular
Polipéptido pancreático	> 100 pmol/L	Anemia perniciosa Enfermedad inflamatoria intestinal Ancianos	Mejora la sensibilidad de la CgA cuando se realiza la determinación conjunta en tumores neuroendocrinos pancreáticos y carcinoides
Subunidad alfa de la gonadotropina coriónica humana ( $\alpha$ -hCG)	> 5 mUI/L > 1,6 mUI/mL (posmenopausia)		Se relaciona específicamente con carcinomas neuroendocrinos de recto
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	> 5 ng/mL (no fumadores) > 7 ng/mL (fumadores)	Cáncer medular de tiroides	Se presenta en algunos tumores neuroendocrinos pancreáticos
Calcitonina	> 19 pg/mL	Cáncer medular de tiroides Cáncer pulmonar de células pequeñas	Ocasionalmente aumentado en tumores neuroendocrinos pancreáticos y carcinoides

plasmática, en ayunas, mayor de 300 pmol/L sugiere que la secreción es tumoral. A diferencia de la liberación fisiológica de polipéptido pancreático que es suprimida por la atropina, la secreción tumoral es autónoma<sup>41,58,76,105</sup>.

#### Marcadores específicos

Si bien se pueden utilizar marcadores tumorales generales, se considera que la determinación de péptidos específicos es probablemente el mejor método para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos funcionantes. Sin embargo, las hormonas muchas veces se encuentran solo ligeramente elevadas, por lo que se requieren pruebas dinámicas y con estímulos. Por ejemplo, en caso de que los niveles de gastrina basal no sean concluyentes, el estímulo con secretina ha demostrado ser de utilidad. Aunque generalmente los tumores tienen una hormona dominante que determina el cuadro clínico, las nuevas técnicas histológicas de inmunomarcación y radioinmunoensayo para péptidos y aminas en plasma mostraron que un mismo tumor suele secretar más de una sustancia activa<sup>41,58,76</sup>. En la

tabla 2.2 se presentan los marcadores tumorales específicos más utilizados para cada tumor funcionante.

#### Diagnóstico por imágenes

Existen numerosos estudios por imágenes utilizados en el diagnóstico, estadificación, selección del tratamiento y en el seguimiento de los tumores neuroendocrinos. Localizar el tumor y valorar su extensión permite evaluar si es posible realizar una resección quirúrgica curativa aunque proporcionan poca información relacionada con el pronóstico. En los casos que escapan a la posibilidad de cirugía, las imágenes permiten tener una medición basal para evaluar la respuesta luego de aplicar algún tratamiento antitumoral<sup>15,159</sup>.

Para detectar tumores diagnosticados bioquímicamente puede ser necesario aplicar varias técnicas, tales como ecografía transabdominal o endoscópica, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). Sin embargo, un porcentaje variable de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos primarios y/o lesiones metastásicas menores

**Tabla 2.2.** Marcadores neuroendocrinos específicos según la funcionalidad del tumor

Tumor	En plasma/suero	En orina de 24 horas	Pruebas complementarias
Carcinoide	Serotonina (5-HTP)	5-hidroxiindolacético (5-HIAA) Histamina	
Insulinoma	Insulina Proinsulina Péptido C	—	Prueba de ayuno prolongado
Gastrinoma	Gastrina en ayunas	—	pHmetría gástrica Estímulo con pentagastrina Prueba de provocación con secretina o calcio
Glucagonoma	Glucagón	—	Estímulo con arginina o secretina
Proglucagón			
Vipoma	VIP	—	Prostaglandina E plasmática
Somatostatina	Somatostatina	—	

5-HTP = 5-hidoxitriptófano.

de 0,5 cm pueden no detectarse con las técnicas por imágenes convencionales, lo cual subestima la extensión tumoral. Por este motivo se suele complementar la evaluación con ecografía intraoperatoria o con OctreoScan<sup>®15,16,46</sup>.

#### Ecografía transabdominal

Es una técnica barata y no invasiva. Suele ser la primera técnica que se elige realizar pero es dependiente del observador, la detección varía según la localización del tumor y es difícil de realizar en pacientes obesos. La tasa de detección en tumores pancreáticos oscila entre 17 y 79%. También se pueden identificar lesiones quísticas que se darían en tumores asociados a síndromes hereditarios. Se informan sensibilidad del 88% y especificidad del 95% para diagnóstico de metástasis hepáticas<sup>15,159</sup> (Fig. 2.1).

#### Endoscopia

De acuerdo con los síntomas o la localización probable del tumor primario, diferentes técnicas endoscópicas pueden ser de utilidad. Desde una endoscopia digestiva alta (útil para tumores gástricos) hasta una colonoscopia (para tumores de recto o colon), pasando por la enteroscopia de doble balón con enteroscopia fino o el uso de cápsula endoscópica para registrar imágenes de intestino delgado que no son accesibles por otros métodos<sup>15,53,171</sup>.

#### Ecoendoscopia

La ecoendoscopia es una alternativa invasiva para la ecografía transabdominal que requiere sedación, pero es útil para evaluar lesiones pancreáticas, para



**Fig 2.1.** Ecografía abdominal de tumor neuroendocrino. Imagen hipocogénica bien delimitada homogénea de bordes netos sin irregularidades en el interior de 1,6 cm de diámetro en cabeza del páncreas

toma de muestra histológica, para la estadificación local del tumor primario y para planificar su cirugía. Se describen tasas de detección de entre el 77 y el 100% de primarios pancreáticos y 63% de duodenales. También se utiliza para el seguimiento de tumores múltiples cuando se trata de lesiones inferiores a 2 a 3 cm en las que no está recomendada la resección quirúrgica<sup>16,159</sup> (Fig. 2.2).

#### Tomografía computarizada

Es una técnica poco costosa, fácil de interpretar por el cirujano, útil para evaluar la invasión de estructuras locales y la presencia de metástasis



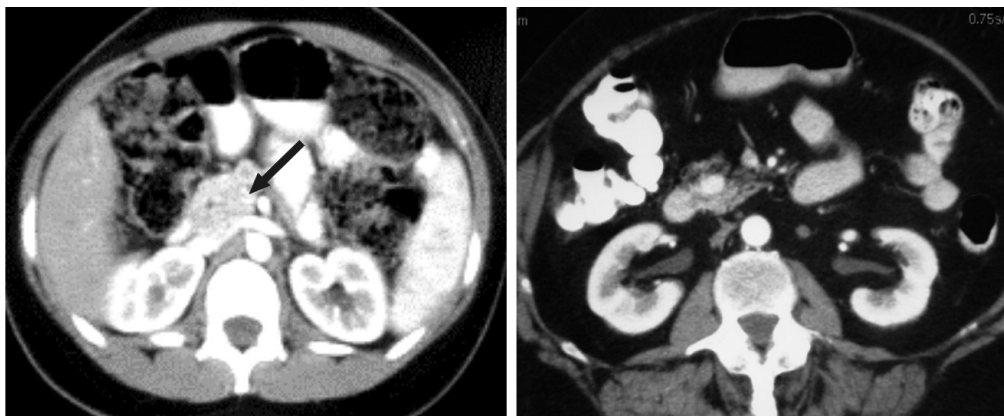
**Fig 2.2.** Ecoendoscopia: imagen hipocogénica en cabeza del páncreas, compatible con tumor neuroendocrino. Adyacente a él se visualiza el conducto colédoco

hepáticas. Se prefiere una tomografía computarizada helicoidal de doble fase. Con la administración de contraste, los tumores hipervasculares muestran realce mayor que el parénquima pancreático normal durante las fases capilar y arterial (Fig. 2.3). También puede utilizarse la enterotomografía (entero-TC)<sup>15,53,90</sup>.

La ENETS realizó una revisión sobre el rendimiento de la tomografía en tumores neuroendocrinos cuya síntesis se presenta en la tabla 2.3<sup>159</sup>.

*Resonancia magnética*

Al igual que la tomografía, es fácil de interpretar por el cirujano, útil para evaluar la invasión de estructuras locales y la presencia de metástasis. Se suelen recomendar estudios dinámicos y secuencias con supresión grasa<sup>15,90</sup> (Fig. 2.4). En su guía diagnóstica, la ENETS realiza una revisión del rendimiento diagnóstico de la resonancia (Tabla 2.4)<sup>159</sup>.



**Figura 2.3.** Tomografía computarizada: en la cabeza del páncreas se observa imagen hiperdensa de 1 cm de diámetro homogénea de contornos regulares, compatible con tumor neuroendocrino de páncreas

**Tabla 2.3.** Rendimiento de la tomografía computarizada en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos

Tipo de tumor	Sensibilidad	Especificidad	Número de pacientes/ estudios	Tasa de detección	Número de pacientes/ estudios
Neuroendocrino pancreático	63-82%	83-100%	162/5	39-94%	178/6
Metástasis hepáticas	78-100%	83-100%	135/4	81%	21/1
Metástasis extrahepáticas en tejidos blandos	63-90%	98-100%	77/4	81%	21/1
Tumores neuroendocrinos múltiples en abdomen y tórax	61-100%	71-80%	164/3	76%	25/1
Tumores de intestino delgado (entero-TC)	85%	97%	219/1		

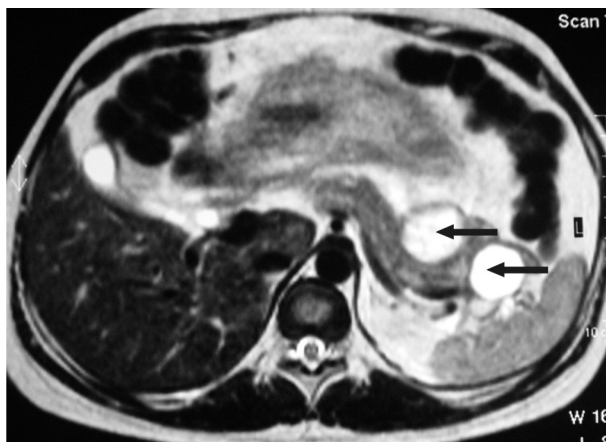
### Medicina nuclear

Estas técnicas dan información sobre la expresión de receptores, sobre la actividad metabólica o sobre el perfil de regulación de péptidos o amina<sup>15</sup>.

#### Gammagrafía con análogos de somatostatina marcados

La mayoría de los tumores neuroendocrinos pancreáticos tienen una alta densidad de receptores de somatostatina. Son 5 tipos de receptores denominados sstr1 a sstr5 y pertenecen a una superfamilia de receptores con 7 dominios transmembrana acoplados a proteínas G (Gi/Go). Cuando la somatostatina o sus análogos se unen al receptor, se internaliza el complejo ligando-receptor y esto ha favorecido el desarrollo de péptidos marcados radiactivamente con fines diagnósticos o terapéuticos<sup>19</sup>.

Existen análogos sintéticos de la somatostatina que pueden marcarse con isótopos radiactivos y ser útiles para el diagnóstico, estadificación, monitorización de terapias, seguimiento y ablación de tumores neuroendocrinos. La sensibilidad diagnóstica de la gammagrafía se encuentra entre el 80 y el 100%, según el compuesto utilizado, el tamaño tumoral y el subtipo de receptor expresado por el tumor<sup>15,93,160</sup>.



**Figura 2.4.** Resonancia magnética TNE: imágenes hiperintensas ovoideas con límites netos homogéneas en cola de páncreas

Se dispone actualmente de múltiples trazadores para gammagrafía con análogos de somatostatina marcados con <sup>111</sup>indio, <sup>99m</sup>tecnecio y <sup>68</sup>galio. El más utilizado es el <sup>111</sup>In-Pentetreótido o <sup>111</sup>In-DOTATOC (OctreoScan®), que puede visualizar tumores o metástasis que expresan receptores sstr2, sstr3 o sstr5. El OctreoScan visualiza, aproximadamente, el 88% de los glucagonomas, el 73% de los gastrinomas, el 73% de los vipomas, el 73% de los tumores no funcionantes y el 46% de los insulinomas<sup>6,93,95</sup> (Fig. 2.5)

Las imágenes con <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC, <sup>68</sup>Ga-lío-DOTA-D-Phel-Tyr<sup>3</sup>-octreotide (<sup>68</sup>Ga-DOTATOC) y con <sup>68</sup>Ga-lío-DOTA-D-Phel-Tyr<sup>3</sup>-Thr<sup>8</sup>-octreotide (<sup>68</sup>Ga-DOTATATE) o <sup>68</sup>Ga-DOTANOC aparecen como nuevas estrategias que pueden usarse para tumores de páncreas y metástasis hepáticas. El DOTANOC tiene 3 a 4 veces mayor afinidad por los receptores sstr3 y sstr5 comparado con DOTATOC. El <sup>68</sup>Ga-DOTATOC ha demostrado ser más sensible que el <sup>111</sup>In-DOTATOC. El <sup>68</sup>Ga-DOTANOC es excelente para detectar lesiones tumorales muy pequeñas, especialmente en ganglios linfáticos y hueso; tiene buena afinidad por el sstr5, pero el inconveniente de que se fija a la cabeza del páncreas<sup>15</sup>.

#### Gammagrafía relacionada con la actividad o regulación metabólica

La fusión con la tomografía computarizada por emisión monofotónica o SPECT (según su sigla en inglés *single photon emission computed tomography*) ha mejorado la sensibilidad diagnóstica de la tomografía. La tomografía por emisión de positrones (PET por las siglas en inglés *positron emission tomography*), con <sup>18</sup>F-fluorodesoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-FDG) o PET/TC-FDG, es útil en los carcinomas pobremente diferenciados que consumen glucosa, especialmente los de localización pancreática, y para las metástasis hepáticas, pero no resulta útil para el diagnóstico de tumores con bajo índice proliferativo debido al bajo consumo de glucosa<sup>15,93,160</sup>.

La tomografía por emisión de positrones (PET) con 5-hidroxitriptófano marcado con <sup>11</sup>Carbono ha demostrado detectar más del 90% de los tumores neuroendocrinos bien diferenciados con mejores

**Tabla 2.4.** Rendimiento diagnóstico de la resonancia magnética (RM) para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos

Tipo de tumor	Sensibilidad	Especificidad	Número de pacientes/ estudios	Tasa de detección	Número de pacientes/ estudios
Neuroendocrino pancreático	85-100%	75-100%	52/2	50-94%	192/5
Metástasis hepáticas				80-95%	138/4
Metástasis extrahepáticas en tejidos blandos	89%	100%	34/1	55-81%	58/2

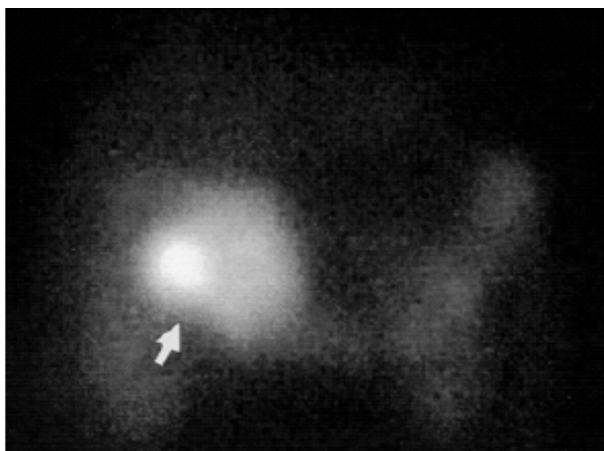


Fig. 2.5. Localización de gastrinoma por OctreoScan

resultados que la tomografía computarizada y las gammagrafías con análogos de somatostatina para visualización de lesiones pequeñas y lesiones metastásicas. Desafortunadamente, esta modalidad es costosa y no siempre se halla disponible<sup>15,93,160</sup>.

Las imágenes con <sup>18</sup>F-fluoro-L-dihidroxifenilalanina (<sup>18</sup>F-DOPA) se utilizan para tumores de páncreas y metástasis hepáticas<sup>15</sup>.

La gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG), un análogo de la norepinefrina, marcado con yodo radiactivo tiene menor sensibilidad (36-85%) que el OctreoScan® pero es más específico. Se puede utilizar cuando el OctreoScan es negativo o cuando se desea identificar pacientes potenciales para tratamiento con MIBG<sup>93,160,171</sup>.

#### Ecografía intraoperatoria

La ecografía intraoperatoria con ecógrafo de alta resolución no solamente sirve para localizar tumores no palpables, sino que permite excluir lesiones múltiples o metástasis. Se describen tasas de detección de tumores pancreáticos entre el 74 y el 92%<sup>159</sup>. Es más útil en tumores situados en la cabeza del páncreas donde la palpación resulta más difícil por el grosor de la glándula. Combinada con la palpación por un cirujano experimentado consigue localizar más del 90% de los tumores<sup>47</sup> (Fig. 2.6).

#### Diagnóstico histológico

La confirmación diagnóstica de un tumor neuroendocrino requiere el estudio anatomopatológico de material de cirugía o biopsia. Para la obtención de material histológico pueden ser de utilidad diversas técnicas desde la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de la lesión primaria a través de ecoendoscopia o enteroscopia de doble balón con enteroscopia fino hasta la biopsia percutánea de lesiones primarias o metastásicas accesibles<sup>7,21,29</sup>.

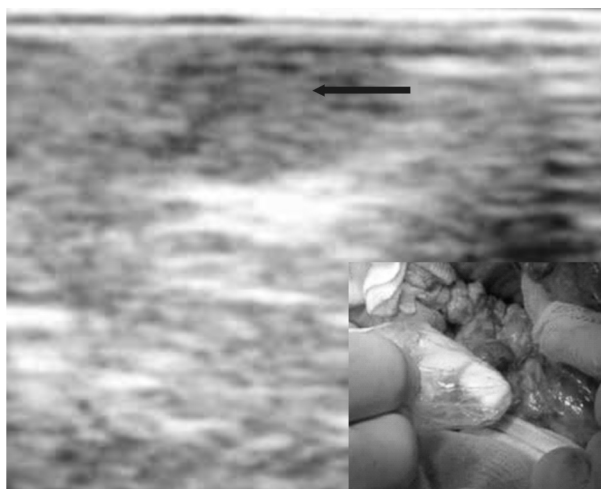


Figura 2.6. Ecografía intraoperatoria: imagen hipoeoica en cabeza de páncreas separada del conducto de Wirsung evidenciada en abordaje abierto

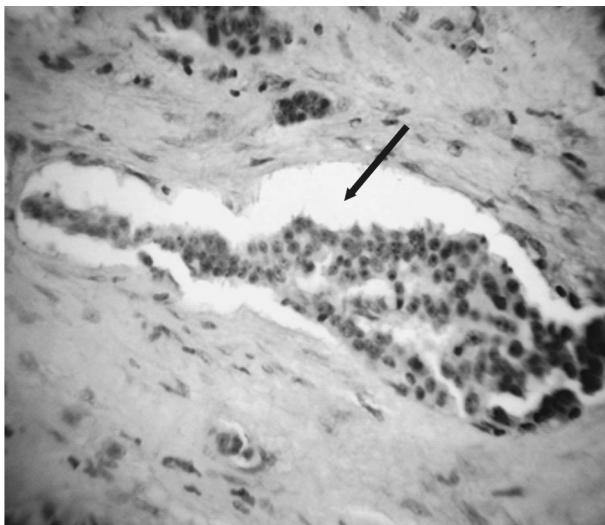
#### Morfología

La histología presenta rasgos morfológicos característicos en el patrón de agrupamiento celular, la apariencia citoplasmática y nuclear de las células. Las células tumorales tienen bordes definidos, núcleos monomorfos redondeados con cromatina reticulada finamente granular y citoplasma levemente eosinofílico con granularidad fina (gránulos neurosecretorios). En los gránulos se puede detectar, por inmunohistoquímica, la presencia de marcadores generales y específicos del producto secretado. Los patrones de crecimiento tumoral neuroendocrinos típicos distintivos se pueden clasificar en: Tipo A: empalizada periférica o insular; Tipo B: trabéculas o túbulos; Tipo C: acinar o glandular. La clasificación por patrón histológico se realiza en cinco categorías: tipo I para los sólidos, en nidos o insulares; tipo II para los trabeculares, giriformes, en cintas o anastomosantes; tipo III para los glandulares, tubuloacinares o rosetoides; tipo IV para los pobremente diferenciados (célula pequeña, célula grande y patrones atípicos) y tipo V para las formas mixtas. Se admite que estos tumores puedan tener algún componente no neuroendocrino, pero este nunca puede constituir más del 30% del total, ya que en este caso se agruparía con los tumores mixtos. Reconocer los patrones morfológicos es relativamente simple en tumores bien diferenciados, pero puede ser complejo en los poco diferenciados y no secretorios. Los tumores neuroendocrinos poco diferenciados se caracterizan por tener un crecimiento macroscópico y microscópico más desordenado, lo que hace difícil diferenciarlos de los adenocarcinomas de alto grado, entre otros tumores<sup>21,72</sup> (Fig. 2.7).

### Marcadores en muestras histológicas

Para confirmar el diagnóstico es necesario aplicar técnicas inmunohistoquímicas. En la última clasificación de la OMS de 2010 se exige para hacer diagnóstico que sean difusamente positivos para al menos dos marcadores de diferenciación neuroendocrina. Los marcadores de diferenciación neuroendocrina detectables por inmunohistoquímica se pueden localizar en los gránulos neurosecretorios, la membrana celular, el citoplasma, el citoesqueleto o en el núcleo (Tabla 2.5)<sup>21</sup>.

Los marcadores generales más usados son la cromogranina A, que marca el empaquetamiento del contenido de las vesículas grandes neurosecretoras; la sinaptofisina, más sensible, presente en la membrana de las vesículas neurosecretoras grandes y en las vesículas sinápticas pequeñas; la Pgp 9.5, una proteasa específica de terminaciones nerviosas, útil como marcador neuroendocrino alternativo; la eno-



**Figura 2.7.** Insulinooma maligno: se observa a 200x estructura vasculolinfática. Con presencia de embolia neoplásica constituida por células de núcleos redondeados con cromogranina granular

lasa neuronal específica, el polipéptido pancreático y el CD56. Las células productoras de PP se han visto en el 67% de glucagonomas, 50% de vipomas, 39% de insulinomas y 17% de gastrinomas. Los marcadores inmunohistoquímicos específicos, asociados a síndromes específicos que se pueden detectar en las vesículas son: serotonina, histamina, insulina, glucagón, gastrina, secretina, péptido vasoactivo intestinal (VIP), péptido Y, gastrina, somatostatina, calcitonina, prolactina, ACTH, LH/FSH, TSH, GH, ghrelina, GLP1, GLP2, neurotensina y neurogenina (Ngn3). Recientemente se postularon nuevos biomarcadores para el diagnóstico<sup>41, 86</sup>.

### Arteriografía

Históricamente era una de las principales técnicas de diagnóstico de tumores neuroendocrinos; su limitación principal es que depende de la presencia de alta vascularización tumoral para que sea eficaz en la localización de la lesión. Actualmente se emplea con menor frecuencia, pero puede ser de utilidad como paso previo a estudios funcionales para localizar los adenomas secretorios de hormonas como la estimulación de insulina con inyección intraarterial selectiva con calcio (AIIC). Con la llegada del OctreoScan, se han hecho menos necesarios los estudios funcionales invasivos como la angiografía visceral selectiva, la angiografía con infusión de secretina (SASI o *selective arterial secretagogue injection*) y el cateterismo venoso portal transhepático, que son técnicas más costosas y requieren más tiempo y personal especializado. El cateterismo venoso portal transhepático consiste en cateterizar la vena porta a través del hígado guiado por ecografía o fluoroscopia. Se toman muestras de vena esplénica, mesentérica superior, porta y venas pancreáticas accesibles, y se observa un incremento de la concentración del marcador en las venas que drenan el tumor. A diferencia de los estudios morfológicos, los estudios funcionales no dependen del tamaño tumoral, por lo cual se indican si fallan otras pruebas de imagen<sup>73</sup> (Fig. 2.8).

**Tabla 2.5.** Marcadores de diferenciación neuroendocrina detectables por inmunohistoquímica en muestras histológicas

Localización	Marcadores generales
Gránulos neurosecretorios	Cromogranina A, sinaptofisina, familia de las graninas (HISL-19 o secretogranina IV).
Membrana celular	Receptores de somatostatina (ssTR 5 y ssTR 2a), CD56 o N-CAM
Citoplasma	Enolasa neuronal específica, isoenzima de la enolasa glicolítica, Pgp 9,5 (proteasa del grupo de las ubiquitin C-terminal hidroxilasas)
Citoesqueleto	Isoformas de la beta tubulina como la forma fosforilada beta III tubulina
Núcleo	Factor de transcripción CDX2, PDX-1 o <i>Insulin Promoter factor 1</i>

**Estudios genéticos**

Para solicitar este tipo de estudios hay que sospechar la presencia de un síndrome genético. Es recomendable disponer de información sobre antecedentes familiares de enfermedades como Von Hippel-Lindau, tumores bilaterales o múltiples, edad de diagnóstico, localización del tumor, presencia de metástasis y las características bioquímicas o inmunohistoquímicas del tumor. Para completar el diagnóstico molecular es necesario hacer el estudio

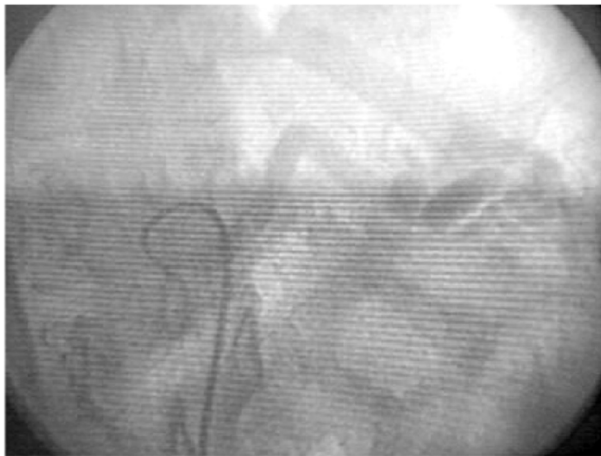


Fig. 2.8. Arteriografía

a partir de DNA tumoral, ya que un 40-50% de los tumores tendrán mutaciones somáticas (en NF1, RET, VHL o MAX). El detectar una mutación germinal en alguno de los genes relacionados con el desarrollo de estos tumores tiene repercusiones para el consejo genético y el seguimiento clínico del paciente<sup>8,30,39,58</sup>.

**Racionalidad diagnóstica**

Ante la sospecha clínica de tumor neuroendocrino, la evaluación se sostiene en tres pilares: determinaciones bioquímicas, estudios por imágenes y confirmación histológica<sup>53,128,137</sup>. En la figura 2.9 se presenta una propuesta de algoritmo.

**Clasificaciones**

Desde la identificación original de un tumor carcinóide realizada al inicio del siglo XX por Oberndorfen, quien lo describió como un tumor submucoso del intestino delgado que presentaba un curso indolente comparado con los adenocarcinomas, hubo múltiples cambios en la forma de denominar y clasificar los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos<sup>161</sup>.

Si bien es habitual que se clasifiquen los tumores neuroendocrinos por su comportamiento clínico en funcionantes o no funcionantes, este enfoque aporta insuficiente información sobre su pronóstico. Se dispone de diferentes clasificaciones de sociedades

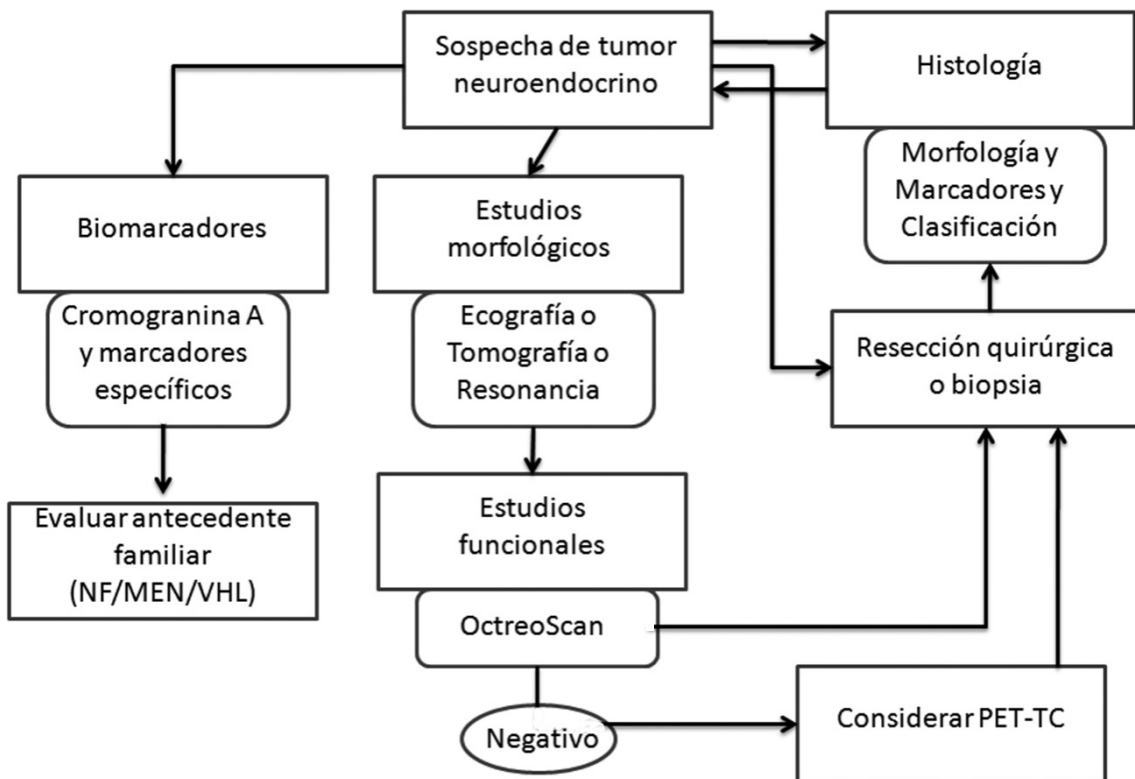


Figura 2.9. Algoritmo diagnóstico de tumores neuroendocrinos adaptado de las guías del Reino Unido (Ramage 2012)

u organismos reconocidos internacionalmente como *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS), *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), *Union for International Cancer Control* (UICC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>82</sup>. La Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas 3.<sup>a</sup> edición (CIE-O-3) de la OMS contiene sistemas de codificación para topografía y morfología usada por servicios de Anatomía Patológica. Ninguna de las clasificaciones ha sido adoptada plenamente en todo el mundo y aún falta homogeneizar definiciones y criterios metodológicos<sup>29,144</sup>.

Se intentaron diferentes clasificaciones basadas en el origen celular y la localización del tumor pero el pronóstico de estos tumores parece estar relacionado con el grado de diferenciación y de malignidad<sup>81</sup>.

### **Grado de diferenciación y grado de malignidad**

El grado de diferenciación suele hacerse a partir de una base puramente morfológica pero, aunque la diferenciación histológica suele relacionarse con el grado de malignidad, se ha documentado que muchos tumores bien diferenciados pueden tener un comportamiento agresivo clínicamente. Por este motivo se comenzó a recomendar informar si el tumor es bien o poco diferenciado y, además, indicar el grado de malignidad. Inicialmente, el grado de malignidad se establecía según el comportamiento clínico. Actualmente se establece según la capacidad proliferativa del tumor. Tanto el *AJCC Cancer Staging Manual 7.<sup>a</sup> ed.* como las recomendaciones de la ENETS han adoptado el uso del conteo mitótico y el índice de Ki67 para determinar el grado de malignidad tumoral<sup>21,81,83</sup>.

### **Conteo de mitosis**

Se realiza el conteo del número de mitosis observadas en una superficie dada del microscopio (aproximadamente 2 mm<sup>2</sup> que equivale a 10 campos de gran aumento). Aunque esta definición se adapta a las muestras de biopsia que son pequeñas y no permiten valorar superficies microscópicas más extensas, la OMS recomienda, siempre que sea posible, contar al menos 50 campos de gran aumento. El conteo puede tener problemas de objetividad con especiales dificultades en tumores con artefactos de retracción nuclear o con apoptosis. Para lograr resultados más objetivos existe un sistema de marcación inmunohistoquímica para la histona 3 fosforilada en Ser 10 (relacionada con la condensación cromosómica durante la mitosis) que facilita el conteo de las células mitóticamente activas aunque marca también algunos núcleos en interfase que deben descartarse por su morfología<sup>21,141</sup>.

### **Ki67**

La proteína Ki67 está presente en el núcleo de todas las células que están en proliferación activa (fases del ciclo celular G1, s, G2 y M) y ausente en células quiescentes (en fase G0) o en fase G1 temprana (G1T, G1A) estimuladas por primera vez con mitógenos. El índice proliferativo por marcación inmunohistoquímica de la proteína Ki67 revela la proporción de células que se están dividiendo en un tumor y se expresa en porcentaje (%). Para la metodología de cuantificación manual subjetiva, automática o semiautomática por análisis de imagen, hay dos variantes: utilizar el área de mayor número de núcleos positivos (*hotspot*), como recomienda el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), o utilizar diez campos microscópicos consecutivos elegidos al azar<sup>21,53,141</sup>.

### **Clasificación de la OMS**

Los mayores avances en lograr una clasificación clínicamente útil los realizó la Organización Mundial de la Salud (OMS) que en el año 1980 apoyaba una clasificación basada en la morfología (carcinoide, mucocarcinoide, formas mixtas con adenocarcinoma y lesiones pseudotumorales). Las experiencias nacionales e internacionales llamaban la atención sobre las limitaciones de esta clasificación<sup>11</sup>.

En 2000, la OMS propuso clasificarlos según el grado de diferenciación en: 1) tumores endocrinos bien diferenciados con comportamiento probablemente "benigno", 2) tumores endocrinos "de comportamiento incierto" y carcinomas endocrinos bien diferenciados de bajo grado de malignidad y 3) carcinomas endocrinos pobremente diferenciados de alto grado de malignidad. Denominaba "tumor" a los de comportamiento benigno o incierto y "carcinoma" a los de comportamiento maligno. Este método fue adoptado por instituciones científicas de varios países, especialmente europeas, que lo incluyeron en sus guías. La principal limitación era que las categorías "benignos" e "incierto" debían reverse en el mismo paciente según la evolución<sup>21,83</sup>.

La *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS), en el año 2006, propuso la introducción de herramientas complementarias a la clasificación de la OMS: 1) un sistema de estadificación TNM sitio-específico y 2) una clasificación en grados según la actividad proliferativa y agresividad biológica del tumor. En la tabla 2.6 se presenta un cuadro comparativo de las denominaciones según las clasificaciones de la OMS y la ENETS<sup>82, 83</sup>.

La clasificación de la OMS de 2010 reemplazó, con respecto a la anterior, el término "endocrino" por el de "neuroendocrino" y agregó a los criterios morfológicos un sistema de grados de malignidad acorde con la capacidad proliferativa del tumor. Bajo la

premisa “todos los tumores neuroendocrinos son potencialmente malignos”, limita el uso de “carcinoma” a los de alto grado de malignidad. En la tabla 2.7 se presentan los criterios de la clasificación. Numerosas guías internacionales adoptaron las clasificaciones de la OMS para sus recomendaciones<sup>21,72,82,91</sup>.

Las clasificaciones han mostrado su utilidad para establecer un pronóstico y se ha sugerido complementarla con la invasión perineural en la histología como predictor de recaídas en tumores neuroendocrinos bien diferenciados (G1 y G2)<sup>7,37,96,108,119,147,151,157,162,164</sup>.

### Estadificación

Los primeros informes del SEER del *National Cancer Institute* estadificó los tumores por su ex-

tensión como localizados, con extensión regional o con metástasis a distancia. El valor pronóstico de esta categorización hizo que la *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) presentara la propuesta de clasificación TNM para los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos<sup>141,142</sup>. Posteriormente el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) publicaron un manual de estadificación TNM para todos los tumores, incluidos los tumores neuroendocrinos de todas las localizaciones. La clasificación TNM específica para tumores neuroendocrinos de la AJCC/UICC se usa para los grados histopatológicos bajo e intermedio; los carcinomas neuroendocrinos (alto grado) deben clasificarse con los mismos criterios que los carcinomas

**Tabla 2.6.** Cuadro comparativo de clasificaciones de tumores neuroendocrinos

OMS 1980	OMS 2000	ENET 2006	OMS 2010
Carcinoide	Tumor endocrino bien diferenciado (WDET) Carcinoma endocrino bien diferenciado (EDEC) Carcinoma endocrino pobremente diferenciado (PDEC)	Tumor de bajo grado de malignidad Tumor de grado intermedio de malignidad Tumor de alto grado de malignidad	Tumor neuroendocrino grado 1 (TNE G1) Tumor neuroendocrino grado 2 (TNE G2) Carcinoma neuroendocrino grado 3 (CNE G3) -células grandes -células pequeñas Carcinoma mixto adeno neuroendocrino (MANEC)
Mucocarcinoide Formas mixtas carcinoide-adenocarcinoma	Carcinoma mixto endocrino-exocrino (MEEC)		
Lesiones seudotumorales	Lesiones <i>tumor-like</i> (TLL)		Lesiones hiperplásicas y preneoplásicas

**Tabla 2.7.** Clasificación de la OMS 2010 de tumores neuroendocrinos

Clasificación	Denominación	Tamaño	Ki67	Actividad mitótica	Angioinvasión mitótica*
Tumor neuroendocrino bien diferenciado de comportamiento benigno	TNE G1	< 1 cm	1-2%	Sin actividad mitótica	-
Tumor neuroendocrino bien diferenciado de comportamiento incierto	TNE G2	1-2 cm	2%	2	Con o sin angioinvasión
Carcinoma neuroendocrino	CNE G3 bien diferenciado	> 2 cm	2-20%	2-20	Con angioinvasión
	CNE G3 poco diferenciado de células grandes	Cualquier tamaño	20-30%	20	Con angioinvasión
	CNE G3 poco diferenciado de células pequeñas	Cualquier tamaño	80-100%	> 2	Con angioinvasión

\*Mitosis por 10 campos de gran aumento.

de su órgano correspondiente. También excluyen de este sistema de clasificación los carcinoides calciformes de apéndice (adenocarcinoides), que se estadian como los carcinomas. Los estadios TNM se presentan en la tabla 2.8.

La clasificación N, relativa a la presencia (N1) o no (N0) de metástasis ganglionares, y M, relativa a la presencia (M1) o no (M0) de metástasis a distancia, no varía entre las distintas localizaciones tumorales. Las definiciones para T (T1, T2, T3, T4) son diferentes según la localización y, aunque en su mayoría las dos clasificaciones se superponen, hay algunas diferencias entre los sistemas ENETS y AJCC/UICC,

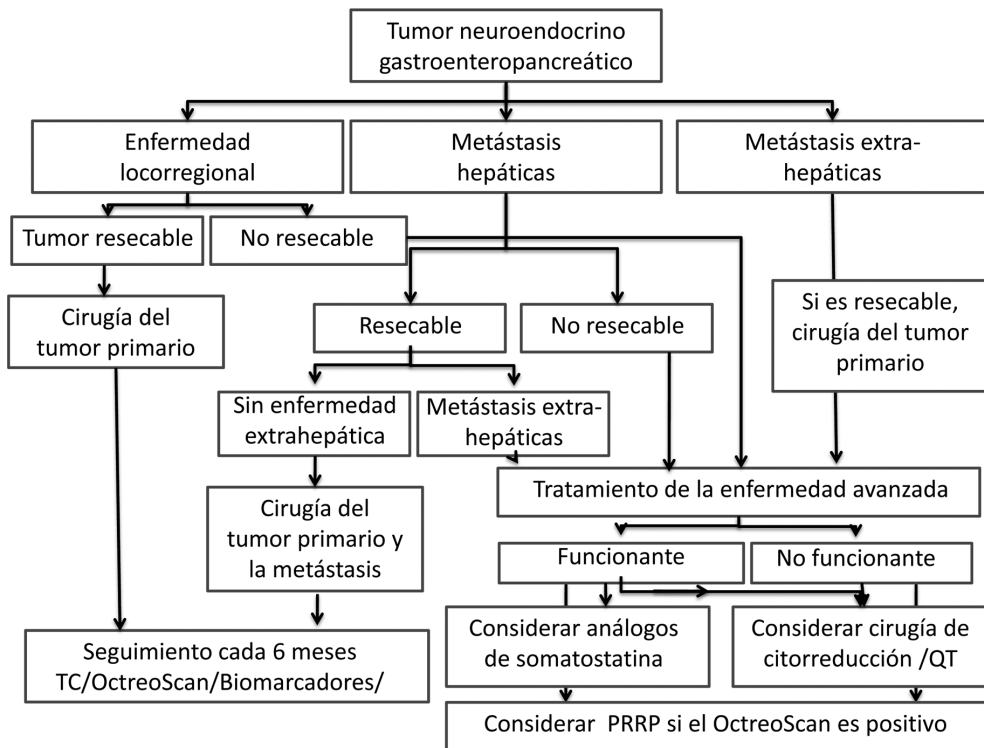
**Tabla 2.8.** Estadificación TNM para tumores neuroendocrinos

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	Cualquier T	N1	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

especialmente para los tumores de páncreas, estómago y apéndice. Por este motivo, es recomendable

**Tabla 2.9.** Definiciones para la clasificación del componente T del sistema de estadificación TNM para cada localización de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Localización	Clasificación	TIS	T1	T2	T3	T4
Estómago	ENETS	Tumor <i>in situ</i> o displasia < 0,5 mm	Invade lámina propia o submucosa y < 1 cm	Invade muscular o subserosa o es > 1 cm	El tumor penetra en la serosa	El tumor invade estructuras adyacentes
	AJCC/ UICC	Tumor <i>in situ</i> o displasia < 0,5 mm	De 0,5 a 1 cm o invade submucosa	Invade muscular o es > 1 cm	Invade subserosa	Perfora la serosa u otros órganos y estructuras adyacentes
Duodeno y yeyuno proximal	ENETS	—	Invade lamina propia o submucosa y < 1 cm	Invade muscular o subserosa o es > 1 cm	El tumor invade páncreas o retroperitoneo	El tumor invade peritoneo u otros órganos o estructuras adyacentes
	AJCC/ UICC	—	Invade lamina propia o submucosa y < 1 cm	Invade muscular o es > 1 cm	El tumor invade páncreas o retroperitoneo	El tumor invade peritoneo u otros órganos o estructuras adyacentes
Páncreas	ENETS	—	Tumor intrapancreático de < 2 cm	Tumor intrapancreático de 2 a 4 cm	Tumor intrapancreático > 4 cm o que invade duodeno o conducto biliar	Tumor que invade estructuras adyacentes
	AJCC/ UICC	—	Tumor intrapancreático de < 2 cm	Tumor intrapancreático de > 2 cm	Tumor que rebasa el páncreas pero no afecta vasos celíacos o mesentérica superior	Tumor que afecta el tronco celíaco o la arteria mesentérica superior
Yeyuno distal e íleon	ENETS	—	Invade mucosa o submucosa y mide < 1 cm	Invade muscular o es > 1 cm	El tumor invade subserosa	El tumor invade peritoneo u otros órganos
	AJCC/ UICC	—	—	Invade muscular o es > 2 cm	Invade subserosa	Perfora serosa o invade otros órganos o estructuras
Apéndice	ENETS	—	Invade lám. propia o submucosa y es < 1 cm < 1 cm, invade muscular propia	1-2 cm o invade meso o subserosa menos de 3 mm de profundidad	Invade subserosa o meso > 3 mm	Tumor que invade peritoneo o estructuras adyacentes
	AJCC/ UICC	—	T1a < 1 cm T1b entre 1 y 2 cm	De 2 hasta 4 cm o invasión de ciego	Tamaño > 4 cm o invade íleon	Tumor que invade peritoneo u órganos vecinos, incluyendo pared abdominal y músculo
Colon y recto	ENETS	Tumor <i>in situ</i> o displasia < 0,5 mm	Invade lámina propia o submucosa T1a < 1 cm T1b de 1 a 2 cm	Invade muscular o es > 2 cm	El tumor invade subserosa o grasa pericólica/perirrectal	El tumor perfora peritoneo o invade otros órganos
	AJCC/ UICC	—	Invade lámina propia o submucosa y < 2 cm T1a < 1 cm T1b de 1 a 2 cm	Invade muscular o es > 2 cm	El tumor invade subserosa o tejidos no peritonealizados	El tumor perfora peritoneo o invade otros órganos



**Figura 2.10.** Algoritmo de tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. TC = tomografía computarizada. PRRP = terapia con análogos de somatostatina radiomarcados. QT = quimioterapia

que en todo informe anatomopatológico figure el sistema de clasificación TNM usado con sus definiciones, especialmente para el tamaño del tumor y el nivel de invasión. En la tabla 2.9 se presentan las definiciones para la clasificación del componente T del TNM para cada localización. Cuando el tumor es múltiple se estadifica como Tm<sup>84,140</sup>.

**Estadificación y racionalidad de la terapéutica quirúrgica**

Acorde con la clasificación y el cuadro clínico del tumor se efectúan recomendaciones terapéuticas. En casos de carcinomas neuroendocrinos

(G3) y de tumores funcionantes, se recomienda tratarlos siempre. En casos de tumores G1 y G2, la decisión de tratar depende de la posibilidad de intervención curativa y del comportamiento clínico del tumor (progresivo o metastásico), teniendo en cuenta la morbilidad asociada a la terapéutica<sup>13</sup>.

La clasificación TNM para TNE gastroduodenales y pancreáticos adoptada en 2006 por la *European Neuroendocrine Tumors Society* (ENETS) y la 7.ª edición de la clasificación TNM del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) de 2010 colaboran en este sentido al momento de establecer un pronóstico y para orientar el tratamiento<sup>90</sup> (Fig. 2.10).

**III. PRONÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO**

**PUNTOS DESTACADOS**

Los tumores neuroendocrinos constituyen una familia heterogénea de tumores cuyo curso clínico depende de la localización anatómica, el tamaño del tumor primario, la sustancia secretada, el grado histológico, la presencia de angioinvasión, el estadio de la enfermedad y el estatus funcional al diagnóstico.

Los tratamientos de los tumores neuroendocrinos son diferentes según la localización,

la funcionalidad y el estadio de la enfermedad. Las intervenciones pueden estar destinadas al control de síntomas en los tumores funcionantes, al control del crecimiento del tumor o a ambas.

El tratamiento curativo es quirúrgico. En casos avanzados se dispone de quimioterapia y una serie de nuevos tratamientos dirigidos como análogos de la somatostatina.

## Pronóstico

Los tumores neuroendocrinos constituyen una familia heterogénea de tumores cuyo curso clínico depende de la localización anatómica y el tamaño del tumor primario, la sustancia secretada, el grado histológico, la presencia o no de angioinvasión, el estadio de la enfermedad (presencia de metástasis) y el estatus funcional al diagnóstico<sup>7,37,96,108,119,147,151,157,164</sup>.

La mediana de supervivencia del registro estadounidense es de 75 meses, con algunas diferencias según el grado histológico. Los pacientes con tumores G1 tienen una supervivencia de 124 meses; los G2, de 64 meses y los G3, de 10 meses. La supervivencia varía según la localización del tumor primario. Si los pacientes presentan tumores bien o moderadamente diferenciados, tienen mejor pronóstico los de apéndice y recto. Si los pacientes tienen enfermedad avanzada, la mediana de supervivencia de los tumores de intestino delgado es de 56 meses, la de los tumores gástricos es de 12 meses y la de colon de 5 meses<sup>166</sup>.

Otros factores relacionados con el pronóstico fueron la edad, el sexo (mejor pronóstico en el sexo femenino) y la raza. En el registro español, sin embargo, todos estos factores aparecen en el análisis univariado, pero el único que mantiene su valor pronóstico al realizar el análisis multivariado es el índice de proliferación Ki67 que se utiliza para clasificar la diferenciación del tumor<sup>56</sup>.

Los tumores neuroendocrinos se caracterizan por ser altamente vascularizados, propiedad que se puede asociar con la expresión de moléculas proangiogénicas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la angiopoyetina 2, que a su vez se relaciona con la progresión tumoral y un peor pronóstico. Los tumores con un componente mixto (tumor neuroendocrino y adenocarcinoma) y los que secretan dos o más hormonas, excluidos la cromogranina A y el péptido pancreático, presentan peor pronóstico. Los niveles de cromogranina A correlacionan con el volumen tumoral y sus valores especialmente elevados (mayores de 5000 ng/mL) han sido asociados a un peor pronóstico<sup>7,37,90,96,108,119,147,151,157,164</sup>.

Recientemente se informó peor pronóstico en casos con alta expresión de factor de crecimiento endotelial<sup>169</sup>.

## Clasificación y pronóstico

El sistema de clasificación de la OMS establecido en el año 2010 permite determinar el pronóstico y orientar así la actuación terapéutica respecto de estas neoplasias. Sin embargo, la *European Neuroendocrine Tumors Society* (ENETS) agregó una clasificación específicamente de valor pronóstico para tumores neuroendocrinos que se presenta en la tabla 3.1<sup>81-83</sup>.

### Localización del tumor y pronóstico

Según la localización del tumor primario, la frecuencia de grados de malignidad no se distribuye de la misma manera. En la tabla 3.2 se presenta un ejemplo basado en el informe realizado por Estrozi y cols.<sup>45</sup>.

#### Esófago

Habitualmente localizados en el tercio distal, suelen ser carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados (NEC G3), especialmente de células pequeñas, aunque pueden ser tumores mixtos con un componente de adenocarcinoma (MANEC)<sup>82</sup>.

#### Estómago

Son más frecuentes los tumores de bajo grado de malignidad habitualmente funcionantes. La gastrina se ha demostrado como un potente agente trófico para las células neuroendocrinas gastrointestinales, habiéndose descrito morfológicamente una secuencia desde displasia a neoplasia como etapas de malignización en los pacientes con hipergastrinemia. Los tumores neuroendocrinos de estómago se clasifican en 3 subtipos y se los describe en la tabla 3.3<sup>79,85,92,123,143</sup>.

**Tabla 3.1.** Clasificación pronóstica de tumores neuroendocrinos de la *European Neuroendocrine Tumors Society* (ENETS)

Comportamiento	Metástasis	Diferenciación histológica	Tamaño en cm	Angioinvasión	Ki67
Benigno	No	Bien diferenciado	< 1	No	< 1
Borderline	No	Bien diferenciado	< 2	No-Sí	< 2
Maligno bajo grado	Sí	Bien diferenciado	> 2	Sí	> 2
Maligno alto grado	Sí	Pobremente diferenciado	Cualquiera	Sí	> 20

**Duodeno**

Aunque se describen como más frecuentes los pequeños tumores G1 o G2 no funcionantes<sup>85</sup>, algunos autores consideran que más del 85% sintetizan péptidos o aminas y a menudo más de una sustancia. En orden, de los más a los menos frecuentes: gastrinomas (48%), somatostatatomas (43%), tumores no funcionantes que contienen serotonina (27%), tumores no funcionantes que contienen calcitonina (9%), carcinomas pobremente diferenciados y paragangliomas gangliocíticos. Los tumores neuroendocrinos duodenales producen insulina, PP, glucagón o ACTH en menos del 5% de los casos<sup>75,123</sup>.

Se describen subtipos de tumores neuroendocrinos de duodeno: tipo 1 o productores de gastrina a menudo asociados a MEN1; tipo 2 o productores de somatostatina de comportamiento agresivo; tipo 3 o paragangliomas gangliocíticos con componente endocrino y anticuerpos contra somatostatina y polipéptido pancreático que generalmente son benignos con baja proliferación (Ki67 < 2%); tipo 4 tumores productores de serotonina, calcitonina y PP también benignos con baja proliferación (Ki67 < 2%) y tipo 5 o carcinomas endocrinos pobremente diferenciados que son raros y de muy mal pronóstico<sup>75,123</sup>.

**Tabla 3.2.** Frecuencia de grados de malignidad según localización

	G1	G2	G3
Esófago	7,9%	0%	92,1%
Estómago	76,3%	8,4%	15,3%
Intestino delgado	84,4%	8,1%	7,5%
Apéndice	100%	0%	0%
Colon	51,1%	16,3%	32,6%
Recto	77,3%	6,3%	16,4%
Páncreas	64,5%	27,5%	8%

**Yeyuno-íleon**

Los tumores neuroendocrinos de íleon representan el 70% de los de intestino delgado y un 3% se dan en el divertículo de Meckel. En un 25-30% de los casos son múltiples y aparecen como nódulos profundos en la mucosa-submucosa que a veces infiltran toda la pared e incluso el peritoneo. La ENETS recomienda la clasificación de Gilly (Tabla 3.4) para definir la enfermedad como avanzada y el sistema para estadificar la carcinomatosis peritoneal (Tabla 3.5) para estadificarlos<sup>80,82</sup>.

**Tabla 3.3.** Subtipos de tumores neuroendocrinos gástricos

Tumores gástricos	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Escenario	Gastritis crónica atrófica	Zollinger-Ellison	Esporádico
Histología	G1	G1 o G2	G3 o MANEC
Localización	Cuerpo y fundus	Cuerpo, fundus y antro	Antro
Morfología	Múltiple (60%)	Múltiples pólipos	Único
Tamaño	< 1 cm	1-2 cm	> 2 cm
Gastrinemia	Alta	Alta	Normal
pH gástrico	Aclohidria	Hipersecreción ácida	Normal
Riesgo de metástasis	2 a 5%	10 a 30%	50-100%
Tratamiento y pronóstico	La resección endoscópica suele ser suficiente	Responden a análogos de somatostatinas	Muy invasivos/mal pronóstico
Frecuencia	70-80%	5-6%	14-25%

**Tabla 3.4.** Clasificación de Gilly para tumores neuroendocrinos de intestino delgado basada en el tamaño de los ganglios y el compromiso peritoneal

Estadio	Descripción	Enfermedad
0	Ausencia de enfermedad macroscópica	-
1	Granulaciones malignas de menos de 5 mm de diámetro localizadas a una región	
2	Granulaciones malignas de menos de 5 mm de diámetro en todo el abdomen	
3	Granulaciones de 5 a 20 mm de diámetro localizadas o difusas	Avanzada
4	Masas malignas de más de 2 cm de diámetro localizadas o difusas	Avanzada

**Tabla 3.5.** Score (puntaje) de gravedad para carcinomatosis peritoneal (GPS) para tumores neuroendocrinos de intestino delgado (ENETS)

Puntaje	0	1	2	3
Ganglios linfáticos	Local: en el territorio adyacente al tumor	Regional: territorio secundario de drenaje respecto del tumor	Abdominales distantes (retroperitoneales o pedículo hepático)	Extraabdominal
Metástasis hepáticas	No	1 lóbulo 5-10 nódulos	< 5 nódulos Ambos lóbulos	Ambos lóbulos > 10 nódulos
Carcinomatosis peritoneal	No	Gilly I-II resecable	Gilly II-IV resecable	Gilly I-II-III-IV no resecable

GPS: Grado A=0-3 puntos. Grado B=4-6 puntos. Grado C=7-9 puntos.

Modlin y cols. construyeron un nomograma para establecer pronóstico en tumores de intestino<sup>104</sup>.

#### Apéndice

Los tumores neuroendocrinos se ven como hallazgo casual en un 3-9% de todas las apendicectomías, localizándose el 60-70% de ellos en la zona apical. Según la última revisión de la SEER, la mayoría de los tumores de apéndice se detectan con un tamaño inferior a 1 cm y son muy raras las metástasis en tumores menores de 2 cm<sup>82,166</sup>.

#### Colon y recto

Los tumores neuroendocrinos de colon son infrecuentes pero el 50% se diagnostican en estado avanzado con metástasis en hígado, ganglios, mesenterio y/o peritoneo.

En recto suelen ser pequeños, polipoides, y se han identificado tumores de células L con glucagón, glicentina y polipéptido pancreático. Las formas tumorales pequeñas de tumores menores de 2 cm bien diferenciados rara vez metastatizan y se curan con escisión local, pero pueden encontrarse tumores poco diferenciados, tanto el carcinoma neuroendocrino de células grandes como el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, que presentan mal pronóstico y alto porcentaje de metástasis al momento del diagnóstico<sup>82</sup>.

#### Páncreas

En páncreas, la mayoría son funcionantes y aparecen como nódulos sólidos de bordes bien definidos, pequeños y de bajo grado de malignidad. Los carcinomas neuroendocrinos (NEC G3) son infrecuentes. En los no funcionantes, el tamaño de los tumores suele ser mayor y pueden ser múltiples al momento del diagnóstico<sup>82</sup>.

#### Tratamiento

Los tratamientos son diferentes según la localización, la funcionalidad y el estadio de la enfermedad. De acuerdo con el objetivo, las intervenciones pueden estar destinadas al control de síntomas en los tumores funcionantes, al control del crecimiento del tumor o a ambos<sup>12,13,53,63,79</sup>.

#### Cirugía

El beneficio observado en supervivencia hace del tratamiento quirúrgico el tratamiento de elección. La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo cuando el tumor está localizado, pero también puede ser útil con fines de control de síntomas por funcionalidad del tumor o por compresión. Las técnicas quirúrgicas y los abordajes dependerán de la localización, el tamaño y las características del tumor<sup>47,85</sup>.

En casos de enfermedad avanzada se ha empleado la cirugía de citorreducción paliativa generalmente dentro de una estrategia combinada con otros tratamientos disponibles, que pueden incluir quimioterapia y una serie de nuevas terapias dirigidas<sup>155</sup>.

#### Bioterapia

Recientemente se ha desarrollado una serie de nuevas terapias sistémicas que han demostrado utilidad en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos (Tabla 3.6)<sup>12,13,53,63,116</sup>.

El tratamiento con análogos de somatostatina como octreótido o lanreótido se utiliza para lograr respuestas antsecretoras y antiproliferativas, así como para el control de síntomas especialmente en casos de síndrome carcinoide, vipoma y glucagonoma<sup>13</sup>.

**Tabla 3.6.** Tratamientos farmacológicos para los tumores neuroendocrinos

Mecanismo general	Grupo	Agentes	
Inhibición por receptor de somatostatina	Análogos de la somatostatina	Octeótrido Lanreótido Pasireótido	
	Inhibidores de la vía mTOR	Everolimus Temsirrolimus	
		Inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulina-like	Cixitumumab Dalotuzumab
Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico		Gefitinib	
Inhibición de la angiogénesis	Anticuerpo monoclonal anti-VEGF	Bevacizumab	
	Inhibición de receptor de tirocina cinasa	Sunitinib Soarafenib Pazopanib Imatinib Vatalinib	
		Otro	Talidomida
		Inmunomodulación	Interferón $\alpha$

VEGF = factor de crecimiento endotelial vascular.

La somatostatina, hormona polipeptídica producida fundamentalmente en estómago y páncreas pero ampliamente distribuida en el sistema nervioso central y periférico, actúa sobre cinco receptores de somatostatina (sstr1 a sstr5) y desencadenan acciones biológicas inhibitorias tanto de secreciones exocrinas como endocrinas. La somatostatina produce inhibición del crecimiento tumoral pero tiene una vida media muy corta (2 horas). Los análogos sintéticos de la somatostatina, como el octreótido y el lanreótido, con una vida media más prolongada, se usan para el tratamiento de diversas patologías endocrinas y tumorales por su acción inhibitoria<sup>63,116</sup>. Se ha demostrado que la mayoría de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (funcionantes y no funcionantes) presentan una elevada expresión de receptores de somatostatina: el sstr1 se expresa en el 68% de los casos, el sstr2 en el 86%, el sstr3 en el 46%, el sstr4 en el 90% y el sstr5 en el 57%<sup>6</sup>. Los receptores sstr3 y sstr5 inducen la apoptosis e inhiben la proliferación de las células tumorales y el sstr2 controla la función secretora de las células tumorales<sup>18</sup>.

El 45-50% de los pacientes con enfermedad progresiva logra frenar el crecimiento tumoral cuando son tratados con análogos. Sin embargo, muchos desarrollaron resistencia al tratamiento con octreótido o lanreótido luego de 18 a 30 meses. Por ello, se han diseñado nuevos análogos como el pasireótido<sup>6,106,116</sup>.

Si bien los análogos de la somatostatina son en general bien tolerados, pueden producir molestias abdominales y esteatorrea por la inhibición de secreción de enzimas pancreáticas. Un efecto adverso informado en más del 50% de los pacientes es la formación de cálculos biliares en la vesícula<sup>116</sup>. Por este motivo, si bien es controvertido, algunos autores recomiendan que en caso de una cirugía en pacientes con indicación de tratamiento con análogos se realice colecistectomía preventiva<sup>48</sup>.

También se han diseñado análogos con capacidad de unión a receptores de distintas familias, como las dopastatinas, con afinidad por receptores de somatostatina y de dopamina<sup>57,106</sup>. También se estudia la posibilidad de inhibir el efecto de la serotonina con sustancias como la ketanserina y análogos de la serotonina<sup>38</sup>.

La mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*) es una proteína de señalización, una cinasa serina/treonina, que origina dos complejos proteicos (mTORC1 y mTORC2) y cumple un papel crucial en procesos de proliferación, crecimiento celular, angiogénesis y metabolismo<sup>20,87</sup>. La vía mTOR se altera en diferentes tipos de tumores, incluidos los neuroendocrinos, y sus componentes representan blancos atractivos para el desarrollo de terapias antitumorales<sup>18</sup>. Actualmente se dispone de dos clases de inhibidores de mTOR: los análogos de rapamicina, como el everolimus<sup>70</sup> y el temsirolimus, y pequeñas moléculas

agonistas como los inhibidores del sitio activo de la cinasa mTOR<sup>63</sup>. Uno de los más utilizados es el sunitinib, un inhibidor tirosina cinasa frente a receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF-R), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF-R), c-kit (*Mast/stem cell growth factor receptor* o SCF-R), RET (*rearranged during transfection*) y FLT-3 (*Fms-like tyrosine kinase*)<sup>20,117</sup>. También se estudió el imatinib<sup>168</sup>.

Los fármacos que inhiben la angiogénesis se presentaron como una opción terapéutica, dado que los tumores neuroendocrinos son muy vascularizados, y se pueden dividir en 3 grupos: fármacos dirigidos a VEGF, como el anticuerpo monoclonal bevacizumab; pequeñas moléculas que inhiben el receptor tirosina cinasa de VEGF y otros receptores relacionados como sunitinib, sorafenib y pazopanib, y otros compuestos con diferentes mecanismos antiangiogénicos, tales como la talidomida o la endostatina<sup>20</sup>.

El interferón  $\alpha$ -2b ha demostrado estabilización tumoral entre el 10 a 15% de los casos pero con marcados efectos secundarios que limitan su uso. Se describe un hipotético efecto aditivo del interferón, el cual provoca mayor expresión de receptores, con análogos de somatostatina para el tratamiento de tumores neuroendocrinos<sup>116</sup>.

#### **Análogos de somatostatina radiomarcados**

Las terapias con análogos de somatostatina radiomarcados (*peptide receptor radionuclide therapy* o PRRT) desempeñan un papel cada vez mayor en el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos especialmente inoperables o con metástasis. En casos de enfermedad diseminada con captación positiva en OctreoScan, el tratamiento con radionúclidos consigue altas tasas de control sintomático y tumoral.

Los radionúclidos más frecuentemente utilizados son el lutecio (<sup>177</sup>Lu), el itrio (<sup>90</sup>Y), el indio (<sup>111</sup>In) y la metayodobencilguanidina (MIBG), los cuales difieren entre sí, en términos de emisión de partículas ( $\beta$  y  $\gamma$ ), afinidad por los receptores y penetración en el tejido. Algunos péptidos como el <sup>90</sup>Y-DOTATOC y el <sup>177</sup>Lu-DOTATATE presentan tasas de respuesta tumoral entre el 15 y el 35%. Los efectos secundarios son infrecuentes y leves. Sin embargo, se debe utilizar protección renal con aminoácidos, especialmente durante la infusión de <sup>90</sup>Y-DOTATOC<sup>12,14,63,79,93,94</sup>.

#### **Quimioterapia**

Los tumores neuroendocrinos son menos sensibles a la quimioterapia que otras neoplasias epiteliales. La indicación se realiza en tumores avanzados y mal diferenciados<sup>31</sup>. Los tumores de páncreas tienen mejor respuesta a la quimioterapia comparados con los del tubo gastrointestinal. Los regímenes basados en doxorrubicina, estreptozotocina (STZ) y 5-fluorouracilo han mostrado actividad significativa en enfermedad pancreática localmente avanzada y metastásica que escapa a la indicación quirúrgica. La limitación de este régimen es la toxicidad de la estreptozotocina. Otro esquema de creciente aplicación es la combinación de temozolomida con capecitabina. En tumores pobremente diferenciados se pueden utilizar esquemas que combinan platino (cisplatino, oxaliplatino) con etopósido<sup>12,43,63,79</sup>.

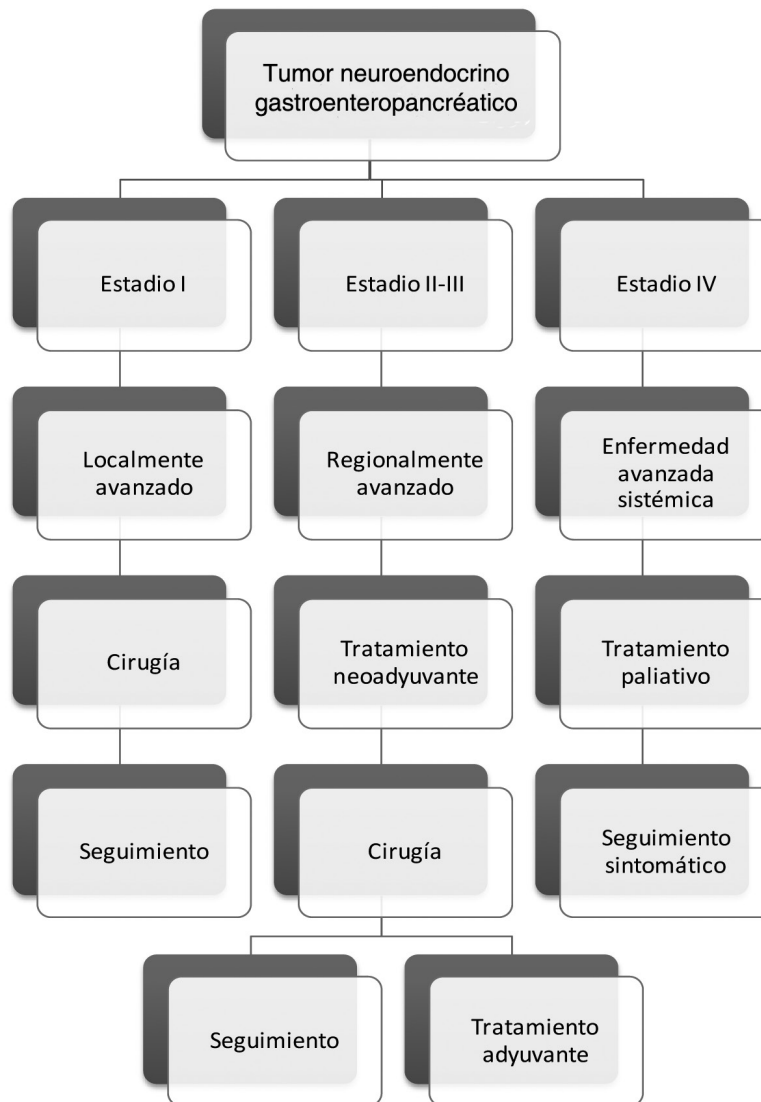
#### **Seguimiento**

Si bien los métodos con evaluación funcional son útiles para la detección y la evaluación pronóstica, las técnicas utilizadas en el seguimiento son fundamentalmente morfológicas, como la tomografía computarizada y la resonancia magnética que puede o no combinarse con exploraciones funcionales gammagráficas. La elección de la técnica de imagen por utilizar en el seguimiento se basa en cuál fue la que identificó mejor el tumor. La elevación de los niveles de cromogranina A durante el seguimiento precede con frecuencia a la verificación radiológica de la recidiva tumoral<sup>8</sup>.

En general, se recomienda realizar controles con imágenes cada 6 meses durante el primer año y luego cada año si no hay recidiva. El seguimiento puede ser cada 3 meses o menos para pacientes con metástasis, lesiones de alto grado, con quimioterapia o tratamientos biológicos<sup>118,126</sup>.

#### **Racionalidad terapéutica y seguimiento**

En síntesis, la base del tratamiento es la cirugía. En caso de ser irreseccable el tumor, se dispone de una serie de tratamientos médicos. Siempre se debe realizar seguimiento por imágenes de la respuesta al tratamiento instaurado. En la figura 3.1 se presenta un algoritmo terapéutico adaptado del grupo de los Países Bajos<sup>93</sup> y el consenso canadiense<sup>86</sup>.



**Figura 3.1.** Guía de tratamiento quirúrgico según el estadio TNM en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

#### IV. INSULINOMA

##### PUNTOS DESTACADOS

Aunque es infrecuente, el insulinoma es el tumor neuroendocrino pancreático funcional más frecuente.

Procede de las células beta del páncreas y secreta insulina, lo que le confiere la capacidad de manifestarse clínicamente por provocar hipoglucemias de ayuno.

El diagnóstico se basa en la confirmación del hiperinsulinismo endógeno con una prueba de ayuno en la cual se constate, junto a los síntomas de hipoglucemia, niveles bajos de glucemia con insulinemia, proinsulinemia y péptido C plasmático elevados, cuerpos cetónicos bajos acompañando a la desaparición de los síntomas después de ingerir alimentos.

El gran desafío es la localización del tumor. La tomografía computarizada y la resonancia magnéti-

ca son métodos no invasivos sensibles para localizar el tumor en el preoperatorio.

El tratamiento de elección es la cirugía. Un porcentaje de tumores no van a ser localizables antes de la cirugía; la palpación del páncreas y la ecografía intraoperatoria presentan buena sensibilidad y bajo costo para la localización de los insulinomas.

En pacientes inoperables o con persistencia de actividad tumoral tras la cirugía, el tratamiento médico para el control de síntomas de hipoglucemia es con diazóxido. Si el OctreoScan fue positivo, se pueden utilizar análogos de somatostatina. Otros fármacos como verapamil, propranolol, diltiazem o fenitoína se pueden valorar si no se toleran o fracasan los anteriores.

La malignidad del insulinoma es baja, pero las recidivas y metástasis pueden aparecer años más tarde, lo cual obliga a un seguimiento a largo plazo.

**Epidemiología**

El insulinoma es el tumor neuroendocrino pancreático funcionante más frecuente, con una incidencia calculada en 1 a 3 casos por millón de personas por año y el 60% son mujeres. Suelen manifestarse más temprano y ser de menor tamaño que otros tumores neuroendocrinos posiblemente debido los síntomas que provocan. Se presentan entre los 40 y 45 años. Son de buen pronóstico, menos del 10% tienen un comportamiento maligno. Suelen ser esporádicos, pero el 10% de los insulinomas se asocian con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y se los ha descrito en pacientes con neurofibromatosis tipo 1<sup>24,33,73,92</sup>.

**Anatomía patológica**

Se localizan casi exclusivamente en el páncreas, en un 75% de los pacientes en la porción distal del páncreas pero el 20% presenta multifocalidad en cabeza, cuerpo y cola. La multifocalidad puede presentarse al momento del diagnóstico o durante el seguimiento. Suelen ser de pequeño tamaño: alrededor del 90% son menores de 2 cm y el 40% miden menos de 1 cm. Aunque suelen medir más

de 5 mm, un 10-27% no son visibles ni palpables durante el procedimiento quirúrgico y el diagnóstico diferencial es la hiperplasia de células de los islotes o nesidioblastosis<sup>82,107</sup> (Fig. 4.1).

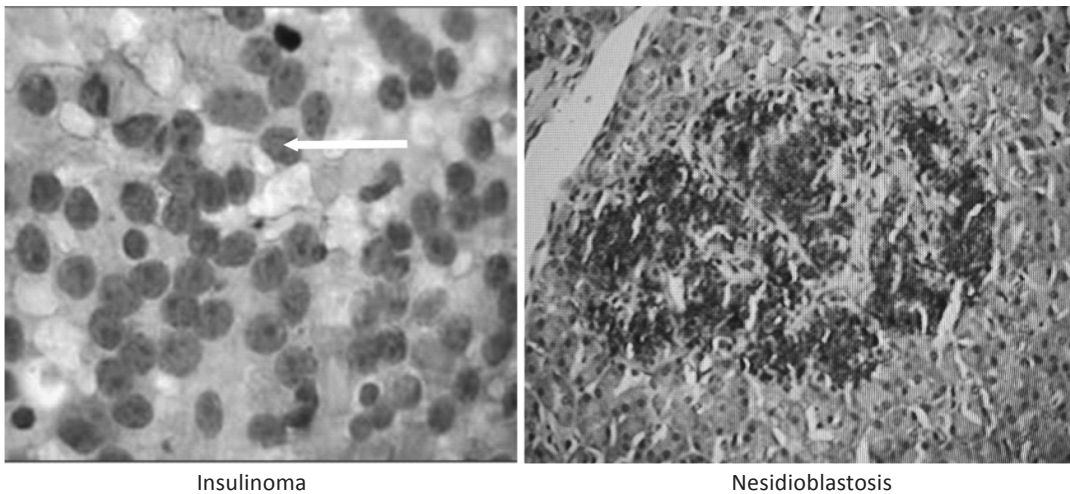
**Insulina**

La insulina, una hormona polipeptídica formada por 51 aminoácidos, es producida por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. El precursor, la proinsulina, da lugar a la insulina y el péptido C y ambos se secretan juntos frente a diversos estímulos. La célula beta tiene la sensibilidad de percibir pequeños cambios en la glucemia, pero numerosas señales regulan la secreción de insulina (Tabla 4.1).

Las acciones de la insulina se efectivizan principalmente en hígado, músculo y tejido adiposo (Tabla 4.2).

**Clínica**

Los síntomas de hipoglucemia son inespecíficos y pueden variar entre diferentes pacientes, aunque una misma persona presentará generalmente episodios de similares características. La forma de presentación típica clásicamente descrita se inicia con una activa-



**Figura 4.1.** Anatomía patológica

**Tabla 4.1.** Regulación de la secreción de insulina

Regulación de la secreción de insulina	Estimulan	Inhiben
Sustratos	Aumento de los niveles de glucosa, aminoácidos (arginina y leucina), cetoácidos y ácidos grasos	
Sistema nervioso autónomo	Parasimpático	Simpático
Hormonas		Adrenalina* Noradrenalina Somatostatina
Señales intercelulares paracrinas	Incretinas: GLP-1 (células L del íleon) y GIP (células K del yeyuno) reguladores de la hiperglucemia posprandial	

\*El efecto adrenérgico es complejo: la estimulación de los receptores α2 inhibe la secreción, pero la estimulación crónica de los receptores β la incrementa.

**Tabla 4.2.** Acciones fisiológicas de la insulina en tejido hepático, muscular y adiposo

	Estimula	Inhibe
Hígado	La glucólisis y la glucogenogénesis La vía de las pentosas que aporta NADPH al estimular a la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa La síntesis de proteínas La síntesis de lípidos	La gluconeogénesis La formación de cuerpos cetónicos
Músculo	El ingreso de glucosa a la célula muscular, la glucólisis y la glucogenogénesis La entrada de aminoácidos a la célula y su incorporación a las proteínas La captación y utilización de cuerpos cetónicos La entrada de K <sup>+</sup> a las células (bomba Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> )	El catabolismo de proteínas
Adipocito	La captación y utilización de glucosa La vía de las pentosas La captación de ácidos grasos y la síntesis de triglicéridos	La lipólisis

ción del sistema nervioso autónomo que desencadena una respuesta simpático-adrenal con sudoración, ansiedad, temblor, hambre, náuseas, palpitaciones y/o taquicardia. Dado que estos síntomas muchas veces no son reconocidos por el paciente como importantes, algunos se adaptan a ellos realizando varias comidas pequeñas para evitar la hipoglucemia. Posteriormente, si la glucemia continúa descendiendo, aparecen síntomas de neurogluopenia como fatiga, cefalea, alteraciones visuales, dificultad en el habla, incapacidad de concentración y/o alteraciones del comportamiento, que puede evolucionar hasta la pérdida de conciencia y el coma. La hipoglucemia asociada a hiperinsulinismo endógeno es típicamente de ayuno, aunque hasta un 6% de los casos pueden ser posprandiales. La mayoría de las veces, los síntomas aparecen al despertarse o varias horas después de una comida; en algunos casos, durante el ejercicio. Puede observarse incremento de peso en algunos pacientes. Excepcionalmente, los pacientes con insulinomas se presentan con síntomas obstructivos por el tumor (náuseas, vómitos, ictericia) o síntomas por las metástasis (aumento de transaminasas, dolor óseo, etc.). Debido a la falta de especificidad del cuadro clínico, los pacientes con insulinoma pueden tardar tiempo en ser diagnosticados correctamente; la media de duración de los síntomas se encuentra en 1,5 años antes del diagnóstico con valores máximos de varias décadas. Es frecuente confundir la clínica del tumor con alteraciones neurológicas o neuropsiquiátricas<sup>73,163</sup>.

### Diagnóstico

En la mayoría de los pacientes, la sospecha diagnóstica de insulinoma se inicia a partir de clínica compatible con hipoglucemia o un episodio de hipoglucemia constatado. En la historia clínica se deben recoger el número y momento de aparición de los episodios, signos y síntomas de ellos, posibles desencadenantes, enfermedades concomitantes y toma de fármacos o alcohol. También revisten interés los antecedentes

familiares de endocrinopatías u otros síndromes genéticos (MEN1, Von Hippel-Lindau, esclerosis tuberosa o neurofibromatosis) y la existencia de familiares con diabetes en tratamiento con insulina o secretagogos, o la posibilidad de acceso a ellos a través de su trabajo.

El paso siguiente es diagnosticar el hiperinsulinismo endógeno para finalmente localizar anatómicamente la fuente de secreción de insulina<sup>73</sup>.

### Diagnóstico de hipoglucemia

La presencia de valores de glucemia bajos de forma aislada no es suficiente para realizar el diagnóstico de hipoglucemia. Clásicamente se describe la tríada de Whipple: signos y síntomas de hipoglucemia coincidiendo con glucemia plasmática baja y desaparición de los síntomas tras la administración de glucosa. No existe consenso sobre el valor de corte de la glucosa plasmática para definir hipoglucemia, dado que no hay un valor por debajo del cual todas las personas presentan síntomas, pero suelen aparecer con valores menores de 55 mg/dL. En sujetos habituados a tener hipoglucemia, el umbral a partir del cual perciben síntomas es cada vez menor<sup>24,163</sup>.

No se debe realizar el diagnóstico utilizando glucómetro capilar, ya que es poco fiable en rangos de valores bajos y puede haber dificultades de ejecución si el paciente está sintomático. La determinación de glucosa debe realizarse con una técnica adecuada, utilizar tubos de extracción con un agente antiglucolítico y procesar rápidamente las muestras para evitar falsos positivos por consumo de glucosa (poliglobulia o leucocitosis). En la tabla 4.3 se presentan las causas de hipoglucemia<sup>76</sup>.

### Diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno

La prueba más específica para el diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno es el ayuno de 72 horas. Un 65% de los insulinomas presentan hipoglucemia en las primeras 24 horas, un 93% a las 48 horas y el 99% a las 72 horas<sup>124</sup>.

**Tabla 4.3.** Causas de hipoglucemia

Fisiológicas	Patológicas	Fármacos o drogas	Hipoglucemia facticia de laboratorio
Inanición	Hiperinsulinismo endógeno Insuficiencia renal Sepsis Insuficiencia hepática Déficit de GH y cortisol Tumores de origen mesenquimal productores de IGF-II  Anticuerpos antiinsulina*	Insulina Alcohol Sulfonilureas Glinidas (repaglinida y nateglinida) Pentamidina Quinina Indometacina Betabloqueantes Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) IGF-I (mecasermina)	Consumo de glucosa en poliglobulia o leucocitosis

IGF = factor de crecimiento insulínico (*insulin-like growth factor*). GH = hormona de crecimiento. \*Las hipoglucemias por anticuerpos antiinsulina se han descrito en pacientes asiáticos. La detección de títulos altos de anticuerpos en ausencia de administración de insulina es diagnóstica.

La finalidad de esta prueba es estudiar las respuestas homeostáticas que ocurren normalmente en un ambiente controlado. En sujetos sanos, durante una hipoglucemia, se ponen en marcha mecanismos contrarreguladores con glucemia menor de 80 mg/dL se inhibe la secreción de insulina; si la glucemia continúa descendiendo, aumenta la producción de glucagón, la liberación de catecolaminas y la secreción de cortisol y de hormona de crecimiento. La prueba se realiza con el paciente internado y se controlan cada 6 horas, o cada hora (si la glucemia es menor de 60 mg/dL), la presencia de signos y síntomas de hipoglucemia, así como los niveles de glucosa, insulina y péptido C. Durante el tiempo que dura el ayuno, los pacientes pueden realizar actividad normal e ingerir líquidos desprovistos de calorías. La prueba se suspende cuando aparecen síntomas de hipoglucemia junto con niveles de glucosa menores de 40 mg/dL. En ese momento se toman muestras de sangre para determinar glucemia, insulina, proinsulina, péptido C, beta hidroxibutirato, además de muestra (sangre u orina) para determinación de sulfonilureas. Al final de la prueba se mide la respuesta de la glucemia tras la administración de 1 mg de glucagón intravenoso<sup>73,76</sup>.

El diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno se basa en constatar, junto a los síntomas de hipoglucemia, niveles bajos de glucemia con niveles de insulina y de péptido C elevados, aumento de concentración plasmática de proinsulina y cuerpos cetónicos bajos (beta hidroxibutirato). Además, se acompaña la desaparición de los síntomas después de ingerir alimentos y la comprobación de ausencia de secretagogos de insulina en plasma. Los niveles plasmáticos de beta hidroxibutirato y la respuesta de glucosa al glucagón serán utilizados en pacientes cuyos niveles de insulina y péptido C se encuentren en el límite alto de la normalidad. En sujetos normales es esperable un aumento progresivo de cuerpos cetónicos (beta hidro-

xibutirato), según se prolonga el ayuno. La respuesta al glucagón se basa en que la insulina es antigluco-genolítica (favorece la retención de glucógeno) y tras una situación de ayuno, normalmente responde al glucagón (potente agente gluco-genolítico), liberando glucosa de manera moderada. En el hiperinsulinismo endógeno, debido al efecto anticetogénico de la insulina, las concentraciones en plasma de beta hidroxibutirato están disminuidas tras el ayuno. En el caso de la respuesta a la administración de 1 mg de glucagón, luego de una situación de ayuno, los pacientes con insulinoma responden liberando glucosa proveniente del glucógeno que fue retenido por el efecto de la insulina (antigluco-genolítica) y tienen un aumento en plasma mayor de 25 mg/dL en 20 a 30 minutos, mientras que los sujetos normales tienen un incremento menor<sup>76,124</sup>.

En los pacientes con hiperinsulinismo endógeno demostrado, el diagnóstico diferencial de insulinoma debe plantearse con el síndrome de hipoglucemia pancreatogénica no insulinoma, la presencia de anticuerpos antiinsulina o el uso de fármacos secretagogos de insulina (sulfonilureas, repaglinida y nateglinida). El síndrome de hipoglucemia pancreatogénica no insulinoma (NIPHS) engloba aquellas hipoglucemias de causa pancreática diferentes del insulinoma que histológicamente presentan cambios difusos con hiperplasia de células beta (nesidioblastosis en niños)<sup>85</sup>.

### Marcadores séricos

La determinación de marcadores habituales de tumores neuroendocrinos, como la cromogranina A, no está justificada de rutina en el diagnóstico del insulinoma. Sin embargo, los niveles circulantes de cromogranina A se correlacionan con el tamaño tumoral, lo cual permite utilizarla como marcador pronóstico y de respuesta al tratamiento<sup>73</sup>.

### Diagnóstico por imágenes

Una vez establecido el diagnóstico bioquímico-hormonal, el único tratamiento curativo es la cirugía, pero es importante proceder a la localización del tumor o tumores primarios antes del procedimiento quirúrgico, lo cual limita el tiempo de exploración quirúrgica y disminuye la morbilidad y mortalidad perioperatorias. Todos los insulinomas son pancreáticos (un tercio en cabeza; un tercio en cuerpo y un tercio en cola) y la visualización a veces es difícil por su pequeño tamaño (82% son menores de 2 cm, 47% menores de 1 cm). No hay consenso sobre la estrategia óptima para la localización preoperatoria de estos tumores y, en general, la elección del procedimiento diagnóstico depende de la accesibilidad a él y de la experiencia del equipo. Se recomienda iniciar el estudio con algún método no invasivo como ecografía, tomografía computarizada o resonancia magnética<sup>73</sup>.

La sensibilidad de la ecografía transabdominal en la detección de insulinomas varía entre el 17 y el 79% según el tamaño y la localización del tumor en el páncreas. Se puede mejorar utilizando realce con contraste (*contrast enhanced ultrasonography* o CEUS), que presenta una sensibilidad del 78 al 86% para los tumores pancreáticos y del 99% para las metástasis hepáticas<sup>90</sup>.

La ecografía o la tomografía suelen ser el primer estudio indicado y tienen la ventaja de evaluar la presencia de metástasis hepática al mismo tiempo (Fig. 4.2).

Si se dispone, se suele recomendar tomografía computarizada multicorte con administración de contraste y secuencias dinámicas. Los insulinomas son tumores hipervasculares y, durante las fases capilar y arterial tras la administración de contraste, muestran realce mayor que el parénquima pancreático normal<sup>73,90,159</sup>.

Con resonancia magnética, los insulinomas habitualmente muestran un realce homogéneo, aunque



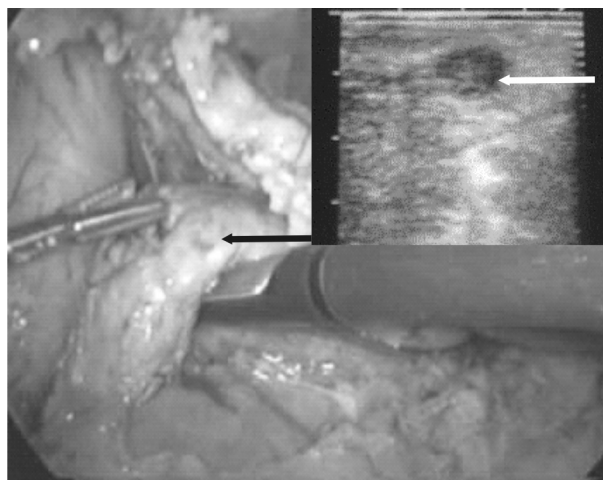
**Figura 4.2.** Tomografía computarizada: múltiples lesiones hiperdensas que refuerzan con contraste intravenoso. Metástasis hepáticas de insulinoma (flecha)

en tumores mayores de 2 cm pueden mostrar captación en anillo. La sensibilidad informada varía en diferentes series entre 73 y 95%<sup>90</sup>.

La ecografía endoscópica es una alternativa más invasiva que se suele presentar como la técnica más eficaz en el diagnóstico de insulinoma, pues llega a diagnosticar entre el 70 y el 95% de los casos si el endoscopista es experimentado, y es el estudio de elección aun cuando la tomografía o la resonancia fueran negativas. Tiene la ventaja de permitir la obtención de una muestra biopsia por punción-aspiración con aguja fina y ayuda a evaluar si es posible la enucleación, dado que mide la distancia entre el tumor y el ducto pancreático<sup>159,73,90,92</sup>.

Aunque el papel del OctreoScan en la localización de tumores neuroendocrinos es innegable, solo detecta el 50% de los casos de insulinomas debido a la menor expresión de receptores sst2 y sst5. Algunos recomiendan la realización de imágenes SPECT y así detectar hasta el 87,5% de los insulinomas. En caso de ser positiva, es muy útil en la detección de metástasis tanto hepáticas como extrahepáticas y predice la respuesta al tratamiento con análogos de somatostatina. Las gammagrafías relacionadas con la actividad metabólica como el <sup>18</sup>F-FDG PET no son de utilidad en casos de insulinomas, posiblemente debido a la baja proliferación que presentan estos tumores. En forma promisorio, se están estudiando otros métodos PET/TC, como el <sup>11</sup>C-5-HTP y el <sup>68</sup>Ga-DOTATOC<sup>73</sup>.

A pesar de la utilidad de todas las técnicas de localización preoperatoria, existe un porcentaje de tumores que no van a ser localizables antes de la cirugía. Debido a su alta sensibilidad y bajo costo, la palpación del páncreas y la ecografía intraoperatoria deberían ser utilizadas para la localización del o de los insulinomas<sup>73</sup> (Fig. 4.3).



**Figura 4.3.** Visión ecográfica laparoscópica de insulinoma de 1,2 cm de diámetro en cabeza de páncreas (flecha). Presenta bordes bien definidos con plano de separación con conducto de Wirsung

### Arteriografía

Es una técnica invasiva y cara; se emplea solamente en casos dudosos y en reintervenciones porque su sensibilidad es baja (detecta el 60% de los insulino-mas). La arteriografía selectiva con inyección intraarterial de calcio (AIC) fue descrita por Doppman en 1991 y detecta el 88 al 100% de los insulino-mas. Las bases de la prueba descansan en que el gluconato de calcio no estimula la secreción de insulina en las células beta normales, pero sí en las del insulino-ma. Es una técnica invasiva y cara que no siempre proporciona una localización exacta, sino que detecta un determinado segmento del páncreas responsable de la hiperproducción de insulina<sup>73</sup> (Fig. 4.4).



Figura 4.4. Arteriografía con estimulación con calcio para localización de insulino-mas pancreáticos (flecha)

### Racionalidad diagnóstica

En la figura 4.5 se presenta una guía para el diagnóstico de insulino-mas.

### Tratamiento

#### Cirugía

El tratamiento de elección para el insulino-ma es la cirugía (Fig. 4.6.). Según el tamaño y localización

del tumor, las técnicas por utilizar incluyen desde la enucleación en adenomas de pequeño tamaño hasta la duodenopancreatectomía, pasando por pancreatectomías parciales (frecuentemente pancreatectomía distal). Las enucleaciones son adecuadas, de ser posible, en la mayoría de los casos pero los insulino-mas asociados a síndrome genéticos pueden requerir pancreatectomías. Las resecciones parciales

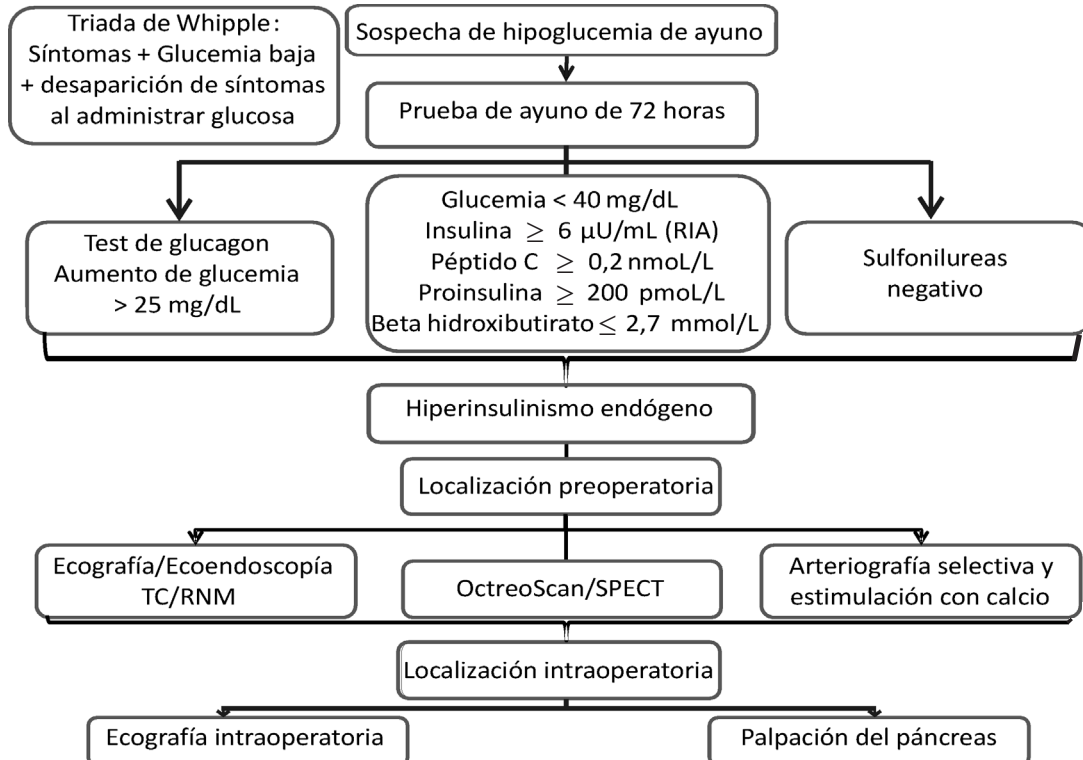


Figura 4.5. Insulino-mas. Algoritmo diagnóstico

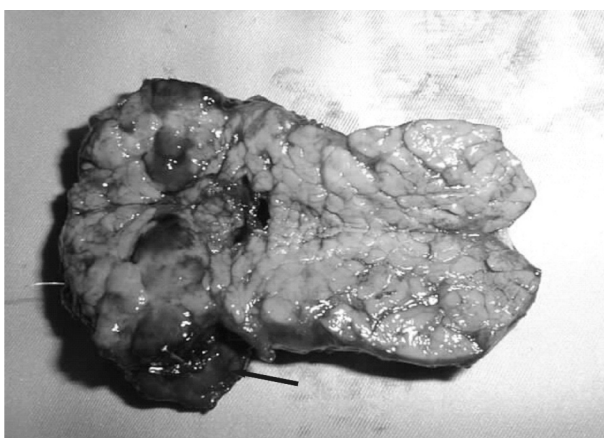


Figura 4.6. Macroscopia: insulina pancreático (flecha)

“a ciegas” no están indicadas debido a que la localización en cabeza, cuerpo y cola presentan frecuencias similares<sup>24,33,85</sup>.

En pacientes con diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno en quienes no se pudo identificar el tumor puede indicarse una laparotomía y, en ese caso, las técnicas diagnósticas intraoperatorias son de vital importancia<sup>47</sup>. Se deberá evaluar la posibilidad de una cirugía laparoscópica en estos pacientes<sup>33</sup>.

Los insulinosomas con metástasis hepáticas deben ser tratados de forma enérgica con resección quirúrgica del primario y la o las lesiones en hígado cuando sea posible.

En los casos en los que no sea posible la intervención por la presencia de comorbilidades, así como en aquellos casos con enfermedad residual o recidiva tras la cirugía, el tratamiento intentará controlar las hipoglucemias y el crecimiento tumoral<sup>73</sup>.

### Tratamiento de las hipoglucemias

La dieta es la base del tratamiento de pacientes con hipoglucemia. Para evitar períodos prolongados de ayuno, se recomiendan 5 a 6 ingestas diarias y el consumo de alimentos ricos en carbohidratos de absorción lenta (almidones, pan, arroz, pasta). El paciente deberá llevar siempre suplementos de azúcar de absorción rápida como pastillas de glucosa, sobres de azúcar o jugos, por si presenta una hipoglucemia fuera de casa. Entre los posibles tratamientos farmacológicos de las hipoglucemias en estos pacientes, el diazóxido es uno de los más utilizados. Las dosis habituales son de 200-600 mg/día repartidos en 3 tomas. Su efecto hiperglucemiante se desarrolla por la activación de los canales dependientes de K ATP, que inhiben la secreción de insulina; también posee un efecto hiperglucemiante extrapancreático por aumento de la gluconeogénesis. Sus efectos adversos, como la retención hidrosalina –con posibilidad de desarrollar o agravar una insuficiencia cardíaca–,

el hirsutismo y la insuficiencia renal, limitan su utilización. La combinación con tiazidas consigue un efecto sinérgico en el antagonismo de la secreción de insulina y ayuda a contrarrestar el edema por retención de sodio<sup>79</sup>.

También se han empleado en el control de las hipoglucemias la fenitoína, el verapamilo y el propranolol, con resultados variables. Cuando no se consigue respuesta con los tratamientos habituales podrían emplearse los corticoides. En pacientes seleccionados, puede ser preciso el soporte nutricional enteral o parenteral para controlar la aparición de hipoglucemias<sup>73</sup>.

### Tratamiento antitumoral

La quimioterapia convencional se ha mostrado poco eficaz en los insulinosomas malignos. Los análogos de somatostatina han demostrado su utilidad para controlar la progresión tumoral en tumores neuroendocrinos pero, en el caso del insulina, su papel es menos claro. La expresión de receptores de somatostatina es diferente de la de otros tumores neuroendocrinos: en los insulinosomas predomina la expresión del receptor sstr4, y se observa una alta expresión de sstr5 en los insulinosomas con comportamiento maligno. Paradójicamente, el tratamiento con análogos de somatostatina puede empeorar las hipoglucemias por una supresión mayor de glucagón que de insulina en el insulina con baja o nula expresión de receptores sstr2, sstr3 y sstr5. El pasireótido, un análogo de somatostatina de reciente introducción con predominio de acción sobre el receptor sst5, podría tener algún papel en el tratamiento del insulina, pero se requieren estudios clínicos específicos para demostrar su eficacia<sup>6</sup>.

Entre los fármacos inhibidores de mTOR, el everolimus puede, además de reducir la masa tumoral, disminuir los episodios de hipoglucemia y la secreción de insulina o promover insulinoresistencia en pacientes con insulina<sup>73</sup>.

### Racionalidad terapéutica

En la figura 4.7 se presenta un algoritmo para el tratamiento de los insulinosomas.

### Seguimiento

La mayoría de los insulinosomas son benignos y solitarios (90 %), aunque las recidivas y metástasis pueden aparecer años más tarde, lo cual obliga a un seguimiento a largo plazo.

En los pacientes que han sido intervenidos de insulina, las guías de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS) recomiendan la realización de seguimiento anual en aquellos pacien-

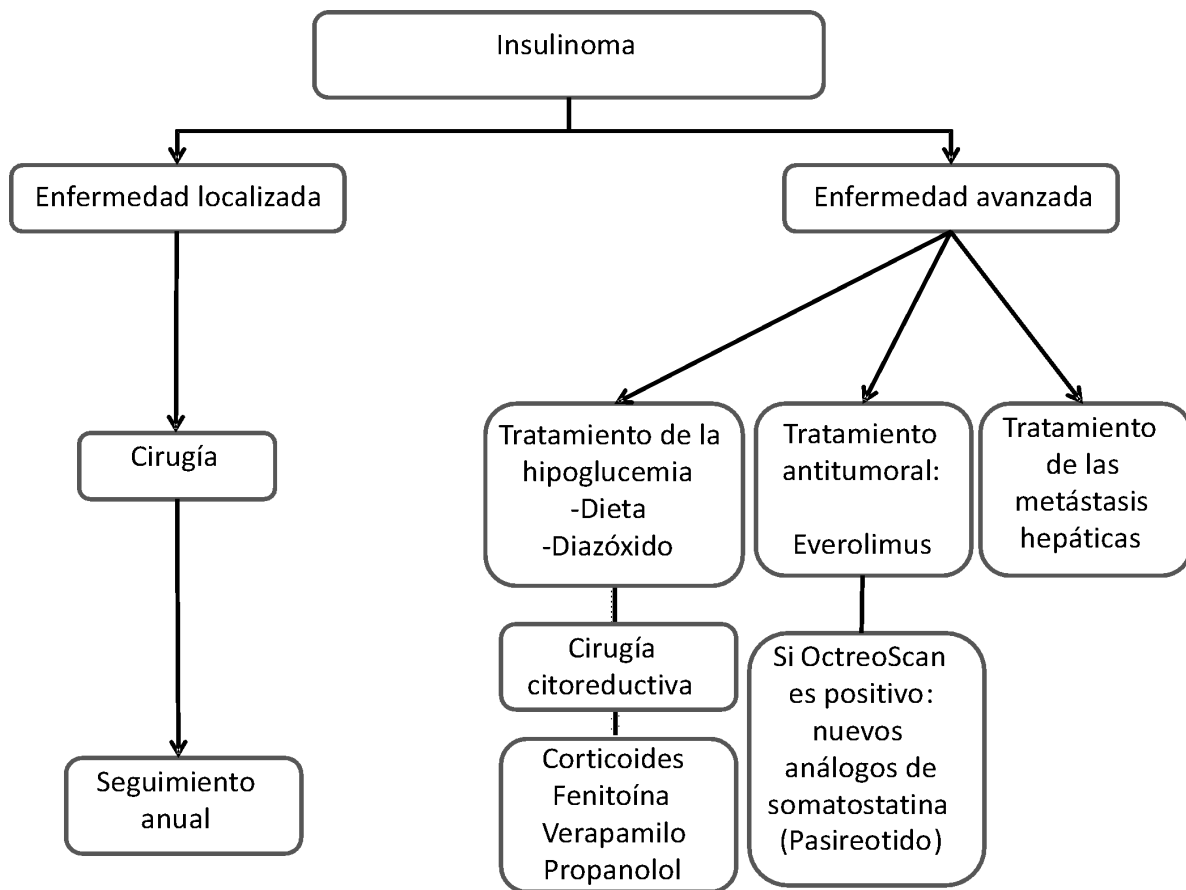


Figura 4.7. Algoritmo de tratamiento de los insulinomas

tes curados tras cirugía, vigilando la aparición de síntomas de hipoglucemia y solicitando determinaciones de glucosa en ayunas, insulina, péptido C y proinsulina. El control se recomienda cada 3 meses en casos asociados a neoplasia endocrina múltiple. Se recomienda realizar estudio genético para descartar síndromes tumorales hereditarios en aquellos pacientes con historia familiar sugere, presencia de múltiples tumores o hallazgo de lesiones precursoras en el tejido peritumoral pancreático.

Los pacientes con insulinomas malignos requieren un seguimiento más estrecho mediante marcadores bioquímicos como cromogranina A e insulina y pruebas de imagen (TC, RM, PET), con una periodicidad adaptada en función de su evolución clínica<sup>73</sup>.

#### Pronóstico

La malignidad de los insulinomas es baja: entre el 95 y el 100% se curan con cirugía. La tasa de super-

vivencia de los pacientes no difiere de la esperada para la población general una vez operados. Sin embargo, la recurrencia de enfermedad en pacientes intervenidos por un insulinoma puede ocurrir hasta 18 años después de la intervención inicial y es más frecuente en pacientes con neoplasia endocrina múltiple MEN1. La recurrencia de las hipoglucemias en los primeros 4 años se relaciona con la persistencia de restos tumorales no resecados durante la cirugía. Los insulinomas malignos representan el 10% de los casos, se definen por la presencia de invasión local o a distancia, suelen tener un mayor tamaño al momento del diagnóstico y registran una supervivencia a 10 años del 29%. Las formas multicéntricas son más frecuentes en el grupo asociado a MEN. Algunos factores relacionados con el pronóstico son la enfermedad metastásica, el tamaño tumoral mayor de 2 cm, el grado tumoral (Ki67 mayor de 2%), diversas alteraciones moleculares como la inestabilidad cromosómica, pérdidas de 3p o 6q y ganancias en 7pq, 12q o 14q y el estatus de p53 y de CK1922<sup>73,137,138</sup>.

## V. GASTRINOMA

### PUNTOS DESTACADOS

El gastrinoma es uno de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos más frecuentes. Su localización más común es el duodeno y el páncreas.

Se debería considerar el diagnóstico de Zollinger-Ellison en todo paciente con úlceras en ausencia de otras causas como *Helicobacter pylori* o antiinflamatorios no esteroides, especialmente si presentan mala respuesta al tratamiento o se acompañan de reflujo gastroesofágico grave o de síndrome diarreico crónico de causa desconocida, o de ambos.

El diagnóstico bioquímico se basa en una gastrina sérica (RIA) entre 5 y 10 veces el valor normal acompañada de hiperacidez gástrica.

Los estudios por imágenes más utilizados son la ecoendoscopia y la tomografía computarizada helicoidal. El OctreoScan para receptores de somatostatina se usa con el propósito de ver funcionalidad y metástasis. En pacientes en quienes no se logra identificar el gastrinoma, se recurre a técnicas intraoperatorias, como la localización por palpación, la transiluminación duodenal y la ecografía intraoperatoria.

La secreción ácida gástrica es fácilmente controlable con inhibidores de la bomba de protones. Los análogos de somatostatina tienen indicación en casos de recidiva o persistencia tumoral. El tratamiento del gastrinoma debe ser quirúrgico y temprano. Su malignidad es destacable: los tumores de pequeño tamaño (< 5 mm) al momento del diagnóstico ya pueden presentar metástasis hepáticas.

### Epidemiología

El gastrinoma es uno de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos más frecuentes y es el tumor maligno funcionante más habitual del páncreas, con una incidencia que se encuentra entre 0,5 y 2 casos por millón personas por año.

La edad media de aparición es de 50 años (7-90 años). Un 75-80% de los gastrinomas son esporádicos y de estos un 40-85% son malignos. La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 es la enfermedad de base en el 25% de los pacientes que tienen gastrinoma. Los casos asociados a síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 se presentan como tumores gástricos clasificados como tipo 2, de pequeño tamaño y multifocales, con una fase previa de hiperplasia de células G productoras de gastrina que evoluciona de forma progresiva, más difícilmente detectables que las formas esporádicas<sup>53,73,122,123,143</sup>.

### Origen

El origen de las células del gastrinoma no está claro. Puede diferir entre el duodeno, donde se en-

cuentran las células G normalmente, y el páncreas, donde la gastrina se expresa solamente en la vida fetal. El desarrollo de los gastrinomas pancreáticos puede ser un ejemplo de la expresión oncofetal de estos tumores. Varios estudios recientes sobre tumores endocrinos pancreáticos en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 han aportado nuevos datos a partir de los cuales se postularon tres diferentes orígenes: el tejido acinar o ductal pancreático, los islotes o lesiones proliferativas de células G<sup>122</sup>.

### Localización

Entre el 60 y el 90% de los gastrinomas, según la serie, ocurren en el "triángulo del gastrinoma", área delimitada posteriormente por la unión de los conductos biliares común y cístico, a nivel inferior por la unión de la segunda y tercera porción del duodeno y a nivel medial por la unión del cuello y cuerpo del páncreas. Los gastrinomas pancreáticos ocurren más frecuentemente en la cabeza y cola que en el cuerpo. Clásicamente se describía que los gastrinomas aparecían más frecuentemente en el páncreas que en el duodeno. Sin embargo, en estudios recientes, el 70-90% de los gastrinomas, tanto en los tumores esporádicos como en los asociados a síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1, se hallaron en el duodeno<sup>82,122,143,148</sup>.

Rara vez los gastrinomas se presentan en otras localizaciones del aparato digestivo, como antro gástrico, hígado, epitelio biliar, hilio esplénico y mesenterio<sup>73</sup>.

Los asociados a neoplasia endocrina múltiple se pueden localizar en estómago como tumores tipo 2<sup>123</sup>.

### Anatomía patológica

Como cualquier tumor neuroendocrino, son histológicamente bien diferenciados. Presentan células redondeadas con gránulos finos en su citoplasma, núcleo pequeño y nucléolo prominente. La estructura puede ser glandular, giriforme o trabecular, pero ninguna se relaciona con su comportamiento biológico. Presentan los marcadores histológicos típicos de tumores neuroendocrinos como cromogranina A (CgA), enolasa neuroespecífica y sinaptofisina. La inmunohistoquímica es positiva no solo para gastrina, sino también para otros péptidos incluidos el péptido pancreático (PP), somatostatina, ACTH y péptido intestinal vasoactivo (VIP)<sup>74,82</sup> (Fig. 5.1).

### Gastrina

La gastrina es un péptido sintetizado predominantemente por las células G del antro gástrico, cuyo estímulo es la alcalinización del antro. La gastrina secretada estimula receptores en las células parietales del cuerpo y fundus gástrico, induciendo

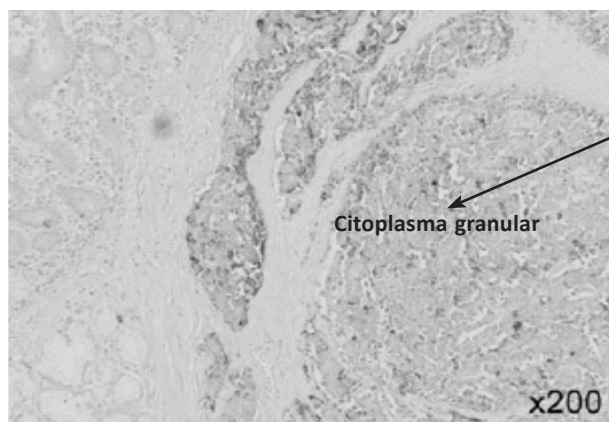


Figura 5.1. Gastrinoma

la producción de ácido clorhídrico. La consiguiente acidificación del antro gástrico induce el freno de la secreción de gastrina por las células G y propicia la secreción de somatostatina por las células D, que ejercen un *feedback* (retroalimentación) negativo paracrino sobre las células G antrales<sup>122</sup>.

### Clínica

En 1955, Zollinger y Ellison describieron un síndrome de hipersecreción ácida gástrica y enfermedad ulcerosa péptica intratable, con úlceras múltiples y en localizaciones inusuales, asociada a un tumor pancreático de células no beta. El término "síndrome de Zollinger-Ellison" se utiliza para describir un tumor neuroendocrino secretor de gastrina que lleva a hipergastrinemia con hipersecreción ácida gástrica. La estimulación sostenida de las células parietales debido a la hipergastrinemia provoca la hipersecreción ácida, que no responde al *feedback* negativo habitual: la acidificación antral. La presentación típica con úlceras múltiples en localizaciones inusuales, incluso complicadas con hemorragia o perforación, es rara actualmente. El uso de fármacos antisecretorios de ácido gástrico cada vez más potentes y las nuevas técnicas diagnósticas que permiten un diagnóstico más temprano provocaron un cambio en los patrones de presentación de los gastrinomas. Las úlceras duodenales comunes son la forma de presentación más frecuente, un porcentaje cada vez mayor de pacientes no presentan úlceras pépticas, solo el 10% se presentan con sangrado y el 7% con perforación<sup>67,122, 143</sup>.

El síntoma inicial más frecuente es el dolor abdominal aun en ausencia de úlcera péptica. La diarrea es el segundo síntoma más común: aparece en el 71% de los pacientes y puede preceder al diagnóstico en años. Su patogenia es multifactorial con esteatorrea y mala digestión, que resultan de la inactividad de enzimas pancreáticas ante el pH ácido duodenal. En el intestino delgado, el pH ácido puede conducir

al daño de la mucosa, provocando aplanamiento de las vellosidades intestinales y conduciendo a una malabsorción. El pH bajo hace insolubles los ácidos biliares primarios, disminuyendo la formación de micelas, necesarias para la absorción de nutrientes liposolubles. La enfermedad por reflujo gastroesofágico está presente en dos tercios de los pacientes y puede variar desde formas leves poco sintomáticas hasta formas graves con esofagitis erosiva y úlceras<sup>74,143</sup>. Se informa esófago de Barrett en un 3% de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison; la baja frecuencia se cree que está relacionada con que estos pacientes presentan un aumento en la secreción salival del factor de crecimiento epidérmico que produce mayor nivel de defensa de la mucosa del esófago contra la agresión del ácido clorhídrico<sup>145</sup>.

Más de la mitad de los gastrinomas presentan metástasis en el momento del diagnóstico. La localización más frecuente son los ganglios regionales, seguidos por el hígado y, más tardíamente, en el curso de la enfermedad, aparecen las metástasis óseas y a distancia.

La primera manifestación de neoplasia endocrina múltiple MEN1 pueden ser síntomas de hiperparatiroidismo, como la litiasis renoureteral o úlceras en relación con la hipercalcemia, pero puede presentarse como síndrome de Zollinger-Ellison en más de un tercio de los pacientes<sup>122</sup>. Los gastrinomas asociados a MEN1 son agresivos y suelen presentar metástasis hepáticas hasta en el 30% de los casos<sup>123</sup>.

### Diagnóstico

Se debería considerar el diagnóstico de Zollinger-Ellison en todo paciente con úlceras en ausencia de otras causas frecuentes como *Helicobacter pylori* o antiinflamatorios no esteroides (AINE), con mala respuesta al tratamiento y que se acompañan de reflujo gastroesofágico grave o de síndrome diarreico crónico de causa desconocida, o de ambos. Ante un gastrinoma se debe descartar la existencia de una neoplasia endocrina múltiple MEN1 con seguimiento bioquímico y con evaluación genética siempre que sea posible<sup>67,143</sup>.

El gastrinoma suele diagnosticarse tarde; la media de retraso del diagnóstico es de 4 a 7 años. El diagnóstico del síndrome de Zollinger-Ellison se basa en los datos clínicos y en la demostración de niveles elevados de gastrina sérica asociados a hipersecreción mantenida de ácido gástrico. La introducción de los inhibidores de la bomba de protones, que inducen una mejor inhibición de la hipersecreción ácida gástrica, parece que no solo no han adelantado sino que más bien han retrasado el diagnóstico de gastrinoma al controlar de manera más eficaz los síntomas derivados de la hipergastrinemia. Ante la sospecha clínica de gastrinoma se requiere identificar la localización del tumor generalmente con estudios de imagen<sup>73</sup>.

## Diagnóstico bioquímico

### Diagnóstico de hipergastrinemia

El diagnóstico bioquímico se basa en el hallazgo de una gastrina sérica en ayunas entre 5 y 10 veces por encima del valor normal de 100 pg/mL por radioinmunoanálisis (RIA), superando valores de 1000 pg/mL. Los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores H2 inducen elevaciones de la gastrina en muchos pacientes que los toman, pero las elevaciones suelen ser modestas y, en solo un 2% de los casos, los niveles de gastrina son superiores a 400 pg/mL. El principal diagnóstico diferencial luego de documentar un valor de gastrina basal marcadamente elevada es la gastritis crónica atrófica. El ácido gástrico es el principal inhibidor de la producción de gastrina; por lo tanto, en la atrofia gástrica ante la ausencia de secreción ácida, la liberación de gastrina es permanente. Por este motivo, en más del 75% de los casos de anemia perniciosa se observa hiperplasia de las células G antrales e hipergastrinemia con valores similares a los alcanzados por pacientes con gastrinoma. Si bien no existe un punto de corte para establecer los niveles de gastrina, un valor mayor de 1000 pg/mL es muy sugerente de gastrinoma. Si se acompaña de úlceras y/o lesiones esofágicas demostrativas de hipersecreción ácida gástrica podemos pasar directamente a técnicas de localización del tumor, obviando las pruebas de secreción ácida gástrica. En ausencia de clínica y de lesiones pépticas, la presencia de una hipergastrinemia por encima de 1000 pg/mL obliga a descartar otras causas de hipergastrinemia y a demostrar la existencia de hipersecreción ácida gástrica<sup>67,69,76,122,143,163</sup>.

### Prueba de provocación

Las pruebas de provocación son utilizadas en los casos de gastrina elevada moderadamente (100-1000 pg/mL) e hipersecreción ácida demostrada. La prueba de secretina es la más utilizada. La secretina inhibe las células G normales pero estimula la liberación de gastrina en las células del gastrinoma. Se administra una inyección de secretina intravenosa de 2 U/kg de peso y se mide la gastrina a los -15, -2, 2, 5, 10 y 20 minutos. La prueba es positiva si se consigue una elevación de gastrina mayor de 200 pg/mL o igual sobre su nivel basal. Actualmente se propone sustituir este criterio por el de gastrina mayor de 120 pg/mL o igual, que tendría mayor sensibilidad (94%) y una especificidad del 100%. El pico máximo suele alcanzarse a los 10 minutos. Puede haber falsos negativos en casos de variantes de receptores de serotonina<sup>97</sup>. Puede haber falsos positivos en casos de aclorhidria. Es importante realizar la prueba de secretina previa suspensión de los inhibidores de la

bomba de protones, porque estos pueden dar lugar a falsos positivos. Es una prueba muy rápida y carente de efectos secundarios, pero es cara<sup>122,124</sup>.

La secretina es difícil de obtener en algunos países y se utiliza como alternativa una prueba de estimulación con glucagón. Se considera positiva con incremento del 35% del nivel de gastrina basal y valores de gastrina mayores de 200 pg/mL o iguales, a los 10 minutos.

Cerca de un 30% de los pacientes con gastrinoma que no responden al estímulo con secretina sí lo hacen a un estímulo con calcio. Solo es útil en pacientes con alta sospecha de síndrome de Zollinger-Ellison y en los que la prueba de secretina ha resultado dudosa. Se realiza infusión intravenosa de gluconato cálcico (5 mg/kg de peso por hora) y se determina la gastrinemia a los 30 minutos. Es positiva con valores de gastrina por encima de 395 pg/mL<sup>74</sup>.

### Diagnóstico de hipersecreción ácida

En la gastritis crónica atrófica encontraremos hipoclorhidria marcada o aclorhidria. La toma aislada de un pH intragástrico en un momento puntual no está avalada para la demostración de hipersecreción ácida gástrica asociada a gastrinoma. Sin embargo, un nivel de pH puntual por debajo de 2 junto a una hipergastrinemia mayor de 1000 pg/mL debe hacer pensar en la existencia de un tumor secretor de gastrina. La realización de una pHmetría gástrica de 24 horas con control fluoroscópico de la colocación de electrodo en cavidad gástrica puede ser útil en el diagnóstico diferencial de la hipergastrinemia. Si evidencia un patrón de hiposecreción con pH estable por encima de 3-4, permite descartar hipersecreción ácida y, en ausencia de fármacos antiseoretos, va muy a favor de la existencia de gastritis crónica atrófica como causa de una hipergastrinemia. La pHmetría gástrica de 24 horas no está adaptada para discriminar el patrón de secreción ácida entre sujetos normales y pacientes con gastrinoma. La técnica validada para demostrar hipersecreción ácida es el *basal acid output* (BAO), que se explora con la prueba de rendimiento ácido del estómago (quimismo gástrico) en condiciones basales y tras estímulo farmacológico. El paciente debe evitar, durante un mínimo de 48 horas, los fármacos que puedan afectar la secreción gástrica y mantenerse en ayunas durante 12 horas. Se introduce una sonda en la cavidad gástrica y se comprueba su posición correcta mediante radioscopia. Se aspira todo el contenido gástrico presente y se determinan el volumen y la acidez. Un 99% de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison tiene un nivel de pH gástrico inferior a 2. Se vuelve a aspirar el contenido gástrico a intervalos de 15 minutos o con una bomba de aspiración continua durante 60 minutos. Se determinan volumen y acidez de lo producido por el estómago en condiciones "basales" (sin

estímulo) en una hora. El valor obtenido se denomina secreción ácida basal (BAO). Posteriormente se inyecta por vía intravenosa o subcutánea un estimulante de la secreción, la pentagastrina (6 mg/kg/h). Se sigue extrayendo el contenido gástrico durante 60 minutos y se determina la secreción ácida máxima (MAO). Un BAO mayor de 15 mEq/h en pacientes no intervenidos y mayor de 5 mEq/h en gastrectomizados es compatible con hipersecreción. Para aumentar la sensibilidad se puede medir el *maximal acid output* (MAO). En pacientes con gastrinoma está disminuida la respuesta a pentagastrina, pues presentan una secreción ácida cercana a la máxima en

condiciones basales. Un cociente BAO/MAO mayor de 0,6 es muy sugestivo de síndrome de Zollinger-Ellison. En la tabla 5.1 se presenta una síntesis de los estudios para diagnóstico de Zollinger-Ellison<sup>67,122</sup>.

El diagnóstico de gastritis crónica atrófica se confirma mediante gastroscopia y biopsia, en la cual el antro aparece normal y el cuerpo y fundus evidencian atrofia severa, y con la detección de autoanticuerpos anticélulas parietales y antifactor intrínseco. En el gastrinoma no existe atrofia de la mucosa de cuerpo y fundus, y sí con frecuencia pliegues gástricos prominentes e hiperplasia de las células *enterocromafín-like* evidente en la histología<sup>143</sup>.

**Tabla 5.1.** Valores que orientan al diagnóstico de Zollinger-Ellison (gastrinoma)

Prueba	Puntos de corte	Diagnósticos/Falsos positivos	Comentarios
*Gastrina sérica (RIA)	< 100 pg/mL	Valor normal	*Antes del estudio: retirar inhibidores de la bomba de protones por al menos 14 días y los anti-H2 por tres días
	100-1000 pg/mL	Fármacos: inhibidores de bomba de protones y anti-H2.	Con hipersecreción ácida: se puede realizar prueba de estímulo con secretina o glucagón.
	> 1000 ng/mL	Causas no tumorales de hipergastrinemia: gastritis crónica atrófica, anemia perniciososa, insuficiencia renal o hepática, enfermedad inflamatoria intestinal, hipercalcemia, estrés, heridas. Otros tumores: cáncer gástrico, feocromocitoma	Acompañado de úlceras y/o lesiones esofágicas (hipersecreción ácida gástrica): localizar el gastrinoma sin prueba de secreción ácida gástrica. En ausencia de clínica y de lesiones pépticas: demostrar la existencia de hipersecreción ácida gástrica (pHmetría). La prueba de secretina es cara y puede ser inaccesible
*Prueba de provocación con secretina	Elevación de gastrina $\geq 200$ pg/mL con respecto al nivel basal#		
*Prueba de provocación con glucagón	Elevación de gastrina $\geq 200$ pg/mL con respecto al nivel basal a los 10 minutos o incremento del 35% del basal	Puede haber falsos positivos en casos de aclorhidria	Se utiliza en lugar de la prueba de secretina
*Prueba de provocación con calcio	Gastrina > 395 pg/mL a los 30 minutos	pH intragástrico en un momento puntual no está avalado para la demostración de hipersecreción ácida gástrica. Sin embargo, un pH < 2 con hipergastrinemia (> 1000 pg/mL) sugiere gastrinoma	Se utiliza con prueba de secretina o glucagón dudosos
Prueba de rendimiento ácido del estómago	pHmetría gástrica Única determinación pH < 2		La gastritis atrófica, la anemia perniciososa y el cáncer gástrico cursan con aclorhidria.
	BAO > 15 mEq/h (> 5 mEq/h en gastrectomizados) es compatible con hipersecreción BAO/MAO > 0,6	Muy sugestivo de síndrome de Zollinger-Ellison	Antes del estudio: retirar los anti-H2 por 48 horas

#Recientemente algunos sugieren que la elevación de gastrina  $\geq 120$  pg/mL respecto del valor basal ya sugiere gastrinoma.

### Marcadores séricos

La cromogarginina A (CgA) es un marcador de tumores neuroendocrinos que está elevado en la mayoría de los gastrinomas y tiene un valor especial en los raros gastrinomas no funcionantes, que no segregan gastrina. Es producida por las células *enterocromafín-like* (ECL) en cuerpo y fundus gástrico, estimuladas por la hipergastrinemia. En la gastritis crónica atrófica existe este mismo estímulo debido a la hipergastrinemia, por lo que también puede producirse hiperplasia de las células *enterocromafín-like* y consiguiente secreción de cromogarginina A, por lo que esta determinación tiene escasa especificidad. Los niveles de cromogarginina A pueden elevarse en otras situaciones como la insuficiencia renal y la enfermedad inflamatoria intestinal, lo que afecta aún más su especificidad. En los pacientes con gastrinoma, la gastrectomía subtotal se acompaña de un descenso en los niveles de cromogarginina A<sup>124</sup>.

### Diagnóstico por imágenes

Una vez diagnosticado el síndrome de Zollinger-Ellison es necesario determinar la localización, el tamaño del tumor y su extensión para planear el tratamiento. Inicialmente, una endoscopia digestiva alta permitirá evaluar estómago y, especialmente, duodeno.

La estadificación preoperatoria es esencial con el fin de programar la táctica y técnicas quirúrgicas para resear completamente la enfermedad. El estudio de imagen debe dirigirse a explorar minuciosamente el duodeno, pero también el páncreas. Las exploraciones más utilizadas son la ecoendoscopia y la tomografía computarizada helicoidal para localización y tamaño del tumor y la gammagrafía para receptores de somatostatina que nos habla de funcionalidad y metástasis. También son de utilidad la resonancia magnética, la PET/CT (*positron emission tomography/computed tomography*) y la ecografía intraoperatoria. En un 20% de los pacientes no se logra identificar el gastrinoma con las técnicas de imagen convencionales ni con el OctreoScan, por lo que se recurre a técnicas intraoperatorias como la localización por palpación, la transluminación duodenal y la ecografía intraoperatoria<sup>73</sup>.

La ecografía, a pesar de ser un método económico y fácilmente disponible, tiene valor limitado. Puede detectar gastrinomas en un 30% de los casos, principalmente si su tamaño es mayor de 3 cm (Fig. 5.2). En manos expertas, la ecoendoscopia es capaz de identificar gastrinomas de pequeño tamaño (incluso de 2-3 mm) en pared duodenal, páncreas y en nódulos peripancreáticos; resulta especialmente útil cuando se sospechan lesiones múltiples. Su sensibilidad es mayor en tumores pancreáticos que en los extrapancreáticos. Se complementa muy bien con el OctreoScan para un

diagnóstico completo del gastrinoma; la combinación de ambas técnicas es capaz de localizar el gastrinoma en el 90% de los casos. La ecografía endoscópica es capaz de detectar falsos positivos en el OctreoScan, en especial en tumores pancreáticos, mientras que el OctreoScan es mandatorio para la estadificación de la enfermedad metastásica<sup>74,122</sup>.

La tomografía computarizada ha demostrado una sensibilidad del 31-59% para la detección de gastrinomas primarios y de un 42-72% para las metástasis. La tomografía computarizada helicoidal aumenta la sensibilidad para la detección del tumor primario hasta un 82-92%<sup>122</sup> (Fig. 5.3).

La resonancia magnética es considerada por algunos como el estudio de elección para gastrinomas con metástasis. Tiene una sensibilidad mayor del 90% para detectar metástasis hepáticas y supera a la gammagrafía con análogos-SPECT. Los gastrinomas pancreáticos se localizan sobre todo en la cabeza pancreática, tienen un tamaño promedio de 3-4 cm y suelen mostrar un realce homogéneo sólido o en anillo (igual que con la tomografía). Además se pueden identificar hallazgos relacionados con la hiperacidez gástrica, como engrosamiento de pliegues gástricos, úlceras y complicaciones de la enfermedad ulcerosa<sup>122</sup>.

Globalmente, la gammagrafía con octreótido (OctreoScan) va a ser positiva para el 73% de los gastrino-

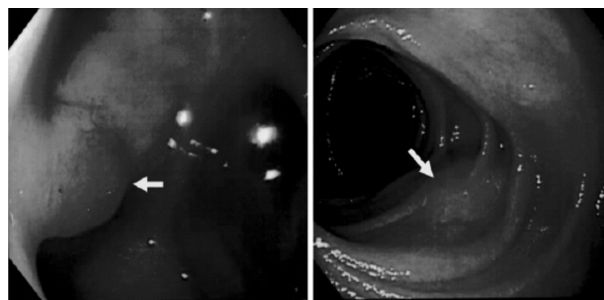


Figura 5.2. FEDA. Gastrinoma. Imagen compresiva en segunda porción de duodeno (flechas)



Figura 5.3. TC gastrinoma. Lesión isodensa expansiva en la cara posterior de cabeza del páncreas

mas, visualiza el 100% de los gastrinomas mayores de 3 cm, pero se pierde el 50% de los menores de 1 cm. Algunos estudios recientes objetivan que la PET/CT (*positron emission tomography/computed tomography*), usando como marcadores  $^{68}\text{Ga}$ -análogos de octreótido, tiene una mayor sensibilidad que el OctreoScan y otras técnicas de imagen y, en consecuencia, puede ser cada vez más importante para la localización de gastrinomas, en especial cuando las pruebas iniciales son equívocas. Si bien el OctreoScan es el método que ha demostrado más sensibilidad en la localización del tumor primario y en la detección de metástasis, la adición de la SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) a la gammagrafía con octreótido aumenta aún más la sensibilidad para la detección de metástasis, pues permite distinguir con mayor precisión áreas de captación patológica y fisiológica del abdomen<sup>73,74</sup>.

### Métodos intraoperatorios

En casos con síndrome de Zollinger-Ellison en quienes no se logró identificar el tumor, puede indicarse la exploración quirúrgica. Debe llevarse a cabo una ecografía intraoperatoria que detectará la mayor parte de los gastrinomas pancreáticos, pero puede perder el 50% de los duodenales. Se debe realizar una cuidadosa exploración de estómago, el mesenterio y toda la cavidad abdominal y pélvica. El cirujano puede realizar una transiluminación duodenal y, de ser necesario, una incisión duodenal longitudinal de 3 cm para completar la evaluación<sup>47,113</sup>.

### Arteriografía

Es menos sensible que otras técnicas menos invasivas y tiene una considerable morbilidad (9,2%) y mortalidad (0,7%). La angiografía con estimulación con secretina permite localizar gastrinomas hasta en un 89% y presenta menos complicaciones que el cateterismo venoso portal transhepático. Consiste en la inyección de secretina en arteria hepática, mesentérica superior y gastroduodenal, y se determina la concentración de gastrina en la vena hepática tras la inyección en cada una de las arterias. El cateterismo venoso portal transhepático con muestras de vena esplénica, mesentérica superior, porta y venas pancreáticas accesibles encuentra un incremento de la concentración de gastrina en las venas que drenan el tumor y la medición de gradientes hormonales<sup>73</sup>.

### Tratamiento

#### Cirugía

El tratamiento del gastrinoma debe ser principalmente quirúrgico y temprano, con el objetivo de prevenir la aparición de metástasis hepáticas. Se recomienda la extirpación del tumor y linfáticos

regionales siempre que sea posible. Una duodenopancreatectomía con preservación de píloro se considera necesaria ante la presencia de lesiones múltiples y, especialmente, si hay una base genética (MEN1)<sup>112,148</sup> (Fig. 5.4).

El tamaño del tumor es fundamental en la indicación del tratamiento quirúrgico: clásicamente se consideraba indispensable por encima de los 3 cm, recomendable por encima de 2 cm o menos de 2 cm pero con crecimiento demostrado, e innecesario por debajo de 2 y sin crecimiento<sup>112</sup>.

Sin embargo, algunos autores son partidarios de técnicas más enérgicas que incluyen desde cirugía de los tumores localizados en cabeza de páncreas mayores de 1 cm realizando enucleación del tumor y pancreatectomía distal, hasta duodenopancreatectomía, siempre que el tumor se visualice con técnicas de imagen. La cirugía duodenopancreática de estos tumores no está exenta de mortalidad y complicaciones, como fistulas pancreáticas o biliares y la más frecuente –la diabetes mellitus– en hasta un 80% o más de los pacientes operados<sup>9,47,85,114</sup>.

### Tratamiento de la hipersecreción ácida

La cirugía suele ser suficiente para controlar los síntomas de hipersecreción ácida. En los pacientes

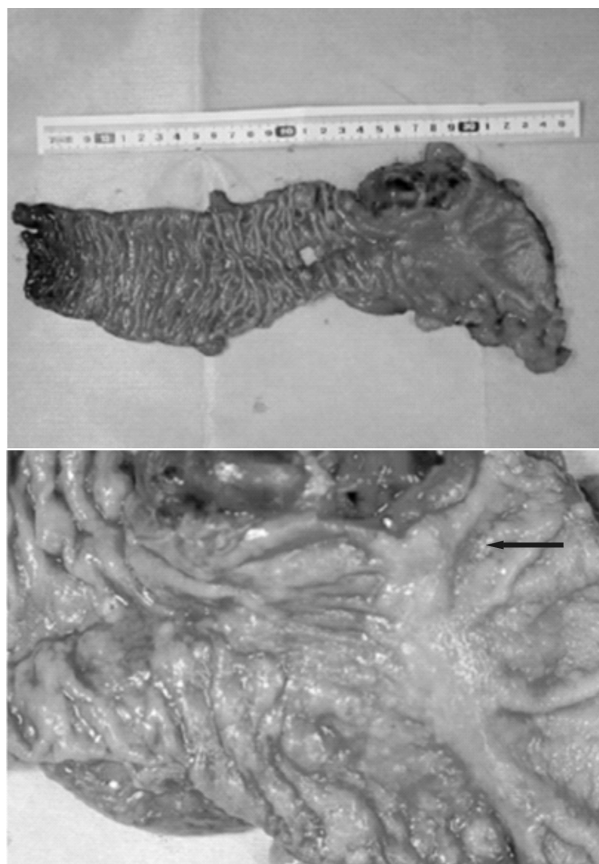


Figura 5.4. Pieza quirúrgica. Gastrinoma (flecha)

con persistencia de actividad tumoral, la secreción ácida gástrica es fácilmente controlable con inhibidores de la bomba de protones. Se inicia con dosis altas para ir reduciéndolas conforme la clínica lo permita hasta llegar a 2 o 3 días a la semana en algunos casos. El uso crónico de esta medicación da lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de vitamina B<sub>12</sub>, pero no de folato<sup>69,79</sup>.

La hipersecreción ácida puede mantenerse, por un mecanismo no totalmente definido, luego de la resección quirúrgica del tumor tratado y los pacientes pueden requerir tratamiento con inhibidores de la bomba de protones<sup>121</sup>.

### **Tratamiento antitumoral**

Los análogos de somatostatina tienen indicación en casos de recidiva o persistencia tumoral, ya que está comprobado que reducen tanto la secreción ácida como la de gastrina y, lo que es más importante, disminuyen el crecimiento tumoral en pacientes con gastrinomas malignos. La presencia de receptores de somatostatina en estos tumores hace posible el tratamiento con radionúclidos en caso de necesidad. También en casos de malignidad, estos tumores son susceptibles de tratamiento con interferón, terapias diana y quimioterapia<sup>122,143</sup>.

Se han desarrollado antagonistas de los receptores de gastrina (CCK-B) como el netazepide (YF476), un inhibidor periférico que ha demostrado ser un potente inhibidor de la secreción de ácido gástrico con un rápido inicio de acción y una duración prolongada. En modelos de carcinoma gástrico por hipergastrinemia en roedores tiene efectos antitumorales. En pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 fueron tratados con netazepide por vía oral una vez al día durante 12 semanas en un estudio abierto. La terapia fue bien tolerada; los pacientes experimentaron una reducción en el tamaño del tumor y la cromogranina A en suero se redujo a niveles normales a las tres semanas y se mantuvo así hasta las 12 semanas, pero recuperó los niveles previos al tratamiento a las 24 semanas. Si bien se requieren más estudios, resulta una línea promisoriosa<sup>123</sup>.

### **Racionalidad terapéutica**

En la figura 5.5 se presenta un algoritmo terapéutico.

### **Seguimiento**

Para la monitorización del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones es recomendable realizar determinación de BAO hasta conseguir la dosis de fármaco capaz de controlar la hipersecreción ácida (BAO entre 1-10 mEq/h), y posteriormente se realizará análisis de la secreción ácida periódica-

mente, en especial si existe un empeoramiento de los síntomas. La medición de los niveles de gastrina sérica da una idea de la cantidad de secreción tumoral. Un ascenso en los niveles de cromogranina A puede relacionarse con aparición de enfermedad metastásica. La determinación de todos los péptidos pancreáticos disponibles es útil, puesto que aporta información pronóstica y permite utilizar más parámetros en el seguimiento. En cuanto al seguimiento de la extensión tumoral, deben efectuarse de forma periódica pruebas de imagen; la tomografía computarizada es la prueba de elección para el seguimiento de metástasis hepáticas. El OctreoScan también es de gran ayuda para la monitorización de metástasis extrahepáticas y, en menor medida, para las hepáticas. Debe realizarse un seguimiento de las manifestaciones digestivas, con revisiones periódicas y realización de endoscopia oral para evaluar posibles complicaciones de la enfermedad ulcerosa péptica, cada 3 a 6 meses en casos de enfermedad avanzada y anualmente en pacientes que lograron resección quirúrgica completa<sup>74</sup>.

### **Pronóstico**

La aparición de fármacos antiseoretos potentes ha permitido un control aceptable de los síntomas derivados de la hipersecreción ácida a largo plazo. Antes de la aparición de estos fármacos, la mayor morbilidad y mortalidad del síndrome de Zollinger-Ellison estaba relacionada con las complicaciones de la enfermedad ulcerosa péptica.

Sin embargo, suelen tener comportamiento agresivo y el 60% de los casos presentan metástasis<sup>138</sup>. Si bien los gastrinomas pancreáticos son más agresivos que los duodenales, el factor que determina el pronóstico es la extensión tumoral, que actualmente es la principal causa de mortalidad en estos pacientes<sup>148</sup>.

Con los nuevos métodos de localización, al menos un 50% de los pacientes con gastrinoma esporádico se curan tras la resección tumoral. Un 75% de los pacientes continúan con un curso no agresivo de la enfermedad y con una supervivencia a los 10 años del 96%. En un 25% de los casos, el tumor se comporta agresivamente y solo el 30% sobrevive a los 10 años. Se describe una mediana de supervivencia de 6,6 años desde el diagnóstico. Ciertos factores determinan un curso más agresivo como la presencia de metástasis hepáticas desde el inicio o durante la enfermedad, el sexo femenino, la ausencia de MEN1, niveles de gastrina elevados, presencia de síndrome de Cushing ectópico, tamaño del tumor primario mayor de 3 cm o igual y el origen pancreático. La exploración quirúrgica rutinaria ha demostrado ser muy importante en el pronóstico de los gastrinomas y la supervivencia a los 15 años es mayor en los pacientes operados (98%) frente a los no operados (74%)<sup>73,143</sup>.

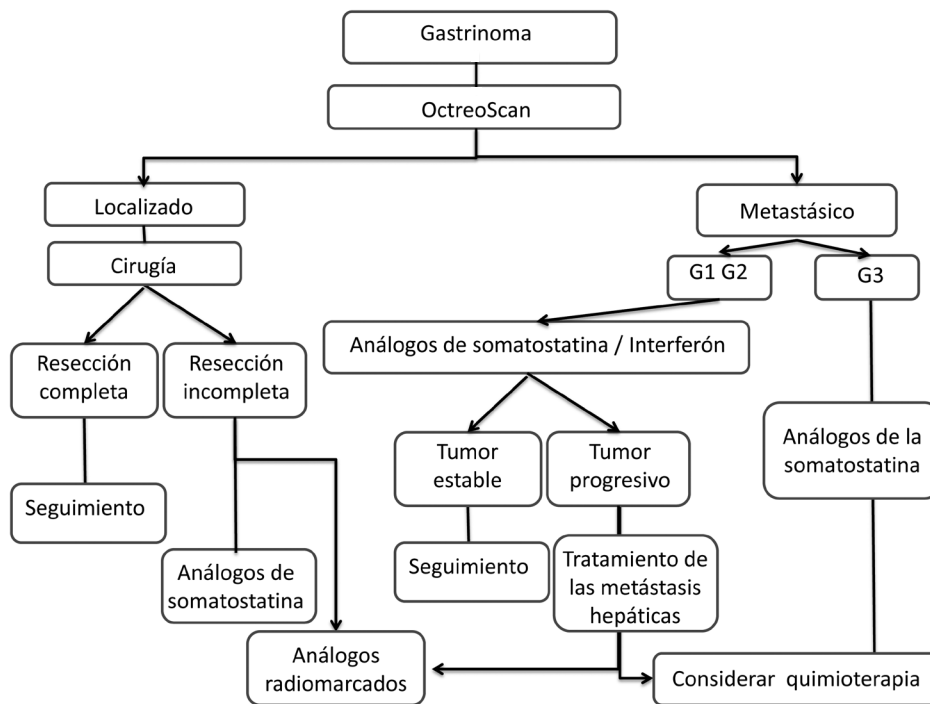


Figura 5.5. Algoritmo de tratamiento en pacientes con gastrinoma

## VI. CARCINOIDE Y OTROS TUMORES FUNCIONANTES

### PUNTOS DESTACADOS

Los tumores funcionantes diferentes de insulinomas y gastrinomas son infrecuentes, pero el conocimiento del cuadro clínico puede ayudar a sospechar una neoplasia neuroendocrina.

El síndrome carcinoide, provocado por sustancias vasoactivas como serotonina e histamina, se caracteriza por rubor en la piel de la cabeza y la mitad superior del tórax, diarrea secretora, náuseas, vómitos, cólicos abdominales, ocasionalmente acompañado de broncoespasmo y, con menor frecuencia, insuficiencia cardíaca.

Los glucagonomas se pueden presentar como el síndrome de Mac Gavan o eritema migratorio necrolítico caracterizado por maculopápulas eritematosas y purpúricas que evolucionan a descamativas y resuelven sin dejar cicatriz (solo dejan una decoloración color bronce), localizadas en áreas de fricción.

El síndrome de Verner-Morrison, por péptido intestinal vasoactivo (vipoma), se presenta con diarrea secretora acuosa refractaria al tratamiento médico acompañada de hipopotasemia y aclorhidria (ausencia de úlceras pépticas).

El síndrome inhibitorio por somatostatina (somatostatina) combina diabetes mellitus por inhibición de la liberación de insulina; esteatorrea y cálculos en vesícula biliar por inhibición de la liberación de colecistocinina y aclorhidria por inhibición de la liberación de gastrina.

### Carcinoide

#### Introducción

Oberndorfen describió un tumor submucoso del intestino delgado al cual llamó carcinoide y por mucho tiempo el término fue utilizado para nombrar a todos los tumores neuroendocrinos gastrointestinales. Con las nuevas clasificaciones, el término "carcinoide" queda limitado exclusivamente a los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos funcionantes que se expresan con el cuadro clínico clásicamente descrito pero que es poco frecuente (menos del 5% de los tumores neuroendocrinos)<sup>161</sup>.

El síndrome carcinoide se manifiesta cuando sustancias vasoactivas procedentes del tumor entran en la circulación sistémica y escapan al metabolismo hepático. Es más probable que este fenómeno ocurra cuando los tumores neuroendocrinos productores de serotonina o histamina, o ambas, habitualmente localizados en yeyuno-íleon o apéndice, presentan metástasis hepáticas<sup>16,17</sup>.

#### Péptidos

Si bien se describirán la serotonina y la histamina porque son las sustancias biológicamente activas más reconocidas relacionadas con el síndrome carcinoide, se han descrito otras, a veces producidas en forma

simultánea, como dopamina, calicreína, sustancia P, neurotensina, motilina, somatostatina, VIP, prostaglandinas, encefalinas, endorfinas, neuropéptido K y péptido liberador de gastrina<sup>163</sup>.

### Serotonina

La serotonina o 5-hidroxitriptamina, una indolamina que actúa como neuromodulador general del organismo, es sintetizada desde el aminoácido triptófano en una vía metabólica corta que involucra dos enzimas: triptófano hidroxilasa y L-aminoácido aromático descarboxilasa. De la totalidad de la serotonina sintetizada en el organismo, el 95% se produce en las células del epitelio intestinal que forman parte del sistema neuroendocrino difuso y el 5% restante es sintetizado en neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso central y el sistema nervioso entérico. No todas las células que contienen serotonina la sintetizan, por ejemplo las plaquetas solo la acumulan; toman la serotonina del plasma por un mecanismo de transporte activo presente en la membrana plasmática plaquetaria.

La síntesis y liberación de serotonina, denominado mecanismo "ON" del sistema serotoninérgico, se realiza en las células neuroendocrinas hacia la luz intestinal y hacia el compartimento intersticial. Los enterocitos del epitelio intestinal son los encargados de la recaptación e internalización de serotonina al interior celular, para lo cual expresan el transportador de serotonina (SERT) y constituyen el denominado mecanismo "OFF" del sistema serotoninérgico. El hecho de que los sistemas "ON" y "OFF" se encuentren en células separadas en el tracto intestinal es una característica que lo diferencia del sistema nervioso central donde ambos sistemas serotoninérgicos se encuentran en la neurona presináptica. Las células neuroendocrinas secretan serotonina en respuesta a estímulos (Tabla 6.1). Los receptores que desencadenan los efectos intracelulares de la serotonina incluyen 14 tipos diferentes de 7 familias y

se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo, especialmente en el tracto gastrointestinal. En el tracto intestinal, la serotonina regula la absorción de nutrientes (inhibe la absorción de monosacáridos y aminoácidos, entre otros), regula la motilidad, produce un potente efecto secretagogo de electrolitos y fluidos y reflejos vasodilatadores vasculares. Los efectos cardiovasculares de la serotonina son inotrópicos y cronotrópicos positivos por estímulo del receptor 5-HT y por estimulación de la liberación de noradrenalina en las terminaciones simpáticas cardíacas.

La metabolización de la serotonina ocurre a nivel intracelular, principalmente por la actividad de la enzima monoaminoxidasa (MAO) que produce una desaminación oxidativa, dando lugar a la formación de un producto intermediario, el 5-hidroxi-indolacetaldehído, el cual posteriormente es oxidado por un aldehído deshidrogenasa para formar el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Cuando este sistema se satura, el producto intermedio se reduce en el hígado, produciendo 5-hidroxitriptofol<sup>170</sup>.

### Histamina

La histamina es una amina vasoactiva producto de la descarboxilación del aminoácido histidina, una reacción catalizada por la enzima L-histidin descarboxilasa. Una vez formada, la histamina es almacenada, capturada por algún transportador o rápidamente catabolizada por la histamina-N-metiltransferasa y la diamina-oxidasa. Los efectos de la histamina se sintetizan en la tabla 6.2.

### Clínica

El síndrome carcinoide típico se caracteriza por rubor en la piel (color rojo-rosado) de segundos a minutos de duración, comúnmente en la cabeza y en la mitad superior del tórax, de aparición súbita en forma espontánea o provocada por alcohol, es-

**Tabla 6.1.** Regulación de la secreción de serotonina

Regulación de la secreción de serotonina	Estimulan	Inhiben
Mecánicos	Incremento de la presión intraluminal	
Químicos	Presencia de nutrientes Cambios en la osmolaridad Cambios en acidez luminal	
Mediado por receptores	β-adrenérgicos Muscarínicos Nicotínicos	α2-adrenérgicos Gammaaminobutírico Histaminérgicos H3 Receptores del VIP Receptores de la somatostatina 5-HT4

Tabla 6.2. Efectos de la histamina

Aparato/sistema/órgano	Receptor	Mecanismo	Efectos
Vascular*	H1 (mayor afinidad)	Mediada por el óxido nítrico	Vasodilatación leve de comienzo rápido
	H2	Estimulan la vía adenosín monofosfato cíclico (AMPC)- proteincinasa A en el músculo liso	Vasodilatación de comienzo lento y prolongada
	H1	Aumento en la permeabilidad capilar por efecto sobre los vasos pequeños	Edema por salida de proteínas plasmáticas y de líquidos hacia los espacios extracelulares
Corazón	H2	Estimular la penetración de calcio	Inotrópico positivo en los músculos auriculares y ventriculares
	H2	Incrementa la despolarización diastólica en el nódulo sinusal	Cronotrópico positivo
	H1	Retarda la conducción auriculoventricular	Con altas concentraciones puede haber arritmias
	H2	Intensifica el automatismo	
Pulmón	H1	Contracción de los músculos lisos	Dosis pequeñas de histamina desencadenan broncoconstricción intensa en individuos con asma bronquial y el efecto es menos intenso en personas sanas
	H2	Relajación músculo liso	Broncodilatación
Estómago#	H2	Secretagogo de células parietales	Desencadena excreción abundante de ácido

\*Tiende a producir vasoconstricción en los vasos sanguíneos de mayor calibre y puede causar incremento de la resistencia periférica e hipertensión arterial.

#Inhibe casi por completo las reacciones a la gastrina o a la estimulación vagal.

trés, alimentos ricos en tiamina o algunos fármacos. Es relativamente simple diferenciarlo de rubefacciones constantes como las secundarias a alcoholismo, policitemia, rosácea o Cushing. Los diagnósticos diferenciales de rubefacción intermitente incluyen la menopausia, algunos tumores como el feocromocitoma y el carcinoma medular de tiroides, la mastocitosis sistémica, fármacos vasodilatadores, antagonistas cálcicos, opiáceos, bromocriptina, tamoxifeno, sildenafil, entre otros. El síndrome carcinoide típico se presenta en el 20 a 30% de los tumores de intestino delgado con metástasis hepáticas<sup>2,148</sup>. Clásicamente se atribuía el *flushing* a la serotonina; sin embargo, recientemente se postuló que podría estar más relacionado con otras sustancias como la neurotensina asociada a sustancia P<sup>163</sup>.

Se describe un síndrome carcinoide atípico con rubefacción (*flushing*) de color púrpura, de aparición espontánea y de horas de duración, frecuentemente asociado con telangiectasias, edema e hipertrofia de piel de cara y cuello. Se presenta en el 5 a 10% de los pacientes con tumor esporádico tipo 3 de estómago. Ocasionalmente se presenta broncoespasmo histamino-inducido, que puede ser parte de un síndrome carcinoide atípico como consecuencia de la secreción de histamina en pacientes con tumores carcinoides de yeyuno que no producen serotonina<sup>3</sup>.

El segundo síntoma frecuente es la diarrea secretora, la cual puede incluso presentarse en ausencia de rubefacción. Se puede acompañar de náuseas, vómitos y cólicos abdominales. Cuando la diarrea es intensa puede favorecer el desarrollo de deshidratación y alteraciones hidroelectrolíticas. El precursor de la serotonina es un aminoácido esencial, el triptófano. Normalmente, el 1% se transforma en serotonina y la mayor parte está disponible para la síntesis de proteínas. La escasez de triptófano, debido a una excesiva conversión a serotonina en los tumores puede causar hipoproteïnemia, malnutrición proteica y deficiencias de niacina, por lo cual los pacientes pueden desarrollar pelagra. Es importante la correcta hidratación y nutrición preoperatoria en estos pacientes<sup>3</sup>. El dolor abdominal puede ser causado por una reacción desmoplásica del mesenterio o por metástasis hepáticas<sup>16</sup>.

Entre un 30 y un 50% de los pacientes con síndrome carcinoide padecen anomalías cardíacas, causadas por niveles elevados de serotonina circulante que induce depósitos fibrosos en el endocardio (fibrosis cardíaca). Se manifiestan clínicamente como insuficiencia tricuspídea, estenosis pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha. El síntoma predominante

es la disnea, que puede ser un motivo por el cual el paciente no sea apto para cirugía<sup>3,128</sup>.

Aunque era más frecuente antes de la introducción de los análogos de la somatostatina, una complicación grave del síndrome carcinoide es el cuadro conocido como "crisis carcinoide". Además de la rubefacción característica se presenta con hipotensión o hipertensión, arritmias, disnea y disfunción del sistema nervioso central. La crisis puede aparecer en forma espontánea o provocada por anestesia, manipulación del tumor o quimioterapia<sup>3</sup>.

### Anatomía patológica

Se pueden presentar formas histológicas insular, trabecular, glandular, indiferenciada o mixta. La coloración de Grimelius y Masson se basa en la capacidad reductora del tumor: si hay 5-hidroxitriptófano presente es positiva la tinción con plata de Grimelius y si hay serotonina es positiva la reacción argentafínica de Masson. Frecuentemente resultan positivas las reacciones para cromogranina A, sinaptofisina, endolasa neurona-específica, citoqueratina y proteína S100<sup>82</sup>.

### Diagnóstico bioquímico

Se pueden utilizar marcadores generales como la cromogranina A o específicos del síndrome carcinoide como serotonina (5HTP), ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina de 24 horas, neurocinina A (NKA), propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), histamina y sus metabolitos en orina de 24 horas, propéptido liberador de gastrina (proGRP), péptido YY o glicentin<sup>89</sup>.

Las determinaciones de serotonina plasmática podrían emplearse como marcadores en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos con síndrome carcinoide, pero las mediciones no son fiables

por la interferencia de la serotonina plaquetaria. Para realizar el diagnóstico, se realizan determinaciones en orina de 24 horas del producto de degradación de la serotonina, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Se recomienda la realización de al menos dos determinaciones en días consecutivos y preparar al paciente para que evite alimentos ricos en serotonina (banana, nueces, ananá, tomate, kiwi, palta, ciruelas, etc.), que pueden elevar los niveles de 5-hidroxiindolacético. Los metabolitos de ciertos fármacos como paracetamol, salicilatos y levodopa pueden ocasionar resultados falsos positivos. El tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) impide la transformación de la serotonina en 5-hidroxiindolacético, disminuyendo la sensibilidad de la prueba, por lo que estos deben suspenderse al menos 48 horas antes de la determinación.

En pacientes con un síndrome carcinoide atípico que no secretan serotonina, la determinación de histamina y sus metabolitos en orina de 24 horas puede ser útil para el diagnóstico o el seguimiento, o ambos. En la tabla 6.3 se presentan los marcadores utilizados en síndromes carcinoides<sup>119,124</sup>.

La sensibilidad del 5-hidroxiindolacético urinario para el diagnóstico de los tumores carcinoides es inferior a la de la cromogranina A; sin embargo, la especificidad llega al 100% en algunas series. Los niveles de 5-hidroxiindolacético urinario guardan relación con el volumen tumoral y el pronóstico de la enfermedad; sin embargo, su valor pronóstico parece inferior al de la cromogranina A. Se ha descrito un método de determinación de 5-hidroxiindolacético en plasma, cuya sensibilidad y especificidad parecen ser similares a las de la determinación urinaria, pero su uso no se ha extendido en la práctica clínica habitual<sup>124</sup>.

Los pacientes con cardiopatía carcinoide suelen presentar en conjunto valores plasmáticos de cromogranina A entre dos y tres veces mayores que aquellos sin ella.

**Tabla 6.3.** Marcadores utilizados en síndrome carcinoide

Marcador	Puntos de corte	Diagnósticos diferenciales/ Falsos positivos	Comentarios
Serotonina (5-HTP)	> 10 ng/mL en plasma > 450 ng/mL en suero	Medicamentos y alimentos varios pueden incrementar sus valores	Por la acumulación en plaquetas el resultado es errático. No se recomienda su utilización
5-hidroxiindolacético (5-HIAA)	> 450 ng/mL en orina de 24 horas	Consumo de alimentos ricos en serotonina (banana, nueces, ananá, tomate, kiwi, palta, ciruelas, etc.) Metabolitos de fármacos como paracetamol, salicilatos y levodopa	Se recomiendan dos determinaciones en días consecutivos, preparar al paciente para que evite alimentos ricos en 5-HTP, y suspender, al menos 48 horas antes, los IMAO porque impiden la transformación de la serotonina en 5-HIAA
Histamina	> 75-450 mmol en orina de 24 horas		Se puede utilizar en síndrome carcinoide atípico con tumores que no secretan serotonina

5-HTP = 5-hidroxitriptófano. HIAA = 5-hidroxiindolacético. IMAO = inhibidores de la monoaminoxidasa.

La determinación de péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) es útil para el diagnóstico de cardiopatía carcinoide y la presencia de concentraciones elevadas se asocia a una menor supervivencia<sup>89</sup>.

### Diagnóstico por imágenes

Para localizar el tumor primario se pueden utilizar los métodos por imágenes descriptos. Dado que es probable que pacientes con síndrome carcinoide presenten metástasis, los métodos de gammagrafía pueden ser de utilidad. Uno de ellos, el <sup>123</sup>I-meta-yodobencilguanidina (<sup>123</sup>I-MIBG), un análogo de la noradrenalina, puede usarse en tumores carcinoides aunque ha demostrado mejores resultados en feocromocitomas y paragangliomas. El OctreoScan solo o asociado a tomografía computarizada parece tener mejores resultados. En pacientes con síndrome carcinoide, se requiere la exploración cardíaca con ecocardiograma para evaluar el compromiso valvular. Según el grado de insuficiencia pulmonar moderada a grave, se podrá planificar el recambio valvular en pacientes con buen pronóstico oncológico a medio o largo plazo. En pacientes en quienes no se logre visualizar la válvula pulmonar por ecocardiografía, se podrá utilizar resonancia magnética<sup>136</sup>.

### Tratamiento

Los tumores neuroendocrinos de intestino delgado tienen el potencial de secretar serotonina y producir síndrome carcinoide, especialmente ante la presencia de metástasis hepáticas. Siempre debe considerarse la posibilidad de curación con tratamiento quirúrgico<sup>85</sup>.

Los análogos de la somatostatina se utilizan para el control de los síntomas del síndrome carcinoide. El octreótido en los Estados Unidos y la lanreótida en Europa son los más utilizados. El acetato de octreótido viene en 2 formas: una acuosa de liberación inmediata y una de liberación sostenida (de acción prolongada). La forma acuosa se usa inicialmente para evaluar seguridad y planificar la dosis del tratamiento a largo plazo con la formulación de acción prolongada. La forma acuosa también se usa como rescate ante crisis sintomáticas (100-500 µg por vía subcutánea cada 8 a 12 horas). Para la forma de liberación sostenida (disponible de 10, 20 o 30 mg), la dosis inicial recomendada actualmente es de 20 mg por mes. El interferón puede ser una alternativa a los análogos de somatostatina para el tratamiento sintomático<sup>17,116</sup>.

### Prevención de la crisis carcinoide

La anestesia, la manipulación quirúrgica y algunos tratamientos locales para las metástasis, como embolización por ejemplo, pueden desencadenar una

crisis carcinoide grave. Si se documenta elevación de serotonina o su metabolito 5-hidroxiindolacético en orina de 24 horas, ante un procedimiento invasivo o anestésico, hay que prevenir una crisis carcinoide. Si el paciente viene sin tratamiento previo y necesita una intervención de urgencia, se aplican 500 a 1000 µg intravenosos (IV) en bolo de octreótido de acción corta dos horas antes del procedimiento, o en su defecto 500 µg por vía subcutánea. Si el paciente viene controlado con análogos de somatostatina, se usa un bolo suplementario de 200 a 500 µg de octreótido de acción corta por vía subcutánea dos horas previas al procedimiento<sup>3,72,79</sup>.

## GLUCAGONOMA

### Introducción

En 1923 y 1924, Kamball y Murlin habían denominado glucagón a una nueva sustancia y 12 años después, Mc Gavran logró definir un síndrome prototipo producido por el glucagonoma.

### Epidemiología

Los casos de glucagonomas informados en el mundo son escasos. Se presentan en mujeres en un 60% y el rango de edades es amplio: entre los 20 y mayores de 70 años. El diagnóstico se suele realizar bastante tiempo después del inicio de la sintomatología<sup>52</sup>.

En familias con neoplasias endocrinas múltiples, el glucagonoma es muy infrecuente. Ocasionalmente se encuentra hiperglucagonemia, que puede coexistir con tumores de diferente estirpe hormonal (el polipéptido pancreático es la más frecuente) o incluso polisecretores. Sin embargo, se describió un síndrome familiar de glucagonoma.

Más del 50% de los tumores se encuentra en el cuerpo y cola del páncreas, pero pueden dar metástasis a hígado, suprarrenales, columna y linfáticos<sup>163</sup>.

### Glucagón

En la tabla 6.4 se presentan los principales efectos del glucagón.

Este tiene un efecto hiperglucemiante debido varios mecanismos: 1) un potente estímulo glucogenolítico por activación de la glucogenofosforilasa e inactivación de la glucogenosintetasa; 2) inhibición de la glucólisis por desactivación de la piruvato-cinasa y estímulo a la conversión del piruvato en fosfoenolpiruvato; 3) inhibe la liberación de insulina y 4) estimula la gluconeogénesis por incremento en la captación de aminoácidos por el hígado.

Los niveles bajos de glucosa en sangre estimulan de forma directa a las células α, acción que se ve inhibida de forma paracrina por la presencia de in-

ulina. Otro estímulo para la liberación de glucagón es el nivel de aminoácidos en sangre, mecanismo importante para evitar una hipoglucemia provocada por una comida rica en proteínas, pero en presencia de glucosa este efecto es menor. Si bien el principal factor regulador del glucagón es la glucemia, también se incrementa ante otros estímulos. En la tabla 6.5 se presentan los principales mecanismos de regulación del glucagón.

**Clínica**

En la clínica, el síndrome de Mac Gavan o eritema necrolítico migratorio suele ser la primera manifestación. Esta dermatosis específica se presenta como una lesión multiforme en la que zonas de eritema se acompañan de necrosis superficial de epidermis, la cual se manifiesta como bullas flácidas, que evolucionan hacia lesiones costrosas.

Pueden aparecer diferentes fases de progresión en zonas corporales distintas o, incluso, en una misma zona. Las lesiones se localizan preferentemente en zonas de fricción, como los pliegues cutáneos del periné e ingles, también en otras flexuras, pero incluso en partes lisas. Las maculopápulas eritematosas iniciales evolucionan en 7 a 14 días hacia lesiones purpúricas descamativas. El diagnóstico diferencial es el síndrome de piel escaldada. Al final del episodio, la lesión se resuelve sin dejar cicatriz; solo queda una decoloración color bronce. Si el compromiso de piel es extenso, las lesiones se pueden sobreinfectar. En un tercio de los casos se informó estomatitis o glositis<sup>149</sup>.

La causa exacta del síndrome cutáneo no es bien conocida, pero desaparece cuando se normaliza el glucagón. Sin embargo, se ha visto que algunas personas con hiperglucagonemia por otros motivos no presentan este cuadro. Se han postulado como

**Tabla 6.4.** Efectos del glucagón

Aparato/sistema/órgano	Estimula	Inhibe
Bioquímica de la sangre	Hiperglucemia Formación de cuerpos cetónicos Aumento de catecolaminas	
Hígado	Glucogenólisis Gluconeogénesis	Glucólisis
Páncreas		Liberación de insulina
Tubo digestivo y vías biliares	Secreciones del yeyuno-íleon y el flujo biliar	Motilidad intestinal, gástrica, vesicular y del esfínter de Oddi Secreciones gastrointestinales en estómago y colon
Cardiovascular	Efecto inotrópico y cronotrópico positivo	

**Tabla 6.5.** Regulación de la secreción de glucagón

Regulación de la secreción de serotonina	Estimulan	Inhiben
Químicos	Niveles bajos de glucosa en sangre Niveles altos de aminoácidos en sangre (arginina)	Ácidos grasos libres
Hormonales	Secretina Colocistocinina Gastrina Hormona del crecimiento Catecolaminas Glucocorticoides	Insulina Somatostatina
Sistema nerviosos autónomo	Simpático Parasimpático Acetilcolina	
Otros	Estrés	

posibles causas las deficiencias de aminoácidos (alanina), ácidos grasos esenciales y cinc.

En el aspecto endocrino-metabólico, más del 80% de los pacientes presentan hiperglucemia, intolerancia a los carbohidratos o diabetes mellitus, que suele tener mala respuesta al tratamiento. Sin embargo, no se han descrito episodios cetoacidóticos.

Entre otras manifestaciones clínicas, los pacientes con glucagonoma tienen mayor riesgo de tromboembolismo, anemia normocítica normocrómica, déficit de vitaminas del complejo B, disminución de aminoácidos plasmáticos y pérdida de peso que se recupera después del tratamiento quirúrgico. En baja frecuencia se describen la presencia de diarrea, dolor abdominal y trastornos psiquiátricos.

Como síntesis, algunos describen como característico del glucagonoma el síndrome de las 4 D: dermatosis, diarrea, depresión y *deep vein thrombosis* (trombosis venosa profunda), aunque se presenta completo en un porcentaje muy bajo de pacientes<sup>163</sup>.

### Anatomía patológica

La mayoría de los tumores son malignos y miden desde 30 hasta 100 mm, microscópicamente están constituidos por células insulares  $\alpha_2$  y con gránulos tipo  $\alpha_2$ , identificados por microscopía electrónica, aunque en otras ocasiones otros gránulos pueden estar presentes<sup>82</sup>.

En cuanto a la lesión dermatológica, se observa al microscopio para queratosis focal, células vacuoladas, edematosas, claras, con núcleos pignóticos en la mitad superior de la epidermis.

### Diagnóstico bioquímico

La presencia de diabetes mellitus asociada a un tumor pancreático hace pensar en glucagonoma. Los diagnósticos diferenciales son el somatostatina y el adenocarcinoma de páncreas. Los glucagonomas secretan una cantidad desproporcionada de un sí-

mil proglucagón. Para el diagnóstico de laboratorio, además de documentar las hiperglucemias, se pueden medir la glucagonemia inmunorreactiva total y reconocer las cuatro fracciones de diferente peso molecular del polipéptido glucagón. La fracción tipo II o proglucagón de 9000D representan hasta un 60% en pacientes con glucagonoma a diferencia de los sujetos normales en los que predominan fracciones de 3500D (tipo III y tipo IV); sin embargo, es un dato inespecífico ya que la fracción II también se encuentra elevada en otras patologías como la insuficiencia renal crónica (Tabla 6.6). La administración de glucosa intravenosa no modifica la hiperglucagonemia pero puede incrementarla de manera paradójica. La infusión de arginina o de secretina induce un incremento de la glucagonemia. La somatostatina produce una caída en los niveles de glucagón, pero este es más utilizado con fines terapéuticos que diagnósticos<sup>41,58,75,115</sup>.

### Diagnóstico por imágenes

Es similar a otros tumores neuroendocrinos vistos anteriormente, pero hay que tener en cuenta que suele localizarse en el cuerpo o cola del páncreas. Se diagnostican cuando miden más de 5-6 cm. Los tumores se pueden localizar por ultrasonografía y tomografía computarizada en las que las imágenes muestran un realce homogéneo o heterogéneo, con áreas hipoatenuantes o hipointensas. También tiene gran certeza diagnóstica la arteriografía selectiva del tronco celíaco. Se han localizado exitosamente glucagonomas con cateterización percutánea de la vena porta transhepática y dosificando glucagón de varias tributarias venosas pancreáticas; con la técnica de la triple cateterización se obtienen resultados óptimos<sup>163</sup>.

### Tratamiento

La resección quirúrgica es la base del tratamiento en combinación con análogos radiomarcados y qui-

**Tabla 6.6.** Marcadores para el estudio de glucagonomas

Marcador	Puntos de corte	Diagnósticos diferenciales/ Falsos positivos	Comentarios
Glucagón	Glucagonemia inmunorreactiva total 500-1000 pg/mL	Diabetes descompensada, ayuno, hipoglucemia, pancreatitis, cirugía abdominal, síndrome de Cushing, insuficiencia renal o hepática, sepsis, traumatismos, infarto agudo de miocardio, acromegalia	En pacientes con hiperglucemia (diabetes) especialmente con tumor pancreático
Proglucagón	Fracción II (9000 D) > 50%	La fracción II también se encuentra elevada en otras patologías como la insuficiencia renal crónica	La fracción tipo II o proglucagón hasta un 60% en pacientes con glucagonoma. En sujetos normales predominan fracciones de 3500D (tipo III y tipo IV)

mioterapia<sup>53</sup>. Los análogos de somatostatina pueden mejorar el eritema necrolítico y la diarrea<sup>6,79</sup>.

### Pronóstico

Hasta el 80% de los glucagonomas mayores de 5 cm muestran un comportamiento maligno y alrededor del 70% presentan metástasis al momento del diagnóstico. Entre el 50 y el 60% de los pacientes tienen metástasis hepáticas en su presentación. Sin embargo, su velocidad de crecimiento no es muy importante y eso permite, junto a modernos tratamientos disponibles, una supervivencia de algunos años<sup>53</sup>.

### VIPOMA

#### Introducción

En septiembre de 1958, John V. Verner y Ashton B. Morrison, trabajando en la Universidad de Duke, informaron sobre dos casos nuevos y revisaron siete para enfatizar la incidencia con la cual la diarrea explosiva se asociaba a apudomas pancreáticos no secretantes de insulina<sup>149</sup>.

#### Anatomía patológica

La mayoría de estos tumores no tiene más de 8 cm de diámetro. Pueden asociar cambios quísticos y calcificaciones. Los de tamaño más pequeño pueden ser más homogéneos. La mitad de los tumores son benignos y un porcentaje similar son malignos. Suele haber metástasis en linfáticos y en hígado en un 60-80% de los casos al diagnóstico<sup>82</sup>.

#### Epidemiología

El rango de edades al momento del diagnóstico del vipoma pancreático se encuentra entre 32 y 75 años. Se suelen localizar en cola de páncreas<sup>82</sup>.

Se asocian con ganglioneuroblastomas, carcinoides y carcinomas bronquiales. Muy rara vez se asocian con síndrome de neoplasia endocrina múltiple<sup>163</sup>.

#### Péptido inhibidor vasoactivo o VIP

El péptido inhibidor vasoactivo es una hormona que circula habitualmente en muy bajas concentraciones plasmáticas. Actúa como un neurotransmisor estimulando el músculo liso intestinal, inhibiendo la secreción ácida gástrica, modificando la función inmunitaria intestinal y también la circulación sanguínea gastrointestinal, tras interactuar con el receptor VIP1 que está bien caracterizado desde hace más de 20 años.

### Clínica

La hiperproducción de VIP por parte del tumor funcionante aumenta de forma considerable la concentración plasmática, hecho responsable del cuadro clínico. La clínica puede ser de intensidad variable, pero lo característico es un síndrome de diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria, por lo cual se lo ha llamado síndrome WDHA (en inglés *Watery Diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria*); también recibe los nombres de cólera pancreático, síndrome de Verner-Morrison o, simplemente, síndrome de diarrea acuosa. La diarrea acuosa es profusa, intermitente o continua, de más de 20 mL/kg diarios; se han observado altos niveles de grasa fecal aunque no se presenta esteatorrea marcada. La mayoría sufre cólicos abdominales y una considerable pérdida de peso; se puede hallar un enrojecimiento espontáneo, que puede ir desde la cara hasta todo el cuerpo; en algunos contados casos se puede palpar masa indicando distensión de la vesícula biliar<sup>82</sup>.

A pesar de su llamativo cuadro clínico, que haría suponer que ayuda a un diagnóstico temprano, al momento del diagnóstico del vipoma, entre un 60 y un 80% de los pacientes pueden tener metástasis locorreionales o a distancia<sup>163</sup>.

#### Diagnóstico bioquímico

En pacientes con el síndrome WDHA, entre las pruebas de laboratorio se puede encontrar hipopotasemia, bicarbonato plasmático bajo, hipoclorhidria o aclorhidria, creatinina y urea plasmáticas elevadas reflejando una falla renal por la nefropatía hipopotasémica; a veces se observa hiperglucemia y se puede encontrar hipercalcemia. Se ha logrado asociar el síndrome WDHA con valores elevados de VIP ( $5,1 \pm 2,5$  hg/mL) medidos por radioinmunoanálisis; el PP se encuentra elevado en el 50% de los pacientes con WDHA, y en algunos casos se encontraron niveles significativamente elevados de prostaglandina E plasmáticos. En la tabla 6.7 se resumen los hallazgos de laboratorio<sup>41,58,75,115</sup>.

#### Diagnóstico por imágenes

Al igual que en el caso de otros tumores pancreáticos, los estudios morfológicos pueden localizar el tumor. A veces la localización preoperatoria se logra con arteriografía pancreática selectiva; cuando los resultados fueran dudosos se realiza la cateterización selectiva de venas pancreáticas. También es útil la tomografía computarizada<sup>73</sup>.

#### Tratamiento

Son tumores infrecuentes, pero alrededor del 70% se presentan con metástasis al momento del

**Tabla 6.7.** Hallazgos de laboratorio en pacientes con vipoma

Determinación	Puntos de corte	Comentarios
Potasemia	< 2,5 mEq/L	En el síndrome WDHA además de hipopotasemia y bicarbonato bajo, se pueden encontrar creatinina y urea plasmáticas elevadas (nefropatía hipopotasémica) y menos frecuentemente hiperglucemia e hipercalcemia
Bicarbonato plasmático	≤ 15 mmol/L	
VIP plasmático	> 100 pg/mL (> 900 ng/mL)	La secreción es intermitente, puede dar valores normales con clínica típica

WDHA: siglas en inglés de "Watery Diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria" (diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria).

diagnóstico. Requieren tratamientos enérgicos para controlar los síntomas<sup>53</sup>. Se ha demostrado mejoría de la diarrea y disminución de niveles plasmáticos de VIP con análogos de somatostatina<sup>6,79</sup>. Puede haber taquifilaxia, que requiere aumentar la dosis aun después de meses o años de tratamiento. En pacientes con tolerancia a los análogos, el interferón ha demostrado ser útil para controlar los síntomas<sup>116</sup>.

## SOMATOSTATINOMA

### Epidemiología

Son tumores neuroendocrinos raros. Si bien se pueden presentar asociados a neoplasia endocrina múltiple MEN1, neurofibromatosis tipo 1 o Von Hippel-Lindau, en más del 90% de los casos se presentan de forma esporádica.

### Localización

La localización de los somatostatinosomas se reparte en partes iguales y pueden ser pancreáticos o extrapancreáticos, pero los pancreáticos son más malignos y con mayor funcionalidad. Los pancreáticos son más frecuentes en cabeza de páncreas, con un tamaño promedio al diagnóstico de 5-6 cm. Los extrapancreáticos se sitúan en duodeno, tracto biliar o intestino delgado. De los somatostatinosomas asociados a neoplasia endocrina múltiple MEN1, la mayoría se sitúan en páncreas y más raramente en duodeno, mientras que en el caso de neurofibromatosis lo hacen más en duodeno<sup>50,82</sup>.

### Somatostatina

La somatostatina, una hormona proteica de 14 aminoácidos producida por las células delta de los islotes de Langerhans del páncreas y secretada endocrinamente en la mucosa gastrointestinal, inhibe la secreción de insulina, glucagón, pepsina, gastrina, secretina, hormona de crecimiento, tirotrófina, VIP,

PP y colecistoquinina, entre otras. La secreción de la somatostatina está regulada por los altos niveles de glucosa, aminoácidos, glucagón, ácidos grasos libres y de diversas hormonas gastrointestinales. Interviene indirectamente en la regulación de la glucemia (inhibición de insulina y glucagón), disminuye la absorción de nutrientes, glucosa y triglicéridos, a través de la mucosa intestinal, inhibe la motilidad gástrica, duodenal y de la vesícula biliar, reduce la secreción de ácido clorhídrico, jugo intestinal y enzimas pancreáticas<sup>163</sup>.

### Clínica

La clínica se centra en las consecuencias de la acción inhibitoria de la somatostatina, por lo cual se lo conoce como síndrome inhibitorio y presenta diabetes mellitus (inhibición de la liberación de insulina), esteatorrea y cálculos en vesícula biliar (inhibición de liberación de colecistocinina) y aclorhidria (inhibición de liberación de gastrina). Si bien la combinación de diabetes mellitus con diarrea, esteatorrea y colelitiasis es lo más significativo, también se pueden presentar dispepsia, pérdida de peso, anemia e hipoclorhidria. Las metástasis (ganglionares o hepáticas) están presentes al momento del diagnóstico en el 50-70% de los pacientes<sup>138,163</sup>.

### Diagnóstico bioquímico

El marcador bioquímico es la somatostatina plasmática. Los valores mayores de 160 pg/mL son significativos. Los diagnósticos diferenciales incluyen otros tumores como feocromocitoma, cáncer medular de tiroides y carcinoma microcítico pulmonar<sup>41,58,75,115</sup>.

### Tratamiento

Aunque parece paradójico tratar un somatostatinosoma con análogos de la somatostatina, hay informes de mejoría de los síntomas al indicar esta terapéutica<sup>6</sup>.

## VII. TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS NO FUNCIONANTES

### PUNTOS DESTACADOS

Los tumores neuroendocrinos no funcionantes son neoplasias que, a pesar de su diferenciación neuroendocrina, no se asocian a los síndromes clínicos de hiperfunción hormonal. La ausencia de expresión clínica podría deberse a que secretan hormonas en cantidades muy bajas, a que las hormonas producidas no tienen manifestación sintomática o a que producen precursores hormonales sin actividad.

Habitualmente son incidentalomas, pero a veces la clínica está en relación con la compresión de estructuras anatómicas vecinas. Generalmente tienen mayor tamaño, mayor frecuencia de metástasis al momento del diagnóstico y peor pronóstico que los funcionantes.

En algunos casos, aunque es poco frecuente, se convierten en funcionantes a lo largo de su evolución.

En los tumores neuroendocrinos no funcionantes pancreáticos es difícil el diagnóstico diferencial preoperatorio con el adenocarcinoma de páncreas.

El tratamiento es quirúrgico, con enucleaciones de los tumores benignos menores de 1 cm y resecciones mayores para el resto de los casos.

### Introducción

Los tumores neuroendocrinos no funcionantes son neoplasias con diferenciación neuroendocrina pero que no se asocian con síndromes clínicos de hiperfunción hormonal. Por técnicas de inmunohistoquímica pueden dar positividad para diferentes hormonas o marcadores neuroendocrinos como la cromogranina A. La falta de expresión clínica típica podría deberse a que secretan hormonas en cantidades muy bajas, a que las hormonas producidas no tienen manifestación sintomática (como el péptido pancreático) o a que producen precursores hormonales sin actividad. Habitualmente son incidentalomas, pero a veces la clínica está en relación con la compresión de estructuras anatómicas vecinas. En la mayoría de las series son grandes y con alto grado de malignidad. Aparecen tanto de forma esporádica como asociados a síndromes genéticos<sup>46</sup>.

### Tumores no funcionantes del tubo digestivo

#### Recto

Los tumores neuroendocrinos de recto suelen ser pólipos pequeños, el 50% son asintomáticos y en el 40% de los casos se diagnostican en forma incidental en una colonoscopia de rutina. El 77 a 85% se encuentran localizados al momento del diagnóstico. Cuando la forma de presentación es una hemorragia,

generalmente son más grandes<sup>139</sup>. El diagnóstico se realiza por rectosigmoidoscopia. En tumores mayores de 2 cm hay que buscar metástasis a ganglios regionales con resonancia magnética o ecografía rectal<sup>5</sup>.

El tratamiento es la resección endoscópica de pólipos menores de 1 cm. Los tumores de 1-2 cm pueden ser tratados de la misma manera si se puede asegurar la extirpación completa. En tumores mayores de 2 cm, la extirpación puede requerir mucossectomía transendoscópica (TEM) o cirugía. El pronóstico depende del grado de proliferación tumoral y la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico. La supervivencia a 5 años informada es de alrededor del 90% en enfermedad localizada, 50% cuando hay enfermedad regional y 30 a 40% con metástasis a distancia<sup>22,72,99,132,152,165</sup>. En la figura 7.1 se presenta un algoritmo de tratamiento adaptado de las guías de ENETS<sup>22</sup> y NANETS<sup>5</sup>.

#### Colon

Los tumores neuroendocrinos de colon son infrecuentes (representan menos del 1% de todos los cánceres de colon), generalmente poco diferenciados, no suelen dar síntomas tempranos y clínicamente pueden simular un adenocarcinoma<sup>2</sup>. Los síntomas más comunes son diarrea, dolor abdominal, pérdida de sangre gastrointestinal y pérdida de peso. También puede acompañar al cuadro clínico la presencia de anemia, hepatomegalia o masa abdominal palpable. La obstrucción intestinal puede ser la forma de presentación en raras ocasiones<sup>139</sup>. Se suelen diagnosticar en estadios avanzados, con metástasis en hígado, ganglios, mesenterio o peritoneo, aunque diferentes series tienen porcentajes variables de diagnóstico de enfermedad avanzada en esta localización (22,5% en el Registro español, 45% en el SEER y 65% en Japón). El diagnóstico generalmente se realiza por endoscopia y biopsia. Se deben buscar metástasis hepáticas para lo cual pueden ser de utilidad los estudios morfológicos (ecografía, tomografía *multislice* o resonancia magnética). El tratamiento es quirúrgico<sup>130</sup>. La decisión de tratamiento médico depende el índice de proliferación del tumor. El uso de bioterapias es motivo de controversia, pero podrían estar indicadas en enfermedad avanzada. El everolimus asociado a octeótrido (*RADIANT-2 trial*) mostró mejorar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con tumor neuroendocrino de colon avanzado<sup>25</sup>. El tratamiento quimioterápico se puede utilizar en carcinomas G3 pero no se recomienda para tumores G1 y G2. La supervivencia a 5 años varía entre 40 y 70% dependiendo del estadio al momento del diagnóstico<sup>5,22,72,139,152</sup>. En la figura 7.2 se presenta un algoritmo de tratamiento para tumores de colon basados en las guías de ENETS<sup>22</sup>,

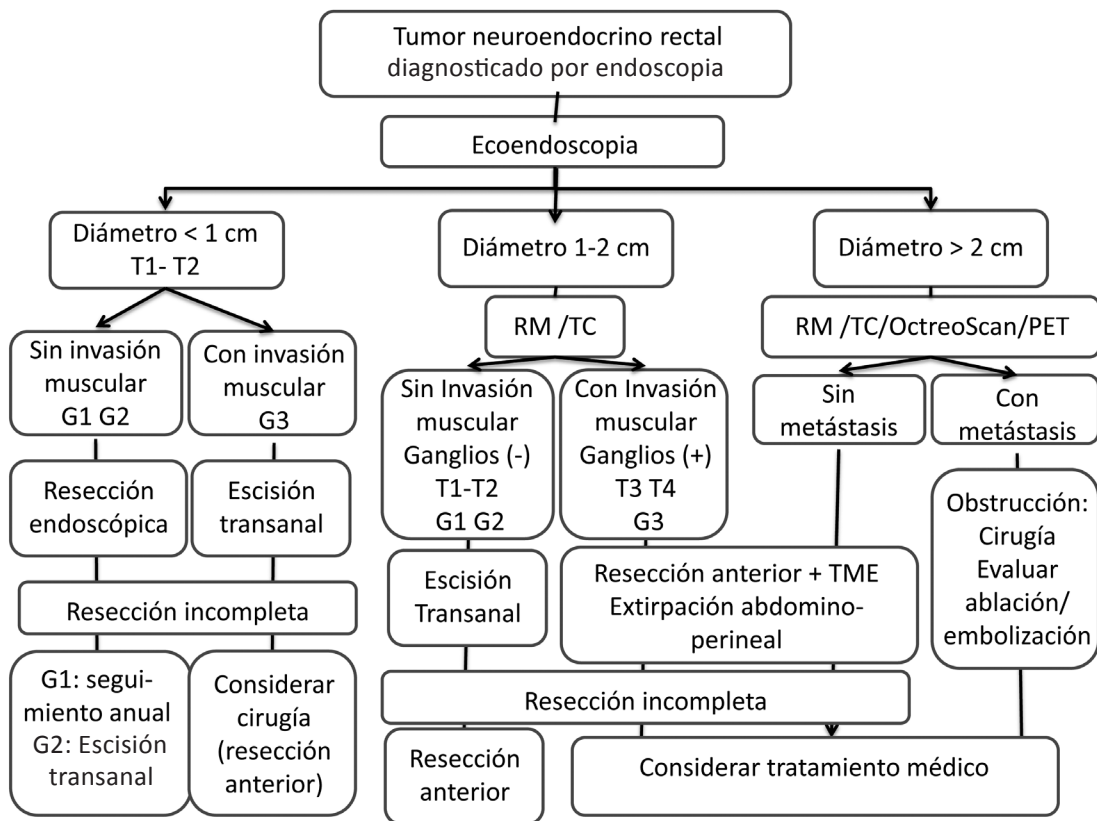


Figura 7.1. Algoritmo de tratamiento para tumores neuroendocrinos de recto

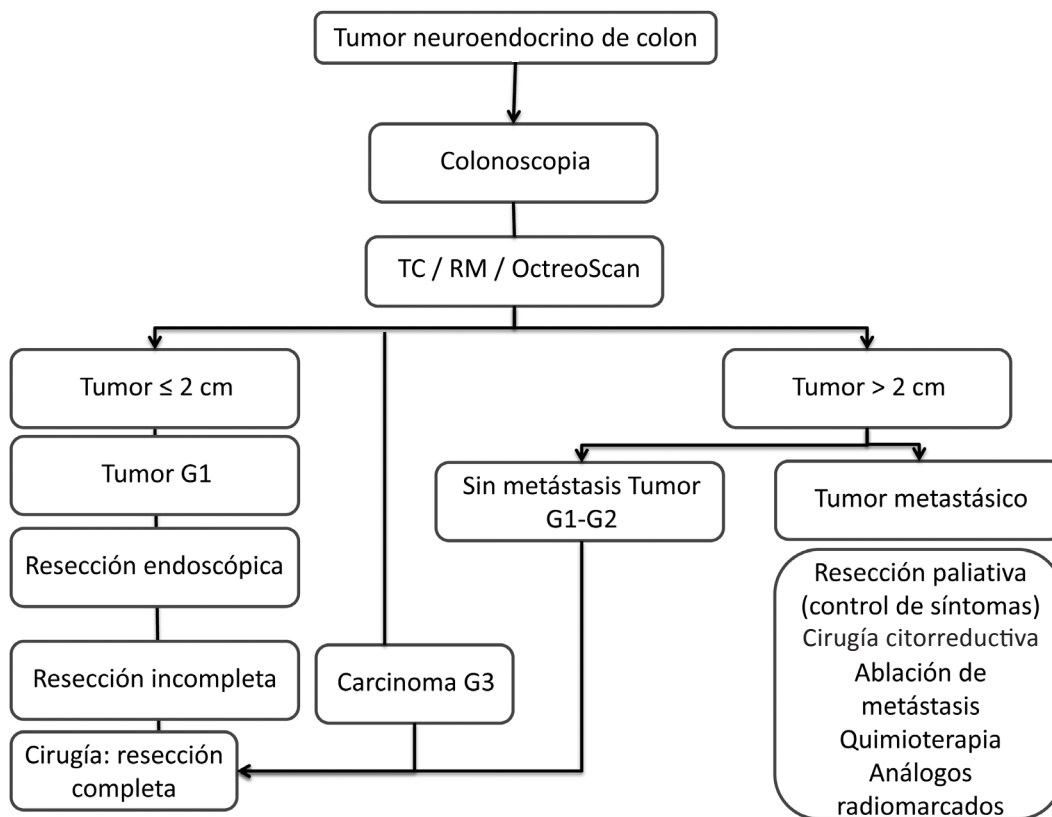


Figura 7.2. Algoritmo de tratamiento para tumores neuroendocrinos de colon

NANETS<sup>5</sup> y el grupo de trabajo polaco *Polish Network of neuroendocrine tumors*<sup>152</sup>.

### Apéndice cecal

Según la última revisión de la SEER, la mayoría de los tumores de apéndice se detectan incidentalmente con un tamaño inferior a 1 cm. Histológicamente se puede detectar serotonina positiva, pero por lo general los marcadores (cromogranina A y 5-hidroxitriptófano urinario) son negativos luego de la extirpación quirúrgica.

En el 90% de los casos, la apendicectomía es suficiente, la presencia del tumor es anecdótica y no tiene trascendencia para el paciente. Puede ser necesaria una hemicolectomía derecha en tumores mayores de 2 cm cuando el patólogo informa márgenes quirúrgicos comprometidos, infiltración de vasos mesentéricos y/o alta proliferación tumoral (Ki67 > 10%). La supervivencia a 5 años en tumores menores de 1 cm es del 100%. Son muy raras las metástasis en tumores menores de 2 cm; el comportamiento maligno a 5 años en estos casos es del 70%<sup>72,130,135</sup>.

### Yeyuno e íleon

El 25 a 30% de los tumores neuroendocrinos del tubo digestivo se encuentran en el intestino delgado. Generalmente, si se detecta en estadios iniciales, se presentan clínicamente como no funcionantes, ya que –aunque el tumor primario secreta serotonina la cantidad suficiente como para dar síndrome carcinoide– requiere mayor masa tumoral como cuando hay metástasis hepáticas. La edad promedio de presentación es entre 60 y 65 años; pueden asociarse a MEN1 pero suele haber antecedentes familiares aun sin un síndrome genético definido<sup>128</sup>. Es infrecuente el diagnóstico de tumores no avanzados. Aunque el 45,4% de los tumores neuroendocrinos gastrointestinales son detectados como enfermedad local, en casos de intestino delgado el porcentaje es de 31,3%. Se puede presentar con carcinomatosis peritoneal<sup>80</sup>. Los síntomas más frecuentes son inespecíficos, como dolor abdominal, diarrea hasta malnutrición, y pueden tener años de evolución. Pueden detectarse ante la presencia de hemorragia digestiva, aunque es poco frecuente<sup>128</sup>. Generalmente se los diagnostica con enfermedad localmente avanzada que da síntomas por la reacción desmoplásica que generan provocando obstrucción o isquemia intestinal. Otra forma de presentación es la protrusión del tumor que se observa en una colonoscopia. Aun los clínicamente no funcionantes son positivos para cromogranina A y 5-hidroxitriptófano urinario. Es importante detectar si producen estas sustancias porque, en caso de requerir cirugía, puede indicarse tratamiento preventivo de crisis carcinoide<sup>148</sup>. Los tumores del intestino delgado comúnmente metastatizan al mesenterio, el peri-

toneo y el hígado. Los estudios radiológicos deberían incluir imágenes de abdomen y pelvis. La tomografía computarizada (Entero-TC), la resonancia magnética y la gammagrafía (OctreoScan) son las más utilizadas para identificar primarios del intestino delgado y metástasis. Nuevas técnicas de imagen incluyen 18F-DOPA, 11C-5-HTP y exploraciones 68Ga-DOTATOC<sup>156</sup>. Para registrar imágenes de intestino delgado cobran relevancia el uso de cápsula endoscópica o el doble balón<sup>171</sup>. Para el algoritmo diagnóstico de la figura 7.3 se utilizó la guía diagnóstica por consenso europeo del año 2008<sup>44</sup> y la guía de la ENETS<sup>80</sup>.

El tratamiento es quirúrgico y puede complementarse con análogos de somatostatina radiomarcados, everolimus y otros tratamientos sintomáticos. El seguimiento luego de la cirugía con resección completa se realiza con CgA, 5-HIAA y tomografía trifásica cada 6 a 12 meses en NEN G1y G2 y cada 3 meses en NEC. Si la resección fue incompleta, cada 3 meses<sup>16,17,72,156</sup>.

### Duodeno

Aunque la mayoría de los autores consideran que es muy raro que los tumores de duodeno sean no funcionantes y, si es así, generalmente son poco diferenciados y de muy mal pronóstico, el consenso de la ENETS considera que la mayoría de los tumores de duodeno secretan péptidos pero el 90% se presentan clínicamente como no funcionantes<sup>36,148</sup>. Los localizados en la ampolla de Vater tienen comportamiento biológico diferente<sup>40</sup>. El diagnóstico generalmente se realiza por endoscopia. Los estudios morfológicos (tomografía computarizada *multislice* o resonancia magnética) se indican para evaluar metástasis regionales y hepáticas. El tratamiento de elección es la cirugía o la resección endoscópica en casos seleccionados. En pacientes que realizaron resección completa por vía endoscópica se recomienda seguimiento con endoscopia, ecografía abdominal o tomografía, y CgA plasmática a los 6, 24 y 36 meses. En pacientes que realizaron resección quirúrgica, se recomienda tomografía computarizada, OctreoScan y CgA plasmática a los 6 y 12 meses, luego anualmente por al menos 3 años<sup>123,148</sup>. En la figura 7.4 se presenta un algoritmo de tratamiento basado en las guías de la ENETS<sup>36</sup>.

### Estómago

Los tumores gástricos es raro que sean no funcionantes<sup>123</sup>. A diferencia de los funcionantes, suelen ser esporádicos, solitarios y se diagnostican en estadios avanzados. Pueden ser hallazgos incidentales en una endoscopia digestiva. Aun los tumores poco diferenciados pueden ser sintomáticos o debutar con anemia, hemorragia digestiva y, eventualmente, obstrucción. Se debe evaluar invasión local en tumores menores de 2 cm para lo que puede utilizarse ecoendoscopia. La resección endoscópica es

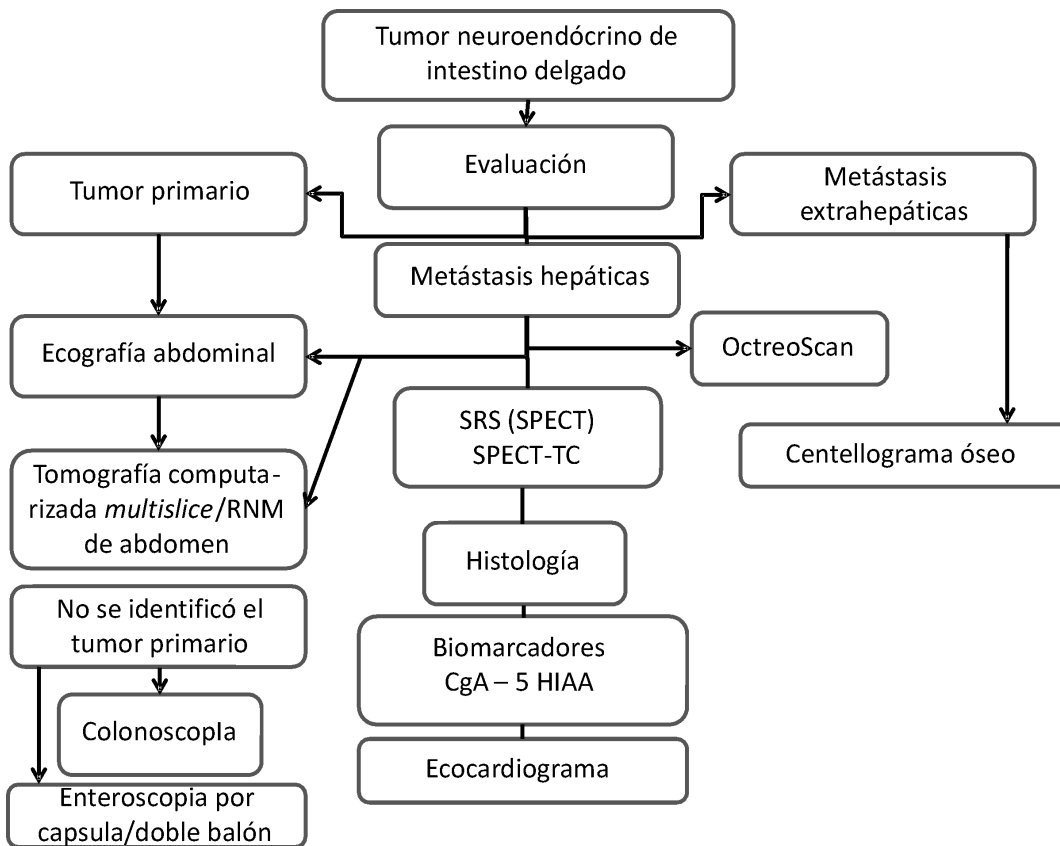


Figura 7.3. Algoritmo diagnóstico para tumores neuroendocrinos de intestino delgado

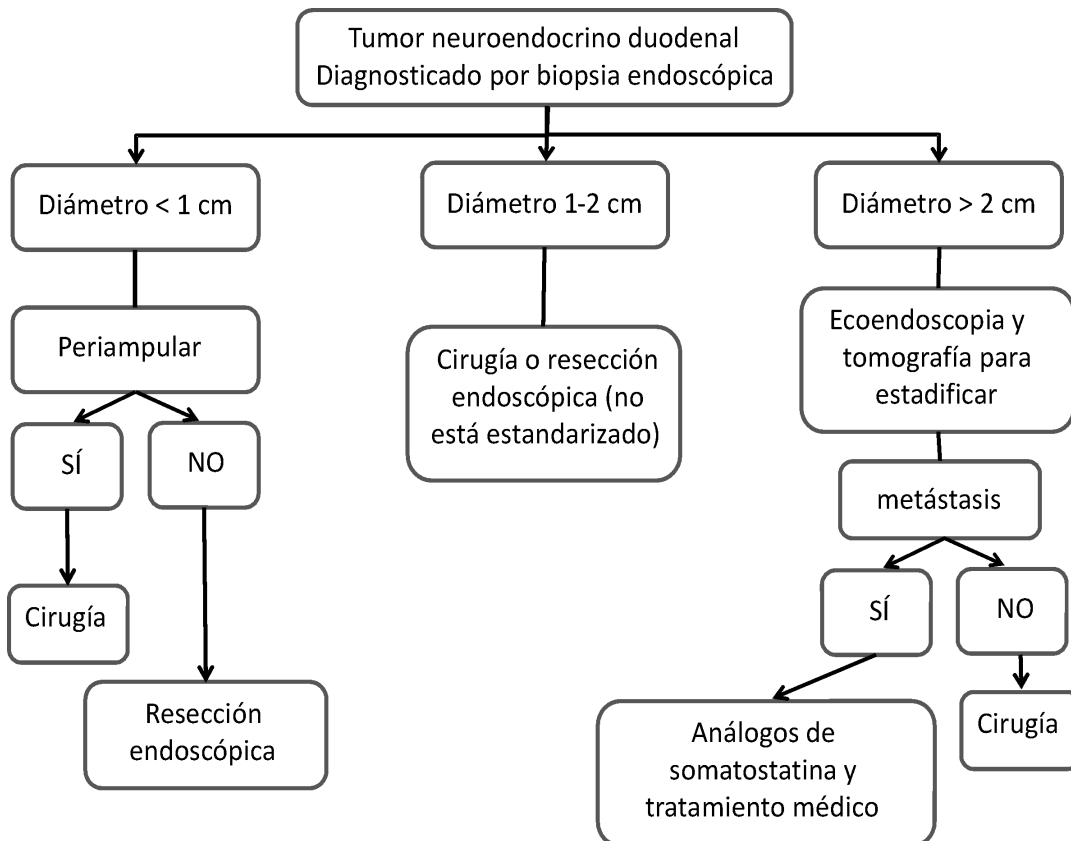


Figura 7.4. Algoritmo para el tratamiento quirúrgico de tumores de duodeno

posible en tumores menores de 2 cm y con baja proliferación. La resección quirúrgica es el tratamiento alternativo. Los tumores poco diferenciados pueden requerir gastrectomía con linfadenectomía regional. En casos no reseables, se puede intentar quimioterapia previa a la cirugía. Es controvertido si se deben utilizar análogos de la somatostatina en tumores no funcionantes. El pronóstico en casos con metástasis al momento del diagnóstico es malo<sup>72</sup>.

### **Esófago**

Los tumores neuroendocrinos de esófago generalmente son no funcionantes, por lo que permanecen silentes hasta que causan obstrucción. Los síntomas más frecuentes, al igual que en otros cánceres de esófago, son la disfagia y el dolor retroesternal. Generalmente son pobremente diferenciados y es habitual que tengan metástasis al momento del diagnóstico. El tratamiento incluye cirugía como si fuera un adenocarcinoma. Habitualmente requieren bioterapia o quimioterapia complementaria<sup>72</sup>, o ambas.

### **Tumores no funcionantes del páncreas**

#### **Epidemiología**

Los tumores neuroendocrinos de páncreas constituyen una entidad poco frecuente, con una incidencia de 0,4 casos por 100 000 habitantes, y representan el 2-10% de todos los tumores de páncreas. Su distribución es similar entre ambos sexos y la incidencia aumenta con la edad; su presentación más frecuente se registra entre la 6.<sup>a</sup> y la 7.<sup>a</sup> década de la vida.

De acuerdo con los datos obtenidos del registro norteamericano SEER (*Surveillance and Epidemiology End Results*), el diagnóstico en estadios localizados, con afectación regional y a distancia, es del 14%, 23% y 54%, respectivamente<sup>167</sup>. Datos similares se han obtenido del registro del Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE) con una frecuencia del 5%, 15%, 22% y 55% en los estadios I, II, III y IV, respectivamente<sup>56</sup>.

El 8% de los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes se asocian al síndrome de neoplasia endocrina múltiple MEN1. Se presentan en una edad más temprana que en la forma esporádica, suelen ser múltiples y están asociados a un curso más indolente.

La enfermedad de Von Hippel-Lindau presenta una incidencia entre el 11-17% de los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes. En general tienen un buen pronóstico, aunque una pequeña proporción desarrolla enfermedad agresiva. También se ha observado una asociación de tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes

con la esclerosis tuberosa. En el estudio realizado en Japón se encontró, al comparar el año 2005 con el 2010, un incremento de 1,8 veces la frecuencia de tumores neuroendocrinos no funcionantes de páncreas. Los tumores no funcionantes representaban el 65% de los tumores neuroendocrinos de páncreas y solo el 4% se asociaban a neoplasia endocrina múltiple<sup>68</sup>.

Entre el 40 y el 80% de los casos se ubican en la cabeza del órgano. En la mayoría de las series son grandes (5-6 cm) y malignos<sup>82</sup>.

### **Clínica**

Como los tumores neuroendocrinos de páncreas no funcionantes no presentan un síndrome derivado de la hipersecreción hormonal es frecuente que el diagnóstico sea posoperatorio y en fases avanzadas de la enfermedad<sup>35</sup>.

Habitualmente son incidentalomas, pero a veces la clínica está en relación con la compresión de estructuras anatómicas vecinas o por metástasis a distancia. La forma de presentación es inespecífica, con sintomatología de "masa ocupante". Muchas veces es difícil el diagnóstico diferencial preoperatorio con el adenocarcinoma de páncreas.

El síntoma más frecuente es el dolor abdominal o dorsal (35-78%), seguido de la pérdida de peso (20-35%) y las náuseas (45%). Menos frecuentes son la hemorragia intraabdominal, la ictericia (17-50%), la pancreatitis o la presencia de una masa palpable. Se han descrito casos de infiltración de la vena esplénica que se manifiestan con sangrado gastrointestinal<sup>50,146</sup>.

### **Diagnóstico**

Debido a la ausencia de clínica derivada de hipersecreción hormonal, en la mayoría de los casos se llega al diagnóstico en fases avanzadas de la enfermedad.

#### **Diagnóstico histológico**

Para el diagnóstico definitivo es preciso obtener material histológico que diferencie el tumor neuroendocrino de páncreas no funcionante de un adenocarcinoma u otros tumores pancreáticos. Las estrategias frecuentemente utilizadas son la punción y aspiración con aguja fina (PAAF) de la lesión primaria a través de ecoendoscopia y la biopsia percutánea de lesiones primarias o metastásicas accesibles. Para el diagnóstico de tumor neuroendocrino es necesaria la positividad de la muestra para cromogranina A y sinaptofisina. Además del tipo histológico, se los clasifica según el grado de diferenciación y el índice proliferativo.

### Marcadores bioquímicos

A pesar de no producir clínica derivada de la hipersecreción hormonal, pueden secretar un número de hormonas o neurotransmisores como cromograninas, enolasa neuronal específica y polipéptido pancreático. La cromogranina A es la hormona más frecuentemente producida y los niveles se relacionan con la carga tumoral, por lo que es más sensible para el diagnóstico de la enfermedad avanzada (sensibilidad del 50% en enfermedad localizada y del 60-100% en enfermedad avanzada). Los informes de especificidad varían del 68 al 100%. Puede haber falsos positivos por insuficiencia renal, enfermedad de Parkinson, hipertensión arterial mal controlada, embarazo, tratamiento esteroideo e hipoclorhidria o aclorhidria.

El polipéptido pancreático tiene una sensibilidad del 63% y una especificidad del 81%. La combinación de cromogranina A y polipéptido pancreático tiene una sensibilidad de hasta el 95% para tumores neuroendocrinos no funcionantes<sup>76</sup>.

### Diagnóstico por imágenes

La tomografía computarizada con contraste y la resonancia magnética son las técnicas de imagen más frecuentemente utilizadas. Estas lesiones son típicamente hipervasculares, se visualizan en fases arteriales tempranas y presentan lavado de contraste en fases venosas tardías. Ambas técnicas pueden detectar metástasis hepáticas con una sensibilidad superior al 94%, pero para la detección del tumor primario, sobre todo cuando se trata de lesiones inferiores a 1 cm, la sensibilidad es baja. La ecoendoscopia es especialmente útil para identificar tumores inferiores a 1 cm y puede diagnosticar aproximadamente el 90% de los tumores intrapancreáticos. El OctreoScan tiene una sensibilidad del 90%, aunque esta depende del tamaño; el 50% se verifica en lesiones inferiores a 1 cm. Su especificidad es del 80%. El FDG-PET no presenta grandes ventajas en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes con bajo índice proliferativo, debido al bajo consumo de glucosa; es más útil en los carcinomas pobremente diferenciados pancreáticos. La PET con 5-hidroxitriptófano ha demostrado mejores resultados que la tomografía computarizada y el OctreoScan para la detección de lesiones de pequeño tamaño que de otro modo pasaban inadvertidas<sup>48,129,131,158</sup>.

En casos asociados a neoplasia endocrina múltiple, los tumores pancreáticos pueden presentarse con características de microadenomatosis y de forma múltiple. Esto hace que, en la actualidad, la ecoendoscopia se sitúe como mejor técnica para la evaluación de estos pacientes porque permite localizar, conocer el tamaño de los tumores y programar el tratamiento<sup>127</sup>.

La enfermedad de Von Hippel-Lindau puede presentar tres tipos de lesiones en el páncreas que pueden ser detectadas con estudios de imágenes: quistes, cistoadenomas serosos y tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes<sup>60</sup>.

### Racionalidad diagnóstica

La ENET<sup>46</sup> sugiere un algoritmo diagnóstico iniciado con ecografía abdominal (Fig. 7.5).

### Tratamiento

El beneficio observado en la supervivencia hace del tratamiento quirúrgico el de elección para los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes<sup>53</sup>.

Recientes recomendaciones, basadas en el incremento del diagnóstico incidental de estos tumores, sugieren conducta expectante en casos de tumores G1 asintomáticos y esporádicos diagnosticados por biopsia<sup>130</sup>.

### Cirugía

Las resecciones amplias sin enfermedad macroscópica residual se pueden relacionar con mejor supervivencia. Sin embargo, planificar la intervención quirúrgica implica analizar no solo la biología del tumor sino también la potencial morbilidad y mortalidad de la cirugía. En tumores con tamaño igual o superior a 2 cm se impone la extirpación quirúrgica por el riesgo de metástasis a distancia. El abordaje quirúrgico se basa, generalmente, en una duodenopancreatectomía cefálica para lesiones en la cabeza del páncreas y una pancreatectomía izquierda para lesiones del cuerpo o cola del páncreas o ambos. Las dos técnicas presentan un alto porcentaje de complicaciones perioperatorias e insuficiencias pancreáticas endocrinas<sup>48,53,130,146</sup>.

Lo mismo que en los tumores funcionantes, la cirugía laparoscópica del páncreas se va imponiendo por preservar mejor la funcionalidad del páncreas. Se indica en casos de tumores G1 o G2 sin metástasis y menores de 3 cm. Si durante la laparoscopia se identifica comportamiento maligno o si se trata de carcinoma neuroendocrino (G3), se indica laparotomía para un mejor abordaje del tumor y exéresis ganglionar<sup>158</sup>. En tumores localmente avanzados, la intervención quirúrgica puede realizarse en aquellos casos sin invasión circunferencial portal (con cavernomatosis) ni invasión de la arteria mesentérica superior, dado que la resección del tumor primario con una reconstrucción arterial mayor puede tener una morbilidad excesiva. No resulta simple detectar compromiso ganglionar previo a la cirugía, aunque el tamaño del tumor primario y el grado de diferenciación del tumor se presentan como predictores<sup>130</sup>.

En tumores neuroendocrinos pancreáticos metastásicos, la resección del tumor primario no implica un claro beneficio en la supervivencia, y está

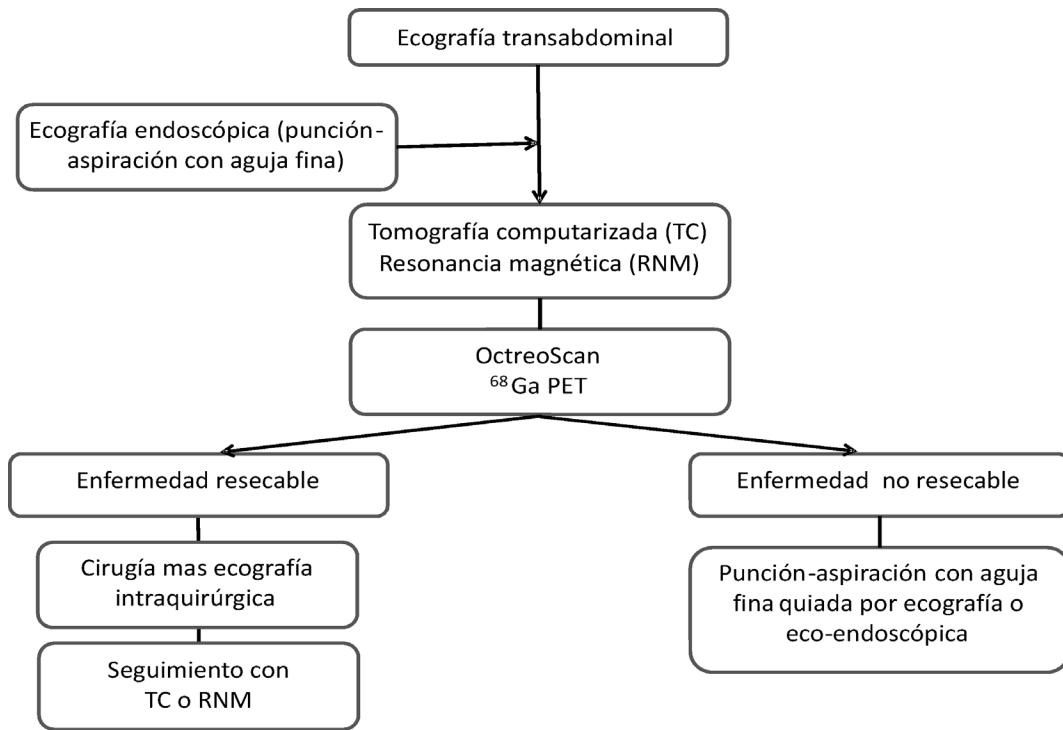


Fig 7.5. Algoritmo diagnóstico iniciado con ecografía abdominal

contraindicada en casos de alto índice proliferativo. En aquellos casos con ausencia de enfermedad extraabdominal y grado histológico bajo o intermedio, puede estar justificado el abordaje del tumor primario, especialmente si ello puede permitir, en un mismo o en un segundo tiempo, el manejo radical de la enfermedad metastásica. La resección del tumor primario en pacientes con metástasis hepáticas no resecables debe considerarse solo ante la necesidad de resolver síntomas que amenazan la vida, en centros de referencia, con estrictos criterios de selección aplicados por un grupo multidisciplinario, dado que tales procedimientos pueden implicar mayor morbilidad y mortalidad que el tratamiento paliativo<sup>23</sup>.

En el caso de los síndromes hereditarios como la neoplasia endocrina múltiple MEN1, existe consenso para el abordaje quirúrgico de aquellas lesiones mayores de 2 cm, que generen dolor y tengan un crecimiento anual mayor de 0,5 cm, debido al alto riesgo de aparición de metástasis en este contexto. De mismo modo que en los casos esporádicos, en el síndrome MEN1 con lesiones pancreáticas de 2 cm o menores se recomienda el seguimiento con ecoendoscopia alta. Si se opta por la intervención quirúrgica, se consideran de elección los abordajes de preservación, como la enucleación o la pancreatometomía central con ecografía intraoperatoria, en lugar de pancreatometomía distal o total. En otro síndrome hereditario como el Von Hippel-Lindau, en la

mayoría de los casos se trata de lesiones pequeñas, asintomáticas y únicas. Los quistes y cistoadenomas serosos, si son asintomáticos, normalmente no requieren tratamiento. Se consideran 3 criterios para indicar la cirugía de los tumores neuroendocrinos pancreáticos en el síndrome de Von Hippel-Lindau: tamaño mayor de 3 cm, mutación del exón 3 (en contraposición a la mutación del exón 1 o 2) y un tiempo de duplicación del tamaño tumoral menor de 500 días. Si ninguno de los 3 criterios se halla presente, se recomienda seguimiento con tomografía o resonancia cada 2 años. Si se cumple un solo criterio, el seguimiento es más estrecho, de aproximadamente 6-12 meses. Si existen 2 o 3 criterios, se indicaría la cirugía, dado el mayor riesgo de metástasis.

**Tratamiento médico de la enfermedad avanzada**

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes se pueden considerar una entidad biológica, molecular y clínica diferente de otras neoplasias neuroendocrinas; sin embargo, la baja incidencia dificulta la evaluación de los diferentes tratamientos específicamente en estos tumores. La existencia de modelos preclínicos específicos para tumores neuroendocrinos pancreáticos ha permitido el desarrollo de fármacos contra esta enfermedad, como sunitinib o everolimus, y para revertir resistencias primaria y adquirida a estos medicamentos mediante la adición de una segunda terapia dirigida, como el erlotinib<sup>12,13,53,63,116</sup>.

### Bioterapia

El sunitinib, un inhibidor tirosina cinasa, ha demostrado eficacia contra placebo en pacientes pretratados con tumor neuroendocrino pancreático metastásico, donde la mayoría eran no funcionantes. Dio lugar a mejoría significativa en supervivencia libre de progresión de enfermedad (11,4 vs. 5,5 meses) y supervivencia global. El everolimus también mostró un beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión de enfermedad (11 vs. 4,6 meses), a expensas de un perfil de toxicidad asumible.

El perfil citostático de los análogos de somatostatina, como el octreótido de liberación retardada o el lanreotido de liberación sostenida, ha fomentado su utilización en pacientes con tumores neuroendocrinos no funcionantes de evolución lenta y con afectación hepática menor del 50%. Se suele observar estabilización radiológica en el 30-60% de los casos, y respuesta radiológica en menos del 10%. Aquellos pacientes con una Ki67 baja parecen beneficiarse más de estos tratamientos, con estabilizaciones de la enfermedad que, en muchos casos, superan los 2 años.

### Quimioterapia

La quimioterapia se ha establecido como uno de los tratamientos de elección en tumores neuroendocrinos pancreáticos, sobre todo en aquellos casos de rápido crecimiento local, que sean poco diferenciados, bien diferenciados con Ki67 mayor de 15% o bien diferenciados con Ki67 baja y falla previa a tratamiento con bioterapia<sup>31</sup>.

Los esquemas habituales se basan en estreptozocina combinada con doxorubicina o 5-fluorouracilo o ambos fármacos. Resultados clínicos con respuestas objetivas se observan en el 15-30% de los casos. Resultados similares se han observado con dacarbazina, aunque con mayor perfil de toxicidad. Recientemente se han publicado los resultados de la combinación de temozolamida y capecitabina en 30 pacientes (22 de ellos con tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes), con una tasa de respuesta del 70%, una mediana de supervivencia libre de progresión de enfermedad de 18 meses y una supervivencia acumulada a los 2 años del 92%. En pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos pobremente diferenciados o Ki67 > 20% habitualmente se utiliza la combinación de cisplatino y etopósido, con tasas de respuestas del 40-70%, aunque de escasa duración<sup>12,43, 63,79</sup>.

### Tratamiento con radiopéptidos (PRRT)

Los radiopéptidos más utilizados son el <sup>90</sup>Y-DOTATOC y <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, con tasas de respuesta tumoral comparables (alrededor del 15-35%). Para mejorar los resultados se pueden combinar con análogos de somatostatina radiomarcados y con

fármacos. En pacientes con enfermedad progresiva se pueden utilizar como adyuvantes o neoadyuvantes. La administración de compuestos radiactivos modernos marcados con emisores alfa localmente intraarterial podría aumentar las tasas de respuesta tumoral<sup>14</sup>.

### Pronóstico

Entre el 60 y el 100% de los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes son bien diferenciados; solo en el 10% de los casos presentan una histología pobremente diferenciada. Sin embargo, generalmente tienen peor pronóstico que los funcionantes, pero mejor sobrevida que los adenocarcinomas del páncreas. Los tumores que se diagnostican incidentalmente tienen mejor pronóstico<sup>32</sup>.

La supervivencia en los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes está determinada por la presencia de metástasis a distancia y el grado de diferenciación. La mediana de supervivencia global para los pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes bien diferenciados es de 38 meses; es de 23 meses en aquellos pacientes con enfermedad a distancia y de 70 a 124 meses en aquellos con enfermedad locorregional. La supervivencia a 5 y 10 años de los pacientes con afectación hepática es del 46% y 38%, respectivamente. En el caso de los carcinomas neuroendocrinos pancreáticos, pocos pacientes sobreviven más de 4 meses<sup>82</sup>.

Los niveles de Ki67 se relacionan con enfermedad progresiva<sup>127</sup>.

### Seguimiento

Actualmente, apenas existen guías de consenso que marquen el seguimiento de estos pacientes. En aquellos casos con enfermedad probablemente benigna o factores favorables tras resección quirúrgica, el seguimiento anual con cromogranina A está recomendado. En aquellos casos de tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes de evolución incierta (clasificación de la OMS de bajo grado-alto grado) se recomienda la realización de una prueba de imagen (tomografía o resonancia) con cromogranina A anual, aunque en aquellos casos con diagnóstico de carcinoma neuroendocrino (CNE) reseccionado se recomienda un seguimiento más exhaustivo, con las mismas pruebas, cada 6 meses<sup>63</sup>.

En aquellos casos con síndromes hereditarios, MEN1 o Von Hippel-Lindeau, con tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes bien diferenciados, en los que la evolución suele ser más indolente y en ocasiones existe multifocalidad (MEN1), se recomienda la realización de endoscopia alta en el seguimiento en aquellos pacientes con enfermedad exclusivamente pancreática.

A los pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes grado 1 (NET G1) con resección radical no es necesario realizarles seguimiento. En los pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes grado 2 (NET G2)

intervenidos quirúrgicamente, el seguimiento radiológico debe incluir la realización anual de ecografía, tomografía o resonancia. Los pacientes con carcinoma neuroendocrino pancreático (NEC G3) deben realizarse tomografía o resonancia cada 3-6 meses<sup>111</sup>.

## VIII. METÁSTASIS HEPÁTICAS

### PUNTOS DESTACADOS

Los pacientes con tumores neuroendocrinos que desarrollan metástasis hepáticas presentan mayor morbilidad y mortalidad.

La extirpación quirúrgica completa de las metástasis hepáticas ha demostrado mejores resultados que no operar, pero es una opción para un porcentaje bajo de pacientes. Las alternativas terapéuticas, con intención curativa o paliativa, incluyen la ablación por radiofrecuencia, la quimioembolización selectiva hepática, análogos de la somatostatina marcados radiactivamente y hasta el trasplante hepático. Estos tratamientos suelen emplearse dentro de una estrategia multimodal en combinación con tratamientos sistémicos, como biológicos o quimioterápicos, o con cirugía.

### Epidemiología

Las metástasis hepáticas se encuentran al momento del diagnóstico entre el 40 y el 50% de los tumores neuroendocrinos de páncreas, intestino delgado o colon y entre el 5 y el 15% de los de estómago, recto o apéndice<sup>53,54</sup>.

La presencia de metástasis hepáticas representa un factor pronóstico. La supervivencia a 5 años de quienes presentaron metástasis hepáticas al momento del diagnóstico de un tumor neuroendocrino gastroenteropancreático es difícil de conocer, dado que los registros no están preparados para estimar incidencia y mortalidad en estos grupos, pero se informaron valores entre el 13 y el 60%. Se registraron diferencias según localización del primario, la edad del paciente y el grado de proliferación<sup>53,54,79,133</sup>.

Las metástasis hepáticas pueden aparecer durante el seguimiento de pacientes con tumores neuroendocrinos, por lo que las recomendaciones de acciones para detectarlas son fuertes especialmente si tienen alta proliferación. Recientemente, el consenso de la *European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association* (E-AHPBA) presentó recomendaciones de búsqueda activa para metástasis hepática durante el seguimiento de pacientes tratados por tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos aun con baja proliferación (Ki67 < 2%), excepto para primarios de apéndice<sup>54</sup>.

### Evaluación

Las imágenes hepáticas se utilizan no solo para detectar metástasis sino para evaluar la posibili-

dad de extirparlas quirúrgicamente. No existe un único método de diagnóstico recomendado como "de elección" ya que cualquiera de ellos puede subvalorar la presencia de metástasis, especialmente cuando hay lesiones menores de 5 mm. Se utilizan estudios morfológicos como ecografía (con realce por contraste), tomografía computarizada tridimensional (helicoidal multifase) o resonancia magnética (*Diffusion-weighted*). La resonancia magnética se considera útil para identificar metástasis y la tomografía helicoidal para evaluar masa remanente hepática. Algunos estudios funcionales como PET/CT con gallium-68 (<sup>68</sup>Ga)-receptor de somatostatina o con <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) pueden ser útiles también para detectar enfermedad extrahepática<sup>54</sup> (Fig. 8.1).

En 2008, la ENETS propuso directrices para la resección quirúrgica basada en patrones de afectación hepática. En el "patrón simple" (grado 1), presente en el 20 a 25% de los casos, la metástasis se encuentra confinada a un lóbulo o a dos segmentos contiguos en diferentes lóbulos; en el "patrón complejo" (grado 2), que se observa en el 10 al 15% de los casos, se encuentra una lesión mayor en un lóbulo pero hay múltiples lesiones más pequeñas en el otro lóbulo, y en el "patrón difuso" (grado 3), presente en un 60

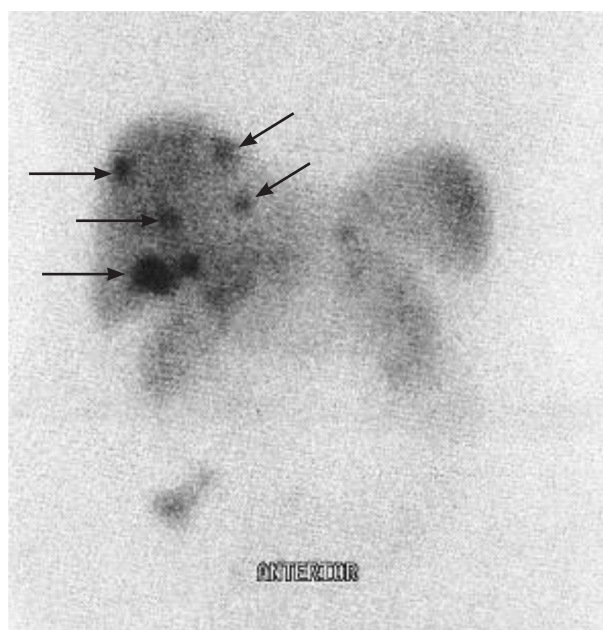


Figura 8.1. Metástasis hepáticas

a 70% de los casos; las metástasis son multifocales y comprometen ambos lóbulos<sup>64,130,131,153</sup>.

No hay homogeneidad en las recomendaciones sobre si se requiere confirmar la histología de la metástasis con una o más de una biopsia. Sin embargo, el consenso sobre metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos de la *European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association* (E-AHPBA) recomendó realizar biopsias múltiples a la metástasis por posibles diferencias en la expresión de Ki67, aunque no considera necesario realizar histología del tumor primario si se cuenta con el diagnóstico de la metástasis<sup>54</sup>.

### Tratamiento

La cirugía ha demostrado mejores resultados que no operar, pero menos del 10% de los pacientes son elegibles para una extirpación quirúrgica completa y menos del 20% son elegibles para algún procedimiento quirúrgico de la metástasis hepática<sup>64</sup>.

Las opciones terapéuticas con intención curativa o paliativa para pacientes con metástasis hepáticas no reseables se han incrementado en los últimos años e incluyen desde técnicas de ablación o embolización con diversos procedimientos de radiología intervencionista, así como nuevas terapias médicas (como biológicos, citotóxicos o agentes dirigidos), hasta el trasplante hepático<sup>54,64,103</sup>.

### Cirugía

En pacientes con metástasis hepáticas, la cirugía es la única posibilidad de curación cuando es factible una resección completa o es la mejor oportunidad de supervivencia prolongada en el contexto de una enfermedad incurable. Aunque es difícil conocer la realidad en estos casos dada la heterogeneidad de pacientes y el pequeño número de casos estudiados en diferentes series, los pacientes operados han logrado supervivencia a cinco años mayor del 60%<sup>10</sup>.

Además de la resección quirúrgica completa de la metástasis, varios factores como la capacidad proliferativa del tumor se relacionaron con la supervivencia. En pacientes sometidos a resección de metástasis hepática de tumores de alto grado de malignidad, la mediana de supervivencia fue de 6 meses y ninguno sobrevivió a los 5 años<sup>27</sup>.

Históricamente, los pacientes se seleccionaban para resección quirúrgica si se podía extirpar más del 90% de la masa tumoral. Actualmente, un abordaje quirúrgico agresivo se puede considerar con el propósito de prolongar la supervivencia pero también si puede contribuir a un mejor control de los síntomas. La resección quirúrgica resulta de elección en pacientes sin enfermedad extrahepática y con metástasis grado 1 y grado 2. En caso de metástasis grado 3 se considera que el paciente no es elegible para resección quirúrgica<sup>64</sup>.

El tipo de resección quirúrgica se basa en la condición médica general del paciente, el número, tamaño y ubicación de las lesiones, además de la función hepática y la cantidad remanente de hígado que se lograría. En pacientes con el patrón sencillo de la enfermedad, una resección anatómica puede ser útil para extirpar completamente la metástasis. Los pacientes con el patrón complejo pueden ser tratados con diferentes métodos: se realizaría una lobectomía anatómica para la mayor parte de la enfermedad y una resección en cuña o terapia ablativa local para tratar el resto de los tumores o se usarían múltiples procedimientos quirúrgicos por etapas que también han mostrado beneficios con un leve aumento en la morbilidad y la mortalidad. La mayoría de los pacientes con patrón difuso de la enfermedad no son candidatos para resección quirúrgica. La cirugía citorreductora puede ser útil para un selecto grupo de pacientes, generalmente sintomáticos o muy jóvenes<sup>64,153,157</sup>.

### Terapias de ablación

Las metástasis hepáticas generalmente son muy vascularizadas y suelen obtener más del 90% de los nutrientes de la arteria hepática, mientras que las células hepáticas sanas pueden subsistir con el suministro de nutrientes y oxígeno a partir del sistema venoso portal. Por lo tanto, las terapias aplicadas directamente en la arteria hepática, elementos citotóxicos o para crear un ambiente isquémico, resultan un modo viable de tratar la enfermedad. Con este objetivo, se han desarrollado varias técnicas ablativas<sup>64</sup>.

Se puede usar la ablación con alcohol, la ablación con microneodas, la térmica (crioablación) y, la más utilizada, la ablación con radiofrecuencia. Se la utiliza, tanto intraoperatoria (cirugía laparoscópica o abierta) como percutáneamente, a menudo más de una vez. Pueden realizarse como única modalidad o en combinación con otras terapias dirigidas a lograr la reducción del volumen tumoral. La elección de la más adecuada, con objetivos curativos o paliativos, depende de la invasividad, el número, tamaño y localización de las lesiones, la funcionalidad y la presencia de enfermedad metastásica extrahepática<sup>64</sup> (Fig. 8.2).

Aunque las terapias ablativas se han considerado más como modalidades de citorreducción, en casos de enfermedad recurrente por aparición de metástasis hepática se puede utilizar ablación como alternativa a la resección local en lesiones nodulares pequeñas. Son útiles como "neoadyuvantes", antes de una cirugía, para disminuir el tamaño de metástasis no reseables previamente<sup>79</sup>.

La ablación por radiofrecuencia (RFA) utiliza una técnica guiada por imagen, sometiendo a los tumores a calor intenso y destructivo mediante el uso

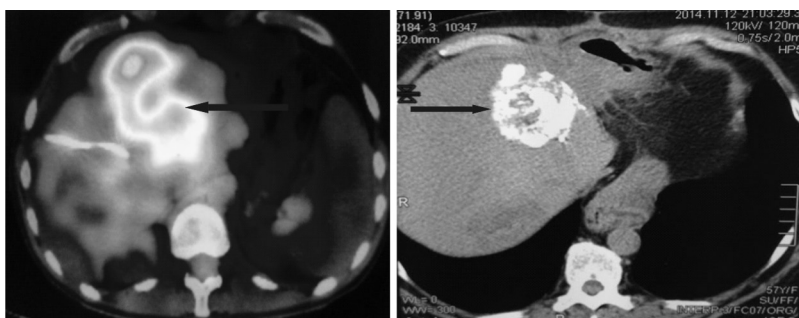


Figura 8.2. Izquierda: control de embolización de albúmina marcada con tecnecio

de corriente eléctrica alterna. Se la prefiere para proporcionar alivio sintomático a corto plazo por control local. La técnica se aplica en pacientes con poca metástasis que no son elegibles para resección hepática. La eficacia de la radiofrecuencia suele ser mayor cuando se aplica sobre lesiones no superiores a los 4 cm y en número de lesiones no superior a 10, con un ínfimo riesgo de mortalidad y morbilidad (5-12%). Algunas series globales muestran tasas de respuestas locales del 80-95% aunque su beneficio en supervivencia no ha sido demostrado<sup>64,85,103,156</sup>.

#### **Embolización selectiva hepática**

La base para aplicar técnicas de embolización radica en el hecho de que, en la mayoría de las metástasis hepáticas, el flujo sanguíneo predominante depende de la arteria hepática. La embolización de la arteria hepática induce isquemia dentro del tumor, por el uso de una variedad de agentes tales como cianoacrilato, partículas de espuma de gel, alcohol de polivinilo o microesferas<sup>77</sup>.

Se puede realizar la embolización selectiva hepática (ESH) clásica, quimioembolización selectiva hepática (Q-ESH) con 5-fluorouracilo, cisplatino, mitomicina-C, doxorubicina o estreptozocina; recientemente se ha incorporado la radioembolización selectiva hepática (R-ESH) con esferas de <sup>90</sup>itrio. Estos procedimientos están contraindicados en caso de trombosis portal, cirrosis o antecedentes de reconstrucción biliar. Las indicaciones son irresecabilidad del tumor con síntomas relacionados con producción excesiva de hormonas y progresión rápida de la enfermedad hepática. Se describe una respuesta clínica en 50 al 100% y radiológicas en 25 al 86% de los casos, con una media de duración de respuesta entre 6 y 42 meses. Los factores pronósticos que influyen positivamente en la aplicación de estos tratamientos son: resección previa del tumor primario, afectación menor del 75% del parénquima hepático y lesiones menores de 5 cm. No se dispone de estudios aleatorizados prospectivos que comparen la eficacia de la ESH clásica con la de Q-ESH o R-ESH<sup>62,64,78,85,156</sup>.

#### **Péptidos análogos de la somatostatina marcados con radionúclidos**

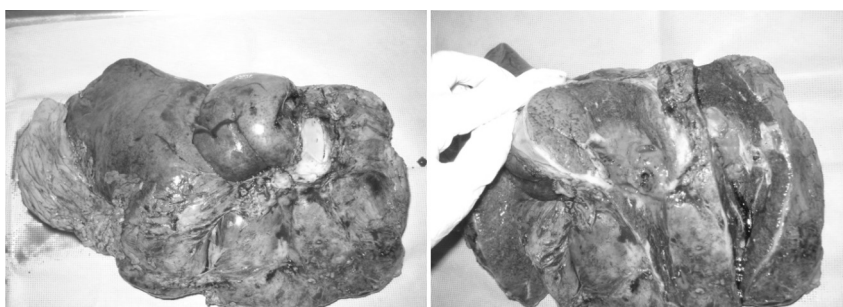
La sobreexpresión de receptores de somatostatina por los tumores neuroendocrinos ha sido la base de la aplicación selectiva de elemento radiotóxicos sobre las lesiones metastásicas. El uso de octreótido marcado presentó un 30% de respuesta, con un incremento en la supervivencia de 40-72 meses<sup>64</sup>.

#### **Trasplante hepático**

Sobre la base del lento crecimiento y la buena respuesta a la resección de las metástasis hepáticas, se ha intentado trasplante de hígado para curar, prolongar la supervivencia o controlar los síntomas. Aunque muchos centros son reacios a trasplantar pacientes con metástasis, el trasplante de hígado para tumores neuroendocrinos es una de las pocas indicaciones aceptadas en el contexto de enfermedad metastásica<sup>64,79</sup>. En la figura 8.3 se presenta la macroscopia de hígado trasplantado por metástasis de tumor neuroendocrino.

El análisis de la base de datos de la *United Network for Organ Sharing (UNOS)* sobre 184 trasplantes de hígado para tumores neuroendocrinos metastásicos en los Estados Unidos, entre noviembre de 1988 y marzo de 2011, mostró una supervivencia global a 5 años del 57,8%, significativamente peor que el 74% de supervivencia a 5 años para todos los demás pacientes trasplantados. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo no es comparable con la de pacientes con enfermedad benigna<sup>109</sup>.

El trasplante de hígado para tumores neuroendocrinos metastásicos sigue siendo controvertido. Sin embargo, se considera que un paciente con metástasis hepática de tumor neuroendocrino es elegible para trasplante de hígado si se cumplen los siguientes requisitos: 1) no es un candidato para resección quirúrgica, 2) el diagnóstico del tumor primario, y que fue resecado quirúrgicamente en forma com-



**Figura 8.3.** Trasplante hepático por metástasis de tumor neuroendocrino (pieza quirúrgica del hígado patológico explantado antes de implantar el injerto hepático) (Imagen cedida por el Hospital Italiano)

pleta, se realizó al menos un año antes de la identificación de la metástasis hepática, 3) ausencia de enfermedad extrahepática demostrable por estudios morfológicos (tomografía o resonancia) o medicina nuclear, 4) evidencia de estabilidad de la enfermedad por al menos un año, 5) fracaso de tratamientos no quirúrgicos<sup>64</sup>.

En Italia, el Grupo Milán informa haber mejorado sus resultados utilizando estrictos criterios para trasplante hepático en tumores neuroendocrinos: 1) tumores bien diferenciados ( $Ki67 < 5\%$ ), 2) drenaje portosistémico del tumor, 3) paciente menor de 55 años, 4) enfermedad estable durante al menos 6 meses, 5) antes del trasplante, resección R0 del tumor primario, 6) compromiso de menos del 50% del volumen del hígado por el tumor, 7) ausencia de enfermedad extrahepática<sup>130</sup>.

Chan y cols. revisaron las indicaciones de trasplante y las recomendaciones fueron utilizarlo en caso de metástasis hepáticas de origen neuroendocrino no resecables, con síntomas refractarios al tratamiento médico, en ausencia de metástasis extrahepáticas,  $Ki67$  menor de 2% y resección previa del tumor neuroendocrino primario. Incluso con la selección cuidadosa de los pacientes, el riesgo es la recurrencia de la enfermedad aunque es infrecuente que sea progresiva. Para estos casos, actualmente, se dispone de opciones terapéuticas clínicas o quirúrgicas<sup>26</sup>.

El trasplante hepático es una opción para pacientes menores de 55 años sin evidencia de enfermedad extrahepática con baja  $Ki67$ , expresión e-cadherina y con síntomas de difícil control. Este tratamiento radical de vez en cuando proporciona una cura, pero la supervivencia a largo plazo sigue siendo significativamente menor que en los pacientes trasplantados por otra enfermedades<sup>85</sup>.

### Tratamiento médico

La baja incidencia de los tumores neuroendocrinos dificulta el análisis de los diferentes tratamien-

tos. El perfil citostático de los análogos de somatostatina, como octreótido de liberación retardada o lanreotido de liberación sostenida, hace que suelen emplearse en pacientes con tumores neuroendocrinos no funcionantes de evolución lenta y con afectación hepática inferior al 50%. Varios estudios no aleatorizados han sugerido un hipotético efecto aditivo de interferón con análogos de somatostatina, efecto no observado en estudios prospectivos. La quimioterapia se ha establecido como uno de los tratamientos de elección en tumores neuroendocrinos pancreáticos, esquemas basados en estreptozocina en combinación con doxorubicina, 5-fluorouracilo o ambos. En pacientes con tumores pancreáticos pobremente diferenciados o  $Ki67 > 20\%$ , habitualmente se utiliza la combinación de cisplatino y etopósido<sup>156</sup>. Un estudio aleatorizado, multinacional y multicéntrico en pacientes con tumores metastásicos previamente tratados mostró una mejoría significativa en la supervivencia libre de enfermedad (11,4 vs. 5,5 meses) en pacientes tratados con sunitinib, un inhibidor tirosina cinasa, frente a PDGF-R, VEGF-R, c-kit, RET y FLT-3, frente a aquellos tratados con placebo, con tasas de respuesta del 9,3% en el grupo tratado (la mayoría en tumores no funcionantes). El reclutamiento finalizó tempranamente tras la inclusión de 171 de los 340 pacientes planeados, debido al beneficio observado en los pacientes asignados al grupo de sunitinib. Según los resultados de un estudio<sup>71</sup>, el sunitinib ha conseguido la indicación de la EMA y la FDA para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos. En otro estudio<sup>70</sup> sobre 410 pacientes, se analizó el papel del everolimus y se apreció también un beneficio significativo en progresión libre de enfermedad (11 vs. 4,6 meses), a expensas de un perfil de toxicidad asumible. Este estudio incluyó al menos un 40% de pacientes que no habían sido tratados previamente, pero no se apreciaron diferencias en la eficacia del everolimus respecto de los pacientes previamente tratados. El everolimus tiene también la aprobación de la FDA y de la EMA para el tratamiento de los TNE pancreáticos<sup>64</sup>.

**Racionalidad del tratamiento de la metástasis**

Un consenso de expertos del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NCI) revisó artículos publicados sobre terapias intraarteriales para metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos que incluyeron embolización transarterial (TAE), quimioembolización transarterial (TACE) y radioembolización (RE). Las conclusiones fueron que los estudios –aunque de calidad moderada– apoyan el uso de TAE, TACE y RE en las metástasis hepáticas. La información disponible no permite establecer superioridad en términos de respuesta sintomática o impacto en la supervivencia. La radioembolización puede tener ventajas sobre TAE y TACE porque

causa menos efectos secundarios y requiere menos tratamientos<sup>77</sup>.

Acorde con el patrón de metástasis hepática, el abordaje terapéutico varía. Se presenta una guía en la figura 7.1<sup>77,90,133,134</sup>. La ENETS<sup>46</sup> recomienda un algoritmo en caso de metástasis hepáticas de tumores no funcionantes de páncreas<sup>153</sup> (Fig. 8.4).

**Seguimiento**

Además de estudios morfológicos de imágenes, aunque se reconoce que tendrían limitaciones, se pueden utilizar marcadores como la cromogranina A en el seguimiento de pacientes tratados por metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos<sup>54</sup>.

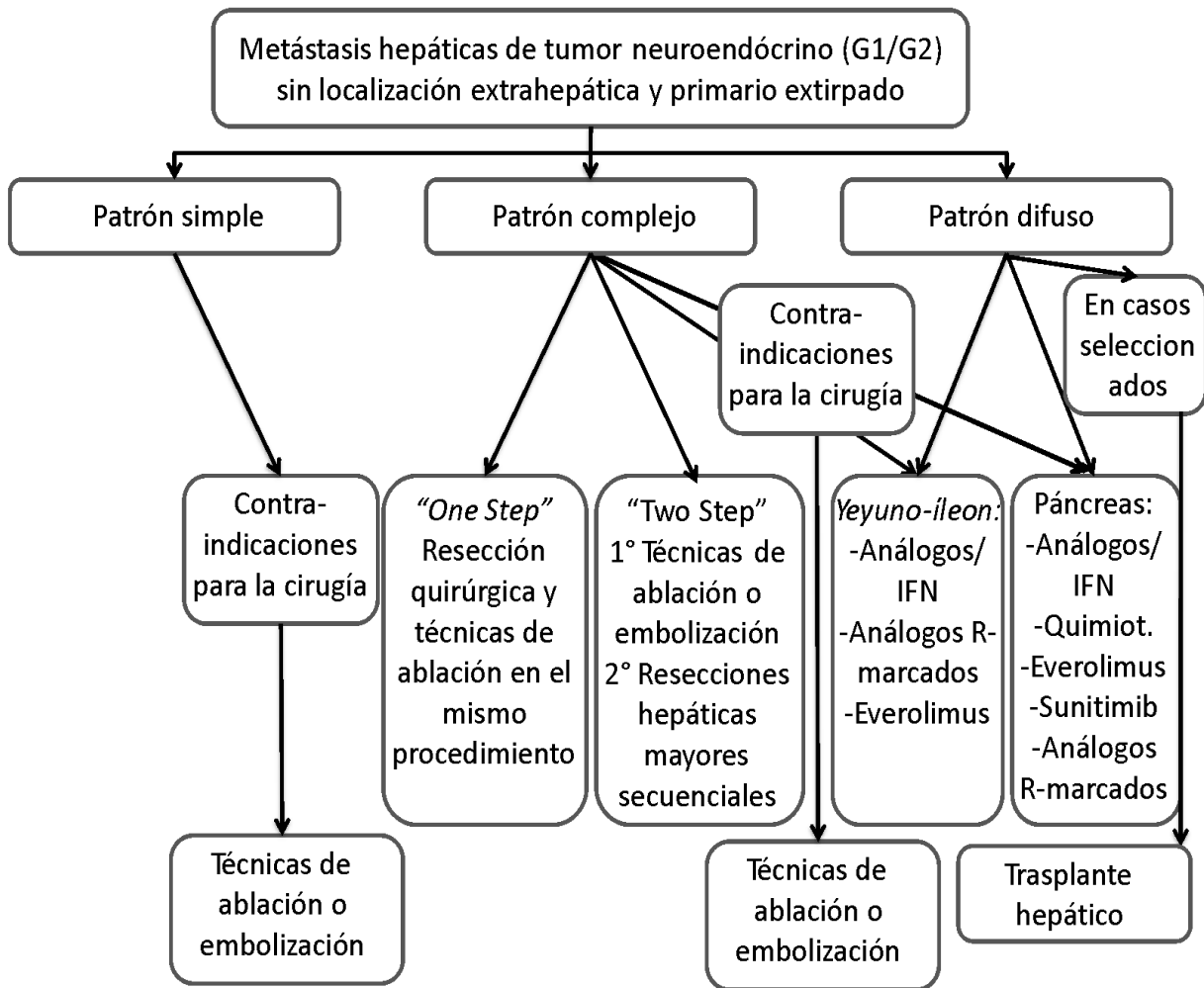


Figura 8.4. Algoritmo de tratamiento de las metástasis hepáticas

## IX. EXPERIENCIA EN TUMORES NEUROENDOCRINOS EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BUENOS AIRES

### RESUMEN

El Hospital de Clínicas José de San Martín, bajo el liderazgo y formación del Prof. Dr. Pedro Ferraina, ha constituido un equipo orientado al diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos. El propósito de este apartado es dar a conocer, de manera concisa, nuestra experiencia con la problemática en el manejo de pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.

**Metodología:** se realizó búsqueda retrospectiva de casos con diagnóstico histológico de tumor neuroendocrino atendidos en los servicios de Cirugía Gastroenterológica y Oncología del Hospital de Clínicas José de San Martín, entre los años 1984 y 2014.

**Casuística:** se identificaron 105 tumores neuroendocrinos (68 de páncreas [13 no funcionantes], 11 de intestino delgado, 8 de recto, 7 de estómago, 7 en el apéndice y 4 en el colon). Solo 3 no realizaron tratamiento quirúrgico. En 2 casos, el estudio genético identificó neoplasia endocrina múltiple (MEN 1). El tumor más frecuente fue el insulinoma pancreático (n = 52). El diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno se realizó en 48 casos con el paciente internado (ayuno de 72 horas). Al momento de la cirugía, la mayoría de los pacientes tenían localizado el tumor por estudios morfológicos (ecografía, tomografía computarizada o resonancia magnética), arteriografía o medicina nuclear.

**Recomendación:** equipos multidisciplinarios especializados formado por cirujanos, oncólogos, endocrinólogos, radiólogos y patólogos deberían intervenir en el cuidado de pacientes con tumores neuroendocrinos.

### Introducción

La baja prevalencia de los tumores neuroendocrinos inicialmente dificultó contar con estudios que permitieran conocer las características clínico-quirúrgicas de estas patologías. Sin embargo, los avances logrados en los últimos años en estudios de laboratorio, en imágenes y en el conocimiento de la enfermedad, han contribuido enormemente a la mejor caracterización de estos tumores. En el Hospital de Clínicas José de San Martín, bajo el liderazgo y formación del Prof. Dr. Pedro Ferraina, desde hace ya varios años un grupo de profesionales hemos constituido un equipo orientado al diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos y hemos convertido a la institución uno de los lugares de referencia y de derivación en el país.

La siguiente recopilación retrospectiva de casos se realizó con el propósito de dar a conocer, de manera concisa, nuestra experiencia con la problemática en

el manejo de pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en el Hospital de Clínicas.

### Metodología

Se realizó búsqueda retrospectiva de casos con diagnóstico de tumor neuroendocrino, carcinoide o síndrome carcinoide, atendidos en los servicios de Cirugía Gastroenterológica y Oncología del Hospital de Clínicas José de San Martín, entre los años 1994 y 2014. Se efectuó revisión de las historias clínicas de los casos identificados de tumor neuroendocrino gastroenteropancreático con confirmación histológica y se recolectó información demográfica, clínica, diagnóstica y terapéutica de los pacientes.

Además se describieron especialmente una serie de pacientes con hiperinsulinismo endógeno que fueron tratados en el servicio de Cirugía Gastroenterológica del Hospital de Clínicas entre los años 1994 y 2014.

### Casuística

Se presentan 105 pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino: 68 de páncreas y 37 del tubo digestivo (Tabla 9.1).

### Tumores de colon

En los 4 pacientes, la localización fue el colon derecho cercana a la válvula ileocecal. Los síntomas fueron proctorragia en 3 pacientes, 1 presentó diarrea y pérdida de peso. Se estudiaron con videocolonoscopía (VCC), tomografía computarizada (TC), OctreoScan y determinación de 5-HIA urinario. En todos los casos se realizaron hemicolectomías derechas; en 2 pacientes las resecciones fueron paliativas para resolver los síntomas producidos por el tumor primario. En tres de los 4 pacientes, el tumor tenía un diámetro superior a los 2 centímetros.

### Tumores de apéndice

Los 7 casos de tumores neuroendocrinos apendiculares fueron incidentalomas por hallazgo intraoperatorio o de la anatomía patológica. Cinco de las lesiones eran menores de 1 cm y se ubicaron cerca del ápex apendicular. Uno de los casos medía 3 cm y presentaba un alto índice de proliferación; en otro de los casos, el tumor medía 2 cm y el margen de sección se encontraba en contacto con el tumor. En estos dos últimos casos, se reintervino al paciente y se completó el tratamiento con una hemicolectomía derecha.

**Tabla 9.1.** Descripción de la muestra de 105 pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Localización	n	Edad en años Mediana (rango)	Sexo masculino	Enfermedad localizada	Metástasis regional	Metástasis a distancia	Funcionantes
Colon	4	69 (45-74)	3	1	1	2	1
Apéndice	7	35 (14-40)	3	5	2	0	0
Recto	8	65 (42-70)	4	6	2	0	0
Yeyuno-íleon	1 1	55 (30- 71)	5	3	5	3	1
Páncreas	6 8	52 (14-76)	28	¿60?	¿3?	¿5?	55

### Tumores de recto

Los 8 tumores de recto presentaron proctorragia y en 7 casos se detectó el tumor mediante una videocolonoscopia. Todos los pacientes fueron estudiados con tacto rectal, ecografía transrectal, VCC, TC y RM (resonancia magnética). En los 6 casos con enfermedad localizada, los tumores fueron menores de 1 cm y los 2 restantes de 2 y 3 cm. Se realizaron 6 resecciones locales (endoscópicas o quirúrgicas) y dos resecciones anteriores.

### Tumores de yeyuno-íleon

En 8 de los casos, el síntoma de presentación fue el dolor abdominal; 2 casos se presentaron con oclusión intestinal y uno con síndrome carcinoide acompañado por diarrea y *flushing*. Los estudios por imágenes utilizados en los pacientes fueron la tomografía computarizada, la resonancia magnética y el OctreoScan.

Se realizaron hemicolectomías derechas para los 9 casos con tumores ubicados cercanos a la válvula ileocecal y resecciones segmentarias para los 2 casos con tumores alejados de la misma válvula. En 2 casos, los tumores de yeyuno-íleon fueron multifocales y necesitaron una resección ampliada para lograr una extirpación completa.

En 5 casos, la enfermedad se documentó avanzada localmente con compromiso de mesenterio y peritoneo. Las metástasis mesentéricas presentaban marcada reacción desmoplásica que, en 2 casos, llegó a retraer el meso generando los cuadros de oclusión intestinal.

En los 3 casos con metástasis a distancia, localizadas en el hígado, los tumores primarios tenían diámetro mayor de 2 cm en 2 casos y menor de 1 cm en el tercero. Se detectó aumento de 5-hidroxitriptamina

urinaria en 2 de los pacientes, uno de los cuales fue el que presentó síndrome carcinoide.

### Tumores de páncreas

Se identificaron 68 pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos. Se clasificaron 13 como no funcionantes y, entre los funcionantes, 3 eran glucagonomas y 52 insulinomas. En 2 pacientes fue posible realizar el estudio molecular y se encontró una mutación germinal en el gen NEM 1 (exón 9, F 447 S), compatible con una neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1).

El diagnóstico de localización de los tumores se estableció mediante estudios por imágenes no invasivos (ecografía, TC y RM) o invasivos (ecoendoscopia y arteriografía), según la disponibilidad y los resultados obtenidos en la evaluación inicial. En todos los pacientes se realizaron al menos 2 procedimientos diagnósticos. Los métodos de localización prequirúrgicos permitieron la identificación del tumor en 54 pacientes (79,4%). Los procedimientos de localización efectuados están representados en la tabla 9.2.

Solo 3 pacientes no fueron intervenidos quirúrgicamente; se trataba de casos con enfermedad avanzada (1 caso por negativa del paciente, 1 caso por enfermedad avanzada y 1 caso por alto riesgo operatorio ASA IV).

En los 65 pacientes operados (28 translaparoscopias), el tamaño tumoral fue de  $2,02 \pm 1,73$  cm (rango = 0,4 a 10,0), se realizó localización intraoperatoria mediante ecografía intraoperatoria y, en los 39 casos operados de forma abierta, mediante palpación bimanual del páncreas. En la tabla 9.3 se describen los métodos intraoperatorios utilizados y la eficacia para localizar las lesiones.

En 59 pacientes se identificó un tumor único y en 6 casos los tumores fueron múltiples. La localización

de los tumores dentro de la glándula pancreática se distribuyó de la siguiente forma: 33 cuerpo (50,8%), 20 cabeza-cuello (30,8%) y 18 cola (27,7%).

En todos los pacientes operados, el diagnóstico de tumor neuroendocrino fue realizado durante la cirugía con biopsia por congelación intraoperatoria. Luego de la cirugía, el diagnóstico se confirmó con el examen histológico en diferido y con técnicas de inmunohistoquímica.

Los 39 pacientes operados de forma abierta corresponden a 22 casos que se abordaron directamente por esa vía y a 17 casos de conversiones de cirugía laparoscópica. Las causas de conversión fueron: hemorragia, dificultades técnicas relacionadas con características anatómicas del paciente, dificultades técnicas con el equipo/instrumental laparoscópico e imposibilidad de localizar el tumor.

Los procedimientos quirúrgicos efectuados fueron: 18 enucleaciones abiertas/convertidas, 10 enucleaciones laparoscópicas, 18 pancreatectomías distales laparoscópicas (11 con conservación de bazo y vasos esplénicos), 17 pancreatectomías abiertas/convertidas y 4 duodenopancreatectomías cefálicas. En 6 pacientes con tumores múltiples se combinaron resecciones pancreáticas con enucleaciones tumorales. Un paciente fue operado con un procedimiento híbrido (manoasistido).

El tiempo operatorio promedio fue de 219 minutos (rango = 70-490). Las pérdidas hemáticas fueron de 190 mL (rango = 100-1550 mL). Cuatro pacientes fueron transfundidos en el intraoperatorio y 9 en el posoperatorio. El tiempo de internación promedio fue de 9,5 días (rango = 3-51).

**Tabla 9.2.** Métodos de diagnóstico en 68 pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos

Método de diagnóstico	Número de estudios	Positivos	%
Ecografía	68	25	36,8%
Tomografía	62	39	62,9%
Resonancia	34	20	58,8%
Ecoendoscopia	26	18	69,2%
Arteriografía	18	6	33,3%

**Tabla 9.3.** Métodos de localización intraoperatoria en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos

Método	Número	Positivo	%
Ecografía translaparoscópica	28	22	78,6
Ecografía convencional	37	32	86,5
Palpación bimanual	39	31	79,5

En 31 pacientes (47,7%) se presentaron complicaciones posoperatorias. Las más frecuentes fueron: 16 fístulas pancreáticas, 6 abscesos intraabdominales, 4 hemorragias, 3 infecciones del sitio quirúrgico, 2 derrames pleurales, 1 infarto agudo de miocardio, 1 eventración, 1 neumonía y 1 fístula biliar. Las fístulas pancreáticas, según la clasificación del ISGPF (*International Study Group on Pancreatic Fistula*), fueron: 4 grado A, 8 grado B y 4 grado C. Se reoperaron 3 pacientes por complicaciones posoperatorias. Un paciente falleció en el posoperatorio inmediato por hemorragia (día 4 del posoperatorio) y otro falleció en el posoperatorio alejado por sepsis secundaria a colecciones abdominales debidas a fístula pancreática (día 31 del posoperatorio).

#### **Serie de pacientes con hiperinsulinismo endógeno**

Se detectaron 54 casos en los que se realizó cirugía pancreática por diagnóstico presuntivo de insulinooma (52 fueron tumores neuroendocrinos y 2 fueron síndromes de hipoglucemia pancreatogena no insulinooma).

El diagnóstico fue sugerido por la presencia de signos clínicos o síntomas adrenérgicos y/o de neuroglucopenia que cedían tras la ingesta. La mediana del tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 3 años (rango: 23 días-13 años). Los síntomas se presentan en la tabla 9.4.

**Tabla 9.4.** Descripción de síntomas en 54 pacientes con hiperinsulinismo endógeno de origen pancreático

Síntomas*	Pacientes con hiperinsulinismo endógeno (n = 54)	
	N	%
<b>Neuroglucopenia</b>	44	81,5
Pérdida de conciencia	44	81,5
Confusión	21	38,9
Debilidad	20	37
Convulsiones	15	27,8
Alteraciones de comportamiento	9	16,7
Alteraciones del habla	5	9,3
Visión borrosa	4	7,4
Cefalea	4	7,4
<b>Adrenérgicos</b>	16	29,6
Temblor	16	29,6
Sudoración	14	25,9
Palpitaciones	11	20,4
<b>Otros</b>		
Aumento de peso (10 a 80 kg)	18	33,3

\*Cada paciente podía tener más de un síntoma.

Nueve pacientes tuvieron un primer diagnóstico erróneo de epilepsia, y en 2 casos los episodios de hipoglucemia fueron interpretados como accidentes cerebrovasculares transitorios. En 3 pacientes, el inicio de los síntomas estuvo relacionado con el embarazo o puerperio inmediato.

El diagnóstico bioquímico se realizó mediante la detección de hipoglucemia (glucemia < 45 mg/dL) en presencia de niveles elevados de insulina (> 6 µU/mL por RIA o > 3 µU/mL por quimioluminiscencia) acompañados de péptido C elevado (> 0,2 nmol/L) en la misma muestra de sangre venosa. Los 48 pacientes que no presentaban hipoglucemia con ayuno de 8 horas fueron hospitalizados para realizar la prueba de ayuno de 72 horas. En todos estos casos, se obtuvieron muestras de sangre capilar para determinar glucemia con tiras reactivas (reflectómetro) a intervalos regulares; ante la aparición de signos o síntomas sugestivos de hipoglucemia se obtuvieron muestras de sangre venosa para medición de insulina, glucemia y péptido C a fin de confirmar el diagnóstico. La mediana de tiempo para la cual la prueba de ayuno fue diagnóstico fue de 9 horas (rango: 1-17 horas). En la tabla 9.5 se muestran los resultados de laboratorio de pacientes con hiperinsulinismo endógeno.

La localización preoperatoria se realizó con estudios por imágenes no invasivos o invasivos. Entre los métodos diagnósticos invasivos, la arteriografía selectiva con calcio fue útil para localizar las lesiones en el 95% de los casos en los que se utilizó (19 de 20 estudios fueron positivos). Se realizó de rutina ecografía hepática en busca de secundarismo hepático. Los tumores que presentaron invasión a tejidos vecinos o embolias vasculares en la pieza quirúrgica y/o metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, o en el seguimiento posterior, fueron catalogados como malignos.

Se clasificaron como insulinomas benignos 47 casos, mientras que 5 pacientes presentaron insulinomas malignos. Tres pacientes tuvieron un glucagonoma asociado al insulinoma (en 2 casos malignos). Los dos pacientes con síndrome de hipoglucemia pancreatogena no insulinoma no tenían tumor macroscópico en la pieza quirúrgica y el diagnóstico

fue histopatológico. Uno de los pacientes presentó arteriografía selectiva con calcio positiva que localizaba la secreción en la cabeza de páncreas. Se realizó pancreatectomía parcial con preservación de la cola del órgano. Al mes, el paciente volvió a presentar síntomas de hipoglucemia y requirió reoperación para realizar la extirpación completa del órgano.

Dos pacientes fallecieron antes de los 3 meses de la cirugía por complicaciones posoperatorias y 10 pacientes no volvieron a la consulta luego del alta hospitalaria. De los 5 pacientes con insulinomas malignos, uno falleció en el posquirúrgico inmediato por sepsis, dos permanecían asintomáticos luego de 59 meses de seguimiento, mientras que los otros dos no volvieron a la consulta. El seguimiento posoperatorio en 38 pacientes con insulinomas benignos fue de 63,7 meses (rango = 4-198); no se observaron recidiva ni persistencia de la enfermedad en ninguno de los casos operados.

### Comentarios y recomendaciones

La baja frecuencia, la sintomatología inespecífica, la necesidad de estudios específicos de diagnóstico y de tratamiento personalizado a cada caso generan un desafío para lograr un manejo apropiado de pacientes con tumores neuroendocrinos.

La localización más frecuente fue el páncreas, especialmente por insulinomas. Los estudios de diagnóstico por imágenes fueron diferentes según la disponibilidad. Cuando la localización preoperatoria con métodos diagnósticos era menos eficaz, los tumores fueron localizados durante la misma intervención quirúrgica por palpación bimanual y eco intraoperatoria en un tercio de los pacientes. En los últimos 10 años, esa realidad fue cambiando gracias a la accesibilidad de estudios de mejor calidad, como la tomografía *multislice* de alta resolución, la resonancia magnética, la ecoendoscopia y la arteriografía digital selectiva, lo que permite hoy en día llegar al diagnóstico de localización preoperatoria en la mayoría de los casos.

La localización más frecuente de los tumores del tubo digestivo fue yeyuno-íleon. El principal síntoma de presentación fue el dolor abdominal, que puede explicarse por el efecto de masa del tumor primario o de sus adenopatías. El único tumor funcional con síndrome carcinoide presentaba metástasis hepáticas. Una característica que hemos observado en las metástasis mesentéricas de los carcinoides de delgado es la marcada reacción desmoplásica. Esta llega a retraer el meso en múltiples ocasiones generando cuadros de oclusión intestinal. Otro hecho para resaltar fueron los 2 casos con tumores multifocales. Si bien el tamaño tumoral está en relación directa con la incidencia de las metástasis, hemos observado secundarismos en lesiones ileales subcentrímetricas. Los sitios más frecuentes de metástasis fueron el

**Tabla 9.5.** Diagnóstico bioquímico en 54 pacientes con hiperinsulinismo endógeno de origen pancreático

Análisis	Número	Valor Hallado (promedio)	Rango
Glucemia	54*	32,4 mg/dL	(15-44)
Insulinemia (RIA)	21	39,6 µU/mL	(10,7-131)
Insulinemia (QML)	46	25,8 µU/mL	(4,5-68,7)
Péptido C	28	1,17 nmol/L	(0,27 ± 6,5)

\*La hipoglucemia se detectó con ayuno de 8 horas en 6 casos y en 48 pacientes entre 1-17 horas de ayuno prolongado.

hígado, el mesenterio y el peritoneo. Aunque existe controversia en la indicación de cirugía del tumor primario para quienes presentan metástasis, los pacientes fueron intervenidos a fin de mejorar ciertos síntomas como dolor, sangrado u obstrucción intermitente. Además, algunos estudios sugieren que la resección del primario podría mejorar la supervivencia.

Los tumores de colon presentaban mayor tamaño al momento de la cirugía. Es posible que la amplia luz del colon derecho permita que los tumores adquieran tamaño significativo antes de producir síntomas. En los tumores de recto, el síntoma más frecuente fue la proctorragia. A pesar de que en la literatura se describe el dolor como síntoma de presentación, no lo hemos observado en nuestros pacientes. Si bien la incidencia de metástasis de tumores de recto se relaciona con el tamaño tumoral, no encontramos metástasis en los dos tumores de 2 a 3 cm que operamos. No indicamos de rutina el mapeo con OctreoScan en tumores pequeños porque la mayoría no presentan metástasis y las pruebas para marcadores específicos (5-HT) no se realizaron debido a que la mayoría de los tumores de recto son no funcionantes. Como es habitual, los tumores de

apéndice fueron incidentalomas y el promedio de edad fue menor.

Resulta interesante comentar la variedad de estudios diagnósticos utilizados, en forma aislada o complementaria, para los tumores neuroendocrinos que incluyeron imágenes endoscópicas, morfológicas (tomografía, resonancia, ecografía), medicina nuclear y diagnósticos biológicos (marcadores, histología, genética), lo que ejemplifica la complejidad del abordaje de esta patología.

Los tumores neuroendocrinos se caracterizan por su baja frecuencia, variada actividad secretora, diferentes comportamientos clínicos, desigual pronóstico, dificultades diagnósticas y un abanico enorme de opciones terapéuticas. Es recomendable que un equipo multidisciplinario especializado formado por cirujanos, oncólogos, endocrinólogos, radiólogos y patólogos intervenga en el cuidado de estos pacientes estudiando caso por caso y valorando las pautas por seguir con cada uno.

A manera de síntesis final se presenta un algoritmo general de diagnóstico y tratamiento para tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en la figura 9.1<sup>90</sup>.

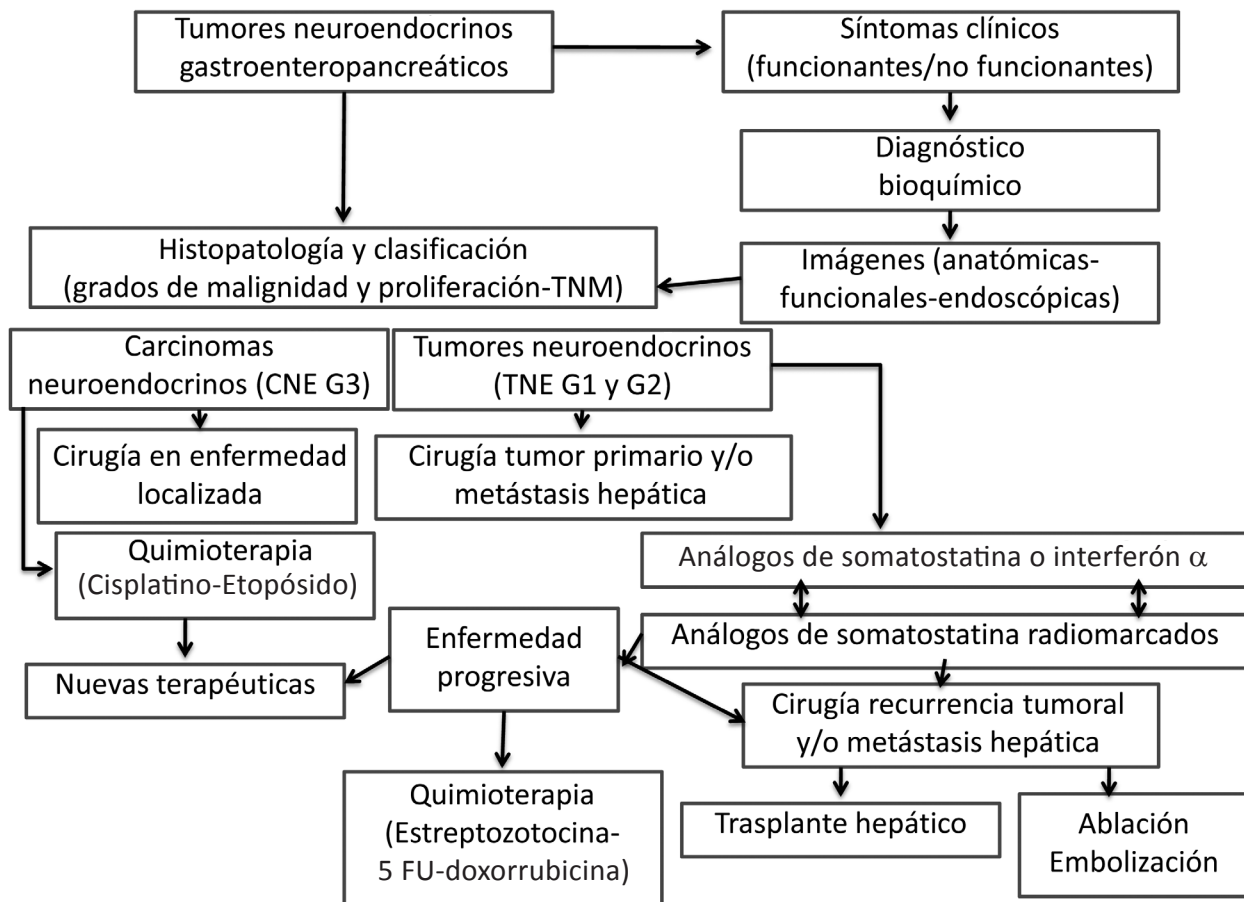


Figura 9.1. Algoritmo de evaluación diagnóstica y tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

## Referencias bibliográficas

1. AAPEC y AARPC. Incidencia de cáncer en la Argentina entre 2003 y 2007. 2011 [cited 2015 22 de marzo]; Available from: <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/investigacion-y-epidemiologia/vigilancia-epidemiologica/488-publicaciones-epidemiologia>.
2. Ahlman H, et al. Poorly-differentiated endocrine carcinomas of midgut and hindgut origin. *Neuroendocrinology*. 2008; 87(1):40-6.
3. Akerstrom G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: pre- and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):203-8.
4. Altuna I. Tumores carcinoides del tubo digestivo. *Rev Argent Cirug*. 1986;50:134-5.
5. Anthony LB, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (nets): well-differentiated nets of the distal colon and rectum. *Pancreas*. 2010;39(6):767-74.
6. Appetecchia M, Baldelli R. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, current aspects and new perspectives. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010;29:19.
7. Araujo PB, et al. Evaluation of the WHO 2010 grading and AJCC/UICC staging systems in prognostic behavior of intestinal neuroendocrine tumors. *PLoS One*. 2013;8(4):e61538.
8. Arnold R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):227-33.
9. Atema JJ, et al. Surgical treatment of gastrinomas: a single-centre experience. *HPB (Oxford)*. 2012;14(12):833-8.
10. Bacchetti S, et al. Curative versus palliative surgical resection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis of observational studies. *Gland Surg*. 2014;3(4):243-51.
11. Barredo C, et al. Tumor neuroendócrino de intestino. *Rev Argent Cirug*. 1992;63:128-34.
12. Basu B, Sirohi B, Corrie P. Systemic therapy for neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic origin. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(1):R75-90.
13. Baudin E, et al. Intervention in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(6):855-65.
14. Bergsma H, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(6):867-81.
15. Bodei L, et al. The Status of Neuroendocrine Tumor Imaging: From Darkness to Light? *Neuroendocrinology*. 2014.
16. Bolanowski M, et al. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2013;64(6):480-93.
17. Boudreaux JP, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas*. 2010;39(6):753-66.
18. Briest F, Grabowski P. PI3K-AKT-mTOR-signaling and beyond: the complex network in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Theranostics*. 2014; 4(4):336-65.
19. Cakir M, Dworakowska D, Grossman A. Somatostatin receptor biology in neuroendocrine and pituitary tumours: part 1--molecular pathways. *J Cell Mol Med*. 2010;14(11):2570-84.
20. Capdevila J, Taberner J. A shining light in the darkness for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Discov*. 2011; 1(3):213-21.
21. Capelli P, Fassan M, Scarpa A. Pathology - grading and staging of GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(6):705-17.
22. Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012; 95(2):88-97.
23. Capurso G, et al. Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumour only in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review. *Neuroendocrinology*. 2011; 93(4):223-9.
24. Casalnuovo C, et al. Cirugía de los insulinomas pancreáticos. *Rev Argent Cirug*. 1986;50: 129-32.
25. Castellano D, et al. Everolimus plus octreotide long-acting re-peatable in patients with colorectal neuroendocrine tumors: a subgroup analysis of the phase III RADIANT-2 study. *Oncologist*. 2013; 18(1):46-53.
26. Chan G, et al. Liver transplantation for symptomatic liver metastases of neuroendocrine tumours. *Curr Oncol*. 2012; 19(4):217-21.
27. ChoCS, et al. Histologic grade is correlated with outcome after resection of hepatic neuroendocrine neoplasms. *Cancer*. 2008;113(1):126-34.
28. ChoMY, et al. Current Trends of the Incidence and Pathological Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: Multicenter Study. *Cancer Res Treat*. 2012;44(3):157-65.
29. ChoMY, et al. Proposal for a standardized pathology report of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: prognostic significance of pathological parameters. *Korean J Pathol*. 2013;47(3):227-37.
30. Cigrovski Berkovic M, et al., New insights into the role of chronic inflammation and cytokines in the etiopathogenesis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2014; 99(2):75-84.
31. Costa FP, Gumz B, Pasche B. Selecting patients for cytotoxic therapies in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(6):843-54.
32. Crippa S, et al. Incidental diagnosis as prognostic factor in different tumor stages of nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Surgery*. 2014; 155(1):145-53.
33. Crippa S, et al. Surgical management of insulinomas: short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections. *Arch Surg*. 2012; 147(3):261-6.
34. de Herder WW, van der Lely AJ, Lamberts SW. Somatostatin analogue treatment of neuroendocrine tumours. *Postgrad Med J*. 1996;72(849):403-8.
35. Decoud J y cols. Tumores insulares no funcionantes de la cabeza del páncreas. *Rev Argent Cirug*. 1986;50:132-4.
36. Delle Fave G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012; 95(2):74-87.
37. Dolcetta-Capuzzo A, et al. Gastroenteric neuroendocrine neoplasms classification: comparison of prognostic models. *Cancer*. 2013;119(1):36-44.
38. Drozdov I, et al. Autoregulatory effects of serotonin on proliferation and signaling pathways in lung and small intestine neuroendocrine tumor cell lines. *Cancer*. 2009;115(21): 4934-45.
39. Drozdov I, et al. Predicting neuroendocrine tumor (carcinoid) neoplasia using gene expression profiling and supervised machine learning. *Cancer*. 2009;115(8):1638-50.
40. Dumitrascu T, et al. Neuroendocrine tumours of the ampulla of Vater: clinico-pathological features, surgical approach and assessment of prognosis. *Langenbecks Arch Surg*. 2012;397(6):933-43.
41. Duque M, et al. Biomarkers in neuroendocrine tumors. *Jop*. 2013; 14(4):372-6.
42. Dworakowska D, Grossman AB. Are neuroendocrine tumours a feature of tuberous sclerosis? A systematic review. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(1):45-58.
43. Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2009; 90(2):214-9.
44. Eriksson B, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors-well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2008;87(1):8-19.
45. Estrozi B, Bacchi CE. Neuroendocrine tumors involving the gastroenteropancreatic tract: a clinicopathological evaluation of 773 cases. *Clinics (São Paulo)*. 2011;66(10):1671-5.
46. Falconi M, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology*. 2012. 95(2): p. 120-34.
47. Falconi M, et al. Surgical strategy in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Jop*. 2006;7(1):150-6.
48. Falconi M, et al. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2006;84(3):196-211.

49. Ferner RE, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007;44(2):81-8.
50. Ferraina P, et al. Somatostatinoma: forma rara de presentación de un tumor de páncreas infrecuente. *Rev Argent Cirug.* 1999; 77:1-3.
51. Fontana JJ y cols. Tumores carcinoides del yeyuno íleon. *Rev Argent Cirug.* 1986;50:118-9.
52. Fraenkel M, et al. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26(6):691-703.
53. Frilling A, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocr Relat Cancer.* 2012;19(5):R163-85.
54. Frilling A, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014; 15(1):e8-21.
55. Galindo F, Iorio A, González A. Carcinoma gástrico y síndrome de Zollinger Ellison. *Rev Argent Cirug.* 1986;50:119.
56. Garcia-Carbonero R, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol.* 2010;21(9):1794-803.
57. Gatto F, Hofland LJ. The role of somatostatin and dopamine D2 receptors in endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(6):R233-51.
58. Giandomenico V, et al. Improving the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: utilizing new advances in biomarker and molecular imaging science. *Neuroendocrinology.* 2013; 98(1):16-30.
59. Gouffon M, et al. Diagnosis and workup of 522 consecutive patients with neuroendocrine neoplasms in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13924.
60. Graziani R, et al. Spectrum of magnetic resonance imaging findings in pancreatic and other abdominal manifestations of Von Hippel-Lindau disease in a series of 23 patients: a pictorial review. *Jop.* 2014;15(1):1-18.
61. Gualco G, Ardújar R, Ardao G. Carcinoma de intestino delgado, una causa rara de infarto intestinal mesentérico. *Rev Argent Cirug.* 1997;73:125-8.
62. Gupta S, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer.* 2005;104(8):1590-602.
63. Gut P, et al. Contemporary methods of therapy and follow-up of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract and the pancreas. *Contemp Oncol (Pozn).* 2012;16(5):371-5.
64. Harring TR, et al. Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a comprehensive review. *Int J Hepatol.* 2011;2011:154541.
65. Hauso O, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer.* 2008; 113(10):2655-64.
66. Hermans MA, et al. Two patients with a neuroendocrine tumour of the small intestine and paraneoplastic myasthenia gravis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2014;2014: 140013.
67. Ito T, Cadiot G, Jensen RT. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult. *World J Gastroenterol.* 2012;18(39):5495-503.
68. Ito T, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol.* 2014.
69. Ito T, et al. Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14(3):307-21.
70. Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumours: a subgroup analysis evaluating Japanese patients in the RADIANT-3 trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42(10): 903-11.
71. Ito T, et al. Phase II study of sunitinib in Japanese patients with unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor. *Invest New Drugs.* 2013;31(5):1265-74.
72. Janson RT, et al. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncol.* 2010;49(6):740-56.
73. Jensen RT, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):98-119.
74. Jensen RT, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology.* 2006; 84(3): 173-82.
75. Jensen RT, et al. Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas). *Neuroendocrinology.* 2006;84(3):165-72.
76. Kanakis G, Kaltsas G. Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(6):791-802.
77. Kennedy A, et al. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford).* 2015;17(1):29-37.
78. Kennedy A, et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(1):13-23.
79. Khan MS, Caplin ME. Therapeutic management of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18 (Suppl 1):S53-74.
80. Kianmanesh R, et al. ENETS consensus guidelines for the management of peritoneal carcinomatosis from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2010;91(4):333-40.
81. Klimstra DS, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas.* 2010;39(6):707-12.
82. Kloppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18 (Suppl 1):S1-16.
83. Kloppel G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):162-6.
84. Kloppel G, et al. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch.* 2010; 456(6):595-7.
85. Knigge U, Hansen CP. Surgery for GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(6):819-31.
86. Kocha W, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of well-differentiated gastroenterohepatic neuroendocrine tumours: a revised statement from a Canadian National Expert Group. *Curr Oncol.* 2010;17(3):49-64.
87. Komori Y, et al. Mammalian target of rapamycin signaling activation patterns in pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21(4):288-95.
88. Korse CM, Muller M, Taal BG. Discontinuation of proton pump inhibitors during assessment of chromogranin A levels in patients with neuroendocrine tumours. *Br J Cancer.* 2011;105(8):1173-5.
89. Korse CM, et al. Chromogranin-A and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an excellent pair of biomarkers for diagnostics in patients with neuroendocrine tumor. *J Clin Oncol.* 2009; 27(26):4293-9.
90. Kos-Kudla B, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2013; 64(6):418-43.
91. Kos-Kudla B, et al. ENETS consensus guidelines for the management of bone and lung metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2010;91(4):341-50.
92. Kulke MH, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas.* 2010;39(6):735-52.
93. Kwekkeboom DJ, et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2010; 17(1):R53-73.
94. Kwekkeboom DJ, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):220-6.
95. Kwekkeboom DJ, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (111) In-pentetreotide. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):184-9.
96. Liu TC, et al. Comparison of WHO Classifications (2004, 2010),

- the Hochwald grading system, and AJCC and ENETS staging systems in predicting prognosis in locoregional well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(6):853-9.
97. Long SH, et al. Secretin-receptor and secretin-receptor-variant expression in gastrinomas: correlation with clinical and tumoral features and secretin and calcium provocative test results. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(11):4394-402.
  98. Maher ER, Neumann HP, Richard S.von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*.2011;19(6):617-23.
  99. Mandair D,Caplin ME.Colonic and rectal NET's. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(6):775-89.
  100. Maroun J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumours. Part 1: the gastrointestinal tract. A statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group. *Curr Oncol*. 2006; 13(2):67-76.
  101. Massironi S, et al. Gastrinoma and neurofibromatosis type 2: the first case report and review of the literature. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:110.
  102. Matsumoto T, et al. Multiple microcarcinoids in a patient with long standing ulcerative colitis. *J Clin Pathol*. 2003;56(12):963-5.
  103. Meij V, et al. Local treatment in unresectable hepatic metastases of carcinoid tumors: Experiences with hepatic artery embolization and radiofrequency ablation. *World J Surg Oncol*. 2005;3:75.
  104. Modlin IM, et al. A nomogram to assess small-intestinal neuroendocrine tumor ('carcinoid') survival. *Neuroendocrinology*. 2010;92(3):143-57.
  105. Modlin IM, et al. Neuroendocrine Tumor Biomarkers: Current Status and Perspectives. *Neuroendocrinology*. 2014.
  106. Modlin IM, et al. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(2):169-88.
  107. Moirano J, et al.Tumores e hiperplasiashipoglucemiantes del páncreas. *Rev Argent Cirug*. 1986;50:122-4.
  108. Morin E, et al. Hormone profiling, WHO 2010 grading, and AJCC/UICC staging in pancreatic neuroendocrine tumor behavior. *Cancer Med*. 2013;2(5):701-11.
  109. Nguyen NT, et al. Neuroendocrine Liver Metastases and Orthotopic Liver Transplantation: The US Experience. *Int J Hepatol*. 2011;2011:742890.
  110. Niederle MB, 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(4):909-18.
  111. Nilsson O, et al.Poorly differentiated carcinomas of the foregut (gastric, duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology*. 2006; 84(3):212-5.
  112. Norton JA., et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg*. 2006;244(3):410-9.
  113. Norton JA, et al. Value of surgery in patients with negative imaging and sporadic Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg*. 2012;256(3):509-17.
  114. Norton JA, et al. Pancreatic endocrine tumors with major vascular abutment, involvement, or encasement and indication for resection. *Arch Surg*. 2011;146(6):724-32.
  115. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18 (Suppl 1):S17-25.
  116. Oberg K. Biotherapies for GEP-NETS. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(6):833-41.
  117. Oberg K, et al. Molecular pathogenesis of neuroendocrine tumors: implications for current and future therapeutic approaches. *Clin Cancer Res*. 2013;19(11):2842-9.
  118. Oberg K, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biotherapy. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):209-13.
  119. ObergK.Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Oncol*. 2010;21 (Suppl 7):vii72-80.
  120. O'Connor JM, et al. Observational study of patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors in Argentina: Results from the large database of a multidisciplinary group clinical multicenter study. *Mol Clin Oncol*. 2014;2(5):673-684.
  121. Ojeburu JV, et al. Mechanism of acid hypersecretion post curative gastrinoma resection. *Dig Dis Sci*. 2011;56(1):139-54.
  122. Osefo N, Ito T, Jensen RT.Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11(6):433-41.
  123. O'Toole D, Delle Fave G, Jensen RT.Gastric and duodenal neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(6):719-35.
  124. O'Toole D, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):194-202.
  125. O'Toole D, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with rare metastases from digestive neuroendocrine tumors: rationale and working framework. Introduction. *Neuroendocrinology*. 2010;91(4):324-5.
  126. O'Toole D, et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2006; 84(3):189-95.
  127. Panzuto F, et al. Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2372-7.
  128. Pape UF, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):135-56.
  129. PartelliS, et al. Pattern and clinical predictors of lymph node involvement in nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors (NF-PanNETs). *JAMA Surg*. 2013;148(10):932-9.
  130. Partelli S, et al. GEP-NETS update: a review on surgery of gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):R153-62.
  131. Partelli S, et al. The Role of Combined Ga-DOTANOC and (18)FDG PET/CT in the Management of Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2014;100(4):293-9.
  132. Pastore R y cols. Tumor carcinoide de recto. *Rev Argent Cirug*. 2001;80(6):210-3.
  133. Pavel M, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):157-76.
  134. Pavel M, et al. ENETS consensus guidelines for the management of brain, cardiac and ovarian metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2010; 91(4):326-32.
  135. Plockinger U, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2008;87(1):20-30.
  136. Plockinger U, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: echocardiography. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):190-3.
  137. Ramage JK, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. 2012;61(1):6-32.
  138. Ramage JK, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut*. 2005;54 (Suppl 4):iv1-16.
  139. Ramage JK, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2008;87(1):31-9.
  140. Rindi G, et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(10): 64-77.
  141. Rindi G, et al. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006;449(4):395-401.
  142. Rindi G, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2007;451(4):757-62.
  143. Ryzewska G, et al. Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms including gastrinoma - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2013;64(6):444-58.
  144. Salazar R, et al. ENETS 2011 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: an update. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):71-3.
  145. Sarosiek J, Jensen RT, Maton P, Peura DA, Harlow D, Feng D, et al. Salivary and gastric epidermal growth factor in patients

- with Zollinger-Ellison syndrome. Its protective potential. *AM J Gastroenterol.* 2000;95:1158-65.
146. Sarotto L y cols. Tumores neuroendocrinoso funcionantes de páncreas. *Rev Argent Cirug.* 1999;76:185-192.
147. Scarpa A, et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol.* 2010;23(6):824-33.
148. Scherubl H, et al. Neuroendocrine tumors of the small bowels are on the rise: Early aspects and management. *World J Gastrointest Endosc.* 2010;2(10):325-34.
149. Sívori E. Tumores endocrinos del aparato digestivo. *Rev Argent Cirug.* 1985; N.º Extraordinario (Relatos):5-91.
150. Sívori E, Blanco D. Tumores neuroendocrinos del páncreas. *Cirugía Digestiva.* 2009; IV(489):1-9.
151. Srirajaskanthan R, et al. ENETS TNM Staging Predicts Prognosis in Small Bowel Neuroendocrine Tumours. *ISRN Oncol.* 2013; 2013:420795.
152. Starzynska T, et al. Colorectal neuroendocrine neoplasms - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumor<sup>™</sup>urs). *Endokrynol Pol.* 2013;64(6):494-504.
153. Steinmuller T, et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro) endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology.* 2008; 87(1):47-62.
154. Stevenson R, Libutti SK, Saif MW. Prognostic and predictive biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Jop.* 2013;14(2):155-7.
155. Stevenson R, Libutti SK, Saif MW. Novel agents in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Jop.* 2013;14(2):152-4.
156. Strosberg J. Neuroendocrine tumours of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(6):755-73.
157. Strosberg JR, et al. Prognostic validity of a novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2011;29(22): 3044-9.
158. Strosberg JR, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas.* 2010;39(6):799-800.
159. Sundin A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):167-83.
160. Teunissen JJ, et al. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18 (Suppl 1):S27-51.
161. Tsoucalas G, Karamanou M, Androutsos G. The eminent German pathologist Siegfried Oberndorfer (1876-1944) and his landmark work on carcinoid tumors. *Ann Gastroenterol.* 2011;24(2):98-100.
162. Tsutsumi K, et al. Analysis of risk factors for recurrence after curative resection of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors based on the new grading classification. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21(6):418-25.
163. Vinik AI, et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas.* 2010;39(6):713-34.
164. Wang YH, et al. Relationship between clinical characteristics and survival of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A single-institution analysis (1995-2012) in South China. *BMC Endocr Disord.* 2012;12:30.
165. Weinstock B, et al. Clinical and prognostic features of rectal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2013;98(3):180-7.
166. Yao JC, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26(18): 3063-72.
167. Yao JC, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol.* 2008; 26(8):1316-23.
168. Yao JC, et al. Clinical and in vitro studies of imatinib in advanced carcinoid tumors. *Clin Cancer Res.* 2007;13(1):234-40.
169. Zhang J, et al. Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis and decreased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer.* 2007;109(8):1478-86.
170. Zuetenhorst JM, et al. Daily cyclic changes in the urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid in patients with carcinoid tumors. *Clin Chem.* 2004;50(9):1634-9.
171. Zuetenhorst JM, Taal BG. Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. *Oncologist.* 2005;10(2):123-31.



